

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ложкина Наталья Геннадьевна

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ,
БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Куимов Андрей Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор
Воевода Михаил Иванович

Новосибирск – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ.....	13
1.1 Современное представление о патогенезе острого коронарного синдрома ...	13
1.2 Прогнозирование исходов острого коронарного синдрома.....	21
1.3 Эффективность различных технологий лечения пациентов с острым коронарным синдромом.....	26
1.4 Воспалительные маркеры и острый коронарный синдром.....	322
1.5 Молекулярно-генетические маркеры и их вклад в прогноз острого коронарного синдрома.....	37
2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Клинико-функциональная характеристика групп пациентов, включенных в исследование	41
2.2 Показатели активности воспалительного процесса и некроза миокарда.....	49
2.3 Молекулярно-генетические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом	50
2.4 Прогнозирование ближайших (госпитальных) и отдаленных исходов острого коронарного синдрома с использованием моделей риска GRACE и TIMI.....	51
2.5 Методы статистической обработки результатов	53
3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: СТРУКТУРА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	539
3.1 Структура острого коронарного синдрома, современные технологии лечения и исходы госпитального периода	59
3.2 Постгоспитальный период, факторы риска неблагоприятных постгоспитальных исходов.....	71
3.2.1 Клинико-демографические и функциональные факторы постгоспитального прогноза	72

3.2.2 Роль некоторых метаболических, воспалительных и маркеров некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в определении ближайшего и отдаленного прогноза.....	86
3.2.3 Маркеры некроза миокарда и прогноз в отдаленном периоде острого коронарного синдрома.....	101
4 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	107
5 МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПОСТРОЕНИЕ НЕЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ.....	117
5.1 Математическая модель прогнозирования наступления неблагоприятного годового исхода острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST	117
5.2 Проверка адекватности построенного уравнения регрессии.....	123
5.3 Математическая модель прогнозирования риска неблагоприятного годового исхода для пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST.....	134
5.4 Проверка адекватности построенного уравнения регрессии.....	138
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	174
ВЫВОДЫ	179
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	182
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	186
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	186
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	230
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Карта обследования больных.....	235
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Опросник двигательной активности до госпитализации.....	239
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Международный опросник по оценке физической активности (international physical activity questionnaire –ipaq).....	246

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Высокая распространенность и смертность от острого коронарного синдрома в мире и России обуславливают актуальность изучения данной проблемы [91; 324]. После установления диагноза острого коронарного синдрома необходимо оценить тяжесть состояния (прогноз) больного. Определение риска неблагоприятных исходов ОКС необходимо для выбора тактики лечения (медикаментозное, инвазивное или их сочетание), сроков пребывания больного в стационаре, разработки индивидуальных программ реабилитации и вторичной профилактики [82]. Предложено несколько индексов для прогнозирования течения ОКС с подъемом и без подъема ST. Американская коллегия кардиологов рекомендует индекс TIMI, учитывающий демографические показатели, наличие факторов риска коронарной болезни сердца, время от начала ОКС, показатели гемодинамики, тяжесть острой сердечной недостаточности, вес пациента [173]. Согласно этим критериям подсчитывается сумма баллов, а затем оценивается риск неблагоприятных исходов ОКС на ближайшие 30 суток по графику. Другая общепринятая шкала – GRACE – учитывает метаболический показатель креатинин и позволяет оценить риск неблагоприятных исходов ОКС на ближайшие 6 месяцев [310]. Российские исследователи показали несоответствие результатов рискметрии по шкалам TIMI и GRACE и реальной клинической практики [49; 57; 72; 182]. Данный факт может быть связан с тем, что шкалы TIMI и GRACE разработаны на основе европейской и американской популяции [7; 50; 89]. Кроме того, в качестве неблагоприятных исходов шкалы прогнозируют только летальный исход и не сопровождающийся смертью случай инфаркта миокарда, но не учитывают другие сердечно-сосудистые осложнения – инсульт, нестабильную стенокардию и случаи внеплановой коронарной реваскуляризации [40; 41; 81].

Прогностические шкалы в основном ориентированы на ближайший прогноз, максимум на полгода (GRACE). Между тем риск осложнений

сохраняется высоким в течение года после острого коронарного события [354]. В связи с этим необходимо разработать универсальную шкалу риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома с использованием генетических, демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей, измеренных у российских пациентов.

Гипотеза исследования

Многофакторная регрессионная модель прогноза отдаленных исходов острого коронарного синдрома, включающая клинические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры, в которой учитывается неравнозначность влияния различных факторов, будет способствовать оптимизации вторичной профилактики и реабилитации.

Цель исследования

Создать систему прогнозирования отдаленных исходов у больных с острым коронарным синдромом путем комплексного анализа клинических, функциональных, метаболических, воспалительных и генетических факторов риска.

Задачи исследования

1. Изучить современную структуру острого коронарного синдрома и сравнить течение, тактику лечения и госпитальные исходы с дореперфузионным периодом данной патологии.
2. Определить влияние клинических, биохимических, функциональных параметров на отдаленный прогноз у больных, перенесших острые коронарные события.
3. Оценить роль маркеров субклинического воспаления атеросклероза – высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП); интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета); фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) в развитии неблагоприятных отдаленных исходов.

4. Определить информативность маркеров некроза миокарда – тропонинов I, T, MB КК и белка, связывающего жирные кислоты (кардио БСЖК) в диагностике различных форм острого коронарного синдрома и развитии летального исхода, нефатального инфаркта миокарда или инсульта, или нестабильной стенокардии, или внеплановой коронарной реваскуляризации в отдаленном периоде острого коронарного синдрома.

5. Определить роль различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр.6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3 в долгосрочном прогнозе острого коронарного синдрома.

6. Разработать две различные математические модели многофакторного прогнозирования наступления неблагоприятного годового исхода острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST.

7. Оценить применимость моделей для прогнозирования исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST на независимых выборках.

Научная новизна

Впервые проведено изучение различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр.6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3 в рамках проспективного исследования случаев острого коронарного синдрома.

Впервые выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом.

Впервые выявлена ассоциация с многососудистым поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом как в общей группе, так и при разделении по полу для генетических маркеров rs10757278 и rs1333049, для

rs499818 – только в общей группе. Ассоциация rs2549513 со степенью поражения коронарных артерий показана только у мужчин.

Впервые обнаружены самые высокие значения фракции выброса левого желудочка в группе носителей генотипа CC rs4804611 (без разделения по полу) и у женщин-носительниц этого генотипа rs4804611. Для rs1333049 отмечена аналогичная корреляция у носителей генотипа GG. Для носителей двух других генотипов обоих ОНП характерна корреляция с более низкими значениями выброса левого желудочка, что можно расценивать как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности у больных острым коронарным синдромом.

В диссертационной работе впервые доказана роль генетических маркеров rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278 как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска через год после острого коронарного синдрома, которая может быть использована для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Разработаны две многофакторные модели для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении, включающие выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации. Эффективность предлагаемого подхода значительно превосходит таковую при использовании моделей риска GRACE.

Расширены представления о современной структуре острого коронарного синдрома и показано, что активное применение инвазивных реперфузионных стратегий лечения способствовало снижению госпитальной летальности при остром коронарном синдроме со стойким подъемом ST в два раза.

В диссертационном исследовании установлено, что отдаленные исходы при остром коронарном синдроме зависят от многих факторов: анамнестических,

клинических, биохимических и функциональных, большинство из которых определяется при поступлении больного в стационар.

Установлено, что уровень высокочувствительного С-реактивного протеина, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета), фактора некроза опухоли-альфа, определяемый в первые часы ОКС, является высокочувствительным признаком воспалительной реакции при остром коронарном синдроме.

Впервые показано, что высокочувствительный С-реактивный протеин имеет самый высокий коэффициент влияния на отдаленные исходы как острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST, так и без стойкого подъема сегмента ST по сравнению с другими факторами: анамнестическими, клиническими, биохимическими, функциональными, воспалительными и молекулярно-генетическими.

Доказано, что белок, связывающий жирные кислоты, является высокочувствительным маркером некроза миокарда, не уступающий тропонинам I, T и MB КК, что позволяет использовать его для рискметрии при решении вопроса о технологии лечения пациента на догоспитальном и госпитальном этапах; на отдаленные исходы маркеры некроза миокарда не оказывают значимого влияния.

Теоретическая значимость

Выявлены новые воспалительные и молекулярно-генетические маркеры неблагоприятного долгосрочного прогноза острого коронарного синдрома и разработана новая медицинская технология многофакторного прогнозирования отдаленных исходов постгоспитального периода, что позволит дифференцированно подойти к реабилитации и вторичной профилактике у пациентов после острого коронарного синдрома.

Практическая значимость

Разработаны и клинически апробированы две модели многофакторного прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой

смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении. Это позволяет повысить эффективность рискометрии отдаленного периода острого коронарного синдрома и оптимизировать реабилитацию и вторичную профилактику.

Доказанная в диссертационной работе впервые роль генетических маркеров rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278 как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска через год после острого коронарного синдрома может быть использована для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Методология исследования

В основу методологии диссертационного исследования были положены научные труды отечественных и зарубежных авторов по этиопатогенезу, основным факторам течения и прогнозирования исходов острого коронарного синдрома, влиянию современных инвазивных технологий лечения. Особое внимание уделено субклиническому воспалению при атеросклерозе, новым маркерам некроза миокарда и генетическим маркерам ишемической болезни сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Отдаленные исходы при остром коронарном синдроме зависят от анамнестических, клинических, биохимических и функциональных факторов, большинство из которых определяется при поступлении больного в стационар; степени их влияния на отдаленный прогноз неравнозначны.

2. Субклиническое воспаление при атеросклерозе оказывает наиболее выраженное влияние на сердечно-сосудистую смертность, развитие нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации в отдаленном периоде острого коронарного синдрома; наиболее чувствительным воспалительным маркером является

высококчувствительный С-реактивный протеин.

3. Генетическими маркерами неблагоприятного долгосрочного прогноза острого коронарного синдрома являются rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278.

4. Разработанные модели многофакторного прогнозирования постгоспитальных исходов в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении, включающие выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации, позволяют повысить достоверность предсказываемого события; полученный результат рискметрии будет способствовать более оптимальному наблюдению и вторичной профилактике у больных, перенесших ОКС.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международном конгрессе по коронарной болезни сердца (Венеция, 2011); на Международном конгрессе по атеросклерозу (Мадрид, 2014); на Международных конгрессах по высшему медицинскому образованию (Вена, 2011; Прага, 2013; Милан, 2014); на Международных конгрессах «Медицина на перекрестке наук» (Новосибирск, 2012); на Всероссийском съезде по кардиологии с международным участием (Красноярск, 2005); на ежегодной Всероссийской конференции по кардиореабилитации (Москва, 2010; Москва, 2011); на Всероссийской конференции молодых ученых (Москва, 2011); на Всероссийском съезде по проблемам кардиологии (Томск, 2012); на Всероссийском съезде терапевтов (Томск, 2015); на Всероссийской конференции молодых ученых (Новосибирск, 2010; 2011; 2012; 2013; 2014; 2015); на общегородских кардиологических конференциях (Новосибирск, 2010; 2011; 2012; 2013; 2014; 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии

«Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» (Новосибирск, 2015).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201175649.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты используются в работе Регионального сосудистого центра на базе Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска, на кафедре факультетской терапии Новосибирского государственного медицинского университета.

Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 11-04-01875а).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 1 монография и 31 печатная работа, из них 18 – в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, в том числе получены 1 патент на полезную модель и 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методы исследования и описаны полученные результаты; содержание диссертации включает в себя обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и три приложения. Список литературы содержит 92 отечественных и 266 зарубежных источников. В список иллюстративного материала входят 49 таблиц и 11 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал комплексных исследований по основным разделам

диссертационной работы, включая разработку дизайна исследования, собран, обработан и проанализирован лично автором.

Автор выражает благодарность сотрудникам Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск): д. м. н., профессору Рагино Ю. И., к. м. н. Куликову И. В., д. м. н. Максимову В. Н., д. м. н., профессору Воеводе М. И.; сотрудникам ГБУЗ МКБ № 1: заведующему отделением для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра Барбаричу В. Б., врачам отделения Поляковой А. М., Барановой Е. В., Казиной Н. П., Обердерфер Р. И.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

1.1 Современное представление о патогенезе острого коронарного синдрома

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности населения во всем мире [42]. Число смертей от коронарной болезни сердца (КБС) по данным ВОЗ от 2014 года составляет более половины от всех случаев сердечно-сосудистых заболеваний. По прогнозам экспертов, к 2020 году от ССЗ может умереть до 25 миллионов человек в мире [45].

Острый коронарный синдром (ОКС) является частным случаем коронарной болезни сердца в виде ее обострения. По определению ВНОК от 2007 года, «ОКС-термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и нестабильную стенокардию (НС)».

Термин был введен в клиническую практику, когда стало необходимым решать в короткие сроки, какую тактику ведения пациента лучше применить, в частности, тромболитическую терапию (ТЛТ) [42; 342]. В связи с этим появились термины: ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Элевация сегмента ST чаще имеет место быть в ситуации полной окклюзии одной из магистральных коронарных артерий (КА) и, как следствие, трансмуральной ишемии миокарда [309].

Другие изменения-депрессия сегмента ST, отрицательный зубец Т, высокий «ишемический» Т, сглаженный Т, псевдонормальный Т обычно наблюдаются при неполной окклюзии КА. При такой картине ЭКГ исходы бывают разные –

субэндокардиальная, трансмуральная, субэпикардиальная, интрамуральная ишемия [249]. Если ишемия носит длительный характер (условно считается более 20 минут), то могут появиться признаки некроза – повышение кардиоспецифических ферментов, таких как креатинфосфокиназа (КФК), тропонин I, T- и относительно нового маркера – сердечного белка, связывающего жирные кислоты (кардиоБСЖК) [12; 74; 84].

Окклюзия коронарной артерии вызвана тромбозом уязвимой атеросклеротической бляшки с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрышкой. Однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте (эрозии) эндотелия КА над АБ. В большинстве случаев окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза КА [30].

При ОКСбпST ангиографическая картина соответствует неокклюзирующему внутрикоронарному тромбозу, а кровоснабжение миокарда, расположенного дистальнее окклюзии, осуществляется за счет коллатералей. Исход данной ситуации – ИМбпST или нестабильная стенокардия (НС) зависит от длительности ишемии и определяется главным образом тромболизисом (в том числе спонтанным), устранением спазма, наличием коллатералей [212; 307].

При ОКСпST коронарная артерия окклюзируется хорошо фиксированным, прочным коронарным тромбом. Ишемия носит более сильный и продолжительный характер, поэтому масса некроза миокарда, несомненно, больше, чем при ОКСбпST. С этим патогенетическим механизмом связано возникновение фатальных нарушений ритма сердца, приводящих к внезапной коронарной смерти [174].

Роль спазма коронарных артерий в патогенезе ОКС на сегодняшний день хорошо доказана. Склонность к спазму может быть результатом дисфункции эндотелия в сегменте, расположенном вблизи атеросклеротической бляшки, или в нарушении реакции сосуда в месте самой атеросклеротической бляшки [242].

Вазоспазм при ОКС регулируется, в частности, тромбоксаном A_2 и простаглинном, являющимися конечными продуктами метаболизма

арахидоновой кислоты. Тромбоксан А₂ образуется в тромбоцитах и является мощным проагрегантом и вазоконстриктором. Простаглицин образуется в эндотелиальных клетках сосудов и является системным вазодилататором и антиагрегантом. Импульсом к образованию простаглицина может быть эндотелиальная дисфункция [180].

Патогенетические механизмы ОКС – тромбоз, вазоспазм, повреждение атеросклеротической бляшки и/или эндотелиальная дисфункция напрямую связаны с факторами риска ОКС. Вклад различных факторов риска (ФР) на характер течения КБС неодинаков у мужчин и женщин [38]..

Так, физическая нагрузка у мужчин чаще, чем у женщин может выступать триггером ОКС [337].

Эмоциональный стресс, напротив, у женщин чаще предшествует дестабилизации КБС [157].

Курение отмечается преимущественно у мужчин. С другой стороны, женщины, выкуривающие более 10 сигарет/день, увеличивают риск развития ССЗ в 6 раз в сравнении с некурящими мужчинами [38]. Среди гипотез, объясняющих этот феномен, обсуждается конкуренция никотина за рецепторы эстрогенов и нарушение их метаболизма [146].

Сахарный диабет более част у женщин, чем у мужчин. Он приводит к раннему развитию ОИМ и таким тяжелым его осложнениям как разрывы миокарда, формирование аневризмы левого желудочка, более частым рецидивам и повторным ОИМ, различным нарушениям ритма, острой левожелудочковой недостаточности [38]. При сахарном диабете чаще встречаются атипичные формы ОИМ: инспираторная, церебральная, а также безболевая [316]. По мнению Holdright D. R., сахарный диабет нивелирует преимущества, обусловленные принадлежностью к женскому полу: смертность среди женщин, страдающих сахарным диабетом, от трех до семи раз выше по сравнению с таковой у женщин с нормальными параметрами углеводного обмена.

У женщин имеют место дополнительные, «женские» факторы риска – менопауза, особенно ранняя и искусственная [316]. В менопаузе организм

женщины особенно уязвим в отношении прогрессирования атерогенеза, ожирения, АГ, нарушений липидного, углеводного обмена и коагуляционного гомеостаза. Основной причиной этих нарушений является эстрогеновая недостаточность в климактерическом периоде. Известно, что эстрогены увеличивают сердечный выброс, ХС ЛПВП, фибринолитический потенциал крови, тормозят образование тромбосана A_2 , ХС ЛПНП, снижают ОПСС, активность АПФ плазмы, окисление ЛПНП и уменьшают их поступление в стенку [23; 64; 273]. Показано также влияние эстрогенов на углеводный обмен. Эстрогены усиливают отложение гликогена в сердце, повышают толерантность к физической нагрузке и предотвращают истощение запасов гликогена в сердечной мышце [158]. Кроме того, эстрогены могут оказывать дополнительное протективное действие за счет собственной антиоксидантной активности [185]. Роль прогестинов более скромна. В частности, они уравнивают прессорные и дилатирующие эффекты в сосудах. Однако показано, что женские половые гормоны не влияют на уровень триглицеридов, которые считаются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний именно у женщин.

Некоторые авторы [108] считают, что даже при сохраненной менструальной функции, но наличии нарушений функционального состояния яичников, в организме женщины могут возникать неблагоприятные изменения, подобные таковым в менопаузе [132]. С функциональным состоянием яичников тесно коррелирует тяжесть течения ОИМ. В частности, такие пациенты чаще умирают в течение 1-го года после ОИМ [47].

В последние несколько лет участились случаи ранней менопаузы и овариэктомии [158]. В среднем через 7–10 лет после этих событий развивается ИБС, так как на этот срок хватает защитного эффекта эстрогенов. Так, [31] считают, что у женщин при наступлении климакса еще 5–7 лет сохраняется циклическая гормонопродукция яичников.

Закономерным является вопрос о гормонзаместительной терапии в постменопаузе. Большинство исследователей [165; 270] сошлись во мнении, что при отсутствии высокого риска рака груди и гениталий комбинированная терапия

эстрогенами и прогестинами снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Длительность такой терапии не должна превышать 10 лет при наличии обязательного контроля со стороны терапевта и гинеколога. Однако, если у женщины уже верифицирована ИБС, такая тактика не приемлема, так как она не способствует увеличению продолжительности жизни [187]. Так, в исследовании HERS, несмотря на уменьшение на 11 % уровня холестерина ЛПНП и увеличение на 10 % холестерина ЛПВП в группе активного лечения, достоверных различий в частоте достижения конечных точек (коронарная смерть и нефатальный инфаркт миокарда), отмечено не было. Зарубежными авторами даже проводились опыты по включению в терапию экспериментального ОИМ у крыс женских половых гормонов. Результаты оказались неутешительными: расширение зоны некроза с последующей гипотонией (как за счет снижения сократительности миокарда, так и за счет снижения периферического сосудистого сопротивления), фатальные нарушения ритма, асистолия и как следствие – рост летальности [152]. В более поздних работах также было показано отрицательное влияние гормонзаместительной терапии на «конечные точки» при ОИМ.

Артериальная гипертензия, как первичная, так и вторичная [87], в особенности длительно не корректируемая, приводит к быстрому «изнашиванию» сердца: за счет гипертрофии миокарда левого желудочка происходит резкое ухудшение кровоснабжения его стенок. Это способствует глубоким дистрофическим процессам в мышце сердца, нарушению функции расслабления и формированию преимущественно диастолической сердечной недостаточности [93]. На более поздних этапах развивается и систолическая дисфункция миокарда левого желудочка. В коронарных сосудах, как и во всех остальных, начинается и затем быстро прогрессирует атеросклероз [269]. Такие сосуды становятся низкоэластичными, устойчивыми к вазодилатирующим агентам [247]. Развитие дисфункции эндотелия усугубляет ситуацию [338].

Среди причин эндотелиальной дисфункции наибольшее значение имеют гемодинамические факторы (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление, деформация, связанная с пульсацией), дислиппротеинемия,

гиперцитокинемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, свободнорадикальное повреждение эндотелия, генетические дефекты и возрастные изменения [180; 262].

Артериальная гипертензия, как правило, сочетается с целым рядом метаболических нарушений, неблагоприятно влияющих на прогноз больных. К ним относится ожирение, дислипидемия, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе, СД. В совокупности это и составляет смертельный квартет Каплана.

В более поздних исследованиях [68] указывалось, что для постановки диагноза «метаболический синдром» не обязательно наличие всех 4-х компонентов. В соответствии с новым определением метаболического синдрома, у человека для постановки данного диагноза должно быть:

а) центральное ожирение (определяется как окружность талии 94 см у мужчин европеоидов и 80 см – у женщин европеоидов) (для представителей других рас групп следует использовать этнически специфичные величины);

б) плюс любые два из следующих 4-х факторов:

- повышенный уровень триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л);
- сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин);
- повышенное артериальное давление: (систолическое АД > 130 или диастолическое АД > 85 мм рт. ст.);
- повышенный уровень глюкозы в плазме натощак ($> 5,6$ ммоль/л).

Механизмы развития сосудистой патологии при метаболическом синдроме связаны с инсулинрезистентностью и гиперинсулинемией. По мнению некоторых авторов, связь между гиперинсулинемией и АГ настолько велика, что выявление высоких уровней инсулина является предиктором АГ [310].

Инсулинрезистентность тесно связана с эндотелиальной дисфункцией. Несмотря на вазопротективное действие инсулина посредством активации NO-синтазы и высвобождения NO, при инсулинрезистентности выявлены уменьшение инсулинопосредованной и извращение эндотелийзависимой

дилатации сосудов [31; 139].

Гиперхолестеринемия считается признанным фактором риска атеросклероза и КБС [140]. Связь между средней концентрацией ХС в плазме крови представителей населения различных стран и смертностью от коронарной недостаточности хорошо показана еще во Фремингемском исследовании. Так, при концентрации ХС в плазме крови 200 мг/дл и выше резко возрастает количество новых случаев ИБС в популяции. Доказательства холестериновой теории атеросклероза получены во многих последних исследованиях по липидснижающей терапии. Снижение общего холестерина сопровождалось положительным влиянием на клиническую симптоматику и «твердые конечные точки». В исследовании 4S показано, что под влиянием терапии симвастатином в течение 5 лет коронарная смертность у больных с ИБС снизилась на 42 % [298].

Однако известен факт развития КБС и ОКС у субъектов с нормальным ХС и ХС ЛПНП [343].

Объяснением может служить то, что гиперхолестеринемия не является единственным нарушением липидного обмена и фактором риска развития КБС. Так, уменьшение в крови концентрации ХС ЛПВП может играть существенную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [111]. Как уже говорилось, снижение ХС ЛПВП является одним из компонентов метаболического синдрома, существенно влияющим на прогноз ОКС. Это связано со способностью частиц ЛПВП участвовать в переносе ХС из тканей обратно в печень и тем самым препятствовать развитию атеросклеротического поражения [261].

Окислительный стресс также является ведущим патогенетическим компонентом атеросклероза и ОКС. Окисленно модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛНП) играют ключевую роль в атерогенезе, поскольку именно они активно захватываются МФ, что приводит к формированию пенистых клеток – морфологическому маркеру атеросклеротического очага [355]. Показано, что тесно связанные с воспалением окислительные изменения в атеросклеротическом очаге, за счет повышенной продукции активных кислородных метаболитов (АКМ) моноцит/МФ, играют

значимую роль в активации деструктивных ферментов и в развитии нестабильной бляшки [8; 25; 41].

Гипертриглицеридемия является независимым и существенным фактором риска развития ИБС. При повышении уровня триглицеридов риск развития ИБС у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин [168]. Насыщенные триглицеридами липопротеины (ЛПОНП, ЛПНП) ассоциируются с прогрессированием раннего атеросклероза (поражение венечной артерии менее 50 %) [87]. Триглицериды оказывает влияние на свертывающую систему крови, активируют фактор VII и коррелируют с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена [156].

Возраст является серьезным фактором риска ОКС и его неблагоприятных исходов. С пожилым возрастом увеличивается распространенность и выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий [183], артериальной гипертензии и сахарного диабета [106].

Снижение фракции выброса левого желудочка, диастолический тип сердечной недостаточности (особенно у лиц женского пола), нарушение функции почек, учащающиеся с возрастом, также не способствуют благоприятному прогнозу для жизни [306].

У пожилых применение высокотехнологичных методов лечения (тромболизис, хирургическая реваскуляризация) ограничено прежде всего из-за опасности церебральных и повторных коронарных событий вследствие мультифокального характера атеросклероза [145].

Как показывают многочисленные исследования, имеет значение не отдельные ФР, а их суммарный эффект. На примере лиц пожилого возраста это хорошо видно – суммация нескольких ФР способствует лавинообразному увеличению числа «конечных точек» в госпитальном и постгоспитальном периоде ОКС.

Таким образом, в патогенезе ОКС имеют значение различные анамнестические, клинические, биохимические, функциональные факторы, но данные исследований отечественных и зарубежных авторов по степени влияния этих факторов на развитие ИБС, ОКС и прогноз противоречивы.

1.2 Прогнозирование исходов острого коронарного синдрома

Прогнозирование исходов какого-либо явления представляет собой определение вероятности и сроков возникновения какого-либо события. О важности прогноза говорит еще Гиппократ [18]. Длительное время прогнозирования носило субъективный характер.

В дальнейшем при определении прогноза стали основываться на мнении экспертов различного уровня.

Постепенно внедрялись математические методы прогнозирования [22] многофакторный анализ течения болезни и в дальнейшем – построение многофакторной её модели [39; 88; 292].

Одной из первых прогностических систем, использующих математические методы, стала система S. Schnur, созданная в 1953 году [314]. Система создана на основании данных обследования 1390 больных, содержит 22 признака, характеризующие течение инфаркта, данные анамнеза, сопутствующие заболевания, которые на основании опыта автора оценены в баллах. Прогноз становится критическим при сумме баллов более 80.

Другую прогностическую систему предложили A. Peel et al. в 1962 году [95]. Вычисленный на основании данных острого периода ИМ прогностический индекс системы позволит предвидеть благоприятное или неблагоприятное развитие заболевания в течение 28 суток с начала заболевания.

J. Willems et al. [357] использовали для прогноза исхода ИМ дискриминантный анализ. В дискриминантную функцию вошло 11 клиничко-анамнестических параметра. База данных, собранная автором, насчитывала 1724 пациента. Точность прогноза для пациентов с ИМ составила 78 %, для пациентов без ИМ – 92 %.

А. Л. Сыркин, И. М. Гельфанд и др. [83] выделили типы течения острого периода ИМ и выяснили дальнейшее течение заболевания в зависимости от выделенного типа. В зависимости от принадлежности пациента к определенному типу прогнозируется возникновение постинфарктной стенокардии, хронической

СН или ЛИ.

Более достоверные данные могут быть получены в рамках регистра ОКС, основанного на сплошном исследовании всех больных, госпитализированных с подозрением на ИМ или НС. Например, по результатам регистра GRACE, методом регрессионного анализа получена прогностическая модель, включающая 8 переменных: возраст, класс СН по классификации Killip, уровень систолического АД (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, динамика сегмента ST, остановка сердца [292; 302; 320].

За исключением шкалы риска GRACE, другие прогностические модели были выполнены в рамках рандомизированных клинических исследований, либо с использованием баз данных медицинской документации по уже подтвержденным случаям ИМ.

Российский регистр ОКС начал функционировать с 1 октября 2008 г. По количеству включенных больных российский регистр ОКС уступает только польскому регистру и регистру GRACE, а по числу центров, принимающих участие в его работе, этим же регистрам, а также регистрам European Heart Survey ACS I и II (EHS ACS I и II). Средний возраст больных во всех регистрах существенно не различался: наименьший средний возраст оказался в мексиканском регистре (62 года), наибольший – в испанском (69 лет), а в российском – 64 года. Соотношение больных с ОКС с подъемом сегмента ST/ОКС без подъема сегмента ST (ОКСпST/ОКСбпST) на момент поступления в стационар в российском регистре ОКС составило 39,6 %/52,8 % (7,6 % – другие диагнозы) и было максимально близко по данному параметру к регистру EHS ACS I (42,3 %/51,2 %; 6,5 % – другие диагнозы). Наименьшая доля больных с ОКСпST имела место в австралийском (22 %) и польском (26 %) регистрах ОКС. Доля мужчин в выборках больных с ОКСпST/ОКСбпST в российском регистре ОКС максимально близка по своим значениям (64 %/58 %) к данным польского регистра (66 %/58 %) и несколько меньше, чем в международных регистрах GRACE (71 %/66 %), EHS ACS I (72 %/64 %) и EHS ACS II (74 %/67 %) [182].

Шкала риска по TIMI учитывает семь основных факторов риска: возраст старше 65 лет; наличие как минимум 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, СД, АГ); ранее выявленный 50 % и более стеноз коронарной артерии; отклонение сегмента ST; два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 часа; прием аспирина в течение последних семи суток; повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови. Каждый из факторов оценен в один балл. После математической обработки составлена шкала риска смерти и ИМ в ближайшие две недели. При увеличении количества баллов (факторов риска) риск увеличивается с 4,7 до 40,9 %. Шкала создана на базе клинических исследований, в которые включались пациенты, поступившие в первые 6 часов острого ИМ (ОИМ) с подъемом сегмента ST и пролеченные тромболитическими препаратами – тканевыми активаторами плазминогена (альтеплаза, ланотеплаза). Данная модель оказалась полезной в оценке 30-дневной и годичной смертности больных с ОКС, включая НС и ИМ без подъема сегмента ST [318].

Модель риска PURSUIT, основанная на результатах одноименного исследования (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina Suppression Using Integrilin Therapy), является другим полезным инструментом, помогающим в принятии клинических решений при госпитализации больного. В данном трайле оценивался риск 30-дневной смертности, первичного или повторного ИМ с учетом возраста, ЧСС, САД, наличия или отсутствия подъема сегмента ST, сердечной недостаточности (НН) и кардиальных биомаркеров [163; 233; 346].

Среди отдельных маркеров риска неблагоприятных исходов ОКС выделяются фракция выброса левого желудочка, «масса некроза миокарда» [93].

Практически во всех моделях оценочных шкал острого ОИМ, НС (TIMI, GUSTO, GRACE) [136; 173] в качестве прогностического фактора используются миокардиальная фракция креатинкиназы и тропонины I и T. Последние считаются «золотым стандартом» в диагностике ОИМ. Повышение уровня тропонинов при ОИМ отмечается уже в течение 3–12 часов после начала заболевания и сохраняется намного дольше, чем КФК – 10-14 дней. Прямого соответствия

между уровнем тропонинов и размером ИМ нет, однако имеется прямая взаимосвязь между уровнем тропонина I и смертностью при ОКС [82].

Одним из относительно новых биомаркеров ранней диагностики инфаркта миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты (основной энергетический субстрат кардиомиоцитов), который обладает рядом преимуществ. Во-первых, он высоко кардиоспецифичен вследствие максимальной концентрации его в кардиомиоцитах (0,5 мг/г). Во-вторых, сердечный белок, связывающий жирные кислоты (кардиоБСЖК), в отличие от других биомаркеров острого ИМ, имеет низкий молекулярный вес (15 кДа), свободно расположен в цитоплазме кардиомиоцитов и при их некрозе быстро попадает в кровоток [84]. У пациентов с ИМ можно определить диагностически значимое повышение уровня кардиоБСЖК уже через 2–3 ч после развития клинических симптомов заболевания [77]. В работах, посвященных изучению кардиоБСЖК при ОКС была показана его высокая диагностическая значимость в первые часы после появления признаков заболевания [170; 215; 216]. Однако до сегодняшнего момента не было работ, оценивших вклад этого биомаркера в отдаленный прогноз острого коронарного синдрома.

Пациенты с элевацией сегмента ST при поступлении имеют больший риск смерти и других осложнений в раннем периоде острого коронарного синдрома [109; 318]. У пациентов с ангинозными болями без подъема сегмента ST (НС или ИМ с сегментом ST) более низкий риск ранней смерти и ишемических коронарных событий в острой фазе, и он остается таким в течение шести месяцев после нее. В течение года, напротив, при НС и ИМ без подъема ST смертность может быть выше, чем при ИМ с подъемом сегмента ST [129; 259; 307]. Данный феномен объясняется тем, что в подгруппу без подъема сегмента ST чаще попадают пациенты более старшего возраста, женщины, с повторными ОИМ, СД, «микрососудистой стенокардией» [118; 291].

Сниженная функция левого желудочка, оцениваемая, как правило, по фракции выброса, является сильным ФР неблагоприятного отдаленного прогноза [211]. В некоторых крупных исследованиях учитывались клинические проявления

ХСН. Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) и его N-терминального фрагмента (NT-проМНП) как маркера напряжения стенки ЛЖ также связан с риском смерти у больных ОКС, особенно в отдаленном периоде [133].

Множественные коронарные и экстракардиальные сосудистые поражения (периферических и сонных артерий, аорты) коррелируют с «большими сердечно-сосудистыми» событиями в госпитальном и отдаленном постгоспитальном периоде ОКС [27].

Наличие перенесенного ИМ в анамнезе связано не только с высоким риском повторных очагово-некротических поражений, но и с наличием у таких больных многососудистых поражений коронарного русла [73].

У лиц пожилого возраста, как правило, сочетаются мультифокальный характер атеросклеротического поражения сосудов, повторный ИМ, сниженная фракция выброса левого желудочка и другие факторы риска [239].

Пациенты молодого возраста с ожирением имеют более низкий краткосрочный риск смерти при ОКС. На ангиографии у них, как правило, отсутствуют критические стенозы коронарных сосудов, но заболевание в последующем имеет более агрессивное течение в сравнении с больными с нормальной массой тела. В результате тучные пациенты имеют более высокий долгосрочный риск смерти [5].

Сахарный диабет и метаболический синдром ассоциируются с мультифокальными проявлениями атеросклероза, а также с высоким уровнем воспалительного ответа [349].

Ухудшение функции почек было признано дополнительным фактором высокого риска, особенно у пациентов с ОКС. При этом, чем выраженнее почечная дисфункция в анамнезе, тем выше риск кровотечений. Также эти больные имеют более высокую частоту возникновения сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений ритма и меньший эффект от проведенной терапии [263].

Прогностическая роль маркеров воспаления в отношении исходов ОКС

является несомненным фактом [113; 149; 353].

Еще одним аспектом прогнозирования исходов ОКС является стратификация постгоспитального риска таких больных. Как и в случае с краткосрочным прогнозом исследования в этом направлении также велись в рамках регистров ОКС и по результатам клинических исследований.

Шкала PREDICT была построена на основе ретроспективного анализа больных 24–75 лет с ИМ и НС (с 1970 по 1990 гг.). Учитывались возраст, САД, ЧСС, ЭКГ-признаки, признаки сердечной недостаточности, мочевины, индекс коморбидности [199]. По мнению ученых, большая точность шкалы PREDICT объясняется учетом сопутствующей патологии.

В рандомизированных исследованиях по изучению эффективности сибрафибана SYMPHONY, SYMPHONY2 (2001) включались стабилизированные в течение 7 дней пациенты с ИМ и НС. Прогноз на 3 месяца определялся на основании 15 переменных.

Модель GRACE наряду с госпитальным риском осложнений ОКС позволяет также оценить вероятность отдаленного неблагоприятного прогноза [12; 53].

Несмотря на наличие довольно большого количества шкал оценки риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома, зачастую наблюдается их несоответствие с реальной клинической практикой [20; 34; 41; 55; 81]. Данный факт, по нашему мнению, может быть связан с тем, что эти шкалы разработаны на основе европейской и американской популяции и не учитывают специфические для нашей популяции факторы, влияющие на прогноз больных ОКС.

Важность моделирования исходов ОКС продиктована необходимостью оптимизации ведения больных и выбора технологии лечения.

1.3 Эффективность различных технологий лечения пациентов с острым коронарным синдромом

Известно, что ближайший прогноз острого коронарного синдрома (ОКС) во многом определяется механической и фармакологической реперфузией. Выбор

конкретного метода восстановления коронарного кровотока определяется, прежде всего, сроками поступления больного в стационар, ЭКГ-картиной и наличием показаний к тому или иному методу [105; 153; 246]. Тромболитическая терапия (ТЛТ) – наиболее простой и доступный метод реваскуляризации у больных с подъемом ST в первые 6 (12) часов, в том числе на этапе скорой медицинской помощи [147; 182; 186].

Чрескожный метод реваскуляризации коронарных артерий в настоящий момент занимает прочное место в практике кардиологов, особенно выраженный его эффект отмечен при однососудистых поражениях [66; 80; 190].

Пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС пST) необходимо максимально раннее и полное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии [82; 212]. Медикаментозная терапия с применением тромболитиков эффективна, но, по данным ряда авторов, не более чем в 60 %. В связи с этим применяются стратегии комбинированного вмешательства [226; 254].

Первичная ангиопластика выполняется в первые 6 часов от начала болевого синдрома при ОКС пST без предшествующей ТЛТ. Существенное ограничение методики – наличие кардиохирургической клиники, имеющей опыт проведения таких процедур (> 400 в год) и расположенной на расстоянии, позволяющем доставить пациента с ОКСпST в течение требуемых временных рамок [356].

Разновидность первичной ангиопластики – немедленная (обычно проводится от 0 до 2 ч), особенно актуальна при кардиогенном шоке и реокклюзии артерии [117; 246; 304].

Стратегия одновременного тромболизиса и ЧТКА, согласно данным исследования REACT [329], не оправдала себя в связи с большим количеством осложнений в сравнении с ЧТКА без предшествующей ТЛТ в исследовании ASSENT-4 [227].

Исходя из данных этих исследований, Европейские рекомендации по лечению ОИМпST [186] в редакции 2012 г. считают необходимым проведение контрольной коронарографии через 3–24 ч после начала тромболизиса даже если

симптомы ишемии купированы и не рецидивируют. Рекомендации АСС/АНА от 2013 г. [102] советуют переводить пациентов высокого риска, которым начата тромболитическая терапия, в лечебные учреждения, где есть возможность провести ЧТКА.

Американская Ассоциация Сердца (АНА) с 2009 г. в качестве дополнений в существующие рекомендации по проведению ЧКВ у пациентов с ОИМпST предписывает проводить стентирование ствола левой коронарной артерии (ЛКА) как альтернативу коронарному шунтированию у пациентов с подходящей анатомией коронарных артерий и у пациентов с высоким риском открытого хирургического вмешательства [225]. Однако японские исследователи показали, что большие коронарные события и сердечно-сосудистая смертность увеличиваются при наличии сложной анатомии сосуда и необходимости использовать, например, Y- и T-стентов. В другом исследовании также показана эффективность ЧТКА со стентированием на незащищенном стволе ЛКА [100]. Отечественные ученые показали оптимистические отдаленные результаты по стентированию ствола ЛКА у больных с ОКСпST [48].

Что касается ведения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), то в отношении них следует придерживаться стратегии раннего ЧКВ при наличии одного или более факторов высокого риска: рецидивирующей ишемии миокарда, несмотря на проводимую интенсивную антиишемическую терапию, повышенного уровня тропонина, возникшей депрессии сегмента ST, признаков застойной сердечной недостаточности (ЗСН), сниженной систолической функции ЛЖ, сохраняющейся желудочковой тахикардии, повторного ЧКВ в течение 6 мес, предшествующей операции КШ [246; 268]. Фактически речь идет о пациентах умеренного и высокого риска без стойкого подъема ST [184]. Консервативная тактика ведения этих пациентов связана с худшим ближайшим и отдаленным прогнозом (через 6, 12 месяцев и 5 лет) [347]. Сроки проведения ЧКВ желательны максимально ранние, хотя задержка более 48 часов не оказывает отрицательного влияния на прогноз [272]. В одном из последних метаанализов, посвященных выявлению оптимальных сроков

инвазивных методов лечения для ОКСбпST, пока нет четких выводов, в какие сроки от начала болевого синдрома ЧКВ менее полезно в сравнении с неинвазивной [243; 272].

Группа пациентов ОКСбпST очень неоднородна. Так, сюда чаще попадают больные более старшего возраста, женщины, с повторными ОИМ, СД, «микрососудистой стенокардией», в отличие от ОКСпST. Таким образом, у них нередко ограничения в отношении инвазивных методов лечения либо эффективность высокотехнологичных процедур у этих больных значительно ниже в сравнении с общей популяцией ОКС [127]. Последнему фактору способствуют низкий диаметр венечных артерий (женщины, наличие СД), их извитость, а также прогрессирование коронарной болезни сердца проксимальнее имплантированного стента. Применение стентов, выделяющих лекарства, позволило значительно снизить частоту рестенозов в стенте и потребность в повторных процедурах реваскуляризации миокарда [326].

Если пациент отнесен к группе низкого риска, то в отношении него может быть применена неинвазивная тактика ведения. В исследовании, проведенном в Ванкувере, оценивалась предсказательная ценность двух различных моделей риска кардиоваскулярных осложнений [169]. Несмотря на различие чувствительности и специфичности моделей, показано, что низкий риск имеют пациенты с нормальным уровнем тропонина, «неишемической» картиной ЭКГ, отсутствием анамнеза коронарной болезни сердца, возраст моложе 50 лет и нетипичной для коронарной ишемии характеристикой боли.

Для оценки риска неблагоприятных исходов ОКС используются чаще всего шкала GRACE, реже TIMI [328]. Так, согласно GRACE, низким риском следует считать, если суммарная оценка соответствует < 108 баллов, средним – 109–140 баллов, высоким – > 141 балла.

Рутинная инвазивная тактика ведения больных с ОКСбпST может быть подразделена на экстренную (0–24 ч) и раннюю инвазивную (0–72 ч) в зависимости от степени риска [184].

Разумеется все пациенты с ОКС как с пST и бпST должны получать

рациональную фармакотерапию [260; 348], включающую прежде всего антикоагулянты – гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ) и антитромбоцитарные средства (аспирин, тиенопиридины) [52; 102; 171], в отдельных случаях – блокаторы рецепторов Пб/Ша тромбоцитов [143; 178], что подтверждается данными рандомизированных исследований (CAPRIE, CURE, TAMI-8, SPEED, GUSTO IV). Двойная антитромбоцитарная терапия более предпочтительна в сравнении с монотерапией, хотя потенциально более опасна в отношении риска геморрагических осложнений, особенно у пожилых [115; 130; 323].

Для пациентов высокого риска (особенно с элевацией сердечных биомаркеров) добавление ривароксабана к антиагрегантной терапии может быть полезным для профилактики повторных ишемических событий, в том числе фатальных. Ривароксабан зарегистрирован в Европе и теперь в России по этому показанию – вторичная профилактика «больших» кардиоваскулярных событий у пациентов высокого риска с острым коронарным синдромом. Препарат имеет более быстрое начало и достижение максимального эффекта действия, более предсказуемый фармакокинетический и фармакодинамический профили, минимальные лекарственные взаимодействия в сравнении с АВК, что позволяет использовать фиксированные дозы. Хотя рутинный мониторинг коагуляции не требуется, при назначении ривароксабана следует учитывать повышенный риск кровотечений у пациентов. В случае возникновения жизнеугрожающего кровотечения следует отменить препарат и применять неспецифические гемостатические агенты [143].

Что касается бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, то необходимо назначить, по крайней мере, один из этих препаратов при отсутствии противопоказаний. Эффективность применения бета-адреноблокаторов при ИМ оценивалась, по крайней мере, в 27 рандомизированных исследованиях, включающих более 27 000 больных. Доказано, что эти препараты снижают количество «твердых конечных точек» как в госпитальном, так и в «холодном периоде ОКС» [244].

Преимущество ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина

II заключается в способности воздействовать на ремоделирование желудочков, улучшать гемодинамику, уменьшать развитие застойной сердечной недостаточности и снижать смертность больных ИМ [112].

Ингибиторы ренина могут быть полезны для профилактики систолической дисфункции у пациентов после острого инфаркта миокарда [177].

Статины у пациентов с острым коронарным синдромом способствуют стабилизации бляшки и благодаря этому механизму положительно влияют на «конечные точки». Интересными являются данные об эффективности статинов у больных с ОКС и повышенным уровнем СРБ в отношении тех же отдаленных исходов [113]. В данном случае мы наблюдаем плеiotропный эффект статинов, который включает и противовоспалительное их действие [319].

Несмотря на кажущееся благополучие в отношении возможности выбора оптимальной технологии ведения пациентов с ОКС с подъемом сегмента и без подъема сегмента ST, все же существует ряд нерешенных проблем. Во-первых, рост заболеваемости КБС и ее острыми формами наряду с постарением населения; во-вторых, поздняя обращаемость многих пациентов РФ, большая территория или загруженность дорог в мегаполисе, когда «золотое время» – «дверь – баллон», «боль – игла» уже упущены; в-третьих, дефицит ресурсного обеспечения, особенно в отношении инвазивных технологий лечения, когда оптимальное время для тромболизиса уже упущено, а ЧКВ еще потенциально возможно; в-четвертых, рекомендации разрабатываются на основе рандомизированных исследований, где пациенты тщательно отбираются, представляют собой однородную группу, при этом не учитываются клинические, генетические, социально-экономические особенности популяции РФ.

В связи с этим, для оптимизации выбора технологии ведения пациентов с ОКС необходимо более тщательно оценивать риск неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома с учетом особенностей российской популяции, в том числе и удаленность от специализированных кардиоваскулярных центров.

1.4 Воспалительные маркеры и острый коронарный синдром

В XX в. было предложено множество гипотез развития и прогрессирования атеросклеротического процесса, расшифрованы отдельные звенья атерогенеза. В последние годы активно изучается роль генерализованного и локального воспаления в патогенезе атеросклероза [230].

Воспаление является филогенетически старейшим типом защитной реакции организма на различные повреждения и внедрение чужеродных агентов. Гипотеза об участии воспалительного процесса в патогенезе атеросклероза была высказана в 1825 г. Rayer, а позже и Р. Вирховым [229]. Возможно, воспаление является неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение при воздействии различных факторов риска. Подтверждением данной теории является тот факт, что у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ в бляшках обнаруживают значительно более высокое сочетанное содержание макрофагов, С-реактивного протеина (СРБ), комплекса мембранной атаки и окисленных ЛПНП, чем у лиц со стабильной стенокардией [113; 239]. Кроме того, при ОКС в периферической крови выявляется повышенное содержание маркеров воспаления [149; 353].

От чего зависит скорость атерогенеза и тяжесть клинических проявлений? В последние годы в литературе появились данные о том, что существенную роль в активации системного воспаления, в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии ОКС играют окисленные ЛПНП [273]. Именно они активно захватываются МФ, что приводит к формированию пенистых клеток – морфологическому маркеру атеросклеротического очага [217].

Так, по данным рандомизированного исследования риск ИМ у лиц с повышенным уровнем окисленных ЛПНП в крови был увеличен в среднем в 2 раза [248]. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что уровень окЛПНП в крови является независимым предиктором развития ИМ.

Активации окислительно-воспалительных, деструктивных процессов способствуют и другие факторы риска КБС. В частности, атерогенная

гиперлипидемия и дислипидемия, при которой повышается не только холестерин липопротеидов низкой плотности и общий холестерин, но и триглицериды, снижается уровень апопротеина А-1 и холестерина липопротеидов высокой плотности [30; 79; 273] приводит к появлению нестабильных, «взрывающихся» атеросклеротических бляшек. Такая бляшка характеризуется наличием выраженного липидного ядра, большого количества макрофагов и Т-клеток, определяющих развитие и поддержание воспаления [287]. Содержание гладкомышечных клеток (ГМК), напротив, снижено, что снижает устойчивость бляшки к разрушению [219].

При СД обнаружена увеличенная продукция металлопротеиназ, способствующих разрушению коллагеновой покрышки атеросклеротической бляшки, а значит и ее разрыву [224]. На роль индукторов воспаления предлагаются также инсулинорезистентность, инфекционные возбудители (*Chlamydia pneumoniae*, возбудители пародонтоза, цитомегаловирусы, *Helicobacter pylori*), генетические факторы [232; 341].

В одном эпидемиологическом исследовании определяли антитела к антигену, общему для энтеровирусов и аденовирусов (EVA). Была выявлена положительная корреляция между уровнем антител к EVA и риском инфаркта миокарда [340].

В другом исследовании было установлено, что увеличение титра антител к вирусам Коксаки, свидетельствующее о недавно перенесенной инфекции, достоверно чаще выявлялось у больных ИМ [340; 277].

Системный характер воспаления при атеросклерозе можно подтвердить, как уже говорилось, острофазовыми маркерами. К ним относят около 30 белков плазмы [155]. Их уровень повышается более чем на 25 % в течение 7 сут. после повреждения тканей, что широко используется для лабораторной оценки тяжести воспалительной реакции [214]. Синтез острофазовых белков регулируется различными индукторами. Интерлейкин-6, фактор ингибирования лейкемии, онкостатин М относят к основным индукторам синтеза острофазовых белков, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли – к вспомогательным [23; 62; 641].

Показано, что интерлейкин-6 играет главную роль в индукции синтеза печенью С-реактивного белка (СРБ) [265; 267].

Чувствительность повышения уровней острофазовых белков в плазме различна [161]. Максимально чувствительным признаком воспалительной реакции считают повышение в плазме уровней СРБ и сывороточного амилоида А [148]. Предсказательная ценность СРБ была изучена в нескольких рандомизированных исследованиях. Мета-анализ нескольких исследований Physicians Health Study, FRISC II, MIRACL, CAPTURE, Фремингемского проспективного исследования показал, что у лиц с изначально высоким уровнем СРБ в плазме (0,24 мг/100 мл) суммарный риск осложнений ИБС был повышен в среднем в 1,7 раза по сравнению с лицами, чей уровень СРБ плазмы не превышал такового в общей популяции ($< 0,10$ мг/100 мл). Этот риск не зависел от уровня тропонинов и других маркеров некроза миокарда [175].

Также была показана прогностическая ценность маркеров и медиаторов воспаления в отношении осложнений атеросклероза у субъектов с нормальными или незначительно повышенными уровнями общего холестерина и нормальном уровне ХС ЛПВП [295].

Третьим механизмом, после прямого воздействия инфекции на эндотелий сосудов и собственной активности атеросклероза, провоцирующим рост уровня маркеров воспаления в крови при остром коронарном синдроме, является некроз и ишемия миокарда [12].

Следует ожидать, что степень повреждения миокарда, как модель асептического воспаления, будет коррелировать со степенью воспалительного ответа. Действительно, было получено подтверждение этой гипотезы в исследовании [315], где также было выявлено, что успешная реперфузия может снизить воспаление миокарда после инфаркта за счет уменьшения размера некротизированного участка. Однако данное объяснение не соответствует наблюдавшемуся факту того, что ответ со стороны СРБ после ОИМ позволяет прогнозировать клинический исход, включая 6-месячную смертность, независимо от размера инфаркта [159]. Таким образом, нельзя сказать, что ответ со стороны

СРБ и других маркеров воспаления после ОИМ отражает степень некроза миокарда.

Одной из интересных гипотез, объясняющих связь локального и системного воспаления и прогнозом при ОКС является следующая. В одном из исследований наблюдалась колоколизация СРБ и фрагментов активированного комплемента в пораженных инфарктом тканях миокарда у больных, умерших после ОИМ [160]. Подобная картина наблюдалась в атеросклеротических бляшках [222], а также на животных моделях. Фрагменты активированного комплемента опосредуют повреждение сосудов и миокарда при помощи различных механизмов: стимулирование, агрегация и дегранулирование нейтрофилов [333], усиление тромбообразования путем индукции экспрессии тканевого фактора [138; 335], прямое повреждение клеточной мембраны эндотелия и кардиомиоцитов. Следствием является снижение порога и возникновение жизнеугрожающих аритмий, сократительная дисфункция и вазоконстрикция коронарных сосудов [181].

Поскольку были выявлены корреляции между уровнем маркеров воспаления и тяжестью проявлений острого коронарного синдрома, были попытки выяснить, насколько необходимо вмешательство в этот воспалительный процесс [300]. Так, некоторые исследователи предлагали применять кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты [252].

Другим практическим воплощением воспалительной теории атерогенеза, точнее инфекционно-воспалительной, явился каскад исследований по изучению превентивной роли антибиотиков при стабильных формах ИБС и остром коронарном синдроме (ROXIS, 1999; CLARIFY, 2001; STAMINA, 2002; ANTIBIO, 2003; AZACS, 2003; PROVE-IT, 2005). В пилотном исследовании ROXIS на небольшой когорте пациентов терапия рокситромицином в дозе 300 мг в сутки на протяжении 30 дней у больных с ИМ без элевации ST значительно улучшала прогноз. В исследовании STAMINA (South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina) у 324 больных с ОКС был применен семидневный курс терапии азитромицином (500 мг в день) или амоксициллином

(500 мг 2 раза в день). Было выявлено, что риск развития коронарных событий в группах больных, леченных АБ, был на 40 % ниже в сравнении с группой плацебо.

Однако в других крупных проспективных исследованиях по антибактериальной терапии ИБС (ACADEMIC, AZACS) терапия АБ оказалась неэффективной.

Исследования ACES и PROVE IT-TIMI 22, завершившиеся в 2004 году, не выявило различий между группами больных (активного вмешательства и сравнительной) по частоте неблагоприятных ишемических событий. Но несмотря на то, что попытка проведения вторичной профилактики ИБС с помощью АБ не удалась, не исключается роль инфекции в инициации и/или дестабилизации атерогенеза.

В последнее десятилетие ведутся работы по разработке вакцины против *S. Pneumoniae* [45]. Возможно, данная вакцинация окажет протекторную роль в отношении развития и осложнений острого коронарного синдрома. Интересными являются данные об эффективности статинов у пациентов с ОКС и повышенным уровнем СРБ в отношении влияния на «конечные точки» [148]. В данном случае мы наблюдаем плеiotропный эффект статинов, который включает и противовоспалительное их действие. Позднее противовоспалительный эффект статинов стали использовать в лечении некоторых ревматологических заболеваний [113].

Проводилось изучение эффектов аспирина. Однако у экспертов пока нет единого мнения в отношении механизма положительного влияния различных доз аспирина на прогноз у больных ОКС [245]. Одинаково эффективными оказались большие («противовоспалительные») и малые («превентивные») дозы ацетилсалициловой кислоты [25].

Резюмируя обзор литературы по воспалительным маркерам, можно сказать, что несомненным фактом является их прогностическая роль в отношении исходов ОКС. Однако вклад различных острофазовых показателей не одинаков. Не выяснена саногенетическая роль воспалительных процессов при ОКС. Лечебно-

профилактические мероприятия с учетом этих маркеров не разработаны. Вопросы воспалительной теории острого коронарного синдрома и практическое ее применение требуют дальнейшего изучения.

1.5 Молекулярно-генетические маркеры и их вклад в прогноз острого коронарного синдрома

Общепризнанно, что сердечно-сосудистые заболевания являются мультифакториальными, т. е. возникают вследствие взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды [61; 62].

Применялись различные методы медицинской генетики для выяснения связи наследственности и КБС и ОКС. Так, близнецовые исследования позволили подчеркнуть весомый вклад генов в развитие этих состояний. Также проводились семейные исследования [218].

Наряду с семейными и близнецовыми исследованиями, при активном использовании новых технологий, широко распространились и исследования отдельных генов, их структуры, функциональной значимости и роли в развитии широко распространенных заболеваний [8].

Кроме отдельных генов изучались также однонуклеотидные последовательности (ОНП). В генетической части исследования GRACE показана независимая связь rs579459 с неблагоприятным исходом острого коронарного синдрома [234]. При изучении полиморфизма генов PAI-1 4G/5G выявлена их ассоциация с синдромом отсутствия реперфузии после тромболизиса у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [358]. Российские ученые показали ассоциацию аллеля Т полиморфизма гена C1444T СРБ с неблагоприятным развитием событий после ОКС [26]. Аллель А полиморфизма A252G гена LTA также была связана с повышенным риском повторных фатальных и нефатальных ишемических эпизодов, что также подтверждается и в японском исследовании [282]. Американские исследователи не обнаружили связи rs1333049, rs2383206, rs10757278, rs10757274 с риском повторного ИМ, реваскуляризации и смерти

после ОКС или АКШ [145]. У пожилых пациентов с низким уровнем ЛПНП носители аллеля С гена *Paraoxonase2* C311S имели повышенный риск повторных ишемических событий через 1 год [276]. В другом исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма гена активатора ингибитора плазминогена 4G/5G с уменьшением зоны некроза миокарда ни в одной из подгрупп лечения (тромболитической терапии и первичной ангиопластики) у пациентов с элевацией сегмента ST [281].

Один из существенных недостатков ассоциативных исследований отдельных ОНП заключается в исключении из анализа участков ДНК, содержащих не идентифицированные гены, а также генов, продукты которых, по современным представлениям, не участвуют в развитии заболевания. В последние годы, благодаря быстрому совершенствованию технологий массового генотипирования, получили распространение полногеномные ассоциативные исследования [123; 195; 196; 274].

Принципиальными общими особенностями этих исследований является анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп (несколько тысяч индивидов), обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимо обследованных выборках и использование высокоразрешающих методов генотипирования, как правило, высокоплотных чипов для генотипирования по нескольким сотням тысяч генетических маркеров [15; 16; 24; 50; 54; 62; 205].

Данные по ассоциации генетических маркеров rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3* с сердечно-сосудистыми заболеваниями противоречивы. Для rs1333049, rs2549513 и rs4804611 многие исследователи выявили корреляции с сердечно-сосудистыми заболеваниями [120; 195; 196; 207; 228]. В исследовании S. S. Virani [121] таких ассоциаций не выявлялось. Для rs499818, rs619203, rs10757278, rs17465637 и rs1376251 одни исследователи выявляли связи с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом [7; 8; 17; 43; 99; 220; 342]. Другие исследователи, напротив,

опровергали эти корреляции [123; 203; 311].

Как видно из обзора по генетическим исследованиям у больных с ОКС, попыток выявить ассоциативные связи молекулярно-генетических маркеров с ближайшим и отдаленным прогнозом острого коронарного синдрома в мире, и особенно в России, пока недостаточно. Последнее обстоятельство ставит под сомнение правомочность имеющегося в настоящее время безоговорочного перенесения на нашу популяцию закономерностей развития патологических процессов, установленных при изучении популяций, отличающихся по этническому составу, характеру питания, занятости населения, ряду других факторов и разработанных на их основе диагностических и лечебных рекомендаций. Все эти обстоятельства подчеркивают чрезвычайную актуальность проверки информативности генетических маркеров, отобранных в ходе полногеномного анализа, как дополнительных прогностических маркеров риска неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома на нашей популяции.

Таким образом, большинство исследователей признает, что в патогенезе, а также в ближайшем и отдаленном прогнозах ОКС, имеют значение многочисленные анамнестические, клинические, биохимические и функциональные факторы. Однако нет единого мнения отечественных и зарубежных экспертов о степени вклада этих факторов на отдаленные исходы.

В отношении воспалительных маркеров у экспертов различного уровня выводы противоречивы. Большинство признается их прогностическая роль в оценке риска неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогноза ОКС. Однако, значимость, сроки исследования различных острофазовых показателей не одинакова. Не выяснена саногенетическая роль воспалительных процессов при ОКС, а значит, вопросы объема и целесообразности вмешательства в них неизвестны и требуют уточнения.

Несмотря на значительные успехи реперфузионных технологий, возможности выбора стратегии ведения пациентов с ОКС с подъемом сегмента и без подъема сегмента ST, все же остается ряд нерешенных проблем. В частности, заболеваемость и смертность острыми формами ИБС не снижается, а растет,

наблюдается старение населения; жители РФ недостаточно информированы о факторах риска и симптомах ОКС и поздно обращаются за медицинской помощью, рассредоточенность населения и удаленность от региональных сосудистых центров, загруженность дорог в мегаполисах существенно снижают возможность применения высокотехнологичных методов лечения ОКС, что может оказывать влияние на исходы. В области рискметрии исходов наиболее разработаны разделы ближайшего прогнозирования, рассчитанного на госпитальный период после острого коронарного события. Многие шкалы, однако, плохо воспроизводимы в реальной клинической практике, что связано вероятнее всего с тем, что они разрабатывались на основе данных по пациентам европейской и американской популяции и не учитывают специфические для российской популяции факторы. Между тем, без моделирования исходов ОКС невозможно оптимальное ведение больных и выбор технологии лечения.

Основной задачей диагностики, лечения, прогноза и реабилитации является персонализированный подход. Генетические маркеры наиболее точно отражают особенности индивидуумов, но в отношении острого коронарного синдрома в литературе имеются противоречивые сведения. Исследования по ассоциации с различными формами ОКС, а тем более с прогнозом у больных после индексного события носят разрозненный характер.

Таким образом, в настоящее время в кардиологической практике отсутствует система прогнозирования отдаленных исходов ОКС, которая должна учитывать многофакторность заболевания, неравнозначность влияния различных маркеров и персонализированный подход.

2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинико-функциональная характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Исследование было проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины и Новосибирского государственного медицинского университета. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом (протокол № 12 от 19.03.2009 г.). Всеми пациентами заполнялась форма «Информированное согласие» на участие в исследовании.

Дизайн исследования. В открытое проспективное нерандомизированное методом параллельных групп исследование были включены 330 больных острым коронарным синдромом, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 в период с 1 апреля 2009 г. по 30 марта 2010 г. В окончательный анализ вошли 280 больных, у которых были оценены “конечные точки” годового периода. Средний возраст больных ($59,1 \pm 6,1$) лет, в том числе с ОКС с подъёмом сегмента ST 145 человек (106 мужчин и 39 женщин) и 135 человек с ОКС без подъема сегмента ST (94 мужчины и 41 женщина). Средний возраст мужчин был ($56,2 \pm 5,2$) лет, женщин – ($62,1 \pm 5,3$) лет. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000), включающих: а) типичный болевой приступ; б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR); в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КК-МВ, ТнТ, ТнI). При дифференциальной диагностике между инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией ориентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. Q-позитивный инфаркт миокарда диагностирован у 155 больных (55,7 %), Q-негативный ИМ у 51 больного

(18,2 %), нестабильная стенокардия (НС) у 84 человек (26,1 %). У мужчин Q-ИМ отмечался в 68,8 % (80 человек), не Q-ИМ в 10,3 % (13 человек), НС в 20,9 % (24 человека). У женщин Q-ИМ отмечался в 33,9 % (21 человек), не Q-ИМ в 30,9 % (20 человек), НС в 35,2 % (22 человека).

Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2003, 2007), Европейского общества кардиологов (ESC) – при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) и с учетом Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр).

Оценку ФК стенокардии напряжения проводили по классификации Канадской Ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976): I ФК – стенокардия при интенсивной или продолжительной нагрузке; II ФК – стенокардия при ходьбе (на расстояние более 300 м), подъеме более чем на один этаж по обычным ступенькам в нормальном темпе и в нормальном состоянии, вероятность возникновения приступа стенокардии возрастает при физической нагрузке, после еды, в холодную и ветреную погоду, после эмоциональных стрессов или в течение нескольких часов после пробуждения; III ФК – стенокардия появляется при ходьбе на расстояние 150–300 м, подъем на один этаж в нормальном состоянии и в нормальном темпе; IV ФК – невозможность выполнять любую физическую активность без дискомфорта, ангиальные боли могут возникать и в покое.

Диагноз сахарного диабета устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1999) с учетом «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (2015).

В исследование не включали больных обструктивной, дилатационной и

рестриктивной кардиомиопатией, злокачественными новообразованиями, с острыми воспалительными процессами печени, почек, эндокринных желёз и других органов и систем и хроническими заболеваниями в фазе обострения и неполной ремиссии; с сахарным диабетом 1 и 2 типа с инсулиновой недостаточностью; тяжелой печеночной и почечной недостаточностью; хроническим алкоголизмом и психическими расстройствами.

Всем пациентам в начале исследования (1 точка), перед выпиской из стационара (2 точка) и через 12 месяцев от начала первичного наблюдения (3 точка) проводили общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и инструментальные обследования (электрокардиографию (ЭКГ), R-графию органов грудной клетки). ЭКГ также записывались на догоспитальном этапе по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате электрокардиографе Megacart (Simens-Elema AB, Германия). При оценке ЭКГ применяли Миннесотский код, предложенный ВОЗ. По динамике ЭКГ определяли характер изучаемых явлений (рубцовые изменения, признаки ишемии, признаки гипертрофии и/или перегрузки различных отделов сердца, нарушения ритма сердца). ЭКГ-признаки недостаточности коронарного кровообращения оценивали по наличию изменений конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST, элевации сегмента ST и инверсии или сглаженности зубца T. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического зубца Q, снижению амплитуды зубца R [70].

Для оценки физической активности пациентов до индексного события применялся международный опросник для оценки уровня ФА (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ). В зависимости от результатов пациенты были определены к пяти категориям: легкая физическая активность (ходьба менее 20 мин 1 или 2 раза в неделю) в догоспитальном периоде, средняя (ходьба не менее 20 мин 1 или 2 раза в неделю), интенсивная (более 20 мин более 3 раз в неделю) и энергичная (сопровождавшаяся одышкой, сердцебиением, потливостью).

Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась на 10-е сутки и через 12 месяцев на аппарате «Phillips HD 15» в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Исследование включало одно- и двухмерное сканирование, с применением доплерографии в импульсном и постоянном волновом режимах, а также цветное доплеровское картирование кровотока. При анализе ЭхоКГ в покое оценивался конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, который был измерен из длинной оси на уровне головок папиллярных мышц, конечный диастолический объём (КДО) ЛЖ и индекс конечного диастолического объёма (ИКДО) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный систолический объём (КСО) ЛЖ и индекс конечного систолического объёма (ИКСО) ЛЖ. Для вычисления глобальной сократимости ЛЖ использовалась количественная оценка двухмерных эхокардиограмм – метод дисков (модифицированный метод Симпсона), учитывая КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Ударный объём (УО) ЛЖ был рассчитан по следующей формуле:

$$УО = TVI \cdot LVOT \text{ area},$$

где TVI – время интегральной скорости в выходном отделе ЛЖ;

LVOT area – площадь выходного отдела ЛЖ.

Время интегральной скорости в аорте рассчитывалось пульсовым доплером в апикальной позиции. Сердечный выброс (СВ) рассчитывался как произведение УО ЛЖ на частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ) – отношение СВ к площади поверхности тела. Для оценки геометрических особенностей ремоделирования ЛЖ также измерялась толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ ($2 H/D = ТМЖП + ТЗСЛЖ$)/КДР ЛЖ), индекс сферичности ЛЖ в систолу ($ИС_{\text{сист.}} = КСР \text{ ЛЖ} / \text{продольный размер ЛЖ в систолу}$), индекс сферичности ЛЖ в диастолу ($ИС_{\text{диаст.}} = КДР / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}$), интегральный систолический индекс ремоделирования ($ИСИР = ФВ \text{ ЛЖ} / ИС_{\text{сист.}}$). Проводились продольное и поперечное измерения левого предсердия

(ЛП), площадь ЛП оценивалась планометрически.

Оценка степени митральной недостаточности была рассчитана двумя способами: 1 – как соотношение площади митральной регургитации к площади левого предсердия, 2 – по PISA (площадь проксимальной струи регургитации). PISA была оценена при цветной доплерографии путем измерения радиуса гемисферы, образованной проксимальной струей регургитации, рассчитана как $2\pi r^2$. Затем рассчитывалась площадь поверхности эффективной регургитации (ERO), которая равнялась соотношению скорости потока PISA к пиковой скорости митральной регургитации ($P_{\text{iak MR}}$).

С помощью цветного доплеровского картирования оценивалась степень трикуспидальной регургитации.

Систолическое давление в лёгочной артерии (ДЛА) было рассчитано по скорости трикуспидальной регургитации (TR velocity) по данным непрерывно-волнового доплера. $\text{ДЛА} = 4 (\text{TR velocity})^2 + \text{давление правого предсердия (ДПП)}$. Давление в ПП определяли эмпирически, по размерам нижней полой вены (НПВ) на вдохе. Если на вдохе размер НПВ уменьшается на 40 % и больше, то ДПП соответствует 5 мм рт. ст., если уменьшение составляет 10–39 %, то ДПП – 10 мм рт. ст., если уменьшение менее 10 %, то ДПП – 15 мм рт. ст.

Анализ сегментарной сократимости проводили по модели, предложенной Американской ассоциацией эхокардиографистов, основанной на анализе сократимости 16 сегментов миокарда ЛЖ, получаемых из парастернального доступа по длинной оси, апикального доступа (двух- и четырехкамерная позиция) и поперечных сечений на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и апикальной части ЛЖ [90]. Количественную оценку кинетики стенок ЛЖ осуществляли с использованием общепринятой четырехбалльной системы, где за 1 балл принимался нормокинез, за 2 – гипокинез, за 3 – акинез, за 4 – дискинез; определялся индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС), как отношение суммы баллов к общему количеству сегментов. При нормальной сократимости всех визуализированных сегментов ИНСС равен 1,0, который увеличивается при наличии зон с нарушенной сократимостью ЛЖ.

Систолическая функция правого желудочка (ПЖ) была оценена визуально и разделена на 3 категории: нормальная функция, умеренная дисфункция, выраженная дисфункция.

Для определения диастолической функции ЛЖ была проведена трансмитральная доплерография, по данным которой оценивалась скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E), скорость позднего наполнения ЛЖ с систолой предсердия (пик A), измерено время пика E или время диастолы (ДТ). Нормальная диастолическая функция, где $E/A = 0,8-1,5$, $ДТ = 160-240$ м/с, первый тип диастолической дисфункции миокарда – инвертированный или псевдонормальное наполнение, где $E/A < 0,8$, $ДТ > 160-240$ м/с, второй тип нарушения диастолической дисфункции – рестриктивное наполнение, где $E/A > 1,5$, $ДТ < 160-240$ м/с, возникает при возрастании давления в ЛП.

Кроме того, с помощью эхокардиографии оценивали изменения геометрии ЛЖ, выявляли либо исключали тромбоз полостей сердца, септальные дефекты.

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проводили на 5–10-е сутки заболевания по специальным показаниям – нарушения ритма или проводимости (всего 49 человек). При помощи ХМ ЭКГ получали сведения о ритме сердца (источник и частота); о нарушениях ритма сердца с указанием количества, морфологии и прочих особенностей; о паузах ритма сердца; об изменениях интервалов PQ и QT, если эти изменения имели место; об изменениях морфологии комплекса QRS, обусловленных нарушениями внутрижелудочковой проводимости; об изменениях конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST); сведения о работе искусственного водителя ритма.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1–3 сутки от развития симптомов ОКС на ангиографической установке «CAS-10» фирмы Toshiba (Япония) с фиксацией изображения на компьютере. Исследование проводилось путем пункции бедренной артерии по Сельдингеру (трансфеморальный доступ), либо лучевой артерии (транспрадиальный доступ). В качестве рентгенконтрастного вещества применяли «Ультравист» или «Омнипак». Препарат вводили в левую коронарную артерию

по 8–10 мл со скоростью 3–4 мл/с, в правую коронарную артерию – по 6–8 мл со скоростью 2 мл/с. Для катетеризации левой коронарной артерии (ЛКА) использовали левые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr при пункции бедренной артерии, и катетеры Sonos диаметром 5 Fr при пункции лучевой артерии. Для ЛКА записывали 6 стандартных проекций:

- прямая (переднезадняя) проекция без ангуляции;
- правая косая проекция с каудальной ангуляцией;
- правая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- левая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- левая косая проекция с каудальной ангуляцией («паук»);
- левая боковая проекция.

Для катетеризации правой коронарной артерии (ПКА) использовали правые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr при трансфеморальном доступе, и катетеры Sonos диаметром 5 Fr при трансрадиальном доступе. Для ПКА записывали 3 стандартных проекции:

- левая косая проекция;
- переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией;
- правая боковая проекция.

При анализе коронарограмм определялся тип коронарного кровоснабжения (правый, левый, сбалансированный) по методике M. J Shlesinger, а также характер поражения артерий (количество, локализацию, степень) в соответствии с модифицированной классификацией АСС/АНА.

Толерантность к физической нагрузке оценивали по тесту 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара (на 12–14 сутки госпитализации) и через 12 мес.

Помимо стандартной схемы обследования у всех пациентов проводилось генетическое обследование и специальное биохимическое исследование сыворотки крови для определения уровня цитокинов, липидного спектра и маркеров некроза миокарда (подробно ниже).

В соответствии с типом острого коронарного синдрома (ОКС) больные были разделены на две основные группы: острый коронарный синдром со

стойким подъёмом сегмента ST (ОКСпST) – 145 человек (106 мужчин и 39 женщин) и 135 человек с острым коронарным синдромом без стойкого подъёма сегмента ST (94 мужчин и 41 женщин) (рисунок 2.1).

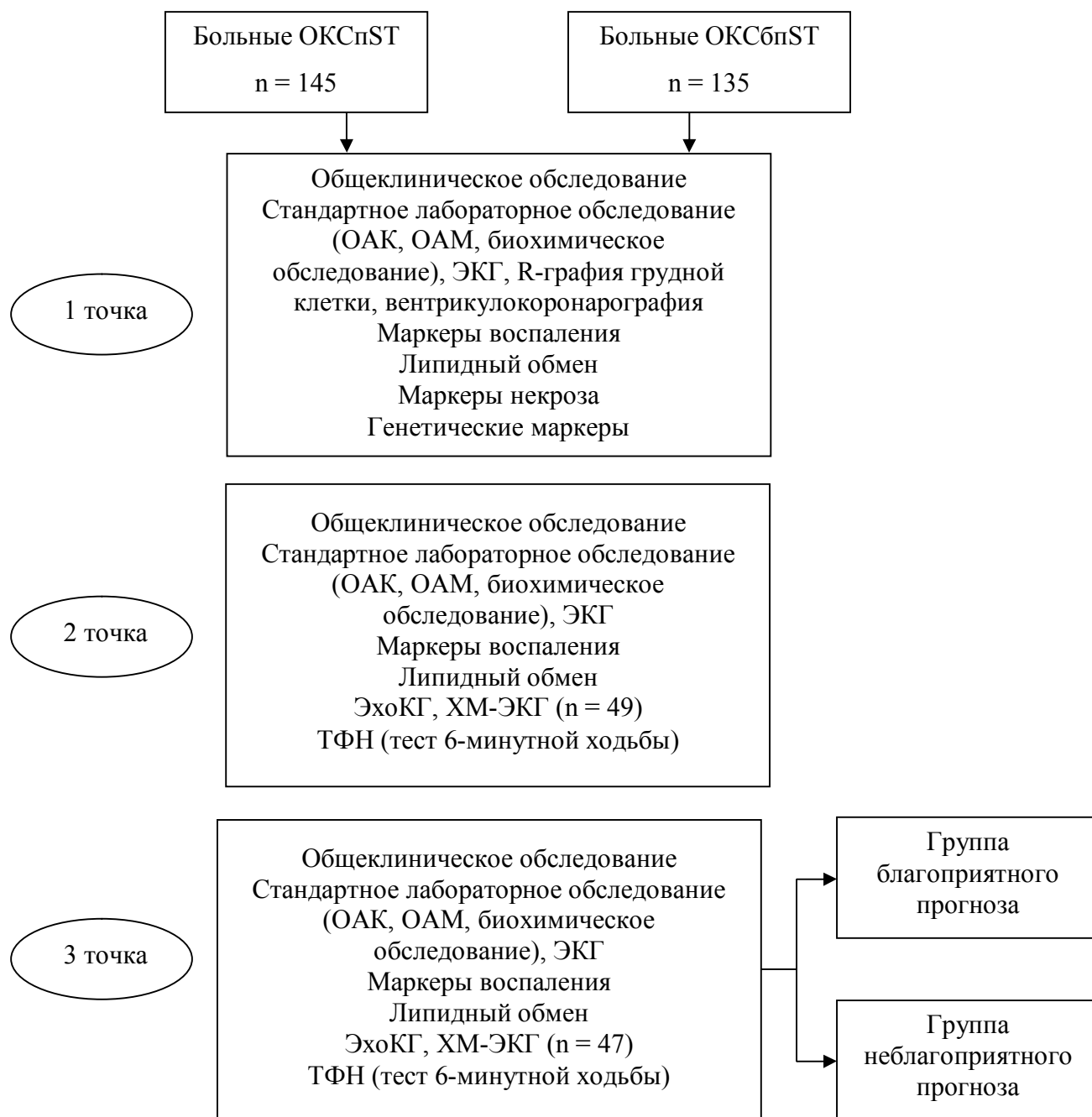


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

В течение всего периода госпитального наблюдения регистрировались «конечные точки» (рецидив ИМ и НС, инсульт, признаки острой сердечной недостаточности, нарушения ритма и проводимости) и исходы текущего

заболевания с указанием сроков и причин завершения госпитализации. В постгоспитальном периоде ОКС были определены также «твердые и мягкие конечные точки» (повторные госпитализации, зарегистрированные в течение одного года амбулаторного наблюдения по поводу повторных ишемических событий (ИМ и НС), инсульта и других причин, летальные исходы от сердечно-сосудистых и иных причин).

Клинико-демографическая характеристика больных острым коронарным синдромом представлена в следующей главе.

2.2 Показатели активности воспалительного процесса и некроза миокарда

У всех пациентов трехкратно (в 1-е, 10-е сутки заболевания и через год) утром натощак забирали кровь из вены и получали сыворотку крови для биохимических исследований. Все показатели активности воспалительного процесса и некроза миокарда определялись в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН, директор д. м. н., профессор Воевода М. И., заведующая лабораторией д. м. н., профессор Рагино Ю. И. Биомаркеры некроза миокарда – тропонин I и кардиоБСЖК определяли в сыворотке в день поступления, а КФК-MB – согласно принятым стандартам ведения больных ОКС в лаборатории городской клинической больницы № 1 (на 1-е, 2-е, 3-и сутки). Тропонин I определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе MULTISCAN (Labsystem) с использованием тест-системы ELISAs (Biomerica). КардиоБСЖК определяли двумя методами: 1) количественно, методом ИФА с использованием тест-системы БСЖК-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), указывающей пороговый уровень для диагностики ИМ – 0,5 нг/мл; 2) качественно, иммунохроматографическим экспресс-тестом (НПО «БиоТест», Россия) для определения кардиоБСЖК в цельной крови, указывающим пороговый уровень для диагностики ИМ – 15 нг/мл. Во втором случае использовалась не

цельная кровь согласно инструкции к тесту, а также сыворотка крови.

Также в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (TermoLabsystems) с использованием тест систем ELISAs (BCM Diagnostics, Biomerica) были исследованы во все три точки обследования концентрации С-реактивного протеина (СРП), интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета), фактора некроза опухоли (ФНО-альфа). Липопротеины низкой плотности (ЛНП) выделяли из сыворотки крови методом осаждения и инкубировали *in vitro* при 37 °С в присутствии катализаторов окисления для оценки следующих показателей: исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в выделенных ЛНП и их резистентности к окислению по продолжительности лаг-фазы окисления и количеству продуктов ПОЛ в ЛНП после окисления.

2.3 Молекулярно-генетические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом

Все молекулярно-генетические показатели определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН, директор д. м. н., профессор Воевода М. И., заведующий лабораторией д. м. н., профессор Максимов В. Н. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3. Они были отобраны по результатам исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда (ИМ).

2.4 Прогнозирование ближайших (госпитальных) и отдаленных исходов острого коронарного синдрома с использованием моделей риска GRACE и TIMI

Оценку риска неблагоприятных госпитальных исходов проводили с помощью шкалы TIMI (TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation). Шкала TIMI учитывает следующие факторы на дату заболевания пациента ОКС: возраст старше 65 лет; наличие в анамнезе сахарного диабета, артериальной гипертензии или стенокардии; частоту сердечных сокращений, превышающую 100 уд./мин; систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.; нарушение гемодинамики по классификации Killip от II до IV; вес пациента менее 67 кг; переднюю локализацию ИМ, а также время от начала приступа, превышающее 4 часа. Подсчитывают сумму баллов, на основании чего определяется низкий, средний и высокий риск смерти или повторного нефатального ИМ, требующего внеплановой реваскуляризации.

Рискометрия по TIMI применялась главным образом для определения тактики лечения – первично инвазивная, фармакоинвазивная или неинвазивная (медикаментозная) и места его проведения – палата интенсивной терапии, отделение эндоваскулярного хирургического лечения и специализированное кардиологическое отделение для больных с ОКС.

Для повышения точности прогнозирования также применяли шкалу GRACE (таблица 2.1).

Шкала GRACE является наиболее известной, полученной по данным регистра GRACE IM методом регрессионного анализа, и включает 8 переменных: возраст, класс сердечной недостаточности (CH) по классификации Killip, уровень систолического артериального давления (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, динамику сегмента ST, остановку сердца. Подсчет баллов осуществляется либо вручную, либо с помощью онлайн-калькулятора.

Таблица 2.1 – Шкала GRACE

Клинический признак: возраст	≤ 30	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	≥ 90
Баллы	0	8	25	41	58	75	91	100
Клинический признак: ЧСС, уд./мин	≤ 50	50–69	70–89	90– 109	110– 149	150–199	≥ 200	—
Баллы	0	3	9	15	24	38	46	—
Клинический признак: САД, мм рт. ст.	≤ 80	80–99	100–119	120– 139	140– 159	160–199	≥ 200	—
Баллы	58	53	43	34	24	10	0	—
Клинический признак: уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л	0–35,3	35–70	71–105	106– 140	141– 176	177–353	≥ 354	—
Баллы	1	4	7	10	13	21	28	—
Клинический признак: класс СН (по Killip)	I	II	III	IV	—	—	—	—
Баллы	0	20	39	59	—	—	—	—
Клинический признак: остановка сердца (на момент поступления пациента)	Да	—	—	—	—	—	—	—
Баллы	39	—	—	—	—	—	—	—
Девиация сегмента ST	Да	—	—	—	—	—	—	—
Баллы	28	—	—	—	—	—	—	—
Наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов	Да	—	—	—	—	—	—	—
Баллы	14	—	—	—	—	—	—	—

Тяжесть сердечной недостаточности по классификации Killip оценивается следующим образом:

класс I – отсутствие признаков застойной сердечной недостаточности;

класс II – наличие хрипов в легких и/или повышенного давления в югулярных венах;

класс III – наличие отека легких;

класс IV – наличие кардиогенного шока.

Если подсчет баллов по шкале GRACE выполняется вручную, балльная оценка для каждого конкретно взятого признака проводится согласно данным таблицы 2.1, после чего полученные баллы суммируются.

Если какой-либо из последних 3-х клинических признаков, приведенных в таблице 2.1 (остановка сердца на момент поступления пациента, девиация сегмента ST, наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов), отсутствует, то баллы по данной позиции не начисляются. Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать так:

- низкий риск – вероятность смерти в течение полугода с даты ОКСпST менее 1% (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов – менее 109 (при выполнении расчетов вручную);

- средний риск – вероятность смерти в течение полугода с даты ОКСпST – от 1 до 3 % (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов – от 109 до 140 (при выполнении расчетов вручную);

- высокий риск – вероятность смерти в течение полугода с даты ОКСпST – более 3 % (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов – более 140 (при выполнении расчетов вручную).

2.5 Методы статистической обработки результатов

Влияние клинических, демографических, функциональных, метаболических, воспалительных и маркеров некроза миокарда и методов (технологий лечения) на отдаленный прогноз оценивали по отношению шансов. Приведем краткое описание понятия отношения шансов и алгоритма вычисления точечной и интервальной оценки для отношения шансов.

Предположим, что случайное событие A имеет вероятность $P(A)$, случайное событие B – вероятность $P(B)$. Шанс события A определяется выражением

$$Ш_A = \frac{P(A)}{1 - P(A)}$$

и меняется от 0 до бесконечности. Отношением шансов случайных событий A и B называется отношение

$$O = \frac{Ш_A}{Ш_B}.$$

При обработке статистических данных вместо вероятностей $P(A)$, $P(B)$ используют их точечные оценки (которые уже являются случайными величинами) и в этом случае оценка отношения шансов определяется выражением:

$$\mathcal{O} = \frac{n_{11} / n_{12}}{n_{21} / n_{22}}, \quad (2.1)$$

где n_{11} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию A ;

n_{12} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию A ;

n_{21} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию B ;

n_{22} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию B .

Очевидно, что оценка отношения шансов является случайной величиной и в этом случае полезную информацию о точности построенной оценки дает доверительный интервал, т. е. интервал, в который с заданной вероятностью γ (обычно $\gamma = 0.95$) попадает истинное (но неизвестное) значение отношение шансов. В литературе (например, В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб. : ВМедА,

2002. – 266 с.) для вычисления нижней $\mathcal{G}_H$ и верхней $\mathcal{G}_B$ границ доверительного интервала используются следующие соотношения:

$$\mathcal{G}_H = \exp(\ln(\mathcal{G}) - x_{\alpha/2} \cdot D), \quad (2.2)$$

$$\mathcal{G}_B = \exp(\ln(\mathcal{G}) + x_{\alpha/2} \cdot D), \quad (2.3)$$

где

$$D = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}, \quad (2.4)$$

$x_{\alpha/2}$ – квантиль нормального распределения $N(0,1)$ уровня $\alpha/2$. Для $\gamma = 0.95$ величина $\alpha = 1 - \gamma = 0.05$. Из таблицы нормального распределения можно определить величину квантиля $x_{0.025} \approx 1.96$.

Ниже соотношения (2.1)–(2.2) будут использоваться для вычисления оценок (как точечной, так и интервальной) для отношения шансов изучаемых признаков.

При статистическом анализе данных по молекулярно-генетическим исследованиям использовали пакет программ SPSS 17.0.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в группе больных ОКС с повышенными показателями кардиоспецифических маркеров и группе сравнения, где кардиоспецифические маркеры были в пределах нормы, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Сравнение уровня таких показателей, как возраст; уровень креатинина; диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда: МВ креатинкиназы и тропонина, белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК); индекс массы тела; окружность талии; концентрацию С-пептида в сыворотке крови; уровень гликемии при поступлении и выписке; уровень гемоглобина крови при поступлении и выписке; систолическое и диастолическое артериальное давление при поступлении; частоту сердечных сокращений при поступлении; величину фракции выброса левого желудочка по эхокардиографии; время от начала ангинозных болей до

реваскуляризации; концентрацию вчСРП в сыворотке крови; интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета); фактора некроза опухоли (ФНО-альфа); липидограмму: концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды; рост, вес, индекс массы тела, у носителей разных генотипов проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова – Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью t-теста для двух независимых выборок. В случае если изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения, сравнение уровня этого признака у носителей разных генотипов проводилось с помощью теста Крускала – Уоллиса, достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью теста Манна – Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация ОНП с факторами риска, относящимся к категориальным переменным, проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) исхода заболевания/наличия фактора риска по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

При разработке математической модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода использовались методы корреляционного, факторного и регрессионного анализа. Первые две группы методов применялись для определения значимых независимых переменных (признаков), которые хорошо коррелируют с вероятностью наступления неблагоприятного исхода, но слабо коррелируют между собой (для исключения мультиколлинеарности модели). Методы регрессионного анализа использовались для выбора структуры регрессионной модели и оценивания ее коэффициентов. Для проверки адекватности построенной модели использовались два коэффициента, которые

имеют простую интерпретацию:

- коэффициент чувствительности;
- коэффициент специфичности.

Вычисление этих коэффициентов подробно рассмотрено ниже (раздел 5.2).

Важным моментом для получения достоверных результатов является точность исходных данных – в данном случае это точность задания вероятности неблагоприятного исхода, которая зависит от объема выборки. Погрешность задания этой вероятности обуславливает точность прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода.

Формула для оценки необходимого (минимального) объема выборки при оценивании вероятности случайного события имеет вид:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2}, \quad (2.5)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события,

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

Применим эту формулу для определения объема выборки для построения регрессионной модели со стойким подъемом сегмента ST. Приведенная выше формула включает неизвестную вероятность p – вероятность неблагоприятного исхода. Для оценивания этой вероятности обратимся к таблице 5.3 соответствующего раздела. Видно, что число неблагоприятных исходов равно 51, число благоприятных исходов – 71. Тогда относительная частота неблагоприятного исхода равна $\frac{51}{122} = 0.418$. Поэтому в качестве ожидаемой вероятности неблагоприятного исхода можно принять величину $p = 0.4$. Задав в качестве доверительного интервала для вероятности p интервал $(0.3; 0.5)$ с шириной $W = 0.2$ и подставив эти значения в формулу, получаем:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{0.4(1-0.4)}{0.2^2} = 92 \quad (2.6)$$

Таким образом, минимальный объем выборки равен 92 наблюдения.

Автор выражает благодарность за помощь в статистической обработке результатов доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрию Евгеньевичу Воскобойникову.

3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: СТРУКТУРА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

3.1 Структура острого коронарного синдрома, современные технологии лечения и исходы госпитального периода

Всего в анализ было включено 280 больных (из 330 первоначально включенных), госпитализированных с подозрением на ОКСПСТ и ОКСбПСТ у которых были оценены конечные точки. Более 95 % больных с ОКС были госпитализированы службой скорой помощи (СП), 1,2 % поступили самостоятельно, 3,8 % были переведены из других отделений больницы или других стационаров. В 33 % случаев госпитализация службой СП осуществлялась по направлению врачей амбулаторных медицинских учреждений. В течение первых 24 ч с момента развития симптомов, приведших к госпитализации, поступили в стационар 67,4 % наблюдаемых случаев ОКС (в том числе 77,6 % с ОКСПСТ и 57,3 % ОКСбПСТ), позднее поступление распределялось следующим образом: 1–3 сутки от начала ОКС в 16,8 % с ОКСПСТ и 28,2 % с ОКСбПСТ, более 3 суток в 5,6 % с ОКСПСТ и 14,5 % с ОКСбПСТ. Подробная клинико-демографическая структура приведена в таблице 3.1.

Как видно из представленных данных, в группу больных ОКСпСТ вошли 145 пациентов, 106 (73,5 %) мужчин и 39 (26,5 %) женщин, средний возраст которых составил $(57,5 \pm 9,5)$ лет, В группу пациентов с ОКСбпСТ вошли 135 пациентов, 94 (69,9 %) мужчин и 41 (30,1 %) женщины, средний возраст которых составил $(57,5 \pm 9,5)$ лет. У 205 (73,2 %) больных, из них у 103 (71,4 %) с ОКСпСТ и 81 (60,0 %) с ОКСбпСТ, ИБС манифестировала внезапным развитием острого коронарного синдрома без предшествующей стенокардии. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 75 (21 %) больных, из них у 41 (28,6 %) с ОКСпСТ и 34 (40,0 %) с ОКСбпСТ.

Таблица 3.1 – Клинико-демографическая характеристика больных острым коронарным синдромом

Показатель	Больные ОКСпСТ (n = 145)		Больные ОКСбпСТ (n = 135)	
	n	%	n	%
Мужчины/женщины	106/39	73,5/26,5	94/41	69,9/30,1
Средний возраст, (М ± s)	57,5 ± 9,5	–	57,5 ± 9,1	–
Сроки поступления: до 1 сут./1–3 сут. / более 3 сут.	112/24/ 9	77,6/16,8/ 5,6	77/38/ 20	57,3/28,2/ 14,5
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	73	50,5	82	61,0
ОИМ в анамнезе	41	28,6	34	40,0
ЧКВ в анамнезе	11	7,7	20	15,2
Операция АКШ в анамнезе	3	1,9	4	3,0
Однососудистое поражение по ВКГ	36	40,0	22	37,0
Многососудистое поражение по ВКГ	54	60,0	38	63,0
Артериальная гипертензия	88*	61,3	99	73,9
Верифицированный Сахарный диабет 2 типа	13	9,0	18	13,5
Курение	91	63,7	55	41,4
Отягощенная наследственность	49	34,2	62	45,9
Дислипидемия в анамнезе	13	9,1	13	9,9
Жизнеугрожающие нарушения ритма	9	6,2	12	8,8
ЧСС более 100/мин	11	7,5	13	9,6
АД менее 100/мин	12	8,2	9	6,6
Killip > II	15	10,3	9	6,6
Передняя локализация элевации сегмента ST	23	15,8	—	—

До настоящего случая ОКС 38 (13,5 %) имели вмешательства на коронарных сосудах, из них у 3 (1,9 %) больных ОКСпСТ было АКШ, у 11 (7,7 %)

ЧКВ и у 4 (3 %) больных ОКСбпСТ – АКШ, у 20 (15,2 %) – ЧКВ. По результатам коронароартериоангиографии (ВКГ), проведенной в настоящую госпитализацию в 150 случаях, определялось однососудистое поражение коронарного русла у 58 (38,6 %) больных, из них у 36 (40 %) с ОКСпСТ и 22 (37,0 %) с ОКСбпСТ. Поражение двух и более коронарных артерий имело место у 92 (60 %) больных, из них у 54 (60 %) с ОКСпСТ и 38 (63,0 %) с ОКСбпСТ. Артериальной гипертензией страдали 88 (61,3 %) пациентов ОКСпСТ и 99 (73,9 %) – с ОКСбпСТ. Сахарный диабет II типа отмечался у 13 (9 %) больных с ОКСпСТ и 18 (13,5 %) с ОКСбпСТ. Курили на момент поступления в стационар 91 (34,2 %) человек с ОКСпСТ и 62 (45,9 %) пациентов с ОКСбпСТ. Избыточная масса тела отмечалась у 82 (33,3 %) больных, из них у 37 (25,5 %) с ОКСпСТ и 45 (33,3 %) с ОКСбпСТ. У 49 (34,2 %) пациентов с ОКСпСТ и у 62 (45,9 %) – с ОКСбпСТ более 2-х родственников первой степени родства страдали артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца.

Резюмируя данные, характеризующие главным образом догоспитальный период ОКС, а точнее, степень выраженности проявлений ИБС у включенных пациентов, можно сказать, что среди пациентов ОКСбпСТ чаще встречались женщины в отличие от ОКСпСТ. Такие факты, как наличие ОИМ (40,0 против 28,6 %) и вмешательств на коронарных сосудах (АКШ и ЧКВ) в анамнезе, которые наблюдались чаще в случаях ОКСбпСТ – 3,0 против 1,9 % и 15,2 против 7,7 % соответственно, говорят о более длительном и манифестном течении ИБС у данной категории больных. Поражение двух и более коронарных артерий на ВКГ, проведенной в остро-подостром периоде ОКС, чаще встречалось у больных ОКСбпСТ (63,0 против 60,0 %), что также подтверждает тяжесть атеросклеротического поражения коронарного русла у этой подгруппы больных. Следует, однако, отметить, что в период включения в исследование еще не существовало регионального сосудистого центра, и не было технической возможности проводить коронароангиографию всем нуждающимся больным с ОКС, поэтому мы владеем данными только по 150 обследованным.

Такая фоновая и патогенетически связанная с ИБС патология, как

гипертоническая болезнь и сахарный диабет, чаще наблюдалась в случаях ОКСбпST – 73,9 против 61,3 % и 13,5 против 9 % соответственно. Ожирение встречалось чаще у больных без стойкой элевации сегмента ST (33,3 и 25,5 %), а также наследственная отягощенность (45,9 и 34,2 %). Все эти факты говорят о том, что пациенты с ОКСбпST представляют собой сложную гетерогенную группу с предшествующим анамнезом коронарной болезни сердца, с наличием фоновой и ассоциированной патологии и требующую тщательной оценки состояния и дифференцированного подхода к госпитальной тактике ведения.

Средняя продолжительность лечения в стационаре у включенных в исследование больных с ОКС составила 14 дней. В процессе дообследования и лечения у пациентов произошла трансформация диагнозов следующим образом: Q-ИМ (как окончательный диагноз) был у большинства больных ОКСс подъемом ST – 134 (92,4 %), ИМ без Q – у 7 (4,8 %) и у 4 (2,8 %) выставлен диагноз «нестабильная стенокардия». Среди пациентов, госпитализированных с ОКС без подъема ST, при выписке имели диагноз нестабильная стенокардия 80 (59,2 %), ИМ без Q – у 44 (32,5 %) и у 11 (8,3 %) Q-ИМ (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Изменение диагнозов в ходе госпитального наблюдения

Исходный диагноз	Q-ИМ	nonQ-ИМ	НС
ОКС ИСТ (n = 145)	134	7	4
ОКС бИСТ (n = 135)	11	44	80

Следовательно, у некоторых пациентов, поступающих с ОКСпST, можно предотвратить ОИМ с образованием зубца Q, имеющего худший ближайший и отдаленный прогноз согласно многочисленным наблюдениям. С другой стороны, острая окклюзия коронарного сосуда не всегда наступает сразу, иногда начинается с субокклюзии, а в дальнейшем, иногда в течение нескольких суток, тромбообразование на поврежденной бляшке усиливается и достигает критического уровня. В связи с этим необходима стратификация риска всех поступивших больных с ОКС.

Группа больных с Q-ИМ неоднородна, и немаловажное значение для прогноза имеет локализация и распространенность некроза (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Распределение больных острым коронарным синдромом в зависимости от локализации инфаркта миокарда

Локализация инфаркта миокарда	ОКС ПСТ (n = 134)	ОКС бПСТ (n = 11)
Передний (n)	32 (23,8 %)	3 (27,2 %)
Нижний (n)	97 (72,5 %)	8 (72,8 %)
Циркулярный (n)	5 (3,7 %)	—

Как видно из представленных данных, ИМ передней локализации, характеризующийся более тяжелым течением, отмечался как при ОКС ПСТ, так и при ОКС бПСТ.

На догоспитальном этапе пациенты получали определенную терапию, так как имели уже историю коронарной болезни сердца (ОИМ, АКИШ и ЧКВ) или ассоциированных с ней заболеваний ГБ, СД (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Терапия, получаемая больными острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе (до развития клинического события)

Группы препаратов	Больные ОКСпСТ (n = 145)		Больные ОКСбпСТ (n = 135)	
	n	%	n	%
β-адреноблокаторы	61	42,0	69	51,1
Ингибиторы АПФ	73	50,3	91	67,4
Статины	22	15,1	27	20,0
Аспирин	33	23,4	41	30,3
Тиенопиридины	14	9,6	11	8,1
Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины (за исключением глибенкламида)	13	8,9	19	14
Нитраты	19	13,1	46	34,0

Пациенты с ОКСпST, у которых в большинстве случаев сформировался Q-ИМ, реже применяли β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины и аспирин на догоспитальном этапе, хотя эти препараты являются базовыми для лечения АГ и ИБС. Пациенты с ОКСбпST, наоборот, чаще применяли не только β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины и аспирин, но и нитраты. Последнее объясняется тем, что больные с ОКСбпST чаще имели в анамнезе стенокардию, АКШ, ангиопластику, ИМ и многососудистое поражение по ВКГ.

При поступлении у всех пациентов, прежде чем была выбрана какая-либо технология лечения, оценивали риск смерти по TIMI и по GRACE (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска TIMI со стойким подъёмом ST

Пациенты	Высокий	Умеренный	Низкий
Без разделения по полу	69 / 47,5 %	50 / 34,5 %	26 / 18 %
Мужчины	56 / 52,8 %	39 / 36,7 %	11 / 10,5 %
Женщины	18 / 46,1 %	14 / 35,8 %	7 / 18,1 %

Из таблицы 3.5 видно, что большая часть пациентов была отнесена к высокому и умеренному рискам летального исхода по TIMI (всего 82 %), и меньше – к низкому (18 %). При разделении по полу наблюдалось идентичное соотношение рисков (89,5 % у мужчин с высоким и умеренным риском и 10,5 % с низким), у женщин 81,9 % с высоким и умеренным риском и 18,1 % с низким.

У пациентов с ОКСбпST процентное соотношение высокого и умеренного рисков летального исхода по TIMI к низкому отмечалось почти такое же, как при ОКСпST: 88,0 против 12,0 % в общей группе, 89,0 и 12,0 % у мужчин, 82,8 и 17,2 % соответственно (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска TIMI с ОКСбпST

Пациенты	Высокий	Умеренный	Низкий
Без разделения по полу	70 / 51,8 %	49 / 36,2 %	16 / 12,0 %
Мужчины	49 / 52,1 %	35 / 37,2 %	10 / 10,6 %
Женщины	20 / 48,7 %	14 / 34,1 %	7 / 17,2 %

А по шкале GRACE отмечалось иное распределение больных по степеням риска (таблицы 3.7 и 3.8).

Таблица 3.7 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска GRACE ОКСпST (при поступлении)

Пациенты	Высокий	Умеренный	Низкий
Без разделения по полу	44 (47,3 %)	37 (39,8 %)	12 (12,9 %)
Мужчины	26 (38,8 %)	30 (44,8 %)	11 (16,4 %)
Женщины	18 (69,2 %)	7 (26,9 %)	1 (3,8 %)

Таблица 3.8 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска GRACE с ОКСбпST (при поступлении)

Пациенты	Высокий	Умеренный	Низкий
Без разделения по полу	3 (6,5 %)	15 (32,6 %)	28 (60,9 %)
Мужчины	0 (0,0 %)	10 (32,3 %)	21 (67,7 %)
Женщины	3 (20,0 %)	5 (33,3 %)	7 (46,7 %)

Большинство больных с ОКСпST относились к высокому и умеренному рискам (87,1 %). В группе низкого риска были в основном мужчины, а в группе высокого риска женщин в процентном соотношении больше (69,2 % против 38,8 %). Как видно из полученных данных, женщины старше, «тяжелее» по основному заболеванию – ОКС, имели больше сопутствующей патологии, а как следствие – им реже проводилась медикаментозная реперфузионная терапия и реваскуляризация.

У больных с ОКСбпСТ отмечалось иное распределение по степеням риска: довольно большой процент попал в группу низкого риска, причем как у мужчин (67,7 %), так и у женщин (46,7 %).

В настоящей работе не ставилось задачи проверять информативность или создавать новую шкалу для оценки риска неблагоприятных исходов госпитального периода, поэтому были взяты две шкалы, используемые в реальной клинической практике – TIMI и GRACE.

При поступлении всем пациентам с ОКСпСТ проводился либо системный тромболизис, либо ангиопластика – первичная, спасительная, отсроченная или избирательная, либо комбинированная тактика ведения в сочетании с ангиопластикой. Часть пациентов лечилась только медикаментозно без ТЛТ и ангиопластики. В связи с этим были сформированы подгруппы в соответствии с современными технологиями лечения: 1) подгруппа тромболитической терапии; 2) ангиопластики; 3) фармакоинвазивной стратегии; 4) подгруппа медикаментозного лечения без ЧКВ и ТЛТ. В полученных подгруппах оценивался средний балл риска по TIMI (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСпСТ

Показатели	ТЛТ	Ангиопластика	ТЛТ + ЧКВ	Медикаментозное лечение без ЧКВ и ТЛТ
Н, без разделения по полу	22/15,1 %	34/23,4 %	44/30,2 %	45/31,3 %
Соотношение м/ж	18/7	25/9	33/11	23/12
Баллы риска по TIMI	2,25	2,07	2,07	2,4

Как видно из таблицы 3.9, большинство наших пациентов подверглись фармакоинвазивной стратегии.

С учетом обширности территории нашего региона, трудностями доставки пациентов в ранние сроки (до 6–12 часов), эта стратегия является наиболее оптимальной. Только тромболизис был проведен у 22 (15,1 %) больных, у 5 (27,2 %)

оказался эффективным, у остальных 17 (76,4 %) – неэффективным, в связи с чем последние были направлены на ЧКВ. У пациентов с передним ИМ средний уровень риска смерти по TIMI был выше, чем нижнезадней локализации. Успешная реперфузия чаще была при нижних и задних ИМ. Из других факторов, при которых чаще встречалась безуспешная ТЛТ, выявлена более высокая частота передних острых инфарктов миокарда (ОИМ) или поражение передней нисходящей артерии (ПНА), наличие двух- и многососудистого поражения коронарных артерий (в том числе ствола ЛКА) по данным вентрикулокоронарографии (ВКГ), сахарного диабета (СД), АГ.

Ангиопластике в чистом виде подверглись 34 пациента. Средние сроки проведения ЧКВ составили 7–8 суток от начала ОКС (от 12 часов до 21 суток), т. е. все эти вмешательства являлись отсроченными. Последний фактор, помимо поздней обращаемости пациентов, был связан с особенностями организации этого вида помощи в нашем городе в период сбора материала – концентрация в одном учреждении, наличие очередей ожидания. По данным ВКГ, однососудистое поражение отмечалось у 16-ти пациентов, двухсосудистое – у 10-ти, многососудистое – у 7, ствол ЛКА – у 1. Всем пациентам проводилась ангиопластика со стентированием инфарктсвязанной (ИСА) артерии независимо от количества пораженных сосудов. Ангиографический результат был достигнут у 33 больных и сопровождался клиническим эффектом – исчезновением/урежением приступов стенокардии (при наличии ранней постинфарктной стенокардии) или быстрой положительной динамикой ОИМ. У 1 (2,9 %) больного не удалась реканализация ИСА. Осложнения были редкими – послеоперационная гематома паховой области у двух (2 %) женщин. Не выявлено достоверной связи каких-либо факторов с ангиографическим результатом процедуры.

В подгруппу медикаментозного лечения без ЧКВ и ТЛТ (45/31,3 % больных) в основном вошли пациенты более старшего возраста, с повторными ОИМ, СД, «микрососудистой стенокардией», женщин здесь больше, чем в других подгруппах. Исходный риск по TIMI у них был выше, чем в других подгруппах. Среди причин, по которым пациенты попадают в эту

стратегию лечения, как правило, имеют место противопоказания к тромболизису и инвазивным методам лечения либо эффективность высокотехнологичных процедур у этих больных значительно ниже в сравнении с общей популяцией ОКС. Последнему фактору способствуют низкий диаметр венечных артерий (женщины, наличие СД), их извитость, а также прогрессирование коронарной болезни сердца проксимальнее имплантированного стента.

Пациенты с ОКСбпST были подразделены на две подгруппы – ангиопластики (53/39,3 % больных) и медикаментозного лечения без ЧКВ (82/60,7 %) больных (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСбпST

Показатели	Ангиопластика	Медикаментозное лечение без ЧКВ и ТЛТ
N, без разделения по полу	53/39,3 %	82/60,7 %
Соотношение м/ж	37/16	53/29
Баллы риска по TIMI	2,3	2,43

Пациенты ОКСбпST, представляющие собой гетерогенную группу с различными рисками смертельных и нефатальных коронарных событий, особенно нуждаются в ранней стратификации риска. С одной стороны, если риск высокий, то проведение ангиографии желательно в ближайшие 24 часа, а с другой стороны, при низком риске возможна ранняя выписка из стационара. По нашим данным, балл риска по TIMI у них статистически значимо выше в сравнении с ОКСпST. Наиболее высокий балл определялся в подгруппе «медикаментозное лечение без ЧКВ и ТЛТ» (2,43), и причины те же, что и в случае ОКСпST – большее количество женщин, старший возраст, чаще сахарный диабет, наличие ХСН.

Всем больным, как с ОКСпST, так и ОКСбпST, помимо того или иного вида высокотехнологичной помощи, в стационаре проводили стандартную терапию в соответствии с рекомендациями ECS, АССА, ВНОК по лечению ОКС: прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин или НМГ), b-адреноблокаторы,

ингибиторы АПФ, статины, аспирин, тиенопиридины или тикагрелор). Для обезболивания применяли наркотические анальгетики, НЛА (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Терапия, получаемая больными с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе помимо реперфузионной технологии

Группы препаратов	Больные ОКСпСТ (n = 145)		Больные ОКСбпСТ (n = 135)	
	n	%	n	%
Гепарин нефракционированный болюс	145	100	135	100
Гепарин нефракционированный в/в	130	89	116	85,9
НМГ	15	10,3	14	10,3
β-адреноблокаторы	130	89	118	87,4
Ингибиторы АПФ	123	84,8	112	82,9
Статины	145	100	135	100
Аспирин	145	100	135	100
Тиенопиридины	124	85,5	102	75,5
Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины (за исключением глибенкламида)	13	8,9	18	13,3
Нитраты в/в	19	13,1	10	7,4
Спиринолактон	19	13,1	10	7,4
Наркотические анальгетики	145	100	135	100

Были проанализированы «конечные точки» госпитального периода у пациентов с ОКС. Выявлено 7 случаев госпитальной летальности (ОКСпСТ – 5 и ОКСбпСТ – 2 случая). Рецидив ИМ был зафиксирован у 5 больных, постинфарктная стенокардия наблюдалась чаще при ОКСбпСТ – 22,2 %, чем при ОКСпСТ – 13,7 %, Killip выше II ФК чаще при ОКСпСТ – 10,3 %, чем ОКСбпСТ – 6,6 %. Жизнеугрожающие нарушения ритма чаще развивались при ОКСбпСТ – 8,8 % (против 6,2 % ОКСпСТ). Крупное кровотечение (ЖКК) было зафиксировано у 2 пациентов (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Конечные точки госпитального периода у пациентов с острым коронарным синдромом

Осложнение	ОКСпСТ	ОКСбпСТ
Рецидив ИМ	5	—
Ранняя п/инфарктная стенокардия	20/13,7 %	30/22,2 %
Killip выше 2 класса	15/10,3 %	9/6,6 %
Жизнеугрожающие нарушения ритма	9/6,2 %	12/8,8 %
Кровотечение из ЖКК	2	—
С-А, А-В блокада	5/3,4 %	4/2,9 %
Аневризма с тромбом левого желудочка	10/6,8 %	—
Госпитальная летальность	5	2

В целом частота госпитальных осложнений коррелировала с оценкой риска в баллах по TIMI и со сроками поступления. Так, число осложнений среди пациентов, госпитализированных в течение первых 24 часов с момента приступа было в 61,3 % в сравнении с таковой в группе больных, поступивших через сутки и более 38,7 %.

В подгруппах по разным методам лечения: рецидив стенокардии наблюдался у (7,6 %) в подгруппе тромболизиса, у (10,3 %) в подгруппе ЧТКА, (9,5 %) подгруппе ЧТКА и ТЛТ, у 21,89 %) в подгруппе медикаментозного лечения без ТЛТ и ЧТКА.

В диссертационном исследовании был проведен сравнительный анализ по конечным точкам госпитального периода наблюдаемых больных и пациентов, проходивших лечение в нашей клинике в дореперфузионную эру. Отмечено, что снизилась летальность при Q-ИМ с 7 до 3,5 %. При ИМ без Q и нестабильной стенокардии госпитальная летальность находилась в пределах 1–2 % до 2006 г., когда началось активное внедрение инвазивных методов лечения. В последующие годы сердечно-сосудистая смертность при ОКСбпСТ в стационаре была низкой – менее 1 % (0,3–0,5 %). В целом по полученным данным инвазивная стратегия

снижает риск смерти при ОКС со стойким подъемом ST в госпитальный период (отношение шансов (0,799)) (ДИ 0,748–1,086). По сравнению с консервативной стратегией снизилась частота рецидивов ИМ с 8 до 2 % и случаев постинфарктной стенокардии с 7–8 до 0,5 % при ОКСпST. По остальным осложнениям острого периода существенной динамики не наблюдалось. Для ОКСбпST достоверного снижения фатальных и нефатальных неблагоприятных событий в госпитальном периоде не было выявлено.

3.2 Постгоспитальный период, факторы риска неблагоприятных постгоспитальных исходов

Отдаленные исходы были оценены у 280 пациентов из 330, включенных в исследование (7 умерло в стационаре, у 43-х имел место неверно указанный телефон, отъезд на дачу или другой населенный пункт, нежелание еще раз приезжать в больницу на обследование). Период наблюдения составил 12 мес., или 362,5 (348–377) дней. За этот период произошло 16 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, 73 госпитализации вследствие случаев рецидивирующей и тяжелой рецидивирующей ишемии, 8 инсультов. Внеплановая коронарная реваскуляризация в виде ЧКВ со стентированием проведена у 29, АКШ – у 6. Комбинированная «конечная точка» (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ, инсульт, НС) была зафиксирована в 87 случаях. Таким образом, один и тот же пациент мог иметь 1, 2 и 3 «конечных точки» за весь период наблюдения.

Смерть от сердечно-сосудистых причин была отмечена в 90 % случаев, медиана времени наступления летального события составила 172 дня. Первый случай кардиоваскулярной смерти произошел на 35-й день, последний – на 401-й день. Первое нефатальное событие (ИМ, инсульт, НС, внеплановая коронарная реваскуляризация) было зарегистрировано на 31-й день, а последнее – на 413-й день.

В динамике развития нефатальных сердечно-сосудистых осложнений

отмечался пик событий в первый месяц после выписки из стационара (25,1 % всех случаев). Максимум летальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий случилось в течение первых 180 дней постгоспитального наблюдения – 58,1 и 77,9 % соответственно от суммарного количества всех осложнений.

3.2.1 Клинико-демографические и функциональные факторы постгоспитального прогноза

В связи с некоторыми различиями в патогенезе ОКС со стойкой элевацией ST и без стойкой элевации сегмента ST отдаленный прогноз изучен отдельно в этих подгруппах (таблица 3.13). При анализе течения постгоспитального периода у больных острым коронарным синдромом со стойким подъёмом ST 82 пациента имели благоприятный прогноз, 50 – неблагоприятный.

Таблица 3.13 – Взаимосвязь клинико-демографических показателей и отдаленным прогнозом у больных с ОКСпST

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 90)		Группа неблагоприятного прогноза (n = 55)	
	n	%	n	%
Мужчины/женщины	71/19	78,8/21,2	35/20	63,7/36,3
Средний возраст, М ± s	55,3 ± 1,1		61,1 ± 1,2	
Сроки поступления: До 1 сут./1–3 сут./более 3 сут. стенокардии	75/10/5*	83,3/11,1/5,6	35/16/4	64,6/29,0/7,2
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	31	34,4	29	52,7
ОИМ в анамнезе	22	24,4	19	34,5
ЧКВ в анамнезе	8	8,8	4	9,8
Операция АКШ в анамнезе	2	2,2	0	0,0
Однососудистое поражение по ВКГ	23*	53,4	12	34,2
Многососудистое поражение по ВКГ	20*	46,6	23	65,8

Продолжение таблицы 3.13

Показатель		Группа благоприятного прогноза (n = 90)		Группа неблагоприятного прогноза (n = 55)	
		n	%	n	%
Артериальная гипертензия		61	62,0	33	60,0
Сахарный диабет II типа		6	7,0	7	12,5
ХБП свыше Пст		34	41,4 %	32	64 %
Курение		51*	70,8	21	51,2
Отягощенная наследственность		27	30,0	11	20,0
Дислипидемия		9	10,0	6	10,9
ИМТ		$27,7 \pm 0,5$		$28,2 \pm 0,6$	
Жизнеугрожающие нарушения ритма		10	12,2	8	12,7
ЧСС более 100/мин		16	17,7 %	9	16,3 %
Систолическое АД менее 100 мм рт. ст.		12	13,3 %	9	16,3
Killip > II		9	10,0 %	6	10,9
Передняя локализация элевации ST		22	24,4 %	17	30,9 %
Двигательная активность:	нет никакой	13	15,5	2	3,0
	легкая	36	39,4	14	42,0
	средняя (не менее 20 мин 1 или 2 раза в неделю)	22	23,9	17	30,0
	интенсивная (> 20 мин более 3 раз в неделю)	9	9,9	—	0
	энергичная (одышка, сердцебиение, потливость)	10	11,3	14	25,0

Женщин статистически значимо больше в структуре больных, имевших комбинированную конечную точку в сравнении с группой без нее (36,0 против 20,7 %). При этом средний возраст у женщин в группе неблагоприятного прогноза был выше $65 \pm 2,1$, чем у мужчин $61 \pm 1,3$.

Как известно, возраст является одним из важнейших факторов прогноза. При анализе различных возрастных групп 44–60 лет (средний) и 60–75 лет (пожилой) оказалось, что риск неблагоприятного события в течение года постгоспитального наблюдения превышал таковой у пожилых пациентов в 3,5 (1,1; 12,7) и 6,7 (2,1; 21,8) раза соответственно. Больше всего пациентов с неблагоприятным прогнозом поступили в 1-е–3-и сутки.

Поздние сроки поступления значимо повлияли на отдаленный прогноз: ОШ 2,857, ДИ (1,309–6,236). Из анамнестических показателей риск неблагоприятного исхода увеличивали такие состояния, как случаи ИМ (33,0 против 25,0 % соответственно), инсульта, предшествующая стенокардия напряжения ФК II–III (61,9 против 42,9 %), а также инвазивные вмешательства на коронарных сосудах – операция АКШ, ЧКВ в (9,8 против 6,3 % соответственно). Наличие любого фактора, подтверждающего ИБС или цереброваскулярное заболевание, или сочетание нескольких, увеличивали риск неблагоприятного исхода: ОШ 2,5, ДИ (1,16–6,76). Сахарный диабет и ХБП свыше II стадии также отрицательно влияли на исходы: ОШ 1,8, ДИ (1,5–5,58) и ОШ 2,2, ДИ (1,1–4,5) соответственно. Последние два показателя были выражены особенно у женщин – СД в 1,6 раза, а ХБП в 1,5 раза чаще, чем у мужчин. При этом у половины лиц данной группы СД был выявлен впервые при данной госпитализации (в периоде стабилизации после индексного события). Многососудистое поражение по ВКГ имело место почти в 2 раза чаще (83,3% против 38,5 %) в группе неблагоприятного прогноза. ОШ 2,27, ДИ (1,1–1,3) ИМТ статистически значимо не отличался в обеих подгруппах. Курение чаще наблюдалось в группе с хорошими исходами (70,8% и 51,2 %), но это может быть связано с преобладанием мужчин в этой подгруппе и с более молодым возрастом пациентов, когда суммарный риск других факторов еще не успел проявиться. Артериальная гипертензия сопутствовала в одинаковом количестве случаев исследуемых выборок. Отягощенная наследственность имела место чаще несколько неожиданно в группе с низким риском сердечно-сосудистых осложнений (38,0% и 27,5 %). Возможно, это связано с плохой информированностью пациентов о состоянии своих ближайших

родственников, так как зачастую они не могли указать точно возраст и причину смерти своих родителей. Дислипидемия, выявленная до госпитализации и подтвержденная медицинской документацией, была чаще у лиц с плохими исходами (15,4 против 5,6 %). Физическая активность в догоспитальном периоде, оцененная как средняя (не менее 20 мин 1 или 2 раза в неделю) и легкая имела место чаще у пациентов с неблагоприятным исходом (30,0% против 23,9 % и 42,0% против 39,4 % соответственно). Интенсивная (более 20 мин более 3 раз в неделю) и энергичная (одышка, сердцебиение, потливость), согласно опроснику, ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом (25,0 % против 21,2 %). Отсутствие активности ассоциировалось с плохим исходом (3,0 % против 15,5 %). В целом последние 6 факторов – ИМТ, курение, АГ, наследственность, дислипидемия, уровень физической активности – не имели статистически значимых ассоциаций с исходами. Высокие значения ЧСС при поступлении не увеличивали риск неблагоприятного события у больных с ОКСпST: ОШ 1,26, ДИ (0,4–3,3). Статистически значимого влияния низкой величины систолического АД, зарегистрированного при поступлении, на постгоспитальный прогноз ОКСпST не было отмечено: ОШ 1,27, ДИ (0,4–3,2). Общая тенденция связи данного параметра с частотой неблагоприятных событий была более выражена у женщин: ОШ 1,47, ДИ (0,8–2,9). Наличие острой сердечной недостаточности по KILLIP II и выше увеличивало суммарную вероятность летального и нефатального события: ОШ 1,1, ДИ (0,3–2,2), но недостоверно. Важно отметить, что наиболее значимой с точки зрения прогноза отдаленных событий была элевация ST в передних и переднебоковых отделах при стандартной записи ЭКГ покоя в 12 отведениях (ОШ 3,5 (1,8: 6,6) у мужчин и 2,7 (1,4; 5,0) у женщин).

Далее оценено влияние снижения сократительной функции миокарда и толерантности к физической нагрузке на отдаленный прогноз у больных с ОКСпST (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Морфо-функциональные показатели (усредненные) ЭхоКГ в остром и отдаленном (через 1 год) периодах ОКС

Показатели УЗИ сердца (острый период/через 1 год)	ОКС пST n = 145	ОКС бпST n = 135
КДР, мм	53,2/52,8	51,8/52,0
КСР, мм	36,5/37,0	36,0/36,2
ФУ, %	29,5/29,8	31,4/31,6
ФВ, %	54,6 ± 10,3/56,5 ± 9,5	61,6 ± 6,0/54,5 ± 10,6
МЖП, мм	12,0/12,1	12,3/12,2
ЗСЛЖ, мм	10,2/10,0	12,4/12,3
Диастолическая дисфункция, чел.	73	86
Признаки легочной гипертензии	13	18
Аневризма левого желудочка	10	2

Нормальные показатели: КДР (конечно-диастолический размер) – до 55 мм; КСР (конечно-систолический размер) – до 37 мм; ФУ (фракция укорочения) – 29–41 %; ФВ (фракция выброса) – 50–70 %; МЖП (межжелудочковая перегородка) – до 90 мм; ЗСЛЖ (задняя стенка левого желудочка) – до 11 мм. При анализе средних значений ФВ статистически значимых различий между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом не было выявлено. Впоследствии были выделены подгруппы пациентов с ФВ более 45 % и менее 45 %. Согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), критерием сниженной систолической функции является ФВ менее 45 %.

Низкий сердечный выброс, как известно, связан с неблагоприятными отдаленными исходами. В исследовании действительно обнаружена ассоциация ФВ менее 45 % с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском (смерть, нефатальные ИМ и инсульты, незапланированная коронарная реваскуляризация): ОШ 2,3, ДИ (1,2–4,2).

Для интегральной оценки коронарно-миокардиального резерва и толерантности к физической нагрузке использовался тест 6-минутной ходьбы как

наиболее простой и легко воспроизводимый в реальной клинической практике (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара у больных ОКСпST

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 90), пройденные метры	Группа неблагоприятного прогноза (n = 55), пройденные метры
Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара	474,3 ± 18,4**	363,9 ± 26,4
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$; – статистическая значимость различий между группами.		

Из таблицы видно, что толерантность к физической нагрузке статистически значимо ниже в группе неблагоприятного прогноза: ОШ 1,1, ДИ (1,0–3,98) для низкой ТФН (<350 м). Известно, что практически все показатели нагрузочного теста, каковым также является тест 6-минутной ходьбы, имеют статистически достоверную связь с характером отдаленных исходов.

Еще в предыдущих наших работах было показано, что кардиоваскулярная смерть, ИМ, инсульт, НС, внеплановая коронарная реваскуляризация в связи с НС, значительно чаще регистрировалась у больных, которые могли выполнить небольшую нагрузку на велоэргометре или имели низкие показатели двойного произведения, а максимальная частота сердечных сокращений в этой группе больных во время нагрузки не превышала 115 уд./мин [38].

Таким образом, показано, что комбинированный сердечно-сосудистый риск в течение 1–1,5 лет постгоспитального наблюдения у мужчин и женщин с ОКСпST различается незначительно. Отмечен меньший риск неблагоприятных исходов у пациентов 44–60 лет независимо от пола. Документированная ранее история сердечно-сосудистого заболевания – перенесенный ИМ, предшествующая стенокардия напряжения ФК II–III, инвазивные вмешательства на коронарных сосудах – операция АКШ, ЧКВ, а также сахарный диабет и ХБП

свыше II стадии увеличивает риск отдаленных неблагоприятных исходов, причем СД и ХБП – в большей степени у женщин, чем у мужчин (рисунок 3.1). Выявлено, что значительное число показателей, зарегистрированных при поступлении в стационар, определяют и долгосрочный прогноз больных с ОКС. В частности, позднее поступление (после 24 часов от начала индексного события), элевация ST в передних и переднебоковых отделах при стандартной записи ЭКГ покоя в 12 отведениях, значения ЧСС выше 100 уд/мин при поступлении и ФВ левого желудочка менее 45 % по ЭхоКГ, выполненной на 5–7-е сутки после развития ОКС, коррелируют с неблагоприятными исходами (рисунок 3.2.). Значение других клиничко-функциональных показателей для оценки отдаленного прогноза у больных, перенесших ОКСпST, было минимальным или не подтверждалось статистически.

Больные с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ, как уже говорилось, представляют гетерогенную по прогнозу группу: у одних данное заболевание может протекать весьма благоприятно, у других же – сопровождаться высокой смертностью. В исследовании из 135 пациентов с ОКСбпST менее трети – 39 человек имели неблагоприятный прогноз, и 96 – благоприятный (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Взаимосвязь клиничко-демографических показателей и отдаленным прогнозом у больных с ОКСбпST

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 96)		Группа неблагоприятного прогноза (n = 39)	
	n	%	n	%
Мужчины/женщины	69/27	71,8/28,9	24/15	61,5/35,1
Средний возраст, М ± s	55,8 ± 1,0**		61,5 ± 1,3	—
Сроки поступления:				
До 1 сут./1–3 сут./	53/32/	55,6/33,3/	23/8/	59,0/20,5/
более 3 сут. стенокардии	11	11,1	8	20,5
Предшествующая стенокардия	34***	35,4	31	79,4
напряжения ФК 2-3				

Продолжение таблицы 3.16

Показатель		Группа благоприятного прогноза (n = 96)		Группа неблагоприятного прогноза (n = 39)	
		n	%	n	%
ОИМ в анамнезе		15***	15,6	23	58,9
ЧКВ в анамнезе		12	12,5	8	20,5
Операция АКШ в анамнезе		0*	0,0	4	10,2
Однососудистое поражение по ВКГ		20	20,8	2	5,1
Многососудистое поражение по ВКГ		8	8,3	30	76,9
Артериальная гипертензия		71	73,9	29	74,3
Сахарный диабет II типа		11	11,4	7	17,9
Курение		41***	42,7	5	12,8
Отягощенная наследственность		62	64,5	21	53,8
Дислипидемия		10	10,4	4	10,2
ИМТ		30,2 ± 0,6	—	29,6 ± 0,9	—
Жизнеугрожающие нарушения ритма		7	7,2	5	12,8
ЧСС более 100/мин		8	8,3	5	12,8
АД менее 100 мм рт. ст.		7	7,2	3	7,6
Killip > II		9	9,3	4	10,2
Двигательная активность	нет никакой	8	10,4	15	41,7
	легкая	36	46,8	11	30,6
	средняя (не менее 20 мин 1 или 2 раза в нед)	14	18,2	3	8,3
	интенсивная (более 20 мин более 3 раз в нед.)	8	10,4	4	11,1
	энергичная (одышка, сердцебиение, потливость)	11	14,3	—	—
Примечание. Данные представлены как М ± σ; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 – статистическая значимость различий между группами.					

При анализе отдаленных исходов ОКСбпСТ выявлено, что соотношение мужчин и женщин различается в подгруппах благоприятного и неблагоприятного прогноза: 69/27 (71,8/28,9 %) и 24/15 (61,5/35,1) соответственно. Даже учтя поправку на то, что абсолютное количество включенных в исследование женщин меньше, чем мужчин, можно все-таки отметить, что в процентном отношении женщины чаще имеют фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения в течение одного года.

При анализе различных возрастных групп 44–60 лет (средний) и 60–75 лет (пожилой) оказалось, что риск неблагоприятного кардиоваскулярного события увеличивается у пожилых – ОШ 2,5 (1,3; 13,7) и 6,6 (2,3; 22,8) раза у мужчин и женщин соответственно. Сроки поступления в стационар сыграли большую роль в прогнозе больных ОКСбпСТ, чем при ОКСпСТ. Так, пациентов, поступивших после 3 суток от начала ишемических симптомов оказалось больше в группе с неблагоприятным прогнозом (20,5 против 11,1 %) ОШ 1,9, ДИ (1,0–5,4). Особенно это касается женщин, у которых имеет место стертая и атипичная картина ИБС и ОКС в частности, вследствие чего – поздняя обращаемость, недооценка медперсоналом симптомов, запоздалая госпитализация. Учесть влияние более поздней госпитализации, а следовательно, более позднего начала лечения на клинические исходы достаточно трудно. Эффективность в частности коронарной ангиопластики в большой степени зависит от времени, прошедшего между появлением боли в груди и началом терапии, однако роль более позднего назначения аспирина, статинов или β -блокаторов менее ясна. В любом случае данное исследование подтвердило, что женщины обращаются за медицинской помощью позже, чем мужчины.

При наличии указаний на 1, 2 или 3 ИМ в анамнезе риск неблагоприятного исхода увеличивался (58,9 против 15,6 % соответственно). У пациентов с неблагоприятным прогнозом стенокардия напряжения ФК II–III предшествовала развитию ОКС чаще, чем с благоприятным прогнозом (87,9 против 35,4 %). Инвазивное вмешательство на коронарных сосудах в виде ЧКВ больше пациентов имели в подгруппе неблагоприятного прогноза (20,5 против 12,5 %

соответственно), как и АКШ (10,2 %), которого у лиц с благоприятным прогнозом не было вообще. В целом, наличие анамнеза коронарной болезни сердца увеличивало суммарный риск неблагоприятного исхода ОШ 2,2 (1,1; 5,3). Многососудистое поражение (МСП) коронарного русла, встречающееся не менее чем у 50 % пациентов с данной патологией, как маркер выраженности атеросклеротического процесса, является давно доказанным ФР неблагоприятных исходов как острого, так и отдаленного периода ОКС. Проведенное исследование подтвердило данную гипотезу – многососудистое поражение по ВКГ ассоциировалось с плохим прогнозом (76,9 против 8,3 %), а однососудистое – с хорошим (5,1 и 20,8 % соответственно) ОШ 3,7 (2,7; 19,5).

Известно, что пароксизмальные тахиаритмии, осложняющие ОКС, напрямую связаны с госпитальной летальностью. В проведенном исследовании у этой подгруппы пациентов частота желудочковых аритмий, таких как фибрилляция желудочков и желудочковые тахикардии, была выше в первый час после ОКС (4,5%) и быстро снижалась в последующий период. Суправентрикулярные тахиаритмии отмечались примерно в 2 раза реже, чем желудочковые. В постгоспитальном периоде сохраняющаяся электрическая нестабильность миокарда является едва ли не самым важным предиктором кардиоваскулярной смертности. В диссертационном исследовании подтверждена высокодостоверная ассоциация жизнеугрожающих нарушений ритма с плохими отдаленными исходами, особенно со смертностью от сердечно-сосудистых причин ОШ 2,05 (1,1; 3,0). Чаще СВТ, ФЖ и ЖТ встречались у более молодых пациентов, мужчин и при наличии девиации сегмента ST при поступлении.

Симптомные брадиаритмии встречались в 2,9 % случаев ОКСбпST, чаще у пожилых и лиц женского пола, достоверной связи с отдаленными исходами не выявлено.

Сахарным диабетом страдали пациенты с плохим прогнозом чаще, чем с хорошим (17,9 и 11,4 %) ОШ 1,7 (1,2; 4,7). ИМТ статистически значимо не отличался в обеих подгруппах. ХБП свыше II стадии, как и в случаях с ОКСпST, также отрицательно влияла на исходы: и ОШ 2,3, ДИ (1,7–4,5). Курение чаще

наблюдалось в группе с хорошими исходами (42,7 и 12,8 %), объяснением могут служить те же факты, что и при ОКСпST (преобладанием мужчин в этой подгруппе и с более молодым возрастом пациентов, когда суммарный риск других факторов еще не успел проявиться). Артериальная гипертензия сопровождалась в одинаковом количестве случаев исследуемых выборок прогноза. Отягощенная наследственность имела место также чаще, как и при ОКСпST, в группе с низким риском сердечно-сосудистых осложнений (64,5 и 53,8 %). Дислипидемия, выявленная и подтвержденная на догоспитальном периоде, одинаково часто определялась в исследуемых выборках прогноза. Оптимальный уровень физической активности на догоспитальном этапе, ассоциирующийся с благоприятным прогнозом, находился в диапазоне «легкая и отсутствие активности» (57,2 против 50,0 %), а «средняя (не менее 20 мин 1 или 2 раза в неделю), интенсивная (более 20 мин более 3 раз в неделю) и энергичная (одышка, сердцебиение, потливость) согласно опроснику ассоциировалось с плохим исходом (50,0 против 42,9 %). Возможно, пациенты ОКСбпST имели сниженный коронарно-миокардиальный резерв еще до развития ОКС, но не знали об этом и не учитывали данный факт во время своих физических нагрузок. Высокие значения ЧСС при поступлении заметно увеличивали риск фатального события у мужчин при уровне ЧСС > 100 уд./мин – ОШ 3,1 (1,6; 8,9), у женщин > 100 уд./мин – ОШ 2,3 (1,2; 4,5). В целом на каждые 10 уд./мин (в диапазоне 70–170 уд./мин) риск неблагоприятного события увеличивался на 1,6 % (1,5; 2,5).

Хотя статистически значимого влияния величины систолического АД, зарегистрированного при поступлении, на постгоспитальный прогноз ОКСбпST не было выявлено, отмечена общая тенденция связи данного параметра с частотой неблагоприятных событий – каждое снижение систолического АД на 10 мм рт. ст., начиная со 120 мм рт. ст., дополнительно увеличивало риск отдаленного сердечно-сосудистого события. Более выражена была связь величины систолического АД 90 мм рт. ст. и ниже: ОШ 1,7 (0,5; 5,8), хотя недостоверно.

Наличие признаков острой левожелудочковой недостаточности по Killip

свыше II кл. при поступлении определяло значительное увеличение вероятности летального и нефатального неблагоприятного события, особенно у женщин: ОШ 2,4 (1,1; 5,4) у мужчин и 3,8 (1,8; 8,3) у женщин.

Пациенты с неблагоприятным долгосрочным прогнозом имели сниженную толерантность к физической нагрузке при выписке из стационара (таблица 3.17).

ОШ составило 1,2, ДИ (1,1–4,8), что говорит о значимом влиянии фактора на отдаленный прогноз. Представленные данные свидетельствуют о том, что снижение толерантности к физической нагрузке, во многом зависящее от коронарного резерва и функции левого желудочка, могут в значительной степени определять исходы спустя 12–18 месяцев после выписки из стационара по поводу ОКСбпСТ.

Таблица 3.17 – Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара у больных ОКСбпСТ

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 96), пройденные метры	Группа неблагоприятного прогноза (n = 39), пройденные метры
Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара	453,9 ± 21,5*	369,3 ± 26,6
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами.		

Резюмируя данные по связи клинико-функциональных параметров с постгоспитальным прогнозом у больных с ОКСбпСТ можно сказать, что, как и при ОКСпСТ, существенных половых различий в исходах в течение одного года постгоспитального наблюдения не выявлено. У пациентов 44–60 лет риск неблагоприятных исходов был меньше. Наличие истории коронарного заболевания (ИМ, стенокардия напряжения ФК II–III, АКШ, ЧКВ), а также сахарный диабет и ХБП свыше II стадии увеличивает риск отдаленных неблагоприятных исходов (рисунок 3.1). В отличие от ОКСпСТ, из показателей, зарегистрированных при поступлении в стационар, определяющими долгосрочный прогноз больных с

ОКСбпST, оказались наличие тахикардии свыше 100 уд./мин, Killip свыше II кл. и жизнеугрожаемые тахикардии (рисунок 3.2). Низкая толерантность к физической нагрузке, выявленная перед выпиской из стационара, также значимо повлияла на прогноз. Другие анализируемые показатели не были достоверно связаны с неблагоприятными исходами.

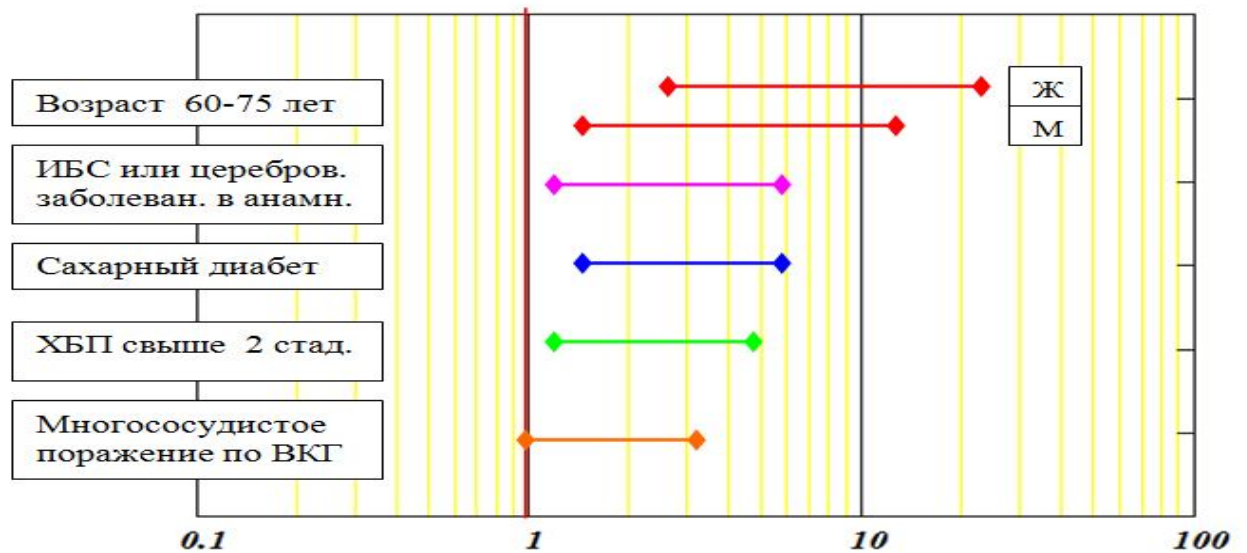


Рисунок 3.1 – Влияние анамнестических факторов на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСпST

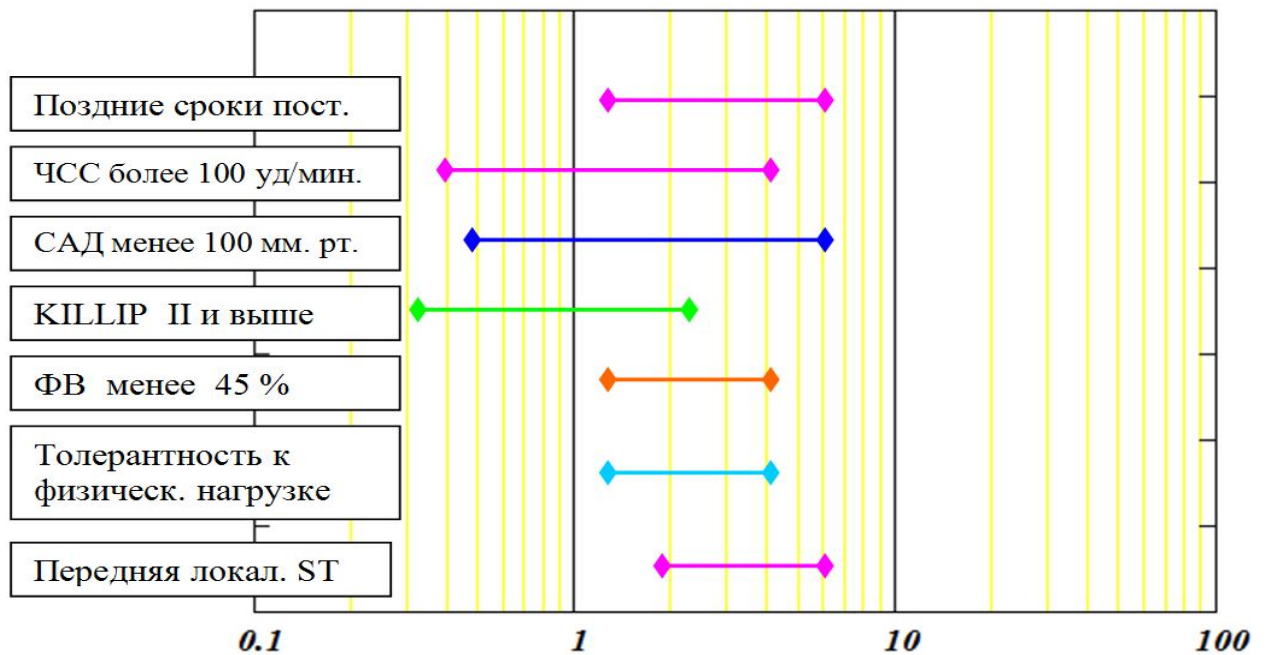


Рисунок 3.2 – Влияние факторов, определяемых при поступлении, на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСпST

Выше и ниже на рисунках 3.1, 3.2, 3.3 и 3.4 представлены доверительные интервалы для ОШ неблагоприятного исхода к благоприятному исходу для приводимых на рисунках факторов. Для удобства факторы объединены в группы с соответствующим названием, а для каждой группы приводится отдельный рисунок.

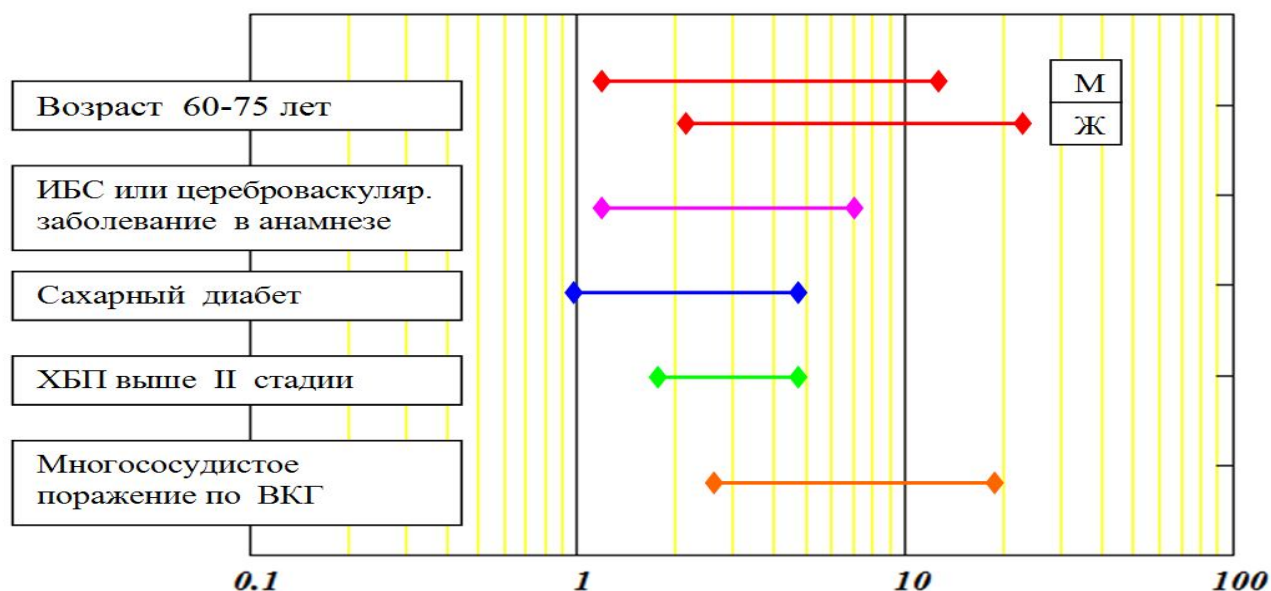


Рисунок 3.3 – Влияние анамнестических факторов на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСбпST

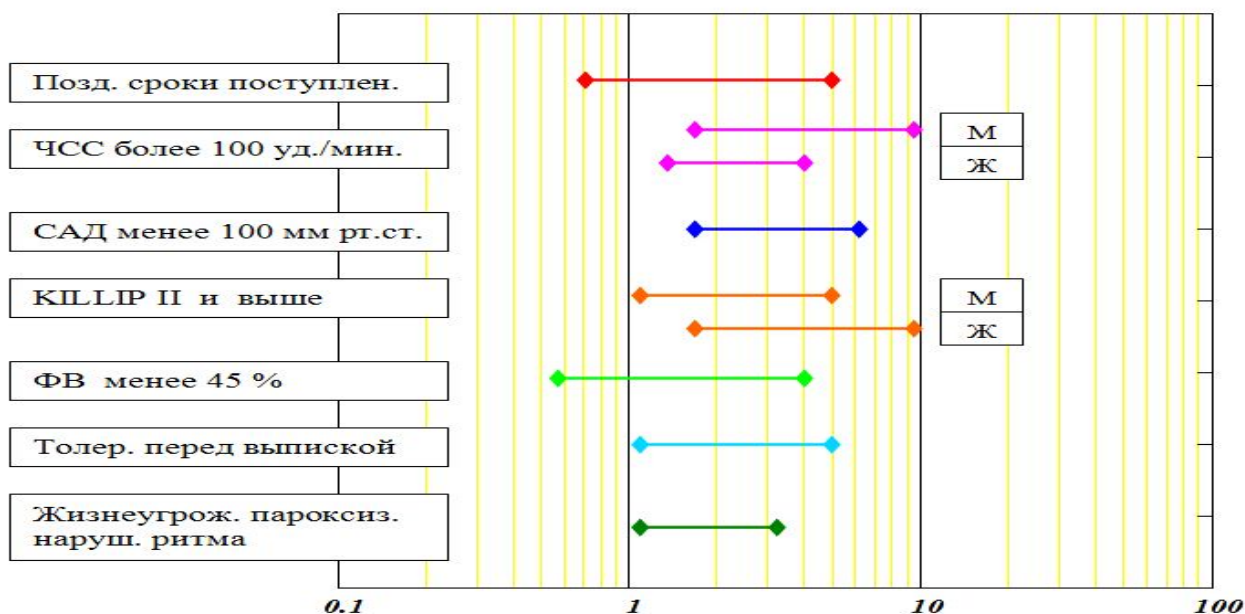


Рисунок 3.4 – Влияние факторов, определяемых при поступлении, на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСбпST

3.2.2 Роль некоторых метаболических, воспалительных и маркеров некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в определении ближайшего и отдаленного прогноза

Некоторые метаболические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом и отдаленный прогноз. Дислипидемия-гиперхолестеринемия, повышение уровня ХС ЛПНП и ЛПОНП, снижение ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия тесно связана с развитием и прогнозом ишемической болезни сердца. Окисленные ЛПНП и ЛПОНП активируют деструктивные ферменты и способствуют образованию нестабильной бляшки. Триглицериды активируют фактор VII и коррелируют с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена, способствуя тромбообразованию. Сниженное содержание ХС ЛПВП редко встречается изолированно и лишь в сочетании с повышенными ОХ, ХС ЛПНП и ТГ увеличивает риск смертности (таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Показатели липидного и углеводного обмена в зависимости от характера ишемического повреждения миокарда

Показатели	ОКСпСТ, n = 145			ОКСбпСТ, n = 135		
ТГ						
Точки обследования	1	2	3	1	2	3
Вся группа	*151,1 ± 95,5 ^{##}	178,3 ± 82,1	173,7 ± 81,4	179,4 ± 129,4	184,4 ± 104,3	175,8 ± 114,8
Мужчины	*148,6 ± 100,7 [#]	175,0 ± 84,2	169,9 ± 87,5	190,3 ± 136,3	181,0 ± 110,5	178,4 ± 129,9
Женщины	157,8 ± 80,4 ^{##}	187,7 ± 76,3	181,9 ± 67,0 [#]	154,5 ± 109,6	193,0 ± 88,0	181,9 ± 67,0
Об ХС						
Точки обследования	1 [^]	2	3	1 [^]	2 ^{^^}	3 [^]

Продолжение таблицы 3.18

Показатели	ОКСпСТ, n = 145			ОКСбпСТ, n = 135		
Вся группа	218,6 ± 54,9 ^{###}	173,9 ± 38,9 ^{###}	205,9 ± 47,2 ^{##}	208,8 ± 59,1 ^{###}	176,5 ± 48,6 ^{###}	223,2 ± 70,9 [#]
Мужчины	211,7 ± 51,1 ^{###}	172,2 ± 37,7 ^{###}	200,9 ± 43,0 [#]	201,1 ± 52,0 ^{###}	166,7 ± 42,7 ^{###}	212,1 ± 59,3
Женщины	237,5 ± 61,0 ^{###}	178,7 ± 42,3 ^{##}	216,6 ± 54,5 [#]	226,6 ± 70,3 ^{##}	201,4 ± 54,1 ^{##}	216,6 ± 54,5
ХС ЛПВП						
Точки обследования	1	2	3	1	2	3 ^{^^}
Вся группа	46,0 ± 11,9 ^{###}	*40,4 ± 9,7 ^{###}	47,1 ± 12,9	47,6 ± 13,9 ^{###}	43,6 ± 11,4 ^{###}	47,9 ± 12,8
Мужчины	45,2 ± 11,9 ^{###}	39,9 ± 10,3 ^{##}	46,9 ± 14,2	46,6 ± 14,3 ^{###}	42,3 ± 10,7 [#]	45,5 ± 10,0
Женщины	48,3 ± 11,7 ^{###}	41,8 ± 7,9 ^{##}	47,6 ± 9,6	49,8 ± 12,9 [#]	47,0 ± 12,5 [#]	47,6 ± 9,6
ХСЛПОНП						
Точки обследования	1	2	3	1	2	3
Вся группа	*30,2 ± 19,1 ^{##}	35,7 ± 16,4	34,7 ± 16,3	35,9 ± 25,9	36,9 ± 20,9	35,2 ± 23,0
Мужчины	*29,7 ± 20,1 [#]	35,0 ± 16,8	34,0 ± 17,5	38,1 ± 27,3	36,2 ± 22,1	35,7 ± 26,0
Женщины	31,6 ± 16,1 ^{##}	37,5 ± 15,3	36,4 ± 13,4 [#]	30,9 ± 21,9	38,6 ± 17,6	36,4 ± 13,4
ХСЛПНП						
Точки обследования	1 [^]	2	3	1 ^{^^}	2 ^{^^}	3 [^]
Вся группа	**142,4 ± 49,8 ^{###}	97,8 ± 37,3 ^{###}	124,0 ± 45,2 ^{###}	125,4 ± 52,3 ^{###}	96,0 ± 44,7 ^{###}	140,1 ± 63,7 [#]
Мужчины	**136,8 ± 46,2 ^{###}	97,3 ± 35,6 ^{###}	120,0 ± 40,0 ^{##}	116,4 ± 45,2 ^{###}	88,2 ± 38,0 ^{###}	130,9 ± 50,7 [#]

Продолжение таблицы 3.18

Показатели	ОКСпСТ, n = 145			ОКСбпСТ, n = 135		
Женщины	157,7 ± 56,5 ^{###}	99,4 ± 42,3 ^{##}	132,6 ± 54,3 [#]	145,9 ± 61,6 ^{###}	115,7 ± 54,1 ^{##}	132,6 ± 54,3
Глюкоза крови						
Точки обследования	1 ^{^^}	2 [^]	3	1	2	3 [^]
Вся группа	5,3 ± 3,1	5,7 ± 2,7 ^{###}	4,7 ± 2,1 ^{##}	5,8 ± 2,4	6,2 ± 2,7 ^{###}	4,9 ± 2,6
Мужчины	*4,8 ± 2,6	5,4 ± 2,5 ^{##}	4,6 ± 2,1	5,6 ± 2,0	6,0 ± 2,3 ^{##}	4,6 ± 2,4 [#]
Женщины	6,7 ± 3,7	6,6 ± 3,0 ^{##}	5,0 ± 2,1 [#]	6,5 ± 3,1	6,7 ± 3,5 [#]	5,0 ± 2,1
С-пептид						
Точки обследования	1	2 ^{^^}	3	1	2	3
Вся группа	2,3 ± 3,1	2,5 ± 3,8	2,9 ± 1,2	1,6 ± 1,8	1,4 ± 2,3	2,8 ± 1,8
Мужчины	1,9 ± 2,8	1,5 ± 2,4 [#]	3,0 ± 1,6	1,5 ± 1,8	1,4 ± 2,4	2,8 ± 1,7
Женщины	3,1 ± 3,8	5,1 ± 5,2	2,7 ± 0,6	2,0 ± 2,0	1,4 ± 2,0	2,7 ± 0,6
Примечание. Данные представлены как М ± σ; * p < 0,05; ** p < 0,01 – статистическая значимость различий между группами (для соответствующей точки обследования); # p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001 – статистическая значимость различий между точками обследования (в колонке 1 для 1 и 2, в колонке 2 – для 2 и 3, в колонке 3 – для 3 и 1); ^ p < 0,05; ^^ p < 0,01 – статистическая значимость различий по полу.						

Гипергликемия коррелирует с ранними осложнениями ОКС – разрывами миокарда, формированием аневризмы левого желудочка, рецидивами и повторными ОИМ, различными нарушениями ритма, острой левожелудочковой недостаточностью. Известна также связь гипергликемии с неблагоприятным

отдаленным прогнозом. Повышение сахара крови часто связано с наличием у больного сахарного диабета, метаболического синдрома, которые ассоциируются с мультифокальными проявлениями атеросклероза, а также с высоким уровнем воспалительного ответа. Кроме того, так называемая стрессовая гипергликемия тоже ассоциируется с плохими исходами.

В данном исследовании решено проверить гипотезу о корреляции дислипидемии и гипергликемии с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Для этого исследованы наиболее значимые показатели липидного обмена, а также уровень гликемии и С-пептид в госпитальном периоде и через год после ОКС.

Показатели липидного обмена – ТГ, ХСЛПОНП, у пациентов с ОКСпST при поступлении имели более низкие значения в сравнении со 2-й точкой обследования (на 10-е сутки). Данный факт объясняется патогенезом ОКС: стресс-индуцированное повреждение атеросклеротической бляшки, деградация липидного содержимого и циркулирующих липидов, активация ПОЛ, в особенности ЛПОНП. Эффект снижения липидов при ОКС может сохраняться, по данным разных авторов, до 3 недель от начала заболевания.

В подостром периоде (10-е сутки) ТГ и ХС ЛПОНП повышаются и сохраняются примерно на этом уровне также через 1 год после выписки. У женщин статистически значимо ТГ выше во всех 3-х точках обследования в сравнении с мужчинами, что не противоречит представлениям о ТГ как специфическом «женском» ФР.

Об ХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП в 1-е сутки были выше, чем на 10-е сутки. Вероятно, эти показатели еще «не успели» подвергнуться ПОЛ, и этот процесс был запущен позже, сохраняясь в подостром периоде. В «холодном» периоде (через год после ОКС). ОбХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП повысился и почти вернулся к исходному. ХСЛПНП и ОбХС достоверно выше у женщин как в остром, так и в «холодном» периоде. Липидные нарушения у женщин чаще, чем у мужчин, сочетались с избыточной массой тела и СД.

Сходные тенденции в изменениях липидного спектра наблюдались также у

пациентов с ОКСбпST, но в менее выраженной степени (таблица 3.18).

Следующим этапом явилась проверка ассоциации липидного и углеводного обмена с отдаленным прогнозом у больных с ОКС (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Взаимосвязь липидного и углеводного обмена и отдаленного прогноза у больных с ОКСбпST

Показатели	Группа благоприятного прогноза, n=90			Группа неблагоприятного прогноза, n=55		
ТГ мг/дл						
Точки обследования	1	2	3	1	2	3
Вся группа	168,7 ± 112,1 [#]	188,8 ± 98,0	180,3 ± 106,7	162,4 ± 114,8	169,1 ± 79,6	167,1 ± 86,3
Мужчины	171,4 ± 120,7 [#]	*189,2 ± 102,9	183,4 ± 118,9	164,8 ± 118,2	156,1 ± 77,3	162,5 ± 95,7
Женщины	160,6 ± 81,4	187,4 ± 81,1	173,1 ± 70,6 [#]	158,3 ± 110,4 [#]	192,4 ± 79,6	173,1 ± 70,6
Об ХС, мг/дл						
Точки обследования	1^	2^^	3	1^	2	3^^
Вся группа	218,0 ± 54,0 ^{###}	176,4 ± 42,6 ^{###}	*222,4 ± 60,3	205,8 ± 64,5 ^{###}	171,5 ± 44,2 ^{###}	200,2 ± 56,8
Мужчины	*213,3 ± 52,1 ^{###}	169,7 ± 37,0 ^{###}	***218,0 ± 52,4	194,9 ± 55,9 ^{###}	169,4 ± 46,1 [#]	185,0 ± 41,0 [#]
Женщины	232,3 ± 57,7 ^{###}	198,4 ± 52,1 [#]	232,8 ± 75,7	224,5 ± 74,3 ^{###}	175,2 ± 41,1 ^{###}	232,8 ± 75,7
ХС ЛПВП, мг/дл						
Точки обследования	1	2	3^	1	2	3
Вся группа	46,3 ± 13,3 ^{###}	41,4 ± 10,8 ^{###}	48,3 ± 12,2	46,7 ± 13,1 ^{###}	43,0 ± 10,3	46,0 ± 13,6

Продолжение таблицы 3.19

Показатели	Группа благоприятного прогноза, n=90			Группа неблагоприятного прогноза, n=55		
Мужчины	46,0 ± 13,9 ^{###}	40,5 ± 10,4 ^{###}	46,8 ± 11,0	44,6 ± 12,0 [#]	41,6 ± 10,6	44,9 ± 14,6
Женщины	47,4 ± 11,2 [#]	44,3 ± 11,6 ^{###}	51,7 ± 14,4 [#]	50,2 ± 14,3 ^{###}	45,4 ± 9,4	51,7 ± 14,4 [#]
ХСЛПОНП, мг/дл						
Точки обследования	1	2	3	1	2	3
Вся группа	33,7 ± 22,4 [#]	37,8 ± 19,6	36,1 ± 21,3	32,5 ± 23,0	33,8 ± 15,9	33,4 ± 17,3
Мужчины	34,3 ± 24,1 [#]	*37,8 ± 20,6	36,7 ± 23,8	33,0 ± 23,6	31,2 ± 15,5	32,5 ± 19,1
Женщины	32,1 ± 16,3	37,5 ± 16,2	34,6 ± 14,1 [#]	31,7 ± 22,1 [#]	38,5 ± 15,9	34,6 ± 14,1
ХСЛПНП, мг/дл						
Точки обследования	1 [^]	2 ^{^^}	3	1 [^]	2	3 ^{^^}
Вся группа	138,0 ± 51,6 ^{###}	97,2 ± 41,3 ^{###}	*138,1 ± 55,2	126,7 ± 53,6 ^{###}	94,7 ± 39,2 ^{###}	120,8 ± 52,9
Мужчины	*133,1 ± 48,8 ^{###}	91,3 ± 34,7 ^{##}	**134,5 ± 46,4	117,3 ± 47,7 ^{###}	96,6 ± 41,1	107,5 ± 36,8
Женщины	152,7 ± 57,6 ^{###}	*116,6 ± 54,1	146,5 ± 72,1	142,7 ± 60,1 ^{###}	91,3 ± 36,0 ^{###}	146,5 ± 72,1
Глюкоза крови, мМоль/л						
Точки обследования	1 ^{^^^}	2 ^{^^^}	3 ^{^^}	1	2	3
Вся группа	**5,3 ± 2,6 [#]	*5,7 ± 2,4 ^{###}	4,9 ± 2,4	6,3 ± 2,9	6,6 ± 3,3 ^{###}	4,9 ± 2,6 ^{##}
Мужчины	**4,8 ± 2,1 [#]	**5,3 ± 1,9 [#]	4,5 ± 2,1	6,0 ± 2,7	6,5 ± 3,1 ^{##}	4,9 ± 2,8 [#]
Женщины	6,5 ± 3,4	6,8 ± 3,3 [#]	5,7 ± 2,8	6,7 ± 3,1	6,7 ± 3,7 ^{##}	5,7 ± 2,8 [#]

Продолжение таблицы 3.19

Показатели	Группа благоприятного прогноза, n=90			Группа неблагоприятного прогноза, n=55		
С-пептид						
Точки обследования	1	2 ^{^^}	3	1	2	3
Вся группа	1,6 ± 2,1	2,2 ± 3,5	[*] 2,4 ± 1,2	2,4 ± 3,1	1,7 ± 2,6	3,5 ± 1,8
Мужчины	1,5 ± 2,0	1,5 ± 2,5 [#]	2,5 ± 1,3	2,1 ± 2,8	1,4 ± 2,2	3,8 ± 2,3
Женщины	1,8 ± 2,5	5,5 ± 5,6	2,1 ± 1,0	3,0 ± 3,5	2,2 ± 3,2	2,1 ± 1,0
Примечание. Данные представлены как М ± σ; [*] р < 0,05; ^{**} р < 0,01; ^{***} р < 0,001 – статистическая значимость различий между группами (для соответствующей точки обследования); [#] р < 0,05; ^{##} р < 0,01; ^{###} р < 0,001 – статистическая значимость различий между точками обследования (в колонке 1 для 1 и 2, в колонке 2 – для 2 и 3, в колонке 3 – для 3 и 1); [^] р < 0,05; ^{^^} р < 0,01; ^{^^^} р < 0,001 – статистическая значимость различий по полу.						

Достоверные различия получены только в отношении уровня общего холестерина – в группе с «хорошим» исходом его значения составляют 218,0 мг/дл против 205,8 мг/дл у лиц с «плохим» исходом (по первой точке определения).

Такие же тенденции сохраняются по двум другим точкам исследования у мужчин, а у женщин менее отчетливо. При разделении на подгруппы по уровню общего холестерина: 1) более 210 мг/дл, 2) от 210 до 170 мг/дл и 3) менее 170 мг/дл во второй подгруппе выявляется корреляция более высоких значений обХС с хорошими исходами (при однофакторном корреляционном анализе). При вычислении отношения шансов получилось, что риск неблагоприятного исхода был выше у лиц с ОбХС в интервале менее 170 мг/дл в сравнении с лицами от 210 до 170 мг/дл ОШ 1,1, ДИ (1,16–8,76). Уровень α -ХС и триглицеридов в группах исходов значимо не различаются.

У больных с ОКСбпST статистически значимых различий между группами

прогноза не выявлено.

Объяснить эти факты можно только тем, что сохраняющийся высокий риск осложнений ОКС в отдаленном периоде связан с нарушениями уровня различных классов липопротеидов и апобелков, которые в свою очередь взаимодействуют с другими ФР. Отсутствие полной коррекции показателей липидного обмена у пациента с состоявшимся острым коронарным синдромом изолированно мало влияют на отдаленный прогноз. Клинические исследования по влиянию уровня липидов на прогноз ОКС и ИМ оценивали главным образом суррогатные «конечные точки» – степень снижения обХС и ЛПНП, ЛПОНП на фоне приема статинов. Исследование MIRACL выявило положительное влияние аторвастатина на «твердые конечные точки» у больных ОКС. Однако, объяснить этот феномен только снижением обХС и ЛПНП, ЛПОНП нельзя, так как статины обладают плеiotропным эффектом, который используется в лечении других патологий (например, ревматоидного артрита). Таким образом, в проведенном исследовании нет подтверждения корреляции дислипидемии и отдаленным прогнозом после перенесенного ОКС.

При исследовании средних значений уровня глюкозы цельной капиллярной крови при поступлении в стационар у больных с ОКСбпST и ОКСпST статистически значимых различий между группами отдаленных исходов не выявлено. При делении на подгруппы пациентов с уровнем глюкозы натощак в день поступления $\geq 5,6$ и $< 5,6$ ммоль/л, в группе неблагоприятного прогноза определяется больший процент лиц с уровнем глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л как в случаях ОКСбпST, так и ОКСпST. При вычислении отношения шансов выявлено, что риск неблагоприятного исхода был выше у лиц с уровнем глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л по сравнению с теми, у кого $< 5,6$ ммоль/л ОШ 1,7, ДИ (1,1–5,6) в подгруппе ОКСпST. В подгруппе ОКСбпST соответственно ОШ 1,5, ДИ (1,2–4,9). У четверти всех включенных пациентов повышенные значения глюкозы впоследствии были расценены как транзиторная, «стрессовая» гликемия.

Гипергликемия – широко распространенное явление, характерное более чем для 50 % пациентов с ОКС. Существуют две точки зрения и/или причины для

этого феномена, причем разные авторы поддерживают либо обе, либо только одну из них. Во-первых, повышение уровня глюкозы связано с гиперактивацией адренергической системы (как адаптационная реакция в рамках стресса) и не требует коррекции. С другой стороны, это могут быть впервые выявленные ранние нарушения углеводного обмена или сахарный диабет, негативное влияние которого на ближайший и отдаленный прогноз хорошо изучено. В ряде других исследований авторы не ставили отдельной задачи выяснить, с чем связана гипергликемия, но четко показали ее предикторную роль в отношении худших исходов ОКС как в госпитальном периоде, так и после выписки. Тем не менее, этот параметр не включен в рискметр GRACE и TIMI. Нет также четкого представления у исследователей в отношении конкретных значений глюкозы, измеренной при поступлении больного с ОКС в плазме или венозной крови, которые нужно принять за прогностически неблагоприятные уровни. Следует предположить, что различные значения гипергликемии могут иметь различные коэффициенты корреляции с неблагоприятными исходами. Хотя до конца не понятна причинно-следственная связь этих явлений – гипергликемия сама является причиной неблагоприятных исходов ОКС или это только маркер остроты процесса, этот маркер следует признать чувствительным и информативным.

Далее проанализирована динамика уровня креатинина крови при поступлении у мужчин и женщин в разных возрастных группах и в связи отдаленными исходами (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Уровень креатинина при поступлении и выписке

Диагноз	ОКСпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСбпST
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
Значения креатинина, мМ/л	113,3 ± 33,6	111,3 ± 46,6	114,7 ± 29,2	113,7 ± 39,2

Во многих исследованиях доказано, что почечная дисфункция, особенно не диагностированная, является дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода ОКС, в том числе и за счет увеличения риска кровотечения в старших возрастных группах. Другим механизмом увеличения креатинина является острое ишемическое повреждение – шоковая почка при наличии острой сердечной недостаточности. Значения креатинина при поступлении имели тенденцию к росту по мере увеличения возраста пациента как у мужчин, так и у женщин в обеих исследуемых группах (ОКСбпСТ и ОКСпСТ), но статистически значимых различий в группах с благоприятным ($106,3 \pm 36,6$ мМ/л) и неблагоприятным прогнозом ($109,3 \pm 39,4$ мМ/л) не было выявлено.

При выделении подгрупп с уровнем креатинина свыше 110 мМ/л и ниже 110 мМ/л выявлено увеличение риска отдаленных неблагоприятных исходов у больных ОКСпСТ с уровнем креатинина свыше 110 мМ/л по сравнению с более низкими значениями этого показателя ОШ 1,9, ДИ (2,7–6,1). В подгруппе ОКСбпСТ выявлено ОШ 2,01, ДИ (1,7–8,1) соответственно (рисунок 3.5).

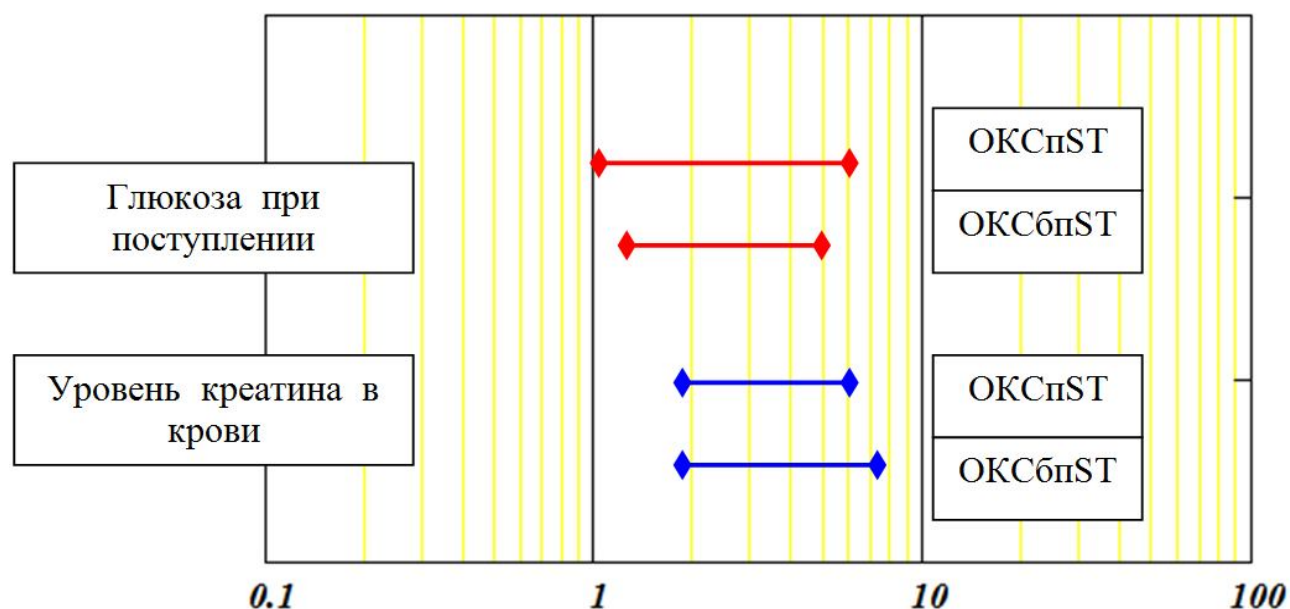


Рисунок 3.5 – Влияние некоторых метаболических показателей на отдаленный прогноз: глюкоза при поступлении $\geq 5,6$ ммоль/л; уровень креатинина в крови ≥ 110 мМ/л.

Таким образом, из некоторых рутинных показателей, исследованных в работе, наиболее ощутимо были связаны с отдаленным прогнозом: уровень глюкозы плазмы крови натощак в день поступления $\geq 5,6$ ммоль/л и креатинина свыше 110 мМ/л. Значения показателей липидограммы существенно не влияли на отдаленные исходы.

Роль воспалительных маркеров миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в определении отдаленного прогноза. В последние годы активно изучается роль генерализованного и локального воспаления в патогенезе атеросклероза. Возможно, воспаление является неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение при воздействии различных факторов риска. Подтверждением данной теории является тот факт, что у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ в бляшках обнаруживают значительно более высокое сочетанное содержание макрофагов, С-реактивного протеина (СРБ), комплекса мембранной атаки и окисленных ЛПНП, чем у лиц со стабильной стенокардией.

Существует как минимум три теории объяснения роли воспаления при ОКС. Во-первых, инфекционная – вирусные и бактериальные агенты напрямую индуцируют воспалительные реакции в коронарных сосудах. Наиболее изучены такие инфекционные возбудители, как *Chlamydia pneumoniae*, возбудители пародонтоза, цитомегаловирусы, *Helicobacter pylori*.

Во-вторых, гипотеза о том, что уровень маркеров воспаления, в особенности С-реактивного белка (СРБ), отражает степень выраженности воспалительных реакций в сосудах, пораженных атеросклерозом, т. е. наличие собственной активности атеросклероза. Последняя провоцируется и поддерживается атерогенной гиперлипидемией и дислипидемией, при которой повышается не только холестерин липопротеидов низкой плотности и общий холестерин, но и триглицериды, снижается уровень апопротеина А-1 и холестерина липопротеидов высокой плотности приводит к появлению нестабильных, «взрывающихся» атеросклеротических бляшек. Гипергликемия увеличивает продукцию металло-протеиназ, разрушающих коллагеновую покрывку атеросклеротической бляшки.

В-третьих, некроз и ишемия миокарда также коррелирует со степенью воспалительного ответа. Так, успешная реперфузия может снизить воспаление миокарда после инфаркта за счет уменьшения размера некротизированного участка. Однако данное объяснение не соответствует наблюдавшемуся факту того, что ответ со стороны СРБ после ОИМ позволяет прогнозировать клинический исход, включая 6-месячную смертность, независимо от размера. Все эти факты лишь подтверждают прогностическую значимость маркеров воспаления. В диссертационном исследовании оценена динамика биомаркеров воспаления: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, вчСРП (таблица 3.21).

В динамике течения коронарного синдрома обоих типов различий в концентрации ФНО-альфа отмечено не было. Не выявлено также половых различий. У женщин в 1-е сутки ОКСпСТ в сравнении с женщинами в 1-е сутки ОКСбпСТ выявлена только более высокая концентрация показателя (в 2,3 раза). В отношении ИЛ-1-бета каких-либо статистически значимых различий не было отмечено ни у мужчин, ни у женщин при различных типах ОКС.

Концентрация в крови ИЛ-6 была наиболее повышена в 1-е сутки ОКСпСТ у мужчин и у женщин. У мужчин с ОКСпСТ уровень этого цитокина через год снизился в 1,7 раза, у женщин – в 1,8 раза. У мужчин в 1-е сутки ОКСпСТ концентрация ИЛ-6 была в 1,7 раза выше, чем у мужчин в 1-сутки ОКСбпСТ, у женщин, соответственно, в 2,1 раза.

Уровень ИЛ-8 максимально повышался в 1-е сутки ОКСпСТ как у мужчин, так и у женщин. У мужчин с ОКСпСТ уровень ИЛ-8 через год снизился в 2,2 раза, у женщин – в 1,5 раза. У мужчин была выявлена достоверная разница в концентрации ИЛ-8 на 1-е сутки ОКСпСТ в сравнении с таковой при ОКСбпСТ – в 1,7 раза выше в первом случае, чем во втором. Полученные результаты подтверждают значимую роль ИЛ-6 и ИЛ-8 как одних из ключевых интерлейкинов воспалительного процесса, который в данном случае более выражен при ОКСпСТ (в основном за счет большего размера ишемизированного/некротизированного участка, чем при ОКСбпСТ).

Таблица 3.21 – Биомаркеры воспаления у лиц с острым коронарным синдромом

Био- маркеры	Пол	ОКСпСТ, n = 145			ОКС бпСТ, n = 135		
		1 сутки	10 суток	1 год	1 сутки	10 суток	1 год
ФНО-α, пг/мл	Мужчины	4,3 ± 2,0	3,3 ± 1,1	3,7 ± 2,6	2,7 ± 0,9	3,0 ± 1,2	4,5 ± 1,3
	Женщины	*4,8 ± 1,7	2,5 ± 1,4	2,6 ± 1,4	*3,3 ± 1,3	2,2 ± 0,6	2,5 ± 1,1
ИЛ-1-бета, пг/мл	Мужчины	2,3 ± 0,5	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,6	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,3
	Женщины	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,3	2,1 ± 0,7
ИЛ-6, пг/мл	Мужчины	12,9 ± 1,9 [#]	8,8 ± 0,9	7,4 ± 2,9*	7,4 ± 1,1	7,0 ± 0,9	7,5 ± 2,0 [#]
	Женщины	16,1 ± 2,0 [#]	8,0 ± 1,3*	9,0 ± 1,8*	8,0 ± 1,7	9,1 ± 2,6	8,1 ± 1,1 [#]
ИЛ-8, пг/мл	Мужчины	16,6 ± 2,1 [#]	10,8 ± 2,0	7,5 ± 1,5*	9,5 ± 1,0	8,3 ± 1,1	7,3 ± 1,1
	Женщины	13,5 ± 2,3	7,7 ± 1,8*	9,0 ± 1,9*	9,8 ± 3,3	10,2 ± 3,0	9,5 ± 3,1
вчСРП, мг/л	Мужчины	11,3 ± 7,6	6,8 ± 3,9 ^{###}	2,9 ± 3,5 ^{##}	10,9 ± 5,1	6,8 ± 5,1 ^{##}	^2,7 ± 1,8 ^{##}
	Женщины	14,8 ± 9,7	6,5 ± 3,1 ^{##}	2,8 ± 1,4 [#]	5,6 ± 3,0	6,9 ± 4,3	3,6 ± 3,4

Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между группами (для соответствующей точки обследования); [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$; ^{###} $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между точками обследования (в колонке 1 между 1 сутками ОКСпСТ и 1 сутками ОКСбпСТ, в колонке 1 между 1 и 10 сутками, в колонке 2 – между 10 сутками и 1 годом, в колонке 3 – между 1 сутками и 1 годом); ^ $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по полу.

Наиболее значимая динамика наблюдалась по вчСРП: в 1-е сутки заболевания он был повышен как при ОКСпСТ, так и ОКСбпСТ у мужчин и женщин. У мужчин и женщин с ОКСпСТ уровень этого воспалительного

биомаркера концу 1-го года наблюдения нормализовался. При ОКСбпST наблюдалась подобная динамика, но менее отчетливая. В «холодном» периоде – через год после развития ОКСбпST вчСРП у женщин был достоверно выше, чем у мужчин. Возможно, у женщин патогенетическая значимость вчСРП выше, чем у мужчин за счет более выраженной активности воспалительных реакций в пораженных атеросклерозом сосудах.

Следующей задачей было проанализировать, есть ли ассоциация исследуемых маркеров воспаления и отдаленными исходами у больных ОКС (таблицы 3.22 и 3.23).

Таблица 3.22 – Биомаркер воспаления вчСРП и прогноз у больных с острым коронарным синдромом со стойким подъемом ST

Биомаркеры	Группа благоприятного прогноза, n = 90	Группа неблагоприятного прогноза, n = 55
вчСРП, мг/л	$4,7 \pm 2,2^{***}$	$13,7 \pm 5,4$
Мужчины	$4,6 \pm 3,2^{***}$	$11,5 \pm 4,1$
Женщины	$4,9 \pm 3,2^{***}$	$13,9 \pm 4,5$
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; $^{***} p < 0,001$ – статистическая значимость различий между группами исходов.		

Таблица 3.23 – Биомаркер воспаления вчСРП и прогноз у больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема ST

Биомаркеры	Группа благоприятного прогноза, n = 96	Группа неблагоприятного прогноза, n = 39
вчСРП, мг/л	$3,7 \pm 1,2^{***}$	$6,7 \pm 3,4$
Мужчины	$3,6 \pm 1,2^{***}$	$5,5 \pm 2,1$
Женщины	$3,9 \pm 1,2^{***}$	$7,2 \pm 1,2$
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; $^{***} p < 0,001$ – статистическая значимость различий между группами исходов.		

При анализе влияния уровня биомаркеров воспаления на отдаленный прогноз статистически значимыми оказались значения вчСРП, выявленные в

остром периоде ОКС как у больных с ОКСбпST, так и ОКСпST, причем, без деления по полу, а также у мужчин и женщин в отдельности. Проведено деление на две подгруппы больных ОКСпST: 1) с повышением вчСРП более 2 г/л; 2) менее 2 г/л. Отношение шансов составило 2,2, ДИ (1,0–5,76) при повышении вчСРП более 2 г/л и отдаленным неблагоприятным прогнозом; для ОКСбпST выявлено ОШ 1,7, ДИ (1,7–5,1) соответственно (рисунок 3.6).

Остальные воспалительные биомаркеры не проявили себя в этом качестве даже после проведения субанализа по подгруппам: пациенты с и без СД, в зависимости от технологии лечения (инвазивная, фармакоинвазивная, с ТЛТ при ОКСпST или только медикаментозная).

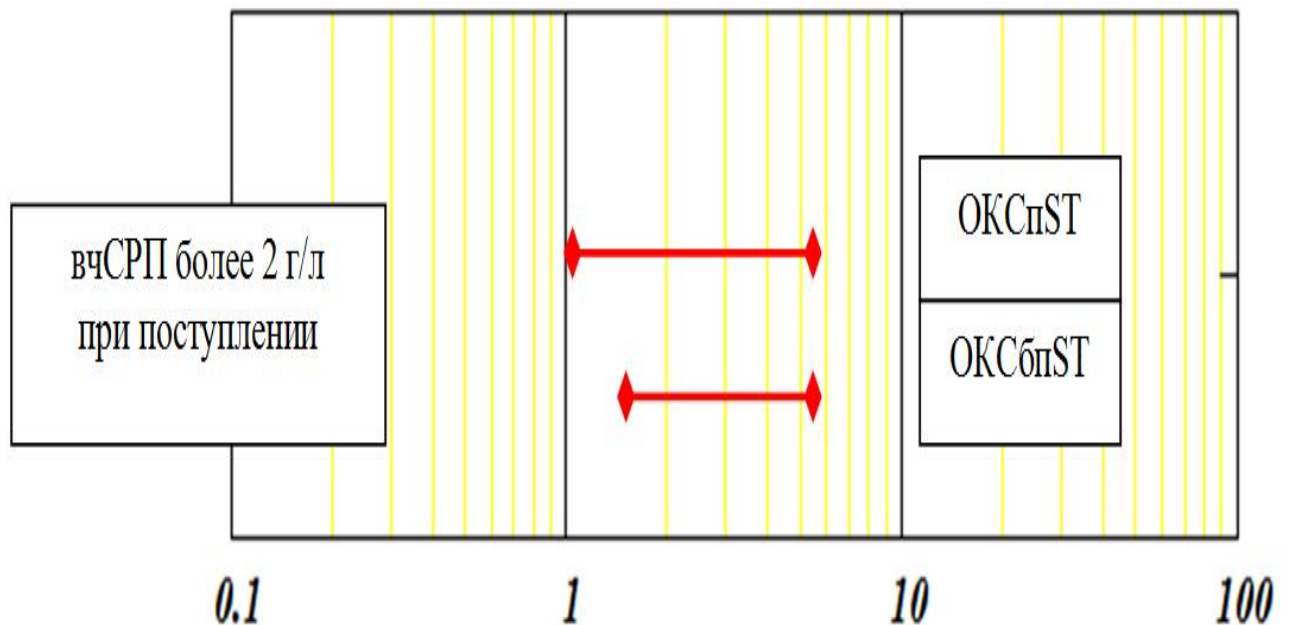


Рисунок 3.6 – Влияние вчСРП на отдаленный прогноз:

Ош1 – вчСРП более 2 г/л при поступлении.

Таким образом, полученные данные расширяют представление о роли субклинического воспаления при атеросклерозе и при различных патогенетических формах ОКС в частности. Установлено, что вчСРБ является максимально чувствительным признаком воспалительной реакции при остром коронарном синдроме, отражающим локальное (в ишемизированном миокарде и самой поврежденной бляшке) и системное воспаление. ВчСРБ необходимо

использовать при определении годового риска сердечно-сосудистой смертности, развития нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации в отдаленном периоде после перенесенного острого коронарного синдрома.

3.2.3 Маркеры некроза миокарда и прогноз в отдаленном периоде острого коронарного синдрома

Маркеры некроза миокарда являются доказанным фактором риска неблагоприятных исходов после ОКС, главным образом госпитального периода. Они используются как изолированный показатель, а также в составе прогностических систем (GRACE, TIMI).

Общепризнанными и рекомендованными для рутинной клинической практики являются сердечные тропонины (тропонин I, T) и МВ КК. Однако они повышаются спустя 2–8 ч от начала симптомов ОКС. Относительно новым биомаркером является БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты (основной энергетический субстрат кардиомиоцитов). Он высококардиоспецифичен вследствие высокой концентрации в кардиомиоците, свободно расположен в его цитоплазме, что делает возможным быстрое высвобождение БСЖК при повреждении клеток миокарда. У пациентов с ОИМ можно определить диагностически значимое повышение уровня кардиоБСЖК уже через 2–3 ч после развития клинических симптомов заболевания.

В настоящем исследовании определялись следующие маркеры: КК, МВ КК, кардиоБСЖК, тропонин I качественным и количественным методами. Ниже представлена динамика КФК-МВ в госпитальном периоде у больных ОКС (таблица 3.24).

Концентрация КФК-МВ в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания у пациентов всей группы ОКС PST, а также при отдельном анализе у мужчин и у женщин была выше в 4,1, 3,6 и 6,1 раза, соответственно, чем таковая в 1 сутки ОКС бPST.

Таблица 3.24 – Концентрации КФК-МВ у пациентов с ОКС

Показатели	Пациенты	ОКСпST, n=145		ОКСбпST, n=135	
		1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки
КФК-МВ, ЕД/л	Вся группа	70,8 ± 9,19*	67,4 ± 8,3*	16,6 ± 23,2	15,1 ± 1,7
	Мужчины	68,8 ± 8,7*	65,6 ± 9,4*	18,1 ± 29,9	16,3 ± 2,4
	Женщины	71,8 ± 9,6*	71,7 ± 9,1*	11,8 ± 12,6	10,6 ± 1,3
Примечание. Данные представлены как М ± σ; * p < 0,05 в сравнении с ОКС бпST.					

Ниже представлен анализ МВ КФК и прогноза (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Анализ МВ КФК и прогноза

Показатели	Пациенты	ОКСпST		ОКСбпST	
		благоприят- ный прогноз n = 90	неблагоприят- ный прогноз, n = 55	благоприят- ный прогноз, n = 96	Неблагоприят ный прогноз, n = 39
КФК-МВ, ЕД/л	Вся группа	59,9 ± 8,1*	61,1 ± 7,9*	16,5 ± 1,9	17,1 ± 1,9
	Мужчины	67,6 ± 9,1*	68,8 ± 8,4*	17,3 ± 2,9	18,7 ± 1,7
	Женщины	69,4 ± 9,5*	71,5 ± 9,1*	11,9 ± 1,0	12,5 ± 1,5
Примечание. Данные представлены как М ± σ; * p < 0,05 в сравнении с ОКС бпST.					

Статистически значимых различий между группами прогноза в данном исследовании не выявлено. При проведении однофакторного корреляционного анализа также не выявлено достоверной связи уровней МВ КФК и отдаленного прогноза ни в одной из исследуемых подгрупп. Концентрация тропонина I в сыворотке крови в 1 сутки заболевания у пациентов всей группы ОКСпST, а также у мужчин и у женщин в отдельности была выше в 3,6, 3,3 и 3,6 раза, соответственно, чем таковая в 1 сутки ОКСбпST(таблица 3.26). Однофакторный корреляционный анализ не выявил достоверных связей уровня тропонина I и отдаленными исходами.

Таблица 3.26 – Концентрация тропонина I в сыворотке

Показатели	Пациенты	ОКСпСТ, n = 145		ОКСбпСТ, n = 135	
		1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки
Тропонин I, нг/мл	Вся группа	119,2 ± 15,6*	113,7 ± 14,0*	32,8 ± 6,0	25,8 ± 5,1
	Мужчины	108,6 ± 12,3*	106,1 ± 12,9*	32,8 ± 6,1	25,8 ± 3,0
	Женщины	145,9 ± 30,6*	118,9 ± 21,0*	40,5 ± 7,6	31,7 ± 5,6
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$ в сравнении с ОКСбпСТ					

Из таблицы 3.27 видно, что концентрация кардиоБСЖК статистически значимо выше у больных с ОКСпСТ как в общей группе, так и у мужчин и женщин в отдельности (в 3–4 раза) по сравнению с ОКСбпСТ.

Таблица 3.27 – Концентрации кардиоБСЖК у пациентов с ОКС

Показатели	Пациенты	ОКСпСТ, n=145		ОКСбпСТ, n=135	
		1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки
КардиоБСЖК, нг/мл	Вся группа	2,9 ± 5,6***	0,7 ± 2,3	0,6 ± 1,9	0,3 ± 0,5
	Мужчины	3,0 ± 5,7***	0,8 ± 2,7	0,6 ± 2,3	0,3 ± 0,4
	Женщины	2,5 ± 5,6*	0,6 ± 0,6	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,7
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между группами.					

Данный факт говорит о высокой диагностической роли кардиоСЖК, особенно в ранний период ОКС, на этапе «скорой помощи». Пациенты с ОКС, особенно без стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ и отсутствии типичной клиники, при повышенном значении кардиоБСЖК имеют высокий риск осложнений ближайшего периода и нуждаются в проведении коронароангиографии в течение суток. Таким образом, этот показатель позволяет

выявить дополнительно пациентов высокого риска.

Согласно данным таблицы 3.27, у пациентов с ИМ и НС и с положительным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови, измеренные методом ИФА были выше в 22,6 и 38,6 раза, соответственно, чем у пациентов с отрицательным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК.

В работе было проведено сравнение чувствительности иммунохроматографического экспресс-теста для определения уровня кардиоБСЖК с количественным. Для этого у 64 пациентов с ОКС, в том числе у 48 пациентов с ИМ (24 мужчины и 24 женщины) и у 16 пациентов с НС (8 мужчин и 8 женщин) исследовано содержание кардиоБСЖК в 1-е сутки заболевания обеими методиками (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Содержания кардиоБСЖК в сыворотке крови, измеренные иммуноферментным и экспресс-методами, у пациентов с ОКС

Пациенты	Экспресс-тест кардиоБСЖК	Содержание кардиоБСЖК (метод ИФА), нг/мл
Инфаркт миокарда (n = 48)	Положительный (n = 28)	11,3 ± 6,0*
	Отрицательный (n = 20)	0,5 ± 0,5
Нестабильная стенокардия (n = 16)	Положительный (n = 6)	11,6 ± 6,0*
	Отрицательный (n = 10)	0,3 ± 0,2
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$ в сравнении с отрицательным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК.		

Следовательно, иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК достоверно качественно «положительно» определяет этот показатель не только в цельной крови при уровне кардиоБСЖК > 15 нг/мл, но и в сыворотке крови при его более низких концентрациях. Полученные результаты позволяют сделать выводы о высокой специфичности экспресс-метода и еще раз подчеркивают необходимость его применения на догоспитальном этапе.

В дальнейшем были проведены исследования ассоциации кардиоБСЖК и отдаленного прогноза ОКС. В группе ОКСпST статистически значимых различий в группах неблагоприятных и благоприятных прогнозов без деления по полу не выявлено по концентрации кардиоБСЖК.

У женщин в сравнении с мужчинами значимо ($p < 0,01$) выше кардиоБСЖК в группе неблагоприятных исходов. При ОКСбпST сохраняются эти тенденции, но менее выраженные (таблицы 3.29 и 3.30).

Таблица 3.29 – Концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови и отдаленный прогноз у больных с ОКСпST

Показатели	Пациенты	Группа благоприятного прогноза, n = 90	Группа неблагоприятного прогноза, n = 55
КардиоБСЖК	Вся группа	$2,6 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,1$
	Мужчины	$2,3 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,4^*$
	Женщины	$2,2 \pm 1,0$	$3,7 \pm 0,4$
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по полу.			

Таблица 3.30 – Концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови и отдаленный прогноз у больных с ОКСбпST

Показатели	Пациенты	Группа благоприятного прогноза, n = 96	Группа неблагоприятного прогноза, n = 39
КардиоБСЖК	Вся группа	$0,4 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1$
	Мужчины	$0,5 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$
	Женщины	$0,1 \pm 0,3^{**}$	$0,7 \pm 0,3$
Примечание: Данные представлены как $M \pm \sigma$; ** $p < 0,01$ – статистическая значимость различий между группами с разным исходом.			

При однофакторном корреляционном анализе не удалось выявить

статистически значимых корреляций уровней кардиоБСЖК и отдаленного прогноза ни в одной из исследуемых подгрупп.

Таким образом, в данном исследовании относительно новый маркер некроза миокарда – белок, связывающий жирные кислоты, определяемый как количественным, так и качественным методом, показал свою высокую диагностическую значимость при сравнении с уже известными маркерами – тропонинами I, T, MB, КК: иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК достоверно качественно «положительно» определяет этот показатель в цельной крови при уровне кардиоБСЖК > 15 нг/мл в первые два часа от развития симптомов острого коронарного синдрома. Ранний «выход» кардиоБСЖК в плазму – в первые 2–3 ч от появления ишемически подобного дискомфорта в грудной клетке у пациента делает его незаменимым для рискометрии на догоспитальном и госпитальном этапах, что особенно важно в современных условиях организации помощи пациентам с ОКС, когда вопрос о технологии лечения решается именно в сроки. Статистически значимых корреляций кардиоБСЖК и других маркеров некроза миокарда с отдаленными исходами острого коронарного синдрома в нашем исследовании не было выявлено, хотя общие тенденции – чем выше кардиоБСЖК, тем хуже прогноз, можно было отметить.

4 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Как уже говорилось, в последние годы получили распространение полногеномные ассоциативные исследования. Принципиальными общими особенностями этих исследований является анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп (несколько тысяч индивидов), обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимо обследованных выборках и использование высокоразрешающих методов генотипирования, как правило, высокоплотных чипов для генотипирования по нескольким сотням тысяч генетических маркеров.

Для настоящей работы в качестве генетических маркеров выбрано 8 ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3. Они были отобраны по результатам исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда (ИМ) [8]. Маркеры, ассоциированные с ИМ, могут быть потенциально связаны и с его прогнозом. Первой задачей считалась проверка ассоциации этих 8 ОНП с уже известными маркерами неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома: многососудистым поражением коронарных сосудов (по данным селективной коронарографии), сниженной систолической функцией левого желудочка, выявляемой по клиническим и ЭхоКГ-критериям, воспалительными цитокинами, полом; классом сердечной недостаточности по классификации Killip; уровнем креатинина при поступлении; диагностическим уровнем биомаркеров некроза миокарда: МВ креатинкиназы, тропонина и белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК); индексом массы тела; окружностью талии; концентрацией С-пептида в сыворотке крови; перенесенным ИМ в анамнезе; наличием сахарного диабета; артериальной гипертензией; инсультом в анамнезе; застойной хронической сердечной недостаточностью; повышенным уровнем гликемии при поступлении и выписке; сниженным уровнем гемоглобина крови при

Rs10757278 локализован на 9-й хромосоме, данные ряда исследований по ассоциации данного генетического маркера с ССЗ противоречивы.

Таблица 4.1 – Частоты генотипов Rs10757278 в группах с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий

Гено- типы	Без разделения по полу, n/%		р	Женщины n/%		р	Мужчины n/%		р
	1-я группа	2-я группа		< 0,001	1-я группа		2-я группа	0,014	
AA	9/ 22,5	29/ 39,2		4/ 30,8	1/ 5,9		5/ 18,5	28/ 49,1	
AG	13/ 32,5	38/ 51,4		4/ 30,8	14/ 82,4		9/33,3	24/ 42,1	
GG	18/ 45,0	7/ 9,4		5/ 38,4	2/ 11,7		13/ 48,2	5/ 8,8	
Примечание. 1-я группа – однососудистое поражение; 2-я группа – многососудистое поражение; р – уровень значимости.									

Rs499818 расположен на 6-й хромосоме, только в двух зарубежных исследованиях показана ассоциация данного генетического маркера с ССЗ. В диссертационном исследовании частоты генотипов данного ОНП достоверно различаются за счет преобладания большего объема атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с генотипом AA относительно носителей аллеля G ($p = 0,046$). Однако при разделении группы по полу статистической достоверности не выявлено за счет уменьшения объема анализируемой выборки (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Частоты генотипов rs499818 в группах с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий

Гено- типы	Без разделения по полу n/%		р	Женщины n/%		р	Мужчины n/%		р
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
AA	0/ 0	7/ 9,6	0,134	0/ 0	3/ 17,6	0,137	0/ 0	4/ 7,1	0,185
AG	13/ 33,3	23/ 31,5		2/ 16,7	4/ 23,5		11/ 40,7	19/ 33,9	
GG	26/ 66,7	43/ 58,9		10/ 83,3	10/ 58,9		16/ 59,3	33/ 59,0	

Примечание. 1-я группа – однососудистое поражение; 2-я группа – многососудистое поражение; р – уровень значимости.

Rs1333049 расположен на 9-й хромосоме. В диссертационной работе показана ассоциация данного ОНП со степенью поражения коронарных артерий по результатам коронарной ангиографии ($p < 0,001$) в группе без разделения по полу за счет наименьшего поражения у гомозигот GG по сравнению с носителями аллеля С ОШ = 5,4 (95 % ДИ 2,1–14,3). У мужчин данная ассоциация более выражена, по сравнению с общей группой ОШ = 5,6 (1,8–16,7) у женщин не достигает уровня статистической значимости (таблица 4.3).

Rs2549513 расположен на 16-й хромосоме. В проведенном исследовании обнаружена ассоциация rs2549513 со степенью поражения коронарных артерий только у мужчин ($p = 0,045$) за счет большего объема поражения у носителей мутантного аллеля С ОШ = 3,4 ДИ 1,1–10,4. Для группы в целом и у женщин статистически значимых различий не выявлено (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Частоты генотипов rs2549513 в группах с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий

Гено- типы	Без разделения по полу n/%		р	Женщины n/%		р	Мужчины n/%		р
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
АА	31/ 77,5	45/ 60,8	0,106	9/ 69,2	13/ 76,5	0,698	22/ 81,5	32/ 56,1	0,045
АС	9/ 22,5	27/ 36,5		4/ 30,8	4/ 23,5		5/ 18,5	23/ 40,4	
СС	0/0	2/2,7		0/0	0/0		0/0	2/3,5	

Примечание. 1-я группа – однососудистое поражение; 2-я группа – многососудистое поражение; р – уровень значимости.

При анализе частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в группах как с ОКСпST, так и ОКСбпST с разными классами по Killip без разделения по полу и отдельно у мужчин и женщин статистически значимых различий выявлено не было. Возможно, это связано с относительно небольшим размером группы с классами Killip II и выше.

Далее были проведены расчеты по ассоциации исследуемых ОНП со средними значениями ФВ левого желудочка. Анализу были подвергнуты обе подгруппы пациентов – с ОКСпST и ОКСбпST. Статистически значимые результаты получены только в подгруппе ОКСпST, поэтому далее приводится этот анализ.

Поскольку характер распределения показателя ФВ по тесту Колмогорова-Смирнова удовлетворял характеристикам нормального распределения, для анализа использовались параметрические тесты. Средние значения показателя ФВЛЖ, измеренные в подостром периоде заболевания, достоверно не различались в тесте One-Way ANOVA (таблица 4.5) у носителей разных генотипов rs1333049 ($p = 0,080$).

Таблица 4.5 – Среднее значение ФВ ЛЖ у носителей разных генотипов rs1333049

Генотипы	n	ФВ	Станд. отклонение	Ст. ошибка среднего	95 % доверительный интервал	
CC	48	61,31	8,262	1,193	58,91	63,71
CG	64	57,20	9,602	1,200	54,80	59,60
GG	36	58,67	10,884	1,814	54,98	62,35

У носителей генотипа CC ФВЛЖ самая высокая, и при сравнении против носителей двух других генотипов различие достоверно ($p = 0,034$). При разделении по полу оказалось, что у мужчин статистически значимых различий нет.

А у женщин наоборот, различия оказались более выраженными и статистически значимыми, $p = 0,001$ (таблица 4.6). Самый высокий уровень ФВЛЖ в группе носительниц генотипа CC 61,3, а самый низкий в группе носительниц гетерозиготного генотипа CG – 55,9.

Таблица 4.6 – Среднее значение ФВЛЖ у женщин-носительниц разных генотипов rs1333049

Генотипы	n	ФВ	Станд. отклонение	Ст. ошибка среднего	95 % доверительный интервал	
CC	17	65,24	6,240	1,513	62,03	68,44
CG	21	55,86	8,120	1,772	52,16	59,55
GG	6	63,83	3,869	1,579	59,77	67,89

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs4804611 обнаружено достоверное различие среднего уровня ФВЛЖ в тесте One-Way ANOVA (таблица 4.7) у носителей разных генотипов rs4804611 ($p = 0,046$). ФВЛЖ повышается в ряду генотипов AA, AG, GG. У носителей генотипа GG она достоверно выше, чем у носителей двух других генотипов ($p = 0,027$). При разделении по полу достоверные различия исчезают, вероятно, вследствие уменьшения групп.

Таблица 4.7 – Среднее значение ФВЛЖ у носителей разных генотипов rs4804611

Генотипы	n	ФВ	Станд. отклон.	Ст. ошибка среднего	95 % доверительный интервал	
AA	89	57,82	9,366	1,993	55,85	59,79
AG	53	59,70	9,813	1,348	56,99	62,40
GG	7	66,71	7,544	2,851	59,74	73,69

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs10757278 в общей группе не обнаружено достоверных различий среднего уровня ФВЛЖ у носителей разных генотипов rs10757278. Однако при разделении по полу у женщин, носительниц генотипа AG, ФВЛЖ достоверно ниже, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,016$).

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs499818 в общей группе не обнаружено достоверных различий. При разделении по полу у женщин ФВЛЖ повышается в ряду генотипов AA, AG, GG ($p = 0,05$).

При изучении ассоциаций 8 ОНП со сниженной ФВ (менее 45 %) у больных с ОКСпST и ОКСбпST достоверных различий по частотам генотипов не выявлено. Возможно, это связано с малыми размерами группы пациентов с ФВ менее 45 %.

Следующим этапом была проверка ассоциации этих 8 ОНП с отдаленным прогнозом для жизни пациентов с острым коронарным синдромом.

В результате исследования получены достоверные различия по частотам генотипов rs4804611 между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом ($p = 0,031$). В группе с неблагоприятным прогнозом достоверно чаще встречался генотип GG (9,1 % vs 1,8 %), отношение шансов 5,57 (95 % ДИ 1,35–22,96). При разделении по полу достоверность различий сохранилась у мужчин ($p = 0,021$). В группе женщин тенденция имеет ту же направленность (генотип GG 6,1 % vs 16,7 %), достоверность, вероятно, отсутствует из-за относительно небольшого размера групп (таблица 4.8).

При анализе частот генотипов rs2549513 (таблица 4.9) выявлены достоверные различия между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом ($p = 0,02$). В группе с благоприятным прогнозом достоверно чаще встречался генотип AA (70,6 % vs 53 %), отношение шансов 0,47 (95 % ДИ 0,26–0,85). В группе с неблагоприятным прогнозом достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип AC, отношение шансов 2,32 (95 % ДИ 1,28–4,20; $p = 0,007$). При разделении по полу достоверность различий сохранилась только у мужчин ($p = 0,008$).

Таблица 4.8 – Частоты генотипов rs4804611 в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Генотипы	Без разделения по полу				р	Женщины n/%				р	Мужчины n/%				р			
	благопр.		неблагопр.			0,031	благопр.		неблагопр.		0,298	благопр.		неблагопр.		0,021		
	n	%	n	%			n	%	n			%	n	%			n	%
AA	106	62,4	38	57,6		27	55,1	7	38,9		78	65,5	31	64,6				
AG	61	35,9	22	33,3		19	38,8	8	44,4		41	34,5	14	29,2				
GG	3	1,8	6	9,1		3	6,1	3	16,7		0	0	3	6,2				

Таблица 4.9 – Частоты генотипов rs2549513 в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Генотипы	Без разделения по полу				р	Женщины n/%				р	Мужчины n/%				р			
	благопр.		неблагопр.			0,020	благопр.		неблагопр.		0,228	благопр.		неблагопр.		0,008		
	n	%	n	%			n	%	n			%	n	%			n	%
AA	120	70,6	35	53,0		37	75,5	11	61,1		81	68,1	24	50				
AC	43	25,3	29	43,9		11	22,4	5	27,8		32	26,9	24	50				
CC	7	4,1	2	3,0		1	2,0	2	11,1		6	5,0	0	0				

При анализе частот генотипов остальных полиморфизмов (rs17465637, rs1376251, rs619203, rs499818, rs1333049, rs10757278) достоверных различий между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом не было выявлено.

Таким образом, изучены корреляции 8 ОНП, которые, по данным литературы, ассоциированы с ССЗ (rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637) с известными маркерами неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома и прямые корреляции с неблагоприятными исходами. Выявлена ассоциация с многососудистым поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом для генетических маркеров rs10757278 (у носителей генотипов AA и AG в 7,8 раза чаще, чем у носителей генотипа GG ОШ = 7,8 (95 % ДИ 2,89–21,23) как в общей группе, так и при разделении по полу; по rs1333049 наименьшее поражение наблюдается у гомозигот GG по сравнению с носителями аллеля С ОШ = 5,4 (95 % ДИ 2,1–14,3); для rs499818 – только в общей группе больший объем атеросклеротического поражения коронарных артерий наблюдался у пациентов с генотипом AA относительно носителей аллеля G ($p = 0,046$); ассоциация rs2549513 со степенью поражения коронарных артерий показана только у мужчин (больший объем атеросклеротического поражения у носителей мутантного аллеля С ОШ = 3,4 ДИ 1,1–10,4).

Самый высокий уровень фракции выброса левого желудочка обнаружен в группе носителей генотипа СС rs4804611 (без разделения по полу ($p = 0,027$) и у женщин-носительниц этого генотипа rs4804611; в отношении rs1333049 отмечена аналогичная корреляция у носителей генотипа GG ($p = 0,034$ и $p = 0,001$ соответственно); для носителей двух других генотипов обоих ОНП характерна корреляция с более низкими значениями ФВ ЛЖ, что можно расценивать как фактор риска развития ХСН у больных ОКС. Для rs10757278 только у женщин – носительниц генотипа AG, ФВ ЛЖ достоверно ниже, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,016$). В отношении rs499818 – самая низкая ФВ ЛЖ у женщин с генотипом AA ($p = 0,05$). Более низкие значения ФВЛЖ, как

известно, встречаются чаще у больных с симптомами хронической сердечной недостаточности, поэтому выявленные корреляции могут указывать на группу риска у больных ОКС по развитию ХСН.

Различия в ассоциациях различных генотипов с ОСН (по Killip) и ХСН (по ФВЛЖ) говорит об относительно независимом характере и патогенезе этих двух осложнений ОКС. Действительно, по данным литературы, ОСН редко переходит в ХСН, если нет других дополнительных критериев риска (АГ, сахарный диабет, повторный ИМ, возраст). В свою очередь, ХСН может протекать достаточно стабильно, если больной соблюдает режим и рекомендации врача по медикаментозной терапии.

Выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом: в отношении rs4804611 лица с генотипом GG имеют повышенный риск неблагоприятных исходов (9,1 % vs 1,8 %; ОШ 5,57 (95 % ДИ 1,35–22,96) в общей группе и у мужчин ($p = 0,021$)); для rs2549513 генотип AA ассоциирован с благоприятным прогнозом (70,6 % vs 53 %), ОШ 0,47 (95 % ДИ 0,26–0,85) в общей группе и у мужчин ($p = 0,008$).

Итак, впервые выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Эти же маркеры, а также rs1333049, rs499818 и rs10757278 связаны с прогнозом опосредованно – через сократимость миокарда левого желудочка и многососудистое поражение коронарных артерий. Дополнительное введение этих маркеров в прогностическую модель риска исходов ОКС может существенно повысить информативность модели.

Следующим этапом исследования явилось построение многофакторной математической модели прогнозирования отдаленных исходов ОКС, в которой исследовались все описанные в данной главе ОНП.

5 МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПОСТРОЕНИЕ НЕЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ

В предыдущих разделах было проверено наличие ассоциативных связей различных показателей: клинико-функциональных, воспалительных, маркеров повреждения миокарда, генетических с развитием неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после острого коронарного синдрома. Следующим шагом явилось многофакторное прогнозирование постгоспитальных исходов острого коронарного синдрома. Учитывая различия в патогенезе двух основных вариантов этого заболевания-ОКСпST и ОКСбпST, в диссертационной работе были построены две нелинейные регрессионные модели для прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода через год после ОКС.

5.1 Математическая модель прогнозирования наступления неблагоприятного годового исхода острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST

При разработке математической модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного годового исхода ИМ с подъемом сегмента ST в качестве факторов, влияющих на вероятность наступления неблагоприятного годового исхода исследовали показатели: возраст; пол; класс сердечной недостаточности по классификации Killip; уровень креатинина; диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда: МВ креатинкиназы и тропонина, белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК); индекс массы тела; окружность талии; концентрацию С-пептида в сыворотке крови; перенесенный ИМ в анамнезе; диагностированный ранее стеноз коронарных сосудов, превышающий 50 %; курение; наличие сахарного диабета в анамнезе; артериальную гипертензию; наличие ХБП свыше II стадии в анамнезе; инсульт в анамнезе; застойную хроническую сердечную недостаточность в анамнезе; уровень гликемии при поступлении и выписке; уровень гемоглобина крови при поступлении и выписке;

локализацию изменений на электрокардиограмме; систолическое и диастолическое артериальное давление при поступлении; частоту сердечных сокращений при поступлении; величину фракции выброса левого желудочка по эхокардиографии; наличие жизнеугрожаемых пароксизмальных тахикардий; чрескожное коронарное вмешательство с реперфузией симптом-зависимой артерии, обнаруживаемое при поступлении пациента в клинику; эффективную тромболитическую терапию; фармакоинвазивную стратегию лечения; медикаментозное лечение до, во время госпитализации и после выписки; время от начала ангинозных болей до реваскуляризации; показатели электролитного баланса, мочевины, креатинина.

Кроме того, методом иммуноферментного анализа у пациентов определяли концентрацию вЧСРП в сыворотке крови; интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета); фактора некроза опухоли (ФНО-альфа); липидограмму: концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды; оценивали генетические маркеры: различные варианты генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр.6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3.

Для исследования влияния перечисленных выше факторов (показателей) на вероятность неблагоприятного годового прогноза использованы данные 122 больных, для которых имелись данные по всем из вышеприведенных исследованных показателей (возраст, пол и т. д.). Средний возраст в данной группе больных составил $60,1 \pm 5,4$ лет, в ней было 89 мужчин и 33 женщины.

Применяя методы факторного и корреляционного анализа, в работе было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза. Из всех показателей были отобраны 5 следующих показателей: возраст, ФВ ЛЖ, наличие СД, концентрация вЧСРП и генотип *ct* по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50. Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным

исходом и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. В дальнейшем будут использоваться следующие обозначения переменных модели и соответствующие им смысловое содержание:

X_1 – возраст пациента в годах;

X_2 – ФВ ЛЖ (при величине ФВ ЛЖ у пациента менее 45 % значение $X_2 = 1$, а при величине ФВ ЛЖ более 45 % $X_2 = 0$);

X_3 – СД (при наличии сахарного диабета у пациента значение $X_3 = 1$, а при отсутствии СД $X_3 = 0$);

X_4 – концентрация вчСРП в сыворотке крови, мг/дл;

X_5 – генотип *ct rs1376251* гена *TAS2R50* (при наличии этого варианта генотипа значение $X_5 = 1$, а при других вариантах генотипов (*cc* или *tt*) $X_5 = 0$).

В таблице 5.1 приведены значения коэффициентов парной корреляции между зависимой (обозначается Y) и независимыми переменными $X_1, X_2... X_5$. Темным фоном выделены значимые коэффициенты. Данные таблицы иллюстрируют хорошую корреляцию независимых переменных с зависимой переменной Y и слабую корреляцию независимых переменных между собой.

Таблица 5.1 – Значения коэффициентов парной корреляции между зависимой Y и независимыми переменными $X_1, X_2... X_5$

	Y	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
Y	1					
X_1	0,375	1				
X_2	0,313	,032	1			
X_3	0,45	,077	–,077	1		
X_4	0,272	–,110	–,008	–,036	1	
X_5	0,346	,082	,035	–,003	–,039	1

При выборе вида регрессионной модели учитывалось то обстоятельство,

что зависимая переменная Y в имеющейся пространственной выборке принимает только два значения состояния пациента: 0 – отсутствие каких-либо неблагоприятных событий и 1 – присутствие любых неблагоприятных событий. Поэтому в качестве регрессионной модели была принята логистическая модель, у которой зависимая переменная принимает значение только в интервале $[0,1]$ и эти значения можно трактовать как вероятности значения переменной Y , а для перехода к бинарным значениям 0 или 1 можно использовать некоторое решающее правило.

С учетом вышесказанного прогнозная вероятность $p(X)$ неблагоприятного годового прогноза ОКСПСТ вычисляется по формуле логистической регрессии:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}, \quad (5.1)$$

где

$$z(X) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 (1 - X_2) + \beta_3 (1 - X_3) + \beta_4 X_4 + \beta_5 (1 - X_5), \quad (5.2)$$

$\beta_0, \beta_1 \dots \beta_5$ – неизвестные коэффициенты, для которых необходимо построить оценки. На рисунке 5.1 показан график зависимости $p(X)$ от величины $z(X)$. Видно, что значения $p(X)$ меняются в интервале от 0 до 1 (именно в этих пределах меняется вероятность случайного события) и поэтому $p(X)$ интерпретируется как вероятность неблагоприятного годового прогноза. Для перехода к значениям зависимой переменной Y , характеризующей исход (благоприятный исход $Y = 0$, неблагоприятный – $Y = 1$) использовалось следующее решающее правило (строчные буквы означают конкретные значения переменных):

$$Y(x) = \begin{cases} 0, & \text{если } p(x) \leq C_p; \\ 1, & \text{если } p(x) > C_p, \end{cases} \quad (5.3)$$

где C_p – величина порога ($0 < C_p < 1$), определение которой излагается ниже.

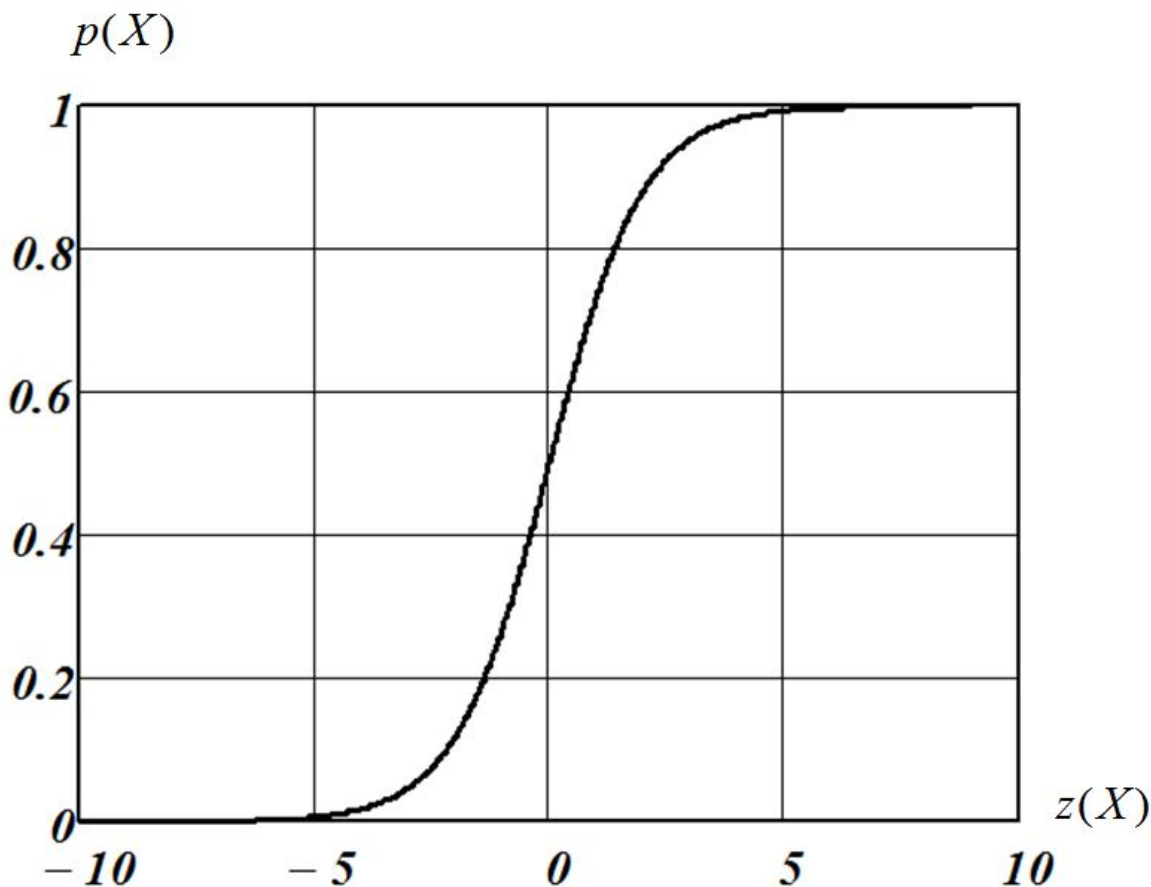


Рисунок 5.1 – График вероятности неблагоприятного исхода

Для нахождения оценок $b_0, b_1 \dots b_5$ для неизвестных коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_5$ использовался метод максимального правдоподобия. В качестве оценок принимались такие значения $b_0, b_1 \dots b_6$, при которых функционал метода максимального правдоподобия достигает максимального значения. В качестве вычислительного инструментария нахождения оценок $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_5$ использовался модуль Регрессия статистического пакета SPSS (версия 17). Объем пространственной выборки был равен 122.

В таблице 5.2 приведены значения коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_5$, а также их характеристики, а именно: P -величины (значение меньше 0,05 говорит о значимости соответствующего коэффициента регрессии), нижняя и верхняя границы доверительного интервала (доверительная вероятность 0,95).

Таблица 5.2 – Значения коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_5$, их P -величины и доверительный интервал в модели прогноза ОКСПТ

Коэффициенты регрессии	Значение	Р-величина	Доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
b_1	0,084	0,002	0,042	0,126
b_2	-3,638	0,001	-5,663	-1,613
b_3	-1,886	0,014	-3,090	-0,682
b_4	0,108	0,005	0,062	0,154
b_5	-1,353	0,004	-2,086	-0,620
b_0	-0,156	0,038		

При этих коэффициентах функция (2) принимает вид:

$$\mathbf{f}(x) = -0.156 + 0.084x_1 - 3.638(1-x_2) - 1.886(1-x_3) + 0.108x_4 - 1.353(1-x_5), \quad (5.4)$$

а вероятность неблагоприятного исхода определяется выражением:

$$\mathbf{f}(x) = \frac{1}{1 + e^{0.156 - 0.084x_1 + 3.638(1-x_2) + 1.886(1-x_3) - 0.108x_4 + 1.353(1-x_5)}}. \quad (5.5)$$

Величина порога C_p (см. 5.3) находилась из условия максимума числа совпадений исходных значений переменной Y и прогнозных значений переменной Y , вычисленных по формуле (см. 5.3). Величина порога C_p была определена как $C_p = 0,4$.

Заметим, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у пациента определяют значения указанных 5 параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующие формулы, реализованные либо в табличном процессоре Excel, либо в каком-нибудь инженерном калькуляторе. На рисунке 5.2 показан калькулятор прогноза, реализованный в табличном процессоре Excel.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		Для прогноза задайте значения 5 переменных в соответствующих ячейках					
3							
4		Возраст	52		Значение формы Z(x)	Вероятность	Прогноз
5		ФВ1	0		-1,7327	0,1502	0
6		СД	0				
7		CRP1	8,8				
8		rs137ct	0				
9							
10		,084	Коэфф B1				
11		-3,638	Коэфф B2				
12		-1,886	Коэфф B3				
13		,108	Коэфф B4				
14		-1,353	Коэфф B5				
15		-,156	Коэфф B0				

Рисунок 5.2 – Калькулятор прогноза в документе Excel

5.2 Проверка адекватности построенного уравнения регрессии

Хотя приведенные в таблице 5.2 значения P -величины говорят о значимости вычисленных коэффициентов, была выполнена проверка адекватности построенного уравнения регрессии (5.5), которая включала два теста.

В первом тесте по значениям независимых переменных пространственной выборки объемом 122 (по которым определялись коэффициенты регрессии) вычислялись вероятности $p(x)$, которые затем в соответствии с предложенным правилом (3) преобразовывались в значения зависимой переменной 0 или 1 ($C_p = 0.4$). В таблице 5.3 приведены количество исходных значений переменной Y и количество вычисленных (прогнозируемых) значений, а также процент совпадений этих значений. Видно достаточно хорошее совпадение как значения 1, так и значения 0.

Таблица 5.3 – Фактические и прогнозируемые значения переменной Y (исходов) на рабочей выборке у больных с ОКСПСТ

Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
	0	1	
0	57	14	80
1	9	42	82
Общая процентная доля совпадений			81

Для проверки адекватности и применимости построенной прогностической модели вычислим чувствительность и специфичность предлагаемого алгоритма прогнозирования. Введем следующие обозначения:

TP – количество верных прогнозов значений 1;

TN – количество верных прогнозов значений 0;

FN – количество ошибочных прогнозных значений 0 (вместо наблюдаемых 1);

FP – количество ошибочных прогнозных значений 1 (вместо наблюдаемых 0).

Тогда коэффициент чувствительности определяется выражением:

$$S_E = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (5.6)$$

а коэффициент специфичности определяется формулой:

$$S_P = \frac{TN}{TN + FP}. \quad (5.7)$$

Заметим, что справедливы следующие равенства:

$$N_1 = TP + FN, \quad N_0 = TN + FP,$$

где N_1 – количество наблюдаемых в выборке значения 1, N_0 количество наблюдаемых в выборке значения 0.

Обратимся к таблице 5.3, из которой определим:

$$TP = 42, \quad TN = 57, \quad FP = 14, \quad FN = 9, \quad N_1 = 9 + 42 = 51, \quad N_0 = 57 + 14 = 71.$$

Тогда имеем следующие коэффициенты:

$$S_E = \frac{42}{51} = 0.823 \approx 0.82, \quad S_P = \frac{57}{71} = 0.802 \approx 0.80.$$

Полученные значения коэффициентов позволяют сделать вывод о том, что предлагаемый способ прогноза характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью.

Данные таблицы позволяют сделать следующий вывод: из 122 обследованных пациентов с ОКСпСТ неблагоприятные события в течение 12 месяцев с даты ОКСпСТ реально имели место у 51 человека (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу они должны были наступить у 42 человек), отсутствовали неблагоприятные события у 71 пациента (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу их не должно было быть у 57 человек). Таким образом, чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 82 %, благоприятных исходов – 80 %.

Во втором тесте проверялась пригодность построенного уравнения регрессии для прогнозирования исходов по данным, которые не использовались для вычисления коэффициентов регрессии. Была взята группа пациентов из 54 человек и по значениям независимых переменных этих пациентов были вычислены прогнозируемые значения исходов. Результаты занесены в таблицу 5.4, структура которой аналогична таблице 5.3. Меньшие проценты совпадений значений 0 и 1 отчасти можно объяснить меньшим объемом выборки. Тем не менее, результаты второго теста позволяют утверждать, что построенное уравнение регрессии можно эффективно использовать для многофакторного прогнозирования отдаленных благоприятных и неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ОКСпСТ.

Вычислим коэффициенты S_E, S_P по данным таблицы 5.4. Видно, что:

$$TP = 16, \quad TN = 25, \quad FP = 8, \quad FN = 5, \quad N_1 = 5 + 16 = 21, \quad N_0 = 25 + 8 = 33.$$

Тогда по формулам (5.6), (5.7) имеем следующие коэффициенты:

$$S_E = \frac{16}{21} = 0.761 \approx 0.76, \quad S_P = \frac{25}{33} = 0.757 \approx 0.76.$$

Таблица 5.4 – Фактические и прогнозируемые значения переменной Y (исходов) на независимой выборке

Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
	0	1	
0	25	8	76
1	5	16	76
Общая процентная доля совпадений			76

Вышеприведенные результаты двух выполненных тестов позволяют сделать общий вывод о возможности успешного использования построенного уравнения для прогнозирования исходов. Это уравнение включает большее число значимых (для диагностики и прогнозирования) факторов и, соответственно, с большей точностью прогнозирует благоприятный или неблагоприятный отдаленный исход для того или иного пациента.

Преимущества предложенного способа перед способами TIMI и GRACE:

- способ разработан в результате исследования российской популяции пациентов, перенесших ОКСпST;
- способ учитывает 5 факторов для построения прогноза: возраст, величину ФВ ЛЖ у пациента, наличие/отсутствие у пациента СД, концентрацию вчСРП, генотип пациента по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50;
- в качестве неблагоприятных исходов способ прогнозирует не только летальный исход, но и не сопровождающийся смертью случай инфаркта миокарда или инсульта, или нестабильной стенокардии, или внеплановой коронарной реваскуляризации;
- прогноз по данному способу охватывает период, равный 12 месяцам с даты ОКСпST;
- способ характеризуется высокой чувствительностью: 82 % – по прогнозированию неблагоприятных исходов и 80 % – по прогнозированию благоприятных исходов;

- по сравнению со шкалой TIMI предлагаемый способ не связан с использованием данных коронарографии, которая может проводиться только в специализированных сосудистых центрах;

- определение концентрации вЧСРП в сыворотке крови позволяет учесть активность атеросклеротического воспалительного процесса;

- способ позволяет индивидуализировать прогноз за счет исследования генетического маркера – генотипа СТ по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50;

- предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет проранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

Для демонстрации преимущества предложенной модели перед GRACE приведена случайная выборка из обследованных пациентов (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Сравнение результатов рискметрии по GRACE с фактическими исходами отдаленного периода острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST

Фактический исход	GRACE	Фактический исход	GRACE
0	2	0	2
1	3	1	2
0	2	1	2
1	3	0	3
1	3	0	2
1	3	0	3
1	2	1	2
1	2	1	2
0	2	0	2
0	2	0	3
Примечание. 0 – благоприятный исход; 1 – неблагоприятный исход.			

Из таблицы 5.5 видно, что процент совпадений прогнозируемого высокого

риска с фактическими неблагоприятными исходами 56 %, пациенты с промежуточным риском в 46 % имели благоприятный исход, а в 56 % – неблагоприятный. Пациентов низкого риска не было в этой выборке, и при ОКСпСТ в остром периоде низкий риск встречается крайне редко. Получается, что GRACE вообще не предсказала отдаленные благоприятные исходы.

Далее приводится конкретный пример использования построенной модели.

Пациент А., 55 лет, мужчина, работающий, вес – 76 кг, рост – 174 см, поступил в приемное отделение. Жалобы при поступлении: на жгучую боль за грудиной в течение 1 часа без эффекта от нитроглицерина, купирован наркотическими анальгетиками на этапе скорой помощи. В анамнезе имеется артериальная гипертензия. Наследственность отягощена по матери (артериальная гипертензия, внезапная смерть в 65 лет), курил в течение 5 лет в молодости. Сахарный диабет отсутствует. При поступлении артериальное давление – 160/90 мм рт. ст., ЧСС – 66 в минуту. На ЭКГ у пациента имеется элевация сегмента ST по задней стенке левого желудочка, нарушений ритма и проводимости нет. По данным ЭхоКГ, которую выполняли на 7-е сутки от поступления в стационар, фракция выброса левого желудочка составляет 43 %. Тяжесть сердечной недостаточности расценена как Killip I (аускультативно хрипов в легких не было, и рентгенологически также отсутствовали признаки гипертензии малого круга кровообращения). Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении – 71 мкмоль/л, при выписке – 70 мкмоль/л, концентрация общей креатинкиназы 420 Е/л, изоформы МВ креатинкиназы – 59 Е/л. Пациенту немедленно проведена коронарография, выявлена тромботическая окклюзия правой коронарной артерии в проксимальном сегменте и стеноз передней нисходящей артерии в проксимальном отделе более 50 %. Осуществлена успешная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (TermoLabsystems) с использованием тест систем ELISAs (BCM Diagnostics, Biomerica) определена концентрация вЧСРП (в остром периоде она составила 90 мг/дл).

Геномная ДНК выделялась из венозной крови методом фенол-хлороформной

экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. У пациента выявлен генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251. В течение госпитального периода рецидивов коронарных болей не было, по результатам нагрузочной пробы перед выпиской толерантность к физическим нагрузкам – средняя. Пациент выписан со стандартной двойной антитромбоцитарной терапией в сочетании со статинами, б-блокаторами и ингибиторами АПФ. Пациент регулярно принимал назначенное лечение в течение всего постгоспитального периода наблюдения (12 месяцев). В течение года у пациента было три госпитализации, из них две по поводу нестабильной стенокардии и одна – в связи с повторным острым инфарктом миокарда без зубца Q по передней стенке левого желудочка. Проведена внеплановая ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии.

Для определения прогноза наступления неблагоприятного события у данного пациента в течение 12 месяцев с даты ОКСпСТ учитывается возраст данного пациента (55 лет), ФВ ЛЖ (43 %), отсутствие сахарного диабета, концентрацию вчСРП (90 мг/дл), СТ по полиморфному варианту rs1376251. Значения переменных X1-X5 у данного пациента равны следующим величинам: X1 = 55, X2 = 1, X3 = 0, X4 = 90 мг/дл, X5 = 1.

Вычисляется вероятность неблагоприятного исхода, используя для этого построенную регрессионную модель. Подставляются значения переменных X1 = 55, X2 = 1, X3 = 0, X4 = 90 мг/дл, X5 = 1 в формулу для $Z(x)$, получаем:

$$\begin{aligned} Z(x) &= -0,156 + 0,084 \cdot 55 - 3,638(1-1) - 1,886(1-0) + 0,108 \cdot 90 - 1,353 \cdot (1-1) = \\ &= 12,298 \end{aligned}$$

Далее:

$$p(x) = 1/(1 + e^{-z(x)}) = 1/(1 + e^{-12,298}) = 1/1,0000046 = 0,999994.$$

Так как вычисленная вероятность больше 0,4, то прогнозируемое значение Y равно 1, т. е. прогнозируется неблагоприятный исход.

Следует заметить, что данный пациент исходно имел балл по шкалам TIMI – 1 (из 14 возможных), GRACE 103 (из 263 возможных), что определяло низкую вероятность развития у него как летального исхода, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ранние и отдаленные сроки. Однако у пациента выявлялась высокая вероятность развития неблагоприятного исхода, что и реализовалось в развитии 2 эпизодов нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда и внеплановой ангиопластики, хотя предикторов развития такого по традиционным шкалам не было. В то же время использование построенной модели позволило прогнозировать наблюдаемый неблагоприятный исход с высокой вероятностью равной 0,999994, т. е. неблагоприятный исход являлся практически достоверным событием.

Далее рассматривается еще один набор характеристик, которые вычисляются по построенной модели и указывают, какие факторы в первую очередь влияют на вероятность неблагоприятного исхода.

Запишем построенную логистическую модель в общем виде:

$$P(x) = \frac{1}{1 + e^{-f(x)}}, \quad (5.8)$$

где

$$f(x) = b_0 + b_1 x_1 + b_2 (1 - x_2) + b_3 (1 - x_3) + b_4 x_4 + b_5 (1 - x_5). \quad (5.9)$$

Вычисляется вектор градиента функции (5.8). Проекция градиента – это проекция вектора, показывающие направление максимального возрастания (по переменным модели) вероятности неблагоприятного исхода и определяется по формуле:

$$grad_{x_i} = \left. \frac{\partial P(x)}{\partial x_i} \right|, \quad (5.10)$$

Нетрудно показать, что проекции вектора градиента вычисляются по следующим формулам:

$$grad_{x_1} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_1} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (-b_1) \quad (5.11)$$

$$grad_{x_2} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_2} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (b_2) \quad (5.12)$$

$$grad_{x_3} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_3} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (b_3) \quad (5.13)$$

$$grad_{x_4} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_4} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (-b_4) \quad (5.14)$$

$$grad_{x_5} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_5} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (b_5) \quad (5.15)$$

Следует заметить, что проекции градиента пропорциональны коэффициентам уравнения при соответствующих переменных, которые имеют разные размерности и значения. Так возраст измеряется в годах, а CRP – в Мг/л.

Для учета размерности введена нормированная проекция вектора градиента для i -й переменной:

$$\bar{E}_i = grad_{x_i} \Big|_{x=\bar{x}} \cdot \frac{s_{x_i}}{s_y}, \quad i = 1, \dots, 5,$$

где s_{x_i}, s_y – оценки для среднеквадратических отклонений переменных X_i, Y , а черточки над переменными обозначают средние значения. Для более удобного анализа проведена нормировка проекций $\bar{E}_i$ и получены коэффициенты влияния различных факторов на вероятность неблагоприятного исхода:

$$\bar{K}_i = \frac{\bar{E}_i}{\sum_{i=1}^5 E_i}, i = 1, \dots, 5, \quad \sum_{i=1}^5 \bar{K}_i = 1.$$

Значения коэффициентов влияния приведены на диаграмме, изображенной на рисунке 5.3.

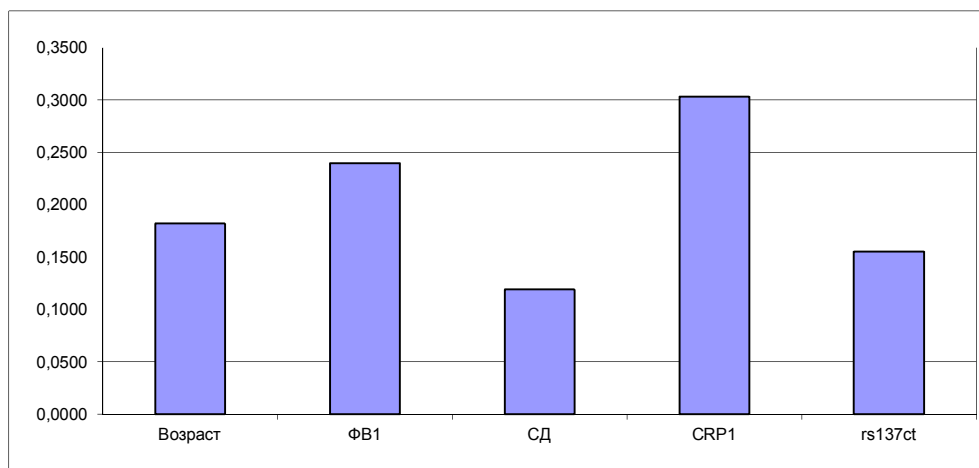


Рисунок 5.3 – Диаграмма значений коэффициентов влияния

Введение описанного набора характеристик, позволяющих учесть разные размерности и значения рассматриваемых факторов: возраста, ФВ ЛЖ, наличия или отсутствия СД, концентрации вчСРП и генотипа по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50, дало возможность более адекватно оценить вклад исследованных прогностических факторов на тот или иной исход у конкретного пациента.

На диаграмме видно, что наибольшее влияние на неблагоприятный исход имеет вчСРП, а это значит, что активность атеросклеротического воспаления необходимо не просто учитывать, но и возможно, более активно корректировать (например, сейчас в стадии III фазы клинического исследования проверяется гипотеза снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ОИМ и имеющих в отдаленном периоде вчСРП более 2 мг/дл, на фоне лечения препаратом – моноклональными антителами, опосредованно

воздействующими на вЧСРП – снижающим активность воспаления в атеросклеротической бляшке).

Определение ФВ ЛЖ менее 45 % говорит о наличии у больного сниженной систолической функции левого желудочка, что иногда не проявляется выраженной клинической симптоматикой хронической сердечной недостаточности, особенно у мужчин, но является доказанным фактором неблагоприятного прогноза. Следовательно, перед выпиской из стационара у больных, перенесших ОКСпСТ, необходимо обязательно оценивать систолическую функцию левого желудочка и учитывать при назначении оптимальной медикаментозной терапии и методов вторичной профилактики.

Вариант генотипа СТ rs1376251 гена TAS2R50-принципиально новый маркер, впервые выявленный в данном исследовании, который не зависит от других факторов, инструмент для индивидуализации сердечно-сосудистого риска и вторичной профилактики. Возможно это именно тот генетический фактор, который отличает нашу популяцию от западноевропейской и американской, и учет которого позволит объяснить, почему многие рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению не дают того эффекта, который был получен на указанных популяциях. В дальнейшем это даст толчок для модификации клинических рекомендаций применительно к российской популяции.

Наличие у больного сахарного диабета I или II типа способствует прогрессированию микро- и макроангиопатий, дистрофическим изменениям самого миокарда, хронической болезни почек. Однако влияние этого фактора выражено в меньшей степени, чем первых трех, что дает возможность правильно расставить акценты во вторичной профилактике болезни.

Возраст пациента имеет значимый коэффициент влияния на исход, но это не модифицируемый фактор, который просто необходимо учитывать.

Таким образом, предложена нелинейная регрессионная модель многофакторного прогнозирования отдаленных исходов у больных, перенесших ОКСпСТ. Она разработана в результате исследования на российских пациентах, учитывает ряд неблагоприятных событий, могущих наступить в течение года –

суммарный сердечно-сосудистый риск; характеризуется высокой чувствительностью: 76 % – по прогнозированию неблагоприятных исходов и 76 % – по прогнозированию благоприятных исходов; учитывает активность атеросклеротического воспалительного процесса и генотип пациента; формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель проста в использовании и позволяет индивидуализировать вторичную профилактику у данной категории пациентов.

5.3 Математическая модель прогнозирования риска неблагоприятного годового исхода для пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST

Как уже было сказано, для пациентов с ОКСбпST была разработана отдельная модель прогнозирования риска неблагоприятного годового исхода. ОКСбпST встречается чаще, чем ОКСпST, согласно данным многочисленных регистров, и составляет примерно 3 на 1000 населения. Смертность у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в отдаленном периоде (более 6 месяцев спустя) превышает таковую у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Данный факт объясняется тем, что подгруппа без подъема сегмента ST является гетерогенной по своему составу, сюда чаще попадают пациенты более старшего возраста, женщины, с повторными ОИМ, СД, «микрососудистой» стенокардией. В этой группе чаще, чем при наличии элевации сегмента ST по ЭКГ, диагноз ОКС исключается в процессе дообследования и наблюдения. В связи с этим пациенты с ОКС без подъема сегмента ST нуждаются в качественном и научно обоснованном прогнозировании отдаленных исходов заболевания для индивидуального подхода к лечению и вторичной профилактики.

При построении математической модели прогнозирования риска неблагоприятного годового исхода с ОКС без подъема сегмента ST исследовались те же показатели и тот же подход, что и для ОКСпST (см. выше).

Для исследования влияния перечисленных выше факторов (показателей) на вероятность неблагоприятного годового прогноза использовали данные по 109 больным (76 мужчин и 33 женщины), для которых имелись данные по всем из вышеприведенных исследованных показателей (возраст, пол и т. д.). Средний возраст в данной группе составил $61,2 \pm 4,3$ лет.

Из всех показателей путем факторного и корреляционного анализа были отобраны 6: возраст в годах, ЧСС при поступлении выше 100 уд./мин, острая сердечная недостаточность по Killip выше II ст., наличие жизнеугрожающих пароксизмальных тахикардий (желудочковые и предсердные), концентрация вчСРП и СТ генотип по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50. Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с вероятностью неблагоприятного исхода и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными.

В дальнейшем будут использоваться следующие обозначения переменных модели и соответствующее им смысловое содержание:

X_1 – возраст пациента в годах;

X_2 – ЧСС при поступлении (при величине ЧСС выше 100 уд./мин $X_2 = 1$, а при величине ЧСС ниже 100 уд./мин $X_2 = 0$);

X_3 – Killip более II (при величине Killip выше II класса $X_2 = 1$, а при величине Killip ниже II класса $X_2 = 0$);

X_4 – жизнеугрожающие пароксизмальные тахикардии при поступлении или в течении госпитального периода (если зарегистрирован хотя бы один эпизод таких нарушений ритма значение $X_4 = 1$, а если не зарегистрировано, то $X_4 = 0$);

X_5 – концентрация вчРП в сыворотке крови мг/дл;

X_6 – генотип ct rs1376251 гена TAS2R50 (при наличии этого варианта генотипа значение $X_6 = 1$, а при других вариантах генотипов (cc или tt) $X_6 = 0$).

В таблице 5.6 приведены значения коэффициентов парной корреляции между зависимой (обозначается Y) и независимыми переменными $X_1, X_2 \dots X_6$. Темным фоном выделены значимые коэффициенты. Данные таблицы иллюстрируют хорошую корреляцию независимых переменных с зависимой переменной Y и слабую корреляцию независимых переменных между собой.

Таблица 5.6 – Значения коэффициентов парной корреляции между зависимой Y и независимыми переменными $X_1, X_2 \dots X_6$

	Y	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6
Y	1						
X_1	0,311	1					
X_2	0,205	0,019	1				
X_3	0,286	0,003	-0,050	1			
X_4	0,283	0,053	0,114	0,118	1		
X_5	0,390	-0,031	0,054	0,192	-0,093	1	
X_6	0,291	-0,060	-0,209	0,070	0,159	-0,010	1

Также как и для ОКСПСТ прогнозная вероятность $p(X)$ неблагоприятного годового прогноза вычисляется по формуле логистической регрессии:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}, \quad (5.16)$$

где

$$z(X) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 (1 - X_2) + \beta_3 (1 - X_3) + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 (1 - X_6), \quad (5.17)$$

$\beta_0, \beta_1 \dots \beta_6$ – неизвестные коэффициенты, для которых необходимо построить оценки. Для перехода к значениям зависимой переменной Y , характеризующей исход (благоприятный исход $Y = 0$, неблагоприятный – $Y = 1$) использовалось следующее решающее правило (строчные буквы означают конкретные значения переменных):

$$Y(x) = \begin{cases} 0, & \text{если } p(x) \leq C_p; \\ 1, & \text{если } p(x) > C_p, \end{cases} \quad (5.18)$$

где C_p – величина порога ($0 < C_p < 1$), определение которой излагается ниже.

Для нахождения оценок $b_0, b_1 \dots b_6$ для неизвестных коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_6$ использовался метод максимального правдоподобия. В качестве оценок принимались такие значения $b_0, b_1 \dots b_6$, при которых функционал метода максимального правдоподобия достигает максимального значения. В качестве вычислительного инструментария нахождения оценок $b_0, b_1 \dots b_6$ использовался модуль Регрессия статистического пакета SPSS (версия 17). Объем пространственной выборке был равен 109.

В таблице 5.7 приведены значения коэффициентов $b_1, \dots b_6$, а также их характеристики, а именно: P -величины (значение меньше 0,05 говорит о значимости соответствующего коэффициента регрессии), нижняя и верхняя границы доверительного интервала (доверительная вероятность 0,95). Коэффициент b_0 оказался незначимым, и он был исключен из уравнения регрессии.

Таблица 5.7 – Значения коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_6$, их P -величины и доверительный интервал

Коэффициенты регрессии	Значение	P -величина	Доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
b_1	0,133	0,000	0,129	0,137
b_2	–1,735	0,045	–2,835	–0,635
b_3	–6,810	0,030	–7,210	–6,410
b_4	–1,262	0,045	–1,472	–1,052
b_5	0,207	0,024	0,180	0,234
b_6	–1,086	0,048	–1,286	–0,886

При этих коэффициентах функция (7) принимает вид:

$$\begin{aligned} \hat{\mu}(X) = & 0.133X_1 - 1.375(1 - X_2) - 6.810(1 - X_3) \\ & - 1.262(1 - X_4) + 0.207X_5 - 1.086(1 - X_6) \end{aligned} \quad (5.19)$$

а вероятность неблагоприятного исхода определяется выражением:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-0.133X_1 + 1.375(1 - X_2) + 6.810(1 - X_3) + 1.262(1 - X_4) - 0.207X_5 + 1.086(1 - X_6)}} \quad (5.20)$$

Величина порога C_p (см. 5.10) находилась из условия максимума числа совпадений исходных значений переменной Y и прогнозных значений переменной $\hat{Y}$, вычисленных по формуле (5.10). Величина порога C_p была определена как $C_p = 0,4$.

5.4 Проверка адекватности построенного уравнения регрессии

Хотя приведенные в таблице 5.7 значения R -величины говорят о значимости вычисленных коэффициентов, была выполнена проверка адекватности построенного уравнения регрессии (5.20), которая включала следующий тест.

По значениям независимых переменных пространственной выборки объемом 109 (по которым определялись коэффициенты регрессии) вычислялись вероятности $p(x)$, которые затем в соответствии с предложенным правилом (8) преобразовывались в значения зависимой переменной 0 или 1 ($C_p = 0,4$).

В таблице 5.8 приведены количество исходных значений переменной Y и количество вычисленных (прогнозируемых) значений, а также процент совпадений этих значений.

Таблица 5.8 – Фактические и прогнозируемые значения переменной Y (исходов) на рабочей выборке у больных с ОКСбпST

Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
	0	1	
0	70	11	86
1	8	20	71
Общая процентная доля совпадений			82

Вычислим коэффициенты S_E, S_P по данным таблицы 5.8. Видно, что:

$$TP=20, TN=70, FP=11, FN=8, N_1=20+8=28, N_0=70+11=81.$$

Тогда имеем следующие коэффициенты:

$$S_E = \frac{20}{28} = 0.714 \approx 0.71, \quad S_P = \frac{70}{81} = 0.864 \approx 0.86.$$

Видно достаточно хорошее совпадение как значения 1, так и значения 0. Разницу между процентами совпадения нулей и единиц можно объяснить тем, что пространственная выборка содержала значений $Y=0$ больше чем $Y=1$.

Данные таблицы позволяют сделать вывод о том, что предлагаемый способ прогноза характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Из 109 обследованных пациентов с ОКСпST неблагоприятные события в течение 12 месяцев с даты ОКСпST реально имели место у 28 человек (из них, согласно прогнозу, по предлагаемому способу они должны были наступить у 31 человека), отсутствовали неблагоприятные события у 81 пациентов (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу их не должно было быть у 78 человек). Таким образом, чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 71 %, благоприятных исходов – 86 %.

Таким образом, предложенная нами многофакторная модель является более информативной для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного

отдаленного исхода для того или иного пациента ОКСпST.

Преимущества предложенного способа перед способами TIMI и GRACE:

- учитывает не только кардиоваскулярную смерть и инфаркт миокарда, как GRACE, а еще инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплановой коронарной и некоронарной реваскуляризацией;
- разработана на основе российской популяции;
- учитывает генетические факторы, существенно влияющие на отдаленный прогноз и вторичную профилактику конкретного индивидуума;
- учитывает полуторагодовалый период, а не только первые шесть месяцев, как GRACE, так как высокий риск летального и серьезного нефатального события у больных после ОКСбпST возрастает именно по прошествии полугода;
- у больных с ОКСбпST на прогноз в отдаленном периоде существенно влияет активность субклинического воспаления, наиболее точным маркером которого является вЧСПП, а GRACE его не включает;
- учитывает электрическую нестабильность миокарда, которая является предтечей внезапной аритмической смерти;
- предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет проранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

Так, около трети больных ОКСбпST с низким риском GRACE имели высокую вероятность постгоспитального неблагоприятного события по предложенной в работе модели (группа неблагоприятного прогноза). Действительно, фактически произошли какие-либо неблагоприятные события в группе таких пациентов в 75 %. Напротив, каждый пятый больной с высоким риском GRACE выписывался как пациент «благоприятного отдаленного исхода», что свидетельствует о переоценке тяжести состояния и прогноза.

Далее приводится конкретный пример использования построенной модели.

Пациентка Ш., 59 лет, женщина, пенсионерка, вес – 82 кг, рост – 165 см,

поступила в приемное отделение. Жалобы при поступлении на жжение за грудиной волнообразного характера, которое появилось накануне, повторялось в день поступления дважды, длительность каждого эпизода более 5–10 минут, эффект от нитроглицерина был. Когда у пациентки возникло ощущение сердцебиения, сопровождавшееся одышкой, она вызвала «скорую помощь». В анамнезе имеется артериальная гипертензия. Наследственность отягощена по матери (артериальная гипертензия, СД II типа). Сахарный диабет у пациентки имеется, регулярно соблюдает диету, лекарственные препараты не назначались. При поступлении артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 120 уд. в минуту. На ЭКГ у пациентки определялась тахиформа фибрилляции предсердий (ЧЖС 100–120 уд./мин) и гипертрофия левого желудочка. Тяжесть сердечной недостаточности расценена как Killip II (аускультативно выявлялись хрипы в нижних отделах легких и рентгенологически также имелись признаки гипертензии малого круга кровообращения). Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении – 86 мкмоль/л, при выписке – 79 мкмоль/л, концентрация общей креатинкиназы – 190 Е/л, изоформы МВ креатинкиназы – 11 Е/л. Коронарография пациентке проведена на следующие сутки (в соответствии с международным протоколом ведения таких пациентов), хирургически значимых стенозов не выявлено. По данным ЭхоКГ, которую выполняли на 8-е сутки от поступления в стационар, фракция выброса левого желудочка составляла 49 %. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (TermoLabsystems) с использованием тест систем ELISAs (BCM Diagnostics, Biomerica) определена концентрация вЧСРП (в остром периоде она составила 8 мг/дл).

Геномная ДНК выделялась из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. У пациентки выявлен генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251. В течение госпитального периода рецидивов коронарных болей не было, по результатам ХМ-ЭКГ эпизодов

ишемической депрессии сегмента ST не было, выявлен один эпизод краткосрочной суправентрикулярной тахикардии. Пациентка выписана со стандартной двойной антитромбоцитарной терапией в сочетании со статинами, b-блокаторами и ингибиторами АПФ. Пациентка регулярно принимала назначенное лечение в течение всего постгоспитального периода наблюдения (12 месяцев). В течение года у нее было три госпитализации, из них две по поводу нестабильной стенокардии и одна – в связи с острым инфарктом миокарда без зубца Q по передней стенке левого желудочка. Проведена внеплановая ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии.

Для определения прогноза наступления неблагоприятного события у данной пациентки в течение 12 месяцев с даты ОКСбпST учитывается возраст данной пациентки (59 лет), Killip II, ЧСС при поступлении (120 уд./мин), пароксизмальная тахикардия-пароксизм фибрилляции предсердий при поступлении и наличие эпизода краткосрочной суправентрикулярной тахикардии при ХМ-ЭКГ в период госпитализации, концентрацию вчСРП (8 мг/дл), СТ по полиморфному варианту rs1376251. Значения переменных X_1 – X_6 у данной пациентки равны следующим величинам: $X_1 = 55$, $X_2 = 1$, $X_3 = 1$, $X_4 = 1$, $X_5 = 8$ мг/дл, $X_6 = 1$.

Вычисляется вероятность неблагоприятного исхода с использованием для этого построенную регрессионную модель. Подставляются значения переменных $X_1 = 55$, $X_2 = 1$, $X_3 = 1$, $X_4 = 1$, $X_5 = 8$ мг/дл, $X_6 = 1$ в формулу (9) для $\mathfrak{F}(x)$, получаем:

$$\begin{aligned}\mathfrak{F}(x) &= 0.133 \cdot 55 - 1.375(1 - 1) - 6.810(1 - 1) \\ &\quad - 1.262(1 - 1) + 0.207 \cdot 8 - 1.086(1 - 1) = 8.968\end{aligned}$$

Далее подставляется это значение в выражение (10):

$$\mathfrak{F}(x) = \frac{1}{1 + e^{-8.968}} = 0.99987.$$

Так как вычисленная вероятность больше 0,4, то прогнозируемое значение Y равно 1, т. е. прогнозируется неблагоприятный исход.

Следует заметить, что данная пациентка исходно имела следующую сумму баллов по шкалам TIMI – 4 (промежуточный риск), GRACE 126 (из 263 возможных), что определяло низкую вероятность развития у нее как летального исхода, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ранние и отдаленные сроки. Однако у пациентки выявлялась высокая вероятность развития неблагоприятного исхода, что и реализовалось в развитии 2 эпизодов нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда, хотя предикторов развития такового по традиционным шкалам не было. В то же время использование построенной модели позволило прогнозировать наблюдаемый неблагоприятный исход с высокой вероятностью равной 0,999994, т. е. неблагоприятный исход являлся практически достоверным событием.

Так же как и в случае с элевацией ST рассмотрим набор характеристик, которые вычисляются по построенной модели, и указывают, какие факторы в первую очередь влияют на вероятность неблагоприятного исхода.

Построенная логистическая модель в общем виде:

$$\hat{p}(x) = \frac{1}{1 + e^{-\hat{f}(x)}}, \quad (5.21)$$

где

$$\hat{f}(x) = b_1 X_1 + b_2 (1 - x_2) + b_3 (1 - x_3) + b_4 x_4 + b_5 x_5 + b_6 (1 - x_6). \quad (5.22)$$

Вычисляется вектор градиента функции (5.21). Проекция градиента – это проекция вектора, показывающие направление максимального возрастания (по переменным модели) вероятности неблагоприятного исхода и определяется по формуле:

$$grad_{x_i} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_i}.$$

Нетрудно показать, что проекции вектора градиента вычисляются по следующим формулам:

$$grad_{x_1} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_1} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (-b_1)$$

$$grad_{x_2} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_2} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (b_2)$$

$$grad_{x_3} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_3} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (b_3)$$

$$grad_{x_4} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_4} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (-b_4)$$

$$grad_{x_5} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_5} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (-b_5)$$

$$grad_{x_6} = \frac{\partial P(x)}{\partial x_6} = \frac{e^{-f(x)}}{(1 + e^{-f(x)})^2} \cdot (b_6).$$

Следует заметить, что проекции градиента пропорциональны соответствующим коэффициентам уравнения при соответствующих переменных, которые имеют разные размерности и значения. Так возраст измеряется в годах, а ЧСС – в уд./мин. Для учета размерности каждой переменной введем нормированную проекцию вектора градиента для i -ой переменной:

$$\bar{E}_i = \left. grad_{x_i} \right|_{x=\bar{x}} \cdot \frac{s_{x_i}}{s_y},$$

где черточки над переменными обозначают средние значения.

Для более удобного анализа влияния переменных проведем нормировку и получим коэффициенты влияния различных факторов на вероятность неблагоприятного исхода:

$$\bar{K}_i = \frac{\bar{E}_i}{\sum_{i=1}^5 \bar{E}_i}, i = 1, \dots, 5, \quad \sum_{i=1}^5 \bar{K}_i = 1.$$

Вычисленные коэффициенты влияния $\bar{K}_i$ приведены в таблице 5.9 и отражены на диаграмме рисунке 5.4.

Применение такого параметра, как коэффициент влияния, позволяет привести в соответствие показатели, которые имеют разные размерности и значения: возраст в годах, ЧСС при поступлении выше 100 уд./мин, острая сердечная недостаточность по Killip выше II ст., наличие жизнеугрожающих пароксизмальных тахикардий (желудочковые и предсердные), концентрация вчСРП мг/дл и СТ генотип по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50.

Таблица 5.9 – Значения коэффициентов влияния показателей в модели прогноза ОКСбпСТ

Возраст	0,209
ЧСС поступления	0,084
Killip	0,195
Жизнеугрожающая аритмия	0,084
вчСРП	0,334
rs137ct	0,095

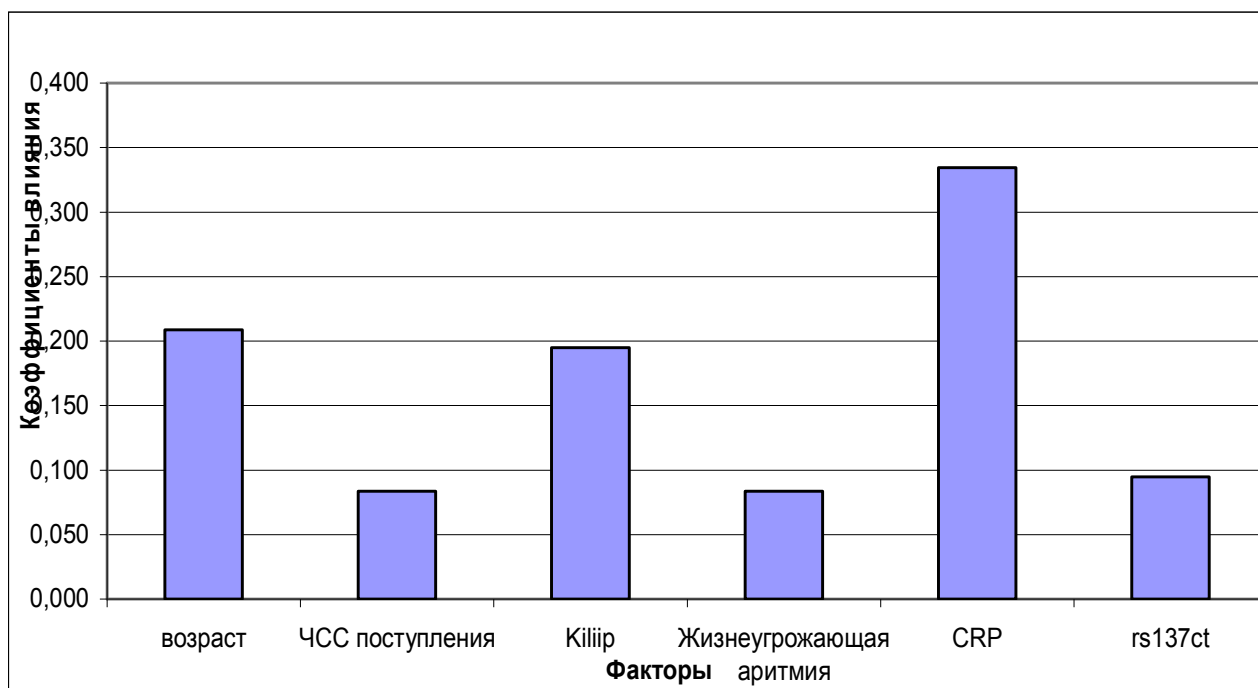


Рисунок 5.4 – Диаграмма значений коэффициентов влияния

На диаграмме видно, что наибольшая корреляция с неблагоприятным исходом отмечается для вЧСРП, как и в случае ОКСпСТ, что не удивительно, так как морфологическим субстратом болезни в обоих случаях является атеросклероз и активность его воспалительных реакций несомненно связана с дестабилизацией состояния пациента.

Острая сердечная недостаточность по Killip выше II ст., вероятно, в дальнейшем в высоком проценте случаев переходит в хроническую сердечную недостаточность. ХСН, в свою очередь, при адекватном лечении и соблюдении пациентом рекомендаций, может уменьшить свое негативное влияние на прогноз. Следовательно, у пациентов с признаками Killip выше II ст. при поступлении, необходимо перед выпиской из стационара более тщательно оценивать функцию миокарда левого желудочка (правого в редких случаях) и при необходимости, вносить поправки в долгосрочную поддерживающую терапию.

Вариант генотипа СТ rs1376251 гена TAS2R50-принципиально новый маркер, впервые выявленный в данном исследовании, который не зависит от других факторов, инструмент для индивидуализации сердечно-сосудистого риска

и вторичной профилактики. Возможно, это именно тот генетический фактор, который отличает нашу популяцию от западноевропейской и американской и учет которого позволит объяснить, почему многие рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению не дают того эффекта, который был получен на указанных популяциях. В дальнейшем это даст толчок для модификации клинических рекомендаций применительно к российской популяции.

Высокая ЧСС при поступлении может быть связана с симпатoadреналовой реакцией в ответ на ишемию миокарда, на развивающуюся острую сердечную недостаточность и/или существовавшую ранее у больного хроническую сердечную недостаточность. Также выраженность симпатoadреналовой реакции может быть связана с определенным психотипом (например, с циклоидным или истероидным и т. п.). Вероятно, совокупность этих факторов способствует формированию синусовой тахикардии, которая может сохраняться и в отдаленном периоде ОКС. Связь уровня ЧСС уже доказана в больших клинических исследованиях с неблагоприятными исходами. Данный фактор необходимо учитывать при подборе оптимальной медикаментозной терапии.

Наличие жизнеугрожающих пароксизмальных тахиаритмий (желудочковых и предсердных) при поступлении свидетельствует об электрической нестабильности миокарда, которая в свою очередь, связана не только с острой ишемией миокарда, но и с генетической предрасположенностью к подобным осложнениям у отдельных индивидуумов.

Возраст пациента имеет значимый коэффициент влияния на исход, как и в случае ОКСпST, который также необходимо учитывать.

Таким образом, нами предложена нелинейная регрессионная модель многофакторного прогнозирования отдаленных исходов у больных, перенесших ОКСбпST. Она разработана в результате исследования российских пациентов, учитывает ряд неблагоприятных событий, которые могут наступить в течение года – суммарный сердечно-сосудистый риск; характеризуется высокой чувствительностью: 71 % – по прогнозированию неблагоприятных исходов и 86 % – по прогнозированию благоприятных исходов; как и в случае формулы

для ОКСпST, учитывает активность атеросклеротического воспалительного процесса и генотип пациента (из принципиально новых прогностических маркеров); в отношении всех шести факторов формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель призвана индивидуализировать вторичную профилактику у данной категории пациентов при простоте и доступности ее использования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В диссертационном исследовании показано, что основной причиной госпитализаций в отделение неотложной кардиологии является острый коронарный синдром (более 90 %). Несмотря на отработанные стандарты диагностики и тактики лечения этой грозной патологии [102; 186], довольно много пациентов поступает поздно (через сутки и более), когда сроки для высокотехнологичной помощи – тромболитической терапии и хирургической реваскуляризации упущены. Наиболее часто поздняя госпитализация наблюдается в подгруппе острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST – почти половина случаев. Доля поздних госпитализаций среди больных с острым коронарным синдромом со стойким подъёмом сегмента ST заметно ниже – 25 %. Объяснением служит низкая информированность населения о факторах риска, проявлениях и методах первой и неотложной помощи при этих состояниях, о чем свидетельствуют данные и других российских исследователей [91]. Многие из пациентов регулярно не проходили обследование у врача по месту жительства и работы. Например, около 30 % поступивших узнали о наличии у них артериальной гипертензии впервые, 25 % от всех случаев сахарного диабета диагностировано в стационаре [73].

Среди умерших половина случаев связана с поздней госпитализацией. В сравнении с дореперфузионным периодом отмечено снижение летальности при Q-ИМ с 7 до 3,5 %, что соответствует данным региональных сосудистых центров других регионов России [3]. При ИМ без Q и нестабильной стенокардии госпитальная летальность находилась в пределах 1–2 % до 2006 г, когда началось активное внедрение инвазивных методов лечения. В последующие годы сердечно-сосудистая смертность при ОКСбпST в стационаре была низкой – менее 1 % (0,3–0,5 %). В целом, по данным исследования, инвазивная стратегия снижает риск смерти при ОКС со стойким подъёмом ST в госпитальный период (отношение шансов (0,799). По сравнению с консервативной стратегией снизилась частота рецидивов ИМ с 8,0 до 2,0 % и случаев постинфарктной

стенокардии с 7–8 до 0,5 % при ОКСпST. По остальным осложнениям острого периода существенной динамики не наблюдалось. Для ОКСбпST достоверного снижения фатальных и нефатальных неблагоприятных событий в госпитальном периоде не было выявлено, что ожидаемо: гетерогенная группа пациентов – с одной стороны, сюда чаще попадают больные более старшего возраста, женщины, с повторными ОИМ, СД, «микрососудистой стенокардией», в отличие от ОКСпST. Эффективность высокотехнологичных процедур у этих больных значительно ниже в сравнении с общей группой ОКС. С другой стороны, пациенты низкого риска – моложе 50 лет и нетипичной для коронарной ишемии характеристикой боли, с нормальным уровнем тропонина, «неишемической» картиной ЭКГ, отсутствием анамнеза коронарной болезни сердца вообще не нуждаются в инвазивной стратегии ведения [82].

Анализ догоспитальной терапии показал высокую частоту применения антитромбоцитарных препаратов, способных повлиять на исход заболевания, в том числе двойной антитромбоцитарной терапии, гепарина, что соответствует современным рекомендациям (в 100 %). Применение наркотических анальгетиков соответствует по частоте таковому в странах Западной Европы [178].

Тромболитическая терапия при ОКСпST, по данным исследования, проводилась достаточно активно – в 35,2 %, из них в 15,1 % имела место только ТЛТ, а в 30,2 % – ТЛТ и ангиопластика со стентированием «инфаркт-связанной» артерии (спасительная). В чистом виде ЧТКА со стентированием ИСА имела место почти в четверти случаев, об этом свидетельствуют данные и других российских исследователей [42; 86]. Вместе с тем, в довольно значительной части – трети от всех случаев с острым коронарным синдромом со стойким подъёмом сегмента ST не проводилось инвазивного и тромболитического лечения. По данным французского регистра ОКС, число больных без реперфузионных вмешательств составляет 25 % (от общего количества случаев ОКС), но в основном за счет ОКСбпST [345]. В данном исследовании в подгруппе ОКСбпST ситуация еще хуже – более половины больных не имели коронарографии и

инвазивного лечения, хотя 88 % из них относились к высокому (51,8 %) и умеренному риску (36,2 %). Согласно рекомендациям ECS и АНА, эти пациенты нуждаются в проведении вентрикулокоронарографии – высокого риска в течение одних суток, а низкого риска – трех суток от начала ишемического события [184]. В исследовании наиболее высокий балл риска по TIMI определялся в подгруппе «медикаментозное лечение без ЧКВ и ТЛТ» – 2,43 балла. Среди причин отсутствия инвазивного вмешательства у этой категории больных – большее количество женщин, старший возраст, чаще сахарный диабет, наличие ХСН. За этими факторами часто кроются анатомические причины неудач хирургического лечения – низкий диаметр венечных артерий, их извитость, а также прогрессирование коронарной болезни сердца проксимальнее имплантированного стента. Данные наблюдения согласуются с европейскими и американскими данными [268; 272; 347].

Следует отметить, что исследование было начато до того, как был открыт Региональный сосудистый центр с режимом работы 24 часа в сутки, поэтому в настоящий момент частота проведения инвазивных вмешательств при ОКСпСТ составляет 98 %, а при ОКСбпСТ – 90 %. Данный факт положительно отразился на снижении госпитальной летальности, о которой сказано выше.

Отдельно нужно сказать о значении образовательных мероприятий среди населения, результатом которых может стать, в том числе и сокращение доли больных, госпитализируемых в стационар более чем через 12 часов с момента возникновения клинического события. В проведенном исследовании показано, что менее половины пациентов до развития ОКС получали адекватную терапию, хотя многие из них уже имели историю коронарной болезни сердца или АГ, или СД. Особенно высока доля таких случаев была у мужчин в возрасте < 65 лет. Подобные тенденции наблюдаются в целом в России – менее 50 % пациентов с АГ лечатся, а лечатся адекватно – только половина из них [73; 181].

Положительное влияние образовательных программ можно видеть на примере кардиологического отделения, где проводилось исследование. В стационаре активно работает «Школа больных ОКС» [38], вследствие чего

процент пациентов, которые частично или полностью прекращают прием медикаментов через год после выписки, снизился с 40 до 20 % (в сравнении с периодом до внедрения «Школы»). Этот фактор наряду с активным внедрением инвазивных технологий лечения имел значение для снижения госпитальной летальности.

Таким образом, на примере типичного отделения неотложной кардиологии для лечения больных с ОКС видно, что у большинства больных, госпитализированных по экстренным показаниям, диагноз острого коронарного синдрома подтверждается (более 90 %). Возникновению ОКС часто предшествовала история АГ и/или ИБС при отсутствии адекватного лечения этих нозологий, особенно у мужчин моложе 65 лет [44; 45].

Для оценки риска госпитальных исходов применялись шкалы TIMI и GRACE. Для острого периода заболевания подобная рискометрия достаточно эффективная, учитывает основные факторы, предшествовавшие ОКС, и помогает быстро сориентироваться в выборе технологии лечения – инвазивная, неинвазивная и фармакоинвазивная [320; 328].

Прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома является более серьезной задачей, так как в данном случае речь идет не только об острых изменениях в сердечно-сосудистой системе и ранней компенсации состояния больного организма, но и в целом о прогнозе течения ишемической болезни сердца и атеросклеротического процесса у конкретного индивидуума.

В диссертационном исследовании подтверждается, что возраст является одним из важнейших факторов прогноза [106]. Показано, что риск неблагоприятного события в течение года постгоспитального наблюдения превышал таковой у пожилых пациентов в сравнении с пациентами среднего возраста 3,5 (95 % ДИ 1,1–12,7) и 6,7 (2,1; 21,8) раза соответственно для мужчин и женщин – при ОКСпST, а для ОКСбпST – ОШ 2,5 (1,3; 13,7) и 6,6 (2,3; 22,8) соответственно. Атеросклероз, по сути дела, является одним из проявлений процесса старения организма, и с возрастом степень проявлений нарастает вследствие эффекта накопления [145].

В исследовании доказано [27; 81; 233], что если у пациента были клинические проявления атеросклероза до индексного события – предшествующие случаи ИМ, инсульта, стенокардии напряжения ФК II–III, операции АКШ или ЧКВ, то это также увеличивало риск неблагоприятного исхода: ОШ 2,5 (95 % ДИ 1,16–6,76) при ОКСпST, а для ОКСбпST – ОШ 2,2 (95 % ДИ 1,1–5,3) соответственно. Сахарный диабет, как известно, усиливает поражение сосудистого русла, вызывая микро- и макроангиопатии [262], что, по нашим данным, отрицательно влияло на исходы: ОШ 1,8, (95 % ДИ 1,5–5,58), то же самое при ОКСпST, а для ОКСбпST – ОШ 1,7 (1,6; 4,7). Другая проблема – ХБП свыше II стадии, которая включала и диабетическую нефропатию, также коррелировала с неблагоприятными исходами – ОШ 2,2, ДИ (1,1–4,5) и ОШ 2,3, ДИ (1,7–4,5) соответственно, что согласуется с данными других исследователей [6; 76].

По данным большинства исследований [40; 41; 81; 152], доля женщин в общей структуре больных с ОКС составляет 30–35 %. В нашей выборке женщин было 35 %. Пол как самостоятельный фактор не проявил себя, но женщины были старше, а СД у них встречался в 1,6 раза, а ХБП в 1,5 раза чаще, чем у мужчин. На высокую частоту в группе женщин случаев СД 2-го типа, заметно превышающую аналогичные популяционные значения, указывают и другие исследователи [261]. Наряду со случаями СД у женщин чаще регистрировалась и стрессовая гипергликемия. Однако статистически значимого влияния этот фактор не оказывал на исходы. Примерно четверть пациентов с СД (7 из 31) узнали впервые о нем после данной госпитализации (спустя 3–4 недели после выписки по Hb A1c не менее 7 %). По данным Patti G. [319], госпитализированные лица с подозрением на ОКС были чаще информированы о наличии у них СД или предиабета. Многососудистое поражение по ВКГ, проведенной в период настоящей госпитализации, имело связь с неблагоприятным прогнозом, ОШ 2,27, ДИ (1,6–1,3) и ОШ 3,7 (2,7; 19,5) для ОКСпST и ОКСбпST. Поражение атеросклерозом трех и более сосудов, выявляемое по коронарографии, высокодостоверно говорит о тяжести процесса и является доказанным фактором

ближайших и отдаленных осложнений ОКС [27]. Данный фактор входит также в структуру рискметра CADILLAC.

Многие клинико-функциональные показатели, зарегистрированные при поступлении в стационар, определяют долгосрочный прогноз больных с ОКС [129; 249; 292; 307]. Они отражают степень острого повреждения миокарда, а также компенсаторные и саногенетические реакции организма. Например, острая сердечная недостаточность по Killip отражает острое ремоделирование миокарда левого желудочка вследствие ишемии и некроза. Если пациенту с большим повреждением миокарда экстренно не будет проведена реперфузия тем или иным способом, то острое ремоделирование постепенно трансформируется в хроническое, и у больного появятся симптомы ХСН [226]. В данном исследовании показано, что наличие острой сердечной недостаточности по KILLIP II и выше увеличивало суммарную вероятность отдаленного летального и нефатального события: ОШ 2,4, ДИ (1,1–5,4) у мужчин и ОШ 3,8, ДИ (1,8–8,3) для ОКСбпST. В случаях ОКСбпST отмечено, что более молодые пациенты, если у них была острая сердечная недостаточность, то ее влияние на прогноз было более выраженным, чем у пожилых, а у женщин больше, чем у мужчин ОШ 2,4 (1,1 : 5,4) у мужчин и 3,8 (1,8 : 8,3) у женщин, (в 1,8 (1,8 : 4,1) и 2,8 (1,3 : 6,1) раза с учетом возраста).

Известно, что тахикардия является маркером как острой, так и хронической сердечной недостаточности и входит как один из показателей шкал оценки риска осложнений TIMI и GRACE. Более высокие значения ЧСС при ОКС у женщин были продемонстрированы в исследовании GUSTO IV [256]. В данном исследовании высокие значения ЧСС при поступлении заметно не увеличивали риск неблагоприятного события у больных с ОКСпST: ОШ 1,26, ДИ (0,4–3,3), а при ОКСбпST влияние этого фактора более заметно: ОШ 3,1 (1,6; 8,9), у женщин > 100 уд./мин – ОШ 2,3 (1,2; 4,5). В целом, на каждые 10 уд./мин (в диапазоне 70–170 уд./мин) риск неблагоприятного события увеличивался на 1,6 % (1,0; 2,5). Результаты вполне ожидаемы, так как у больных с ОКСбпST чаще имеется хроническая сердечная недостаточность до наступления индексного события или

повышенный риск ее развития. Способствующим фактором ЧСС > 100 уд./мин также является диабетическая автономная полинейропатия, которая бывает чаще у женщин и ОКС без стойкого подъема сегмента ST [291; 307]. Брадикардия, определяемая при поступлении, не была связана достоверно с исходами по нашим данным, возможно, из-за малого количества случаев с ЧСС менее 60 уд./мин. По данным регистра CRUSADE [188], брадикардия была достоверно связана с повышенным риском 30-дневной летальности ОКС, но не влияла на случаи повторных инфарктов миокарда. По данным этого же регистра, зависимость между ЧСС и летальностью имела J-образный характер, где оптимальная ЧСС соответствовала диапазону 60–69 уд./мин. Однако связи между отдаленными исходами и брадикардией в момент индексного события не описано в исследованиях.

Уровень систолического артериального давления при поступлении учитывается в шкале GRACE, а в шкале TIMI – только САД менее 100 мм рт. ст. Гипотония зачастую является маркером начинающегося кардиогенного шока. С одной стороны, проведение экстренной реваскуляризации в виде ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии или АКШ в условиях кардиогенного шока может спасти жизнь пациенту и сохранить часть ишемизированного и гибернирующего миокарда [184]. Как следствие, прогноз в отдаленном периоде у такого пациента может быть хорошим, если отсутствуют другие факторы риска. С другой стороны, при значительном повреждении повышается вероятность необратимого ремоделирования миокарда и развития хронической сердечной недостаточности, что отрицательно влияет на отдаленные исходы [48; 52; 133]. В нашем исследовании статистически значимого влияния величины систолического АД, зарегистрированного при поступлении, на постгоспитальный прогноз ОКСпST не было отмечено: ОШ 1,27, ДИ (0,4–3,2). Общая тенденция связи данного параметра с частотой неблагоприятных событий была более выражена у женщин: ОШ 1,47, ДИ (1,0–2,9). Для случаев ОКСбпST влияние этого параметра чуть более выражено: ОШ 1,7 (1,5; 5,8).

Важно отметить, что наиболее значимой с точки зрения прогноза

отдаленных событий была элевация ST в передних и переднебоковых отделах при стандартной записи ЭКГ покоя в 12 отведениях (ОШ 3,5 (1,8 : 6,6) у мужчин и 2,7 (1,4 : 5,0) у женщин). Данный факт подтверждается и другими исследователями [40; 41; 81]. При данной локализации изменений на ЭКГ имеет место поражение передней нисходящей артерии или ствола ЛКА, которое приводит к развитию обширных передних и переднебоковых ИМ, приводящих к развитию ХСН, желудочковых аритмий в отдаленном периоде [105].

Фракция выброса левого желудочка является важным показателем, определяющим наличие систолической дисфункции левого желудочка, а также независимым ФР прогнозирования [133]. Надо отметить, что низкие значения ФВ ($< 45\%$), зарегистрированные в стационаре, ассоциировали с высоким риском неблагоприятного события и после выписки больного из стационара [48; 52; 85]. Причем у мужчин этот фактор коррелировал с возрастным снижением данного параметра. У женщин чаще наблюдались симптомы ХСН при сохранной ФВ ЛЖ, а при значении ФВ $< 45\%$ прогностические свойства данного параметра сохранялись даже после его коррекции с учетом возраста больных. Фракция выброса менее 45 % увеличивала относительный риск смерти, нефатального ИМ и инсульта, незапланированной коронарной реваскуляризации у больных ОКСпST в 2,3 раза, ДИ (1,2–4,2), а для ОКСбпST достоверной корреляции не выявлено.

Электрическая нестабильность миокарда, сохраняющаяся у больного после выписки, является предиктором внезапной аритмической смерти [102]. Особенно этот фактор проявляется в сочетании с низкой фракцией выброса левого желудочка [263]. В данном исследовании подтверждена корреляция жизнеугрожающих нарушений ритма с плохими отдаленными исходами, особенно со смертностью от сердечно-сосудистых причин, у больных с ОКСбпST: ОШ 2,05 (1,6; 3,0). Наличие девиации сегмента ST при поступлении у этих больных в сочетании с короткими пароксизмами ЖТ, СВТ, выявляемыми по результатам суточного мониторинга ЭКГ после выписки на амбулаторном этапе, увеличивало риск отдаленного летального исхода: ОШ 1,9 (1,2; 5,1) [85; 240].

Комплексную оценку коронарно-миокардиального резерва у пациента, перенесшего ОКС, отражает толерантность к физической нагрузке. В исследовании ТФН оценивалась по простому и доступному в исполнении в любом лечебном учреждении методу – тесту 6-минутной ходьбы. В более ранних работах [38] была показана его высокая чувствительность для определения ТФН у пациентов с различными нозологиями – ХСН, ОИМ, НС, АГ. В данной работе показана связь низкой ТФН с отдаленным неблагоприятным прогнозом как у больных с ОКСпST: ОШ 1,1, так и ОКСбпST ОШ 1,2.

Основным патоморфологическим субстратом ишемической болезни сердца является атеросклеротическое повреждение сосудов. Одним из инициаторов этого процесса является холестерин [140]. При анализе уровня данного биохимического показателя выявлены, на первый взгляд, неожиданные данные: в группе с «хорошим» исходом средние значения составили 218,0 мг/дл против 205,8 мг/дл у лиц с «плохим» исходом (по первой точке определения, т. е. в стационаре). Такие же тенденции сохранялись по двум другим точкам исследования – в подостром периоде заболевания и через год у мужчин, а у женщин менее отчетливо. Получена статистически достоверная связь уровня общего холестерина менее 170 мг/дл с суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. При вычислении отношения шансов оказалось, что риск неблагоприятного исхода был выше у лиц с ОбХС менее 170 мг/дл в сравнении с лицами с ОбХС в интервале от 170 до 210 мг/дл ОШ 1,1, ДИ (1,16–8,76). С одной стороны, в исследованиях уже описана корреляция низкого уровня холестерина с тяжестью заболевания независимо от причин его возникновения [248]. Подобные результаты уже имеются также в исследованиях по ИМ, когда в остром периоде ИМ наблюдалась гипохолестеринемия, а в подостром периоде этот показатель возрастал, достигая «обычного» для конкретного индивидуума уровня спустя 30 дней от начала заболевания. С другой стороны, широко известна связь гиперхолестеринемии с «конечными точками» ОКС [111]. В данном исследовании, как уже говорилось, относительно невысокие значения ОбХС, которые хотя и выше рекомендуемых целевых

значений для лиц крайне высокого риска, но все-таки не достигали тех уровней, в отношении которых накоплена хорошая доказательная база влияния на прогноз.

Но только ли от гиперхолестеринемии зависит скорость атерогенеза и тяжесть клинических проявлений? В последние годы появились данные о том, что существенную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии ОКС играют окисленные ЛПНП [355]. Именно они активно захватываются МФ, что приводит к формированию пенистых клеток – морфологическому маркеру атеросклеротического очага [23; 64]. В рандомизированных исследованиях доказана связь уровня ЛПНП и «твердых конечных точек» – сердечно-сосудистой смертности, случаев нефатального ИМ, инсультов [298]. Также показано влияние гипертриглицеридемии на исходы, особенно у женщин с сопутствующим сахарным диабетом [168]. В данной работе не подтвердилась корреляция α -холестерина и триглицеридов с исходами. Объяснением может служить тот факт, что отсутствие полной коррекции показателей липидного обмена у пациента с состоявшимся острым коронарным синдромом изолированно мало влияют на отдаленный прогноз. Клинические исследования по влиянию уровня липидов на прогноз ОКС и ИМ оценивали главным образом суррогатные «конечные точки» – степень снижения обХС и ЛПНП, ЛПОНП на фоне приема статинов [299]. Исследование MIRACL выявило положительное влияние аторвастатина на «твердые конечные точки» у больных ОКС. Однако объяснить этот феномен только снижением обХС и ЛПНП, ЛПОНП нельзя, так как статины обладают плеiotропным эффектом. Таким образом, результаты нашего исследования не противоречат тому, что дислипидемия как изолированный фактор мало влияет на отдаленный прогноз после перенесенного ОКС.

Другим важным метаболическим показателем для прогноза исходов ОКС можно считать значения глюкозы плазмы крови, определяемые у больного в первые минуты/часы от развития индексного события. Связь данного показателя с высоким риском смерти у больных с ИМ отмечена уже давно [180; 262].

Существуют две точки зрения объяснения этого феномена. Во-первых,

повышение уровня глюкозы связано с катехоламиновым стрессом и, соответственно, не требует коррекции. С другой стороны, это могут быть впервые выявленные начальные нарушения углеводного обмена или даже сахарный диабет, негативное влияние которого на ближайший и отдаленный прогноз хорошо изучено. В ряде других исследований авторы не ставили отдельной задачи выяснить, с чем связана гипергликемия, но четко показали ее предикторную роль в отношении худших исходов острого коронарного синдрома как в госпитальном периоде, так и после выписки [179; 261].

В эксперименте гипергликемия была способна аннулировать эффект preconditionирования миокарда, увеличивать степень его реперфузионного повреждения за счет активации апоптоза [40].

У исследователей в настоящее время нет четкого представления в отношении конкретных значений глюкозы, измеренной при поступлении больного с ОКС в плазме или венозной крови, которые нужно принять за прогностически значимые уровни. Так, в одной работе показано, что глюкоза крови $> 11,0$ ммоль/л у пациентов без диабетического анамнеза и с диабетом, является независимым предиктором госпитальной и 2-летней смертности от всех причин [179; 261]. В другом исследовании гипергликемия $\geq 7,8$ ммоль/л ассоциировалась с повышенным годичным риском сердечно-сосудистой смертности [210; 258]. Можно предположить, что различные значения гипергликемии могут иметь различные коэффициенты корреляции с неблагоприятными исходами.

В диссертационном исследовании выявлена корреляция уровней глюкозы натощак в день поступления $> 5,6$ мм/л с неблагоприятным прогнозом, причем как в случае ОКСбпST, так и ОКСпST. Для ОКСпST показано ОШ 1,7, ДИ (1,1–5,6), а для ОКСбпST соответственно ОШ 1,5, ДИ (1,2–4,9). У четверти всех обследованных пациентов эти значения глюкозы впоследствии были расценены как транзиторная, «стрессовая» гипергликемия и не было выявлено данных за предиабет или СД.

Таким образом, в настоящее время до конца не понятна причинно-

следственная связь этих явлений – гипергликемия сама является причиной неблагоприятных исходов ОКС или это только маркер остроты процесса, этот маркер следует признать чувствительным и информативным.

Увеличение креатинина у больного повышает риск смерти при ОКС, что было показано в рандомизированных исследованиях. Повышенный креатинин является маркером почечной дисфункции вследствие хронической болезни почек или появляется в результате острого ишемического повреждения почки при наличии острой сердечной недостаточности [318].

В работе отмечена положительная корреляция значений креатинина при поступлении с возрастом пациента, как у мужчин, так и у женщин в обеих исследуемых группах (ОКСбпST и ОКСпST). С неблагоприятным отдаленным прогнозом статистически достоверно связан уровень креатинина свыше 110 мМ/л по сравнению с более низкими значениями этого показателя ОШ 1,9, ДИ (1,7–6,1) для больных ОКСпST и ОШ 2,01, ДИ (1,7–8,1) для ОКСбпST соответственно.

Таким образом, из некоторых рутинных показателей, исследованных в нашей работе, наиболее ощутимо были связаны с отдаленным прогнозом: уровень глюкозы плазмы натощак в день поступления $> 5,6$ мМ/л и креатинина свыше 110 мМ/л. Значения показателей липидограммы существенно не влияли на отдаленные исходы.

В настоящее время теория генерализованного и локального воспаления в патогенезе атеросклероза и острого коронарного синдрома является неоспоримой. Во-первых, воспаление является неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение при воздействии различных факторов риска. Те же воспалительные реакции происходят не только в изначально интактном эндотелии сосудов, но и в атеросклеротической бляшке. Атерогенная гиперлипидемия и дислипидемия, а также гипергликемия посредством увеличения продукции металлопротеиназ разрушает коллагеновую покрышку атеросклеротической бляшки [230]. Все это приводит к появлению нестабильных, «взрывающихся» атеросклеротических бляшек [12; 53; 63; 74; 75].

Во-вторых, ишемия и некроз миокарда, как модель асептического воспаления, будет коррелировать со степенью воспалительного ответа [181]. Действительно, было получено подтверждение этой гипотезы в исследовании [315], где также было выявлено, что успешная реперфузия может снизить воспаление миокарда после инфаркта за счет уменьшения размера некротизированного участка. В другом исследовании было показано, что повышенный уровень СРБ после ОИМ позволяет прогнозировать клинический исход, включая 6-месячную смертность, независимо от размера инфаркта [214]. Таким образом, нельзя сказать, что ответ со стороны СРБ и других маркеров воспаления после ОИМ отражает степень некроза миокарда [265].

Одной из интересных гипотез, объясняющих связь локального и системного воспаления и прогнозом при ОКС, является следующая. В одном из исследований наблюдалась колоколизация СРБ и фрагментов активированного комплемента в пораженных инфарктом тканях миокарда у больных, умерших после ОИМ [160]. Подобная картина наблюдалась в атеросклеротических бляшках [222], а также на животных моделях. Фрагменты активированного комплемента опосредуют повреждение сосудов и миокарда при помощи различных механизмов: стимулирование, агрегация и дегранулирование нейтрофилов [333], усиление тромбообразования путем индукции экспрессии тканевого фактора [138], прямое повреждение клеточной мембраны эндотелия и кардиомиоцитов. Следствием является снижение порога и возникновение жинееугрожающих аритмий, сократительная дисфункция и вазоконстрикция коронарных сосудов [155; 164].

В-третьих, инфекционные агенты – вирусные и бактериальные напрямую индуцируют воспалительные реакции в коронарных сосудах. Наиболее изучены такие инфекционные возбудители, как *Chlamydia pneumoniae*, возбудители пародонтоза, цитомегаловирусы, *Helicobacter pylori* [232; 341].

В настоящем исследовании была оценена динамика и взаимосвязь с клиническими исходами следующих биомаркеров воспаления: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, вчСРП. В начале заболевания отмечалось закономерное повышение

исследуемых маркеров воспаления как у мужчин, так и у женщин. В подостром периоде (10-е сутки болезни) наблюдалось их снижение, через год – все показатели, за исключением вчСРП, приближались к нормальным средним значениям [10; 24; 92].

Наиболее выражена динамика была в случаях ОКСпST: разница между уровнями цитокинов острого и отдаленного периодов составляла 1,5–2,2 раза. Половых различий не было выявлено. Статистически значимых связей ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 с отдаленными исходами не обнаружено даже после проведения субанализа по подгруппам: пациенты с и без СД, в зависимости от технологии лечения (инвазивная, фармакоинвазивная, с ТЛТ при ОКСпST или только медикаментозная) [10; 92].

Наиболее значимая динамика наблюдалась по вчСРП: в 1-е сутки заболевания он был повышен как при ОКСпST, так и ОКСбпST у мужчин и женщин. Разница уровней этого показателя у мужчин между острым периодом и через год наблюдения при ОКСпST составила в 3,8 раза, а у женщин – в 5,2 раза. Вероятнее, у женщин патогенетическая значимость вчСРП выше, чем у мужчин за счет более выраженной активности воспалительных реакций в пораженных атеросклерозом сосудах.

При анализе корреляций различных уровней вчСРП (определяемых в 1-е, 10-е сутки и через год) и отдаленного прогноза статистически значимыми оказались значения вчСРП, выявленные в остром периоде ОКС, как у больных с ОКСбпST, так и ОКСпST, причем, без разделения по полу, а также у мужчин и женщин в отдельности. При вычислении отношения шансов все больные с ОКС были разделены на две подгруппы: 1) с повышением вчСРП более 2 г/л, 2) менее 2 г/л. Отношение шансов составило 2,2, ДИ (1,9–5,76) для пациентов с ОКСпST. Для ОКСбпST выявлено ОШ 1,7, ДИ (1,7–5,1) соответственно.

Таким образом, в работе подтверждено, что несомненным фактом является прогностическая роль маркеров воспаления в отношении исходов ОКС. Однако, вклад различных острофазовых показателей неодинаков. Максимально чувствительным показателем воспалительной реакции при остром коронарном

синдроме, отражающим локальное (в ишемизированном миокарде и самой поврежденной бляшке) и системное воспаление, является вчСРБ. Полученные данные согласуются с метаанализом проспективных исследований Physicians Health Study, FRISC II, MIRACL, CAPTURE, Фремингемского, где показано увеличение в 1,7 раза суммарного сердечно-сосудистого риска у больных после острых коронарных событий, который не зависел от уровня тропонинов и других факторов [175].

Как известно, маркеры некроза миокарда являются доказанным фактором риска неблагоприятных исходов после ОКС, главным образом госпитального периода. Они используются как изолированный показатель, а также в составе прогностических систем (GRACE, TIMI) [110; 320].

В диссертационном исследовании показана высокая диагностическая значимость в определении некроза следующих маркеров: КК, МВ КК, кардиоБСЖК и тропонина I качественными и количественными методами.

БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты (основной энергетический субстрат кардиомиоцитов) является относительно новым биомаркером. Он высоко кардиоспецифичен вследствие высокой концентрации в кардиомиоците, свободно расположен в его цитоплазме, что делает возможным быстрое высвобождение БСЖК при повреждении клеток миокарда. У пациентов с ОИМ можно определить диагностически значимое повышение уровня кардиоБСЖК уже через 2–3 часа после развития клинических симптомов заболевания [170; 215; 216].

КардиоБСЖК был исследован как маркер, определяемый количественным и качественными методиками (иммунохроматографическим экспресс-тестом). Показано, что иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК достоверно качественно «положительно» определяет этот показатель не только в цельной крови при уровне кардиоБСЖК > 15 нг/мл, но и в сыворотке крови при его более низких концентрациях. Таким образом, для раннего подтверждения некроза миокарда при помощи кардиоБСЖК обе методики показали статистическую значимость. Данный факт согласуется с известными

литературными сведениями о диагностической роли кардиоБСЖК особенно в ранний период ОКС, на этапе «скорой помощи» [19; 77; 84; 92]. Пациенты с ОКС, особенно без стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ и отсутствии типичной клиники, при повышенном значении кардиоБСЖК имеют высокий риск осложнений в ближайшем периоде и нуждаются в проведении коронароангиографии в течение суток [184]. Следовательно, этот показатель позволяет выявить дополнительно пациентов высокого риска.

Средние значения исследуемых маркеров некроза миокарда мало отличались между группами исходов, как у мужчин, так и у женщин, за исключением кардиоБСЖК. У женщин в сравнении с мужчинами этот маркер был значимо ($p < 0,01$) выше в группе неблагоприятных исходов.

При однофакторном корреляционном анализе не удалось выявить статистически значимых корреляций уровней КК, МВ КК, тропонина I и кардиоБСЖК и отдаленного прогноза ни в одной из исследуемых подгрупп.

Таким образом, в проведенном исследовании относительно новый маркер некроза миокарда – кардиоБСЖК, определяемый как количественным, так и качественным методом, показал свою высокую диагностическую значимость при сравнении с уже известными маркерами – тропонинами I, T, МВ КК. Ранний «выход» кардиоБСЖК в плазму – в первые 2–3 часа от появления ишемически подобного дискомфорта в грудной клетке у пациента делает его незаменимым для использования на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Статистически значимых корреляций кардиоБСЖК и других маркеров некроза миокарда с отдаленными исходами острого коронарного синдрома в нашем исследовании не было выявлено, хотя общие тенденции – чем выше кардиоБСЖК, тем хуже прогноз, можно было отметить, особенно у женщин.

ИБС, как уже говорилось, характеризуется медленно прогрессирующим атеросклерозом и артериальным тромбозом, приводящим к окклюзии тех или иных артерий. Влияние генетической предрасположенности на возникновение, течение и исходы заболевания было замечено давно, но до настоящего времени точно не известно посредством каких механизмов генетические факторы

управляют скоростью развития атеросклеротического процесса [8; 61].

В разные годы применялись близнецовые, семейные исследования, изучение отдельных генов-кандидатов, которые позволили подчеркнуть весомый вклад генов в развитие этих состояний [218].

Позже изучались также однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) [54; 62; 205]. Один из существенных недостатков ассоциативных исследований отдельных ОНП заключается в исключении из анализа участков ДНК, содержащих неидентифицированные гены, а также генов, продукты которых, по современным представлениям, не участвуют в развитии заболевания [24; 62].

Принципиальными общими особенностями этих исследований является анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп (несколько тысяч индивидов), обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимо обследованных выборках и использование высокоразрешающих методов генотипирования, как правило, высокоплотных чипов для генотипирования по нескольким сотням тысяч генетических маркеров [15; 16; 50].

В диссертационной работе были изучены 8 ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3. Они были отобраны по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS – genome-wide association studies), подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда (ИМ) [203; 305].

При изучении rs10757278 меньший объем атеросклеротического поражения коронарных артерий наблюдался у гомозигот по мутантному аллелю по сравнению с носителями двух других генотипов в общей группе ($p < 0,001$). Риск иметь поражение двух и более коронарных артерий у лиц с генотипами AA и AG в 7,8 раза выше, чем у носителей генотипа GG ОШ = 7,8 (95 % ДИ 2,89–21,23). У мужчин и у женщин в отдельности данная зависимость сохраняется, соответственно $p = 0,001$ и $p = 0,014$. Данные зарубежных исследований по ассоциации данного генетического маркера с ССЗ противоречивы [121; 189].

Rs499818 расположен на 6-й хромосоме, в двух зарубежных исследованиях

показана ассоциация данного генетического маркера с ССЗ. В исследовании N. Franceschini [120] показана этноспецифичность данного генетического маркера (отсутствие ассоциации у афроамериканцев и разная степень и более выраженная степень ассоциации с ИБС в молодом возрасте (< 55 лет). В Фрамингемском исследовании показана разная степень достоверных ассоциаций данного ОНП с рядом ССЗ [195; 196].

В диссертационном исследовании частоты генотипов rs499818 достоверно различаются за счет преобладания большего объема атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с генотипом AA относительно носителей аллеля G ($p = 0,046$). Выявленные тенденции у мужчин и женщин сохраняются, но исчезает статистическая достоверность из-за уменьшения анализируемой выборки.

Следующий rs1333049, расположенный на 9-й хромосоме, пожалуй, наиболее изучен зарубежными авторами: выявлена ассоциация с кардиоваскулярными заболеваниями и атеросклеротическим поражением [228], показаны противоположные реакции на вазодилататоры у лиц с различными генотипами. В другом исследовании показана ассоциация С-аллеля с количеством бляшек в коронарных артериях [167]. По данным мета-анализа [207], в котором было проанализировано более 22 000 случаев ИМ и 60 000 контролей, показана высокая степень ассоциации с ССЗ, в том числе увеличение риска ИМ на 29 % [207]. В другом мета-анализе у 9961 мужчин и женщин, реплицированных на 6032 обследуемых, показана ассоциация данного ОНП со степенью кальцификации коронарных артерий [137]. Кальцификация коронарных артерий методом компьютерной томографии является неинвазивным методом детекции коронарного атеросклероза, но не дает представления о локализации и степени вовлеченности коронарных артерий. Еще один проспективный мета-анализ подтверждает ассоциацию данного ОНП с ССЗ. Однако в исследовании S. S. Virani [121] не было найдено ассоциации данного ОНП с повторным ИМ, реваскуляризацией и смертностью от ССЗ.

В данной работе показана ассоциация rs1333049 со степенью поражения

коронарных артерий по результатам коронарной ангиографии ($p < 0,001$) в общей группе – наименьшее поражение выявлено у гомозигот GG по сравнению с носителями аллеля C: ОШ = 5,4 (95 % ДИ 2,1–14,3). У мужчин данная ассоциация более выражена: ОШ = 5,6 (1,8–16,7), а у женщин она не достигает уровня статистической значимости.

Rs2549513 расположен на 16-й хромосоме. Согласно данным Фрамингемского исследования, этот ОНП ассоциирован с ИБС (ИМ, фатальная ИБС). Данный факт подтверждается в другом исследовании [120].

В данном исследовании обнаружена ассоциация rs2549513 со степенью поражения коронарных артерий только у мужчин ($p = 0,045$) за счет большего объема поражения у носителей мутантного аллеля: ОШ = 3,4 (95 % ДИ 1,1–10,4).

В диссертационной работе впервые проведены расчеты по ассоциации исследуемых ОНП со средними значениями ФВ левого желудочка у больных с ОКС. Ранее различными авторами предпринимались попытки поиска генетических маркеров, ассоциированных с СН, но не у больных с острыми коронарными событиями, а с другими нозологическими формами, обусловившими развитие ХСН. Данные исследователей по этому вопросу достаточно противоречивы. В анализе по полиморфизму генов ACE и рецептору 1 типа к ангиотензину II выявлена ассоциация с АГ и низкой фракцией выброса [322]. При исследовании I/D полиморфизма гена ACE показано, что использование высоких доз ингибиторов ACE уменьшается у носителей D аллеля, и польза от β -блокаторов и больших доз ингибиторов ACE достигает максимума у носителей DD генотипа [339]. При анализе экспрессии mRNA ангиотензин-превращающего фермента выявлено, что она не зависит от функции левого желудочка, терапии ингибиторами ACE или генотипа ACE I/D [325]. При исследовании полиморфизма гена ACE не выявлено ассоциации с долгосрочным прогнозом (большими сердечными событиями) у пациентов с коронарной болезнью сердца и ЧТКА. Авторы делают вывод, что данный маркер не может быть использован в стратегии первичной и вторичной профилактики [296].

В исследовании Canham R.M. и соавторов не было выявлено ассоциации

генов Alpha2c (Del322-325) и beta1 адренергических рецепторов (Arg389) со сниженной фракцией выброса и увеличенным объемом левого желудочка [109]. В исследовании Filippi-Codaccioni E. et al. [301] выявлена ассоциация полиморфизма A1166C гена ангиотензина II, рецептора 1 типа для генотипа CC с повышенным риском смертности после ИМ. В исследовании [95; 96] была выявлена ассоциация полиморфизма в промоторе T-786C гена eNOS у больных ХСН: гомозиготы имеют повышенный дисбаланс автономной нервной системы. При исследовании полиморфизма C677T гена MTHFR выявлено, что генотип TT ассоциирован с большими неблагоприятными событиями у пациентов с коронарной болезнью сердца после коронарной реваскуляризации, в том числе с формированием ХСН [134].

В диссертационном исследовании статистически значимые результаты получены только в подгруппе ОКСПСТ в отношении различных значений ФВЛЖ у обладателей следующих вариантов генотипов: самая высокая ФВЛЖ наблюдалась у носителей генотипа CC rs1333049 ($p = 0,034$) в общей группе и у женщин (61,3 %), а самая низкая – в группе носительниц гетерозиготного генотипа CG (55,9 %).

Что касается носителей разных генотипов rs4804611, то ФВЛЖ повышается в ряду генотипов AA, AG, GG. У носителей генотипа GG она достоверно выше, чем у носителей двух других генотипов ($p = 0,027$) только в общей группе.

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs10757278 выявлено, что у женщин, носительниц генотипа AG, ФВЛЖ достоверно ниже, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,016$). В отношении rs499818 получены данные о том, что у женщин ФВЛЖ повышается в ряду генотипов AA, AG, GG ($p = 0,05$).

Самый высокий уровень ФВЛЖ оказался в общей группе (без разделения по полу) носителей генотипа CC rs4804611 и у женщин-носительниц этого генотипа. Для rs1333049 отмечена аналогичная корреляция у носителей генотипа GG.

Более низкие значения ФВЛЖ, как известно, встречаются чаще у больных с симптомами хронической сердечной недостаточности, поэтому выявленные

корреляции могут указывать на группу риска у больных ОКС по развитию ХСН. Различия в ассоциациях различных генотипов с ОСН (по Killip) и ХСН (по ФВЛЖ) говорит об относительно независимом характере и патогенезе этих двух осложнений ОКС [7; 17; 43; 56; 89]. Действительно, по данным литературы, ОСН редко переходит в ХСН, если нет других дополнительных критериев риска (АГ, сахарный диабет, повторный ИМ, возраст). В свою очередь, ХСН может протекать достаточно стабильно, если больной соблюдает режим и рекомендации врача по медикаментозной терапии.

При исследовании прямых корреляций 8 ОНП с исходами получено: для rs4804611 в группе с неблагоприятным прогнозом достоверно чаще встречался генотип GG, а при разделении по полу достоверность различий сохранилась у мужчин. В отношении rs2549513 генотип AA достоверно коррелировал с благоприятным прогнозом, а генотип AC – с неблагоприятным прогнозом. В работе [7], проводившейся параллельно в Красноярске, показана ассоциация генотипа CC rs1333049 с летальными сердечно-сосудистыми событиями и нефатальными случаями повторных эпизодов ишемии и внеплановой реваскуляризации в течение года у больных, перенесших ОКС.

Итак, впервые выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Эти же маркеры и другие (rs1333049, rs499818 и rs10757278) связаны с прогнозом опосредованно – через сократимость миокарда левого желудочка и многососудистое поражение коронарных артерий. Дополнительное введение этих маркеров в прогностическую модель риска исходов ОКС может существенно повысить информативность модели.

Таким образом, в диссертационной работе была проанализирована информативность отдельных прогностических показателей: клинико-функциональных, воспалительных, маркеров повреждения миокарда, генетических в отношении их влияния на развитие неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после острого коронарного синдрома. Было установлено, что некоторые маркеры имеют большую корреляцию (ориентируясь на отношение

шансов) с неблагоприятными исходами у больных как с ОКСпST, так и с ОКСбпST: многососудистый характер поражения коронарного русла по данным вентрикулокоронарографии, передняя локализация стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ при поступлении больного в стационар, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, операции АКШ или ЧКВ в анамнезе, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек, наличие тахикардии > 100 уд./мин и пароксизмальной эктопической тахикардии. Половые различия наблюдались в отношении пяти последних факторов – у женщин сила влияния этих факторов на прогноз была выше. В работе также исследовались генетические маркеры – 8 ОНП, которые, по данным GWAS, ассоциированы с острым инфарктом миокарда. Впервые в мире выявлены различные степени корреляций этих ОНП с исходами отдаленного периода после ОКС или с факторами, оказывающими сильное влияние на прогноз (по показателю отношения шансов). Некоторые варианты генотипов имели более значимые корреляции с исходами или с известными факторами неблагоприятного прогноза у женщин, а другие – у мужчин. Выявленные новые – генетические или подтвержденные уже известные факторы, безусловно, помогают в моделировании исходов конкретного пациента. Однако, при однофакторном анализе, при помощи которого все вышеперечисленные факторы были вычислены, невозможно учесть «вес» каждого фактора и взаимосвязь с другими факторами. Некоторые показатели могут дублировать друг друга из-за наличия патогенетических или иных взаимосвязей между собой.

В связи с перечисленными обстоятельствами было построено две регрессионных модели, для прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода через год после ОКСпST – первая модель и после ОКСбпST – вторая модель. Раздельность моделей обусловлена некоторыми различиями в патогенезе этих нозологий и подходами в тактике лечения острого периода, что оказывает влияние на отдаленный прогноз и вторичную профилактику у пациентов с ОКСпST и ОКСбпST.

Зарубежные и российские исследователи указывают, что важен именно многофакторный подход в прогнозировании исходов, а не простой учет неблагоприятных факторов у больного с диагнозом при выписке – «Q-инфаркт миокарда» или «инфаркт миокарда без Q», или «нестабильная стенокардия». Сайгитов Р. Т. [73], показал, что наименьшая вероятность смерти после выписки из стационара отмечалась у больных с НС. В то же время, коррекция данного показателя с учетом постгоспитальной рискометрии, указанные различия полностью аннулировала. Следовательно, при планировании лечебно-профилактических мероприятий в отношении пациентов, наблюдавшихся по поводу ОКС и выписанных для амбулаторного наблюдения, более точным было бы использование группы риска, а не формулировки соответствующего диагноза.

Обе модели постгоспитального риска были построены путем применения методов факторного и корреляционного анализа, которые определили влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза. В результате в модель прогнозирования для ОКСпST были отобраны 5 следующих показателей: возраст, ФВЛЖ менее 42 %, наличие СД, концентрация вчСРП и генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50. Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. По этим же причинам в модель прогнозирования для ОКСбпST были включены 6 показателей: возраст в годах, ЧСС при поступлении выше 100 уд./мин, острая сердечная недостаточность по Killip выше II ст., наличие жизнеугрожающих пароксизмальных тахикардий (желудочковые и предсердные), концентрация вчСРП и СТ генотип по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50.

Предложенные способы прогноза характеризуется высокой чувствительностью: для ОКСпST по прогнозированию неблагоприятных исходов чувствительность составила 76 %, благоприятных исходов – 76 %. для ОКСбпST

чувствительность в отношении неблагоприятных исходов – 71 %, благоприятных исходов – 86 %.

Таким образом, предложенные нами многофакторные модели являются более информативными для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного отдаленного исхода для пациента с острым коронарным синдромом. Высокая информативность и чувствительность моделей связана с тем, что они учитывают не только кардиоваскулярную смерть и инфаркт миокарда, как GRACE, а еще инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплановой коронарной и некоронарной реваскуляризацией, разработаны на основе обследования российских пациентов, учитывают генетические факторы, существенно влияющие на отдаленный прогноз и вторичную профилактику конкретного индивидуума, учитывают годовалый период, а не только первые шесть месяцев, как GRACE, так как высокий риск летального и серьезного нефатального события у больных после ОКС возрастает именно по прошествии полугода; активность субклинического воспаления, наиболее точным маркером которого является вЧСРП, имеет самый высокий коэффициент влияния, а GRACE его не включает; учитывают электрическую нестабильность миокарда, которая является предтечей внезапной аритмической смерти. Предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет проранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

Модель GRACE имеет три уровня риска – высокий, умеренный и низкий. Получается, что пациенты с умеренным риском неблагоприятного исхода – группа не очень понятная для практикующего врача в отношении вторичной профилактики, а ведь это основная цель рискометрии.

Следует заметить, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у пациента определяют значения указанных 5 или 6 параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующие

формулы, реализованные либо в табличном процессоре Excel, либо в каком-нибудь инженерном калькуляторе.

При сравнении моделей постгоспитального риска GRACE и предложенных в данной работе для пациентов ОКСпСТ и ОКСбпСТ было установлено, что определение низкого риска неблагоприятного события по GRACE не соответствует аналогичной характеристике вероятности постгоспитального события по предложенным моделям (в соответствии с нозологической формой ОКС). Так, около трети больных с низким риском GRACE имели высокую вероятность постгоспитального неблагоприятного события по предложенным в работе моделям (группа неблагоприятного прогноза). Действительно, фактически произошли какие-либо неблагоприятные события в группе таких пациентов в 75–80 % (для ОКСбпСТ и ОКСпСТ соответственно). Напротив, каждый пятый больной с высоким риском GRACE выписывался как пациент «благоприятного отдаленного исхода».

Следует заметить, что эта позиция может быть еще более полезной при более широком внедрении для диагностики миокардиального повреждения новых маркеров некроза, в частности, кардиоБСЖК, которые успешно внедрены в практику ведущего учреждения по лечению больных с острым коронарным синдромом – Регионального сосудистого центра при ГКБ № 1, на базе которого и проводилось исследование. Очевидно, что их применение может привести к увеличению частоты диагностики ИМ, а если использовать шкалу GRACE для моделирования отдаленных исходов, то это может привести к нерациональному использованию ресурсов реабилитации и вторичной профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационном исследовании показано, что основной причиной летальности и других осложнений госпитального периода (рецидивов инфаркта миокарда, постинфарктной стенокардии) острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента является позднее поступление (через сутки и более), когда сроки для высокотехнологичной помощи – тромболитической терапии и хирургической реваскуляризации упущены. Объяснением служит низкая информированность населения о факторах риска, проявлениях и методах первой и неотложной помощи при этих состояниях.

Отмечено снижение госпитальной летальности при Q-инфаркте миокарда с 7 до 3,5 % в сравнении с дореперфузионным периодом.

Анализ догоспитальной терапии показал высокую частоту применения антитромбоцитарных препаратов, способных повлиять на исход заболевания, в том числе двойной антитромбоцитарной терапии, гепарина, что соответствует современным рекомендациям (в 100 %).

Для оценки риска госпитальных исходов применялись шкалы TIMI и GRACE. Для острого периода заболевания подобная рискометрия достаточно эффективная, учитывает основные факторы, предшествовавшие ОКС, и помогает быстро сориентироваться в выборе технологии лечения – инвазивная, неинвазивная и фармакоинвазивная.

В диссертационной работе была проанализирована информативность отдельных прогностических показателей: клинико-функциональных, воспалительных, маркеров повреждения миокарда, генетических в отношении их влияния на развитие неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после острого коронарного синдрома. Было установлено, что некоторые маркеры имеют большую корреляцию (ориентируясь на отношение шансов) с неблагоприятными исходами у больных как с ОКСпST, так и с ОКСбпST: многососудистый характер поражения коронарного русла по данным венгерулокоронарографии, передняя локализация стойкой элевации сегмента ST

на ЭКГ при поступлении больного в стационар, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, операции АКШ или ЧКВ в анамнезе, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек, наличие тахикардии > 100 уд./мин и пароксизмальной эктопической тахикардии. Половые различия наблюдались в отношении пяти последних факторов – у женщин сила влияния этих факторов на прогноз была выше.

В работе также исследовались генетические маркеры – 8 ОНП, которые, по данным GWAS, ассоциированы с острым инфарктом миокарда. Впервые в выявлены различные степени корреляций этих ОНП с исходами отдаленного периода после ОКС или с факторами, оказывающими сильное влияние на прогноз (по показателю отношения шансов). Некоторые варианты генотипов имели более значимые корреляции с исходами или с известными факторами неблагоприятного прогноза у женщин, а другие – у мужчин.

В диссертационном исследовании впервые выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Эти же маркеры и другие (rs1333049, rs499818 и rs10757278) связаны с прогнозом опосредованно – через сократимость миокарда левого желудочка и многососудистое поражение коронарных артерий. Дополнительное введение этих маркеров в прогностическую модель риска исходов ОКС может существенно повысить информативность модели.

Выявленные новые генетические или подтвержденные уже известные факторы, безусловно, помогают в моделировании исходов конкретного пациента. Однако, при однофакторном анализе, при помощи которого все вышеперечисленные факторы были вычислены, невозможно учесть «вес» каждого фактора и взаимосвязь с другими факторами. Некоторые показатели могут дублировать друг друга из-за наличия патогенетических или иных взаимосвязей между собой.

В связи с перечисленными обстоятельствами было построено две регрессионных модели для прогнозирования вероятности наступления

неблагоприятного исхода через год после ОКСпST – первая модель и после ОКСбпST – вторая модель. Раздельность моделей обусловлена некоторыми различиями в патогенезе этих нозологий и подходами в тактике лечения острого периода, что оказывает влияние на отдаленный прогноз и вторичную профилактику у пациентов с ОКСпST и ОКСбпST.

В прогнозировании исходов важен именно многофакторный подход, а не простой учет неблагоприятных факторов у больного с диагнозом при выписке – «Q-инфаркт миокарда» или «инфаркт миокарда без Q», или «нестабильная стенокардия». Следовательно, при планировании лечебно-профилактических мероприятий в отношении пациентов, наблюдавшихся по поводу ОКС и выписанных для амбулаторного наблюдения, более точным было бы использование группы риска, а не формулировки соответствующего диагноза.

Обе модели постгоспитального риска были построены путем применения методов факторного и корреляционного анализа, которые определили влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза. В результате в модель прогнозирования для ОКСпST были отобраны 5 следующих показателей: возраст, ФВЛЖ менее 42 %, наличие СД, концентрация вчСРП и генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50. Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. По этим же причинам в модель прогнозирования для ОКСбпST были включены 6 показателей: возраст в годах, ЧСС при поступлении выше 100 уд./мин, острая сердечная недостаточность по Killip выше II ст., наличие жизнеугрожающих пароксизмальных тахикардий (желудочковые и предсердные), концентрация вчСРП и СТ генотип по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50.

Предложенные способы прогноза характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью: 76 % и 76 % для ОКСпST, а для

ОКСбпST 71 % и 86 % соответственно.

Таким образом, предложенные многофакторные модели являются более информативными для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного отдаленного исхода для пациента с острым коронарным синдромом, чем простой учет диагноза при выписке и некоторых дополнительных факторов риска. Высокая информативность и чувствительность моделей связана с тем, что они учитывают не только кардиоваскулярную смерть и инфаркт миокарда, как GRACE, а еще инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплановой коронарной и некоронарной реваскуляризацией. Обе модели разработаны на основе обследования российских пациентов, учитывают генетические факторы, существенно влияющие на отдаленный прогноз и вторичную профилактику конкретного индивидуума, учитывают полуторагодовой период, а не только первые шесть месяцев, как GRACE, так как высокий риск летального и серьезного нефатального события у больных после ОКС возрастает именно по прошествии полугода. Активность субклинического воспаления, наиболее точным маркером которого является вчСРП, имеет самый высокий коэффициент влияния, а GRACE его не включает. Электрическая нестабильность миокарда, которая является предтечей внезапной аритмической смерти, также учтена в модели риска неблагоприятных отдаленных исходов острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. Предлагаемые формулы расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет проранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода. Как следствие, внимание к больным с действительно высоким риском неблагоприятного исхода будет недостаточным и, напротив, можно ожидать неоправданно агрессивное лечение больных с низким риском. Агрессивное лечение не менее опасно, т.к. может явиться источником осложнений ятрогенной природы.

Позиция выделения двух групп: благоприятного неблагоприятного прогноза

может быть еще более полезной при более широком внедрении для диагностики миокардиального повреждения новых маркеров некроза, в частности, кардиоБСЖК, которые успешно внедрены в практику ведущего учреждения по лечению больных с острым коронарным синдромом – Регионального сосудистого центра при ГКБ № 1, на базе которого и проводилось исследование.

Необходимость применения предложенных моделей постгоспитального риска продиктована еще и тем обстоятельством, что они являются оправданной альтернативой мнению врача, основанного на его знаниях и личном клиническом опыте, и может быть не столь эффективным для определения вероятных сроков развития неблагоприятного события.

Таким образом, получены две отдельные математические модели для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении. Широкое внедрение предложенных моделей в практическое здравоохранение оптимизирует реабилитацию, вторичную профилактику и снизит частоту сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации.

ВЫВОДЫ

1. Инвазивная стратегия лечения снижает риск смерти при остром коронарном синдроме со стойким подъемом ST в госпитальный период по сравнению с неинвазивной – в два раза (с 7 до 3,5 %, отношение шансов 0,799 (ДИ 0,748–1,086)).

2. Высокочувствительный С-реактивный протеин является высоко чувствительным признаком воспалительной реакции при остром коронарном синдроме, отражающим локальное (в ишемизированном миокарде и самой поврежденной бляшке) и системное воспаление; этот маркер имеет самый высокий коэффициент влияния (0,31 в регрессионной модели) на отдаленные исходы как ОКСпST, так и ОКСбпST.

3. Белок, связывающий жирные кислоты, является высокочувствительным маркером некроза миокарда: иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК достоверно качественно «положительно» определяет этот показатель в цельной крови при уровне кардиоБСЖК > 15 нг/мл в первые два часа от развития симптомов острого коронарного синдрома, поэтому его необходимо использовать для рискометрии при решении вопроса о технологии лечения пациента на догоспитальном и госпитальном этапах.

4. Получены две многофакторные модели для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST (чувствительность: 76 % – по прогнозированию неблагоприятных исходов и 76 % – по прогнозированию благоприятных исходов) и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении (чувствительность: 71 % – по прогнозированию неблагоприятных исходов и 86 % – по прогнозированию благоприятных исходов).

5. Разработана система прогнозирования постгоспитальных исходов ОКС, включающая определение группы благоприятного и неблагоприятного прогноза

по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации; эффективность предлагаемого подхода значительно превосходит таковую при использовании моделей риска GRACE: процент совпадений прогнозируемого высокого риска по GRACE с фактическими неблагоприятными исходами 56 %, с промежуточным риском в 46 % имелся фактически благоприятный исход, а в 56 % – неблагоприятный; прогнозировать благоприятный исход модель GRACE не позволяет.

6. Впервые выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом: в отношении rs4804611 лица с генотипом GG имеют повышенный риск неблагоприятных исходов (9,1 % vs 1,8 %; ОШ 5,57 (95 % ДИ 1,35–22,96) в общей группе и у мужчин ($p = 0,021$); для rs2549513 генотип AA ассоциирован с благоприятным прогнозом (70,6 % vs 53 %), ОШ 0,47 (95 % ДИ 0,26–0,85) в общей группе и у мужчин ($p = 0,008$).

7. Впервые выявлена ассоциация с многососудистым поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом для генетических маркеров rs10757278 (у носителей генотипов AA и AG в 7,8 раза чаще, чем у носителей генотипа GG ОШ = 7,8 (95 % ДИ 2,89–21,23) как в общей группе, так и при разделении по полу; по rs1333049 наименьшее поражение наблюдается у гомозигот GG по сравнению с носителями аллеля С ОШ = 5,4 (95 % ДИ 2,1–14,3); для rs499818 – только в общей группе больший объем атеросклеротического поражения коронарных артерий наблюдался у пациентов с генотипом AA относительно носителей аллеля G ($p = 0,046$); ассоциация rs2549513 со степенью поражения коронарных артерий показана только у мужчин (больший объем атеросклеротического поражения у носителей мутантного аллеля С ОШ = 3,4 ДИ 1,1–10,4).

8. Впервые изучена связь фракции выброса левого желудочка и 8 ОНП; самый высокий уровень фракции выброса левого желудочка обнаружен в группе носителей генотипа CC rs4804611 (без разделения по полу ($p = 0,027$) и у

женщин-носительниц этого генотипа rs4804611; в отношении rs1333049 отмечена аналогичная корреляция у носителей генотипа GG ($p = 0,034$ и $p = 0,001$ соответственно); для носителей двух других генотипов обоих ОНП характерна корреляция с более низкими значениями ФВ ЛЖ, что можно расценивать как фактор риска развития ХСН у больных ОКС. Для rs10757278 только у женщин-носительниц генотипа AG, ФВ ЛЖ достоверно ниже, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,016$). В отношении rs499818 -самая низкая ФВ ЛЖ у женщин с генотипом AA ($p = 0,05$).

9. Роль генетических маркеров rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278 как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска через год после острого коронарного синдрома, доказанная в диссертационной работе впервые, может быть использована для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для клинического использования предлагаются две математические модели для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении. Данные модели просты в использовании, не требуют введения дополнительных мощностей, строго индивидуализированы за счет введения генетического маркера, результаты прогноза хорошо воспроизводимы. Модель постгоспитального риска для случая острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST применяется следующим образом. При поступлении в стационар у больного с диагностированным ОКС со стойким подъемом сегмента ST необходимо определить возраст, наличие или отсутствие у него сахарного диабета (СД), величину фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), концентрацию С-реактивного протеина, определенного высокочувствительным методом (концентрацию высокочувствительного С-реактивного протеина – вчСРП) в сыворотке крови, генотип по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50, значения вышеуказанных параметров подставляют в нижеприведенную формулу в следующем виде:

- возраст (X1) указывают в виде количества полных лет, прожитых пациентом;
- при величине ФВ ЛЖ у пациента (X2) менее 45 % значение X2 указывают равным 1, при величине ФВ ЛЖ, большей или равной 45 % – равным 0;
- при наличии у пациента СД (X3) значение X3 указывают равным 1, при отсутствии – равным 0;
- концентрация вчСРП (X4) указывается в мг/дл;
- генотип пациента по полиморфному варианту rs1376251 (X5) учитывают следующим образом: при наличии у пациента генотипа СТ по полиморфному

варианту rs1376251 параметру X_5 присваивают балл, равный 1, при других вариантах генотипов (CC или TT) – 0; затем по формуле:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где

$$z(X) = -0.156 + 0.084X_1 - 3.638(1-X_2) - 1.886(1-X_3) + 0.108X_4 - 1.353(1-X_5),$$

вычисляют значение $p(X)$ и при величине $p(X)$, равной или превышающей 0,4 прогнозируют наступление у пациента какого-либо неблагоприятного исхода или их сочетания, а при величине $p(X)$ менее 0,4 прогнозируют отсутствие неблагоприятных исходов в течение охватываемого прогнозом периода.

Определение больного в группу «неблагоприятного исхода» должно привлечь повышенное внимание специалистов-кардиологов и врачей общей практики как с точки зрения контроля над его состоянием, так и применения более агрессивной тактики лечения в течение всего периода, пока суммарный риск из группы «благоприятного исхода» сердечно-сосудистых осложнений остается высоким. Напротив, больные с низким риском сердечно-сосудистых осложнений после применения рекомендованных антитромботических и антиишемических препаратов, стабилизирующих состояние атеросклеротической бляшки, могут быть выписаны для амбулаторного наблюдения раньше, чем пациенты предыдущей группы. Визиты к врачу общей практики, а тем более к кардиологу у пациентов из группы «благоприятного исхода» могут быть значительно реже, что позволит более рационально использовать ресурсы здравоохранения.

Аналогичным образом применяется модель постгоспитального риска для случая острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. При поступлении в стационар у больного с диагностированным ОКС без стойкого подъема сегмента ST необходимо определить возраст, ЧСС при поступлении, класс острой сердечной недостаточности по Killip, наличие или отсутствие у него

жизнеугрожающих пароксизмальных тахикардий (желудочковые и предсердные), концентрацию С-реактивного протеина, определенного высокочувствительным методом (концентрацию высокочувствительного С-реактивного протеина – вчСРП) в сыворотке крови, генотип по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50, значения вышеуказанных параметров подставляют в нижеприведенную формулу в следующем виде:

X_1 – возраст пациента в годах;

X_2 – ЧСС при поступлении (при величине ЧСС выше 100 уд./мин $X_2 = 1$, а при величине ЧСС ниже 100 уд./мин $X_2 = 0$);

X_3 – Killip более II (при величине Killip выше II класса $X_3 = 1$, а при величине Killip ниже II класса $X_3 = 0$);

X_4 – жизнеугрожающие пароксизмальные тахикардии при поступлении или в течение госпитального периода (если зарегистрирован хотя бы один эпизод таких нарушений ритма значение $X_4 = 1$, а если не зарегистрировано, то $X_4 = 0$);

X_5 – концентрация вчСРП в сыворотке крови мг/дл;

X_6 – генотип пациента по полиморфному варианту rs1376251 (X_6) учитывают следующим образом: при наличии у пациента генотипа СТ по полиморфному варианту rs1376251 параметру X_6 присваивают балл, равный 1, при других вариантах генотипов (СС или ТТ) – 0;

затем по формуле

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где:

$$z(X) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 (1 - X_2) + \beta_3 (1 - X_3) + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 (1 - X_6)$$

вычисляют значение $p(X)$ и при величине $p(X)$, равной или превышающей 0,4 прогнозируют наступление у пациента какого-либо неблагоприятного исхода или их сочетания, а при величине $p(X)$ менее 0,4 прогнозируют отсутствие неблагоприятных исходов в течение охватываемого прогнозом периода.

Аналогичная тактика применима и при определении соответствующей «группы исхода» у больных, выписываемых из стационара после ОКС без стойкого подъема сегмента ST, что также позволит дифференцированно подойти к реабилитации и вторичной профилактике.

Уровень вчСРБ необходимо определять в сыворотке крови всем больным с острым коронарным синдромом при поступлении в лечебное учреждение, так как этот маркер наиболее тесно связан с отдаленным прогнозом у данной категории пациентов.

Генетические маркеры – rs1333049, rs499818, rs10757278, rs4804611 и rs2549513 могут быть использованы для определения групп высокого риска неблагоприятного отдаленного прогноза у больных с острым коронарным синдромом как самостоятельные и независимые маркеры.

КардиоБСЖК можно использовать для рискометрии госпитальных осложнений как маркер некроза миокарда в первые два часа от развития симптомов ОКС, что особенно важно в современных условиях организации помощи этим пациентам, когда вопрос о технологии лечения решается именно в эти сроки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ВКГ	– вентрикулокоронарография
вчСРП	– высокочувствительный С-реактивный протеин
ДИ	– доверительный интервал
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1 β	– интерлейкин-1 β
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИЛ-8	– интерлейкин-8
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
кардио БСЖК	– белок, связывающий жирные кислоты
КДО	– конечный диастолический объем
КСО	– конечный систолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МВ КК	– МВ-фракция креатинкиназы
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ММП	– матриксная металлопротеаза
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента
ОКСпST	– острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST

ОНП	– однонуклеотидные последовательности
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФ	– Российская Федерация
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТФН	– толерантность к физической нагрузке
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ФУ	– фракция укорочения
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арипов, М. А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка. (Методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения) / М. А. Арипов, И. В. Бережинский, А. А. Иващенко; под ред. Л. А. Бокерия, Ю. И. Бузиашвили, И. В. Ключникова. – М., 2002. 152 с.
2. Ассоциация генетических маркёров со сниженной сократительной функцией сердца у больных с острым коронарным синдромом / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, И. В. Куликов [и др.] // Медицина и образование в Сибири (электронный журнал). – 2013. – № 3. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1024
3. Барбараш, О. Л. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, И. С. Быкова // Кардиология. – 2013. – № 9. – С. 26–32.
4. Белов, Ю. В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению / Ю. В. Белов, В. А. Вараксин. – М., 2002. – 194 с.
5. Блужас, И. Н. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда балльными системами и методом последовательной процедуры // Эпидемиология, диагностика, клиника, лечение и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний / И. Н. Блужас. – Каунас, 1984. – С. 64–65.
6. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса ; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
7. Взаимосвязь локуса 9p21.3 с исходами инфаркта миокарда в отдаленном периоде: проспективное исследование / П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман [и др.] // Профилактическая медицина. – 2013. – № 6. – С. 79–84.
8. Внезапная сердечная смерть и полиморфизм генов-кандидатов

сердечно-сосудистых заболеваний / М. И. Воевода, И. В. Куликов, В. Н. Максимов [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 4–8.

9. Возможности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. Российское многоцентровое исследование исполин // А. И. Мартынов, М. И. Воевода, Г. П. Арутюнов [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 2. – С. 40–45.

10. Возможности экспресс-теста «Кардио БСЖК» при диагностике острого инфаркта миокарда / С. Е. Головенкин, В. А. Шульман, Е. Ю. Пелипецкая [и др.] // Врач скорой помощи. – 2011. – № 11. – С. 25–30.

11. Возможность использования N-терминального фрагмента, мозгового натрийуретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST/O / Л. С. Барбараш, Е. Н. Усольцева, К. С. Шафранская [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2012. – № 3. – С. 12–18.

12. Воспалительные маркеры и острый коронарный синдром / Н. Г. Ложкина, А. Д. Куимов, Ю. И. Рагино [и др.] // Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11. – Вып. 3. – С. 199–204.

13. Воспалительные реакции у больных инфарктом миокарда с зубцом Q в сочетании с метаболическим синдромом / Т. А. Малькова, Н. Г. Ложкина, Ю. И. Рагино [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 2.

14. Гарганеева, А. А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 252-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири / А. А. Гарганеева, С. А. Округин, Ю. И. Зяблов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 2–1. – С. 44–48.

15. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, П. С. Орлов [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 19–22.

16. Генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом / И. В. Куликов, Н. Г. Ложкина,

В. Н. Максимов [и др.] // Бюл. Сибирского отделения РАМН. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 65–70.

17. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 4–8.

18. Гиппократ. Сочинения / Пер. В. И. Руднева. – М. : Биомедгиз, 1936. – 736 с.

19. Груздева, О. В. Оценка эффективности применения экспресс-теста «КардиоБСЖК» в диагностике острого коронарного синдрома / О. В. Груздева, О. Л. Барбараш, А. А. Кузьмина // Материалы конгресса кардиологов СФО 21023, сентября 2011 г. – Кемерово, 2011.

20. Диагностическая значимость индекса GRACE у больных, перенесших острый коронарный синдром в Российской популяции / В. С. Осмоловская, Л. А. Затейщиков, Л. О. Минушкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 6 (прил. 1). – С. 246–247.

21. Динамика диастолической и систолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией после хирургического лечения / А. М. Чернявский, А. В. Марченко, М. В. Чармадов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 1. – С. 31–34.

22. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986–2001 гг. / И. Блужас, К. Буйвидайте, С. Домаркене [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 46 (4). – С. 52–53.

23. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме / Ю. И. Рагино, А. Д. Куимов, Я. В. Полонская [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 2. – С. 18–22.

24. ДНК-чип для исследования структуры наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям / М. В. Голубенко, В. А. Степанов, О. А. Макеева, [и др.] // Молекулярно-биологические технологии

в медицинской практике / под ред. А. Б. Масленникова. – Новосибирск, 2009. – Вып. 13. – С. 42–49.

25. Довгалецкий, П. Я. Клиническая значимость резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / П. Я. Довгалецкий, Н. В. Фурман, Н. Ф. Пучиньян // Рацион. фармакотерапия в кардиол. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 46–50.

26. Значение аллельного полиморфизма генов системы воспаления для прогноза больных инфарктом миокарда / Т. С. Сухинина, Р. М. Шахнович, Р. М. Барсова [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 15–21.

27. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / М. В. Зыков, Д. С. Зыкова, В. В. Кашталап [и др.] // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 14–20.

28. Зыков, М. В. Исследование полиморфизма rs1800629 (g-308a) гена F_Y больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST / М. В. Зыков, О. А. Макеева, М. В. Голубенко // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 13–18.

29. Зырянова, А. В. Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома / А. В. Зырянова, Н. Н. Ярошно, К. Ю. Николаев // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 12–16.

30. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 6. – С. 43–50.

31. Ишемическая болезнь сердца у женщин. Особенности факторов риска и клинического течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста / О. В. Цыганкова, Е. Л. Федорова, З. Г. Бондарева [и др.] // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 1 (51). – С. 26–32.

32. Калиниченко, Р. М. Применение иммунохроматографического метода определения БСЖК в дифференциальной диагностике инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии / Р. М. Калиниченко, А. Л. Сыркин, Ф. Ю. Копылов // Человек и лекарство: материалы конгресса. – М., 2011. – С. 62.
33. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда / Л. С. Барбараш, О. Л. Барбараш, А. В. Веремеев [и др.] // Мед. иммунология. – 2011. – № 2. – С. 219–226.
34. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап [и др.] // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2–3. – С. 219–226.
35. Клиническая и прогностическая значимость эпизодов гипогликемии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / В. Н. Каретникова, Ю. А. Беленькова, В. В. Кашталап [и др.] // Сердце. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 44–49.
36. Колчин, Ю. Н. Гипергликемия у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ишемической болезнью сердца / Ю. Н. Колчин, А. И. Карпенко, С. В. Безуглова // Архив журнала. – 2013. – № 9. – С. 42–48.
37. Коррекция последствий инфаркта миокарда при помощи интрамиокардиальных инъекций аутологичных стволовых клеток-предшественниц костного мозга / А. Г. Стрельников, А. Б. Романов, С. Н. Артеменко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – № 4. – С. 51–55.
38. Куимов, А. Д. Проблемы ишемической болезни сердца у женщин / А. Д. Куимов // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 4. – С. 20–26.
39. Лапко, А. В. Статистические методы моделирования и принятие решений в развивающихся медико-биологических системах / А. В. Лапко, О. М. Новиков, Л. С. Поликарпов // Новосибирск: Наука, 1991. – 221 С.
40. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда / О. В. Груздева, О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 44–50.

41. Маркёры неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST / Л. С. Барбараш, О. Л. Барбараш, С. А. Берис [и др.]; под ред. Л. С. Барбараш, О. Л. Барбараш. – Кемерово : Кузбассвуиздат, 2012. 147 с.
42. Марков В. А. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда / В. А. Марков, Е. В. Вышлов. – Томск : СТТ, 2011. – 148 с.
43. Мартынова, Е. А. Ассоциация полиморфизмов шестой хромосомы с развитием инфаркта миокарда / Е. А. Мартынова, П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2 (80). – С. 24–27.
44. Оганов, Р. Г. Дислипидемия и атеросклероз. Биомаркёры, диагностика и лечение: руководство для врачей / Р. Г. Оганов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с.
45. Оганов, Р. Г. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России / Р. Г. Оганов // Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы: сб. тр. к 80-летию акад. Е. И. Чазова. – М., 2009. – С. 174–183.
46. Определение белка переносчика жирных кислот в диагностике инфаркта миокарда: опыт НИИ кардиологии / В. В. Рябов, Т. Е. Сулова, А. И. Максимов [и др.] // Кардиоангиология и ревматология. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 17–21.
47. Оптимизация прогнозирования отдаленных последствий острого коронарного синдрома / А. Д. Куимов, Н. Г. Ложкина, У. У. Негмаджонов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 2-1. – С. 184–185.
48. Осиев, А. Г. Непосредственные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST / А. Г. Осиев, С. П. Мироненко, М. М. Выборова // Шестнадцатый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 28 ноября – 1 декабря 2010 г.: бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – М., 2010. – Т. 11, № 6. – С. 169.
49. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у

мужчин и женщин / Р. Т. Сайгитов, М. Г. Глезер, Д. П. Семенцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 1. – С. 63–70.

50. Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9Sp21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда / П. А. Шестерня, В. А. Шульман, С. Ю. Никулина [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2012. – № 6 (98). – С. 14–16.

51. Применение антагониста гликопротеинов IIb IIIa монафрама при первичной ангиопластике у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Д. В. Певзнер, И. И. Староверов, А. Н. Самко [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 22–26.

52. Применение антиагрегантной терапии для профилактики тромбоза стентов при выполнении чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики / А. Г. Осиев, С. П. Мироненко, Н. В. Коледа [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 3, № 6. – С. 37–39.

53. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, Ю. И. Рагино [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. Режим доступа: URL: <http://www.science-education.ru/110-9952>.

54. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. Актуальные вопросы внутренних болезней / В. Н. Максимов, И. В. Куликов, П. С. Орлов [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 5. – С. 24–29.

55. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в печени одного года наблюдения / М. В. Зыков, В. В. Кашталап, Д. С. Зыкова [и др.] // Сиб. мед. журнал. – 2011. – Т. 26, № 4. – Вып. 1. – С. 41–46.

56. Прогнозирование отдаленных исходов инфаркта миокарда с использованием генотипов риска у больных, не подвергавшихся чрескожным коронарным вмешательствам в стационаре / П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, С. Е. Головенкин [и др.] // Терапевт. – 2013. – № 8. – С. 51–55.

57. Прогнозирование постгоспитальной летальности у мужчин и

женщин, наблюдавшихся по поводу острого коронарного синдрома / Р. Т. Сайгитов [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2006. – № 3. – С. 41–48.

58. Проект рекомендаций экспертов российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр. – М., 2013.

59. Проскуряков, А. И. Клинико-иммунологические аспекты формирования рестеноза после коронарного стентирования при ИБС / А. И. Проскуряков, С. П. Мироненко, А. Г. Осиев // Медицина и образование в Сибири (электронный журнал). – 2013. – № 3. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1004

60. Пузырев, В. П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В. П. Пузырев, М. Б. Фрейдин, А. Н. Кучер. – Томск : Печать-мануфактура, 2007. – 320 с.

61. Пузырев, В. П. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В. П. Пузырев, В. А. Степанов, О. А. Макеева // Мед. генетика. – 2009. – № 3. – С. 31–38.

62. Пузырев, В. П. Феномно-геномные отношения и патогенез многофакторных заболеваний / В. П. Пузырев // Вести Рос. АМН. – 2011. – № 9. – С. 11–27.

63. Рагино, Ю. И. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика (обзор) / Ю. И. Рагино, А. М. Волков, А. М. Чернявский // Рос. кардиол. журнал. – 2013. – № 5. – С. 88–95.

64. Рагино, Ю. И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений / Ю. И. Рагино // Атеросклероз. – 2012. – № 1. – С. 61–65.

65. Ребров, А. Л. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А. Л. Ребров, И. В. Воскобой // Терапевтический архив. – 2004. – № 1. – С. 78–88.

66. Результаты применения покрытых баллонных катетеров у больных с рестенозом ранее имплантированных коронарных стентов / А. Г. Осиев,

С. П. Мироненко, О. В. Крестьянинов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 3. – С. 23–28.

67. Результаты эпикардальной имплантации кардиоресинхронизирующих устройств в сочетании с аортокоронарным шунтированием у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью / А. Б. Романов, Е. А. Покушалов, А. М. Чернявский [и др.] // Вестник аритмологии. – 2012. – № 70. – С. 14–20.

68. Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные американской ассоциацией клинических эндокринологов и американской диабетической ассоциацией / S. Etie, T. Mary, M. I. Korytkowski [et al.] // Междунар. эндокринологический журн. – 2010. – № 1 (25).

69. Ресинхронизирующая терапия в сочетании с интрамиокардиальной имплантацией стволовых клеток костного мозга у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью и электромеханической диссинхронией левого желудочка / А. Б. Романов, И. Г. Стенин, Д. С. Прохорова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2013. – № 72. – С. 5–13.

70. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учебное пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – С. 515–520.

71. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда / О. А. Макеева, М. В. Зыков, В. В. Кашталап [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 10. – С. 16–23.

72. Сайгитов, Р. Т. Гиперазотемия и гиперкреатинемия в прогнозе развития острого коронарного синдрома / Р. Т. Сайгитов, М. Г. Глезер, Д. П. Семенцов // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. № 9. – С. 18.

73. Сайгитов, Р. Т. Острый коронарный синдром: клинико-генетические аспекты прогнозирования и профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Сайгитов Руслан Темирсултанович; Российский государственный медицинский университет. – М., 2007. – 47 с.

74. Связь окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов

низкой плотности с ишемической болезнью сердца в популяции мужчин Новосибирска / Ю. И. Рагино, А. С. Кривчун, Я. В. Полонская [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2013. – № 6. – С. 43–47.

75. Связь уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови при коронарном атеросклерозе с отдаленными результатами хирургической реваскуляризации миокарда / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, С. Ю. Цымба [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2013. – № 3. – С. 289–292.

76. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации / Ж. Д. Кобалава, И. Н. Бобкова, С. В. Виллевальде [и др.]; под ред. В. С. Моисеева, Н. А. Мухина. – М., 2013. – 55 с.

77. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты при остром коронарном синдроме / Е. В. Каштанова, М. И. Воевода, А. Д. Куимов [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2012. – № 1 (93). – С. 31–34.

78. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома; под ред. К. Дейвиса; пер. с англ. / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор // М. : Мир. – 1990. – С. 58–94.

79. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 23–27.

80. Сравнительная клинико-ангиографическая оценка отдаленных результатов коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца при использовании стентов с различным лекарственным покрытием / А. Г. Осиев, С. П. Мироненко, Д. С. Ёлкина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 2. – С. 45–51.

81. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш, Д. С. Зыкова [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2012. – № 1. – С. 20–27.

82. Сравнительная эффективность фармакоинвазивной стратегии

реперфузии миокарда и первичной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. А. Марков, Е. В. Вышлов, Д. С. Севастьянова [и др.] // Кардиология. – 2013. № 10. – С. 10–15.

83. Типы клинического течения острого периода инфаркта миокарда и их прогностическое значение / А. Л. Сыркин, И. М. Гельфанд, Б. И. Розенфельд [и др.] // Кардиология. – 1986. – № 9. – С. 9–12.

84. Трифонов, И. Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Трифонов Игорь Рудольфович; Российский кардиологический научно-производственный комплекс. – М., 2009. – 334 с.

85. Туров, А. Н. Внезапная сердечная смерть (учебно-методическое пособие) / А. Н. Туров, О. В. Чиглинцева. – Новосибирск: тип. НГУ, 2014. – С. 68.

86. Фармакоинвазивная стратегия лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске / В. А. Марков, С. В. Демьянов, Е. В. Вышлов // Сиб. мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 126–129.

87. Цыганкова, О. В. Вариативность течения острого инфаркта миокарда у женщин различных возрастных групп / О. В. Цыганкова, Е. Л. Федорова, З. Г. Бондарева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы Рос. нац. конгр. кардиологов. – М., 2010. – № 9 (6), прил. 1. – С. 349–350.

88. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / А. С. Шальнова, Д. А. Деев, Г. Р. Оганов [и др.]. // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 45–50.

89. Шестерня, П. А. Генетические предикторы инфаркта миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими и клиническими характеристиками заболевания / П. А. Шестерня // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 6 (84). – С. 13–16.

90. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер,

М. А. Осипов. – М., 1993. – С. 47.

91. Шляхто, Е. В. Механизмы развития острого коронарного синдрома как основа новых терапевтических технологий / Третья Всероссийская научно-практическая конференция, 23 октября 2014 года : доклад. – М., 2014.

92. Эффективность использования экспресс-теста для качественного определения уровня белка, связывающего жирные кислоты, в крови для диагностики инфаркта миокарда в ранние сроки после развития его клинических проявлений / С. Р. Гиляревский, О. В. Батурина, А. Г. Ларин [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2011. – С. 75.

93. Ярохно, Н. Н. Острый инфаркт миокарда. Новые возможности ранней диагностики, лечения и прогноза / Н. Н. Ярохно, З. Г. Бондарева, К. Ю. Николаев // Новосибирск : тип. НГМУ, 2011. – 200 с.

94. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons / R. S. Wright, J. L. Anderson, C. D. Adams [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – № 57. – P. 215–367.

95. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction / A. A. Peel, T. Semple, I. Wang, [et al.] // M. Br. Heart. J. – 1962. – November; 24 (6). – P. 745–760.

96. A polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase promoter is associated with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure / P. F. Binkley, E. Nunziata, Y. Liu-Stratton [et al.] // Am. Heart. J. – 2005. – Feb; 149 (2). – P. 342–348.

97. A polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase promoter is associated with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure / P. F. Binkley, E. Nunziata, Y. Liu-Stratton [et al.] // Am. Heart. J. – 2005. –

Feb; 149 (2). – P. 342–348.

98. A positive family history for premature cardiovascular disease identifies patients prone to recurrent arterial thrombotic events / T. A. Mulders, L. T. Maurissen, Z. Meyer [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2012. – Dec; 19 (6). – P. 1465–1473.

99. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study / I. Buysschaert, K. F. Carruthers, D. R. Dunbar [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2010. – N 31 (9). – P. 1132–1141.

100. Abdelmalak, H. D. Unprotected left main coronary stenting as alternative therapy to coronary bypass surgery in high surgical risk acute coronary syndrome patients / H. D. Abdelmalak, H. R. Omar, D. Mangar // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Aug; 7 (4). – P. 214–223.

101. Absolute changes in high-sensitivity troponin in first hour help pinpoint AMI / L. Nainggolan // Available at: www.theheart.org August 31, 2011.

102. ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the american college of cardiology foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2013. – N 127. – P. 529–555.

103. ACE gene I/D-polymorphism and hereditary predisposition to myocardial infarction / N. A. Malygina, I. V. Kostomarova, A. S. Melent'ev [et al.] // *Klin. Med (Mosk).* – 2002. – N 80 (8). – P. 25–29.

104. Adducin 1 (alpha) Gly460Trp variant is associated with left ventricular geometry in Caucasians and African Americans: The HyperGEN Study / C. Krati, B. Richard, D. C. Rao [et al.] // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2010. – N 1 (4). – P. 367–376.

105. Adherence to guidelines on management of acute coronary syndrome in Russian hospitals and outcomes of hospitalization (data from the RECORD-2 Registry) // V. A. Markov, A. D. Érlikh, M. S. Kharchenko [et al.] // *Kardiologiya.* – 2013. – Vol. 53 (1). – P. 14–22.

106. Age as a Prognostic Factor in Patients with Acute Coronary Syndrome

undergoing Urgent/Emergency Cardiac Surgery / E. Crudeli, C. Lazzeri, P. Stefàno [et al.] // Heart. Lung. Circ. – 2015. – Feb 20.

107. Alexithymia in women after myocardial infarction: the role of neurophysiological correction method in complex sanatorium rehabilitation / N. N. D'iachkova-Rekhtina, L. V. Rekhtina, Z. G. Bondareva [et al.] // Klin. Med. (Mosk). – 2007. – N 85 (4). – P. 52–55.

108. Alonso, A. Neuroprotective role of estrogens: relationship with insulin/IGF-1 signaling / A. Alonso, C. Gonzalez // Front. Biosci (Elite Ed). – 2012. – Jan 1; 4. – P. 607–619.

109. Alpha2cDel322-325 and beta1Arg389 adrenergic polymorphisms are not associated with reduced left ventricular ejection fraction or increased left ventricular volume / R. M. Canham, S. R. Das, D. Leonard [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Jan. 16; 49 (2). – P. 274–276.

110. An intravenous nPA for Treatment of infracting Myocardium Early II Trial substudy / D. A. Morrow, E. M. Antman, A. Charlesworth [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2031–2037.

111. Andependent association of LDL-C and non HDL-C with acute coronary syndrome in a Hispanic population / R. Trinidad, J. Gómez, J. García Mateo [et al.] // Bol. Asoc. Med. – 2011. – Apr-Jun; 103 (2). – P. 31–34.

112. Angiotensin II receptor antagonists in acute coronary syndromes / N. Artom, F. Montecucco, F. Mach [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Feb.; Vol. 44 (2). – P. 219-230.

113. Anti-inflammatory effects of varespladib methyl in diabetic patients with acute coronary syndrome / R. S. Rosenson, H. Fraser, M. A. Goulder [et al.] // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 2011. – Dec; 25 (6). – P. 539–544.

114. Apolipoprotein B100 as a risk factor of acute coronary syndrome and this risk factor effect on arterial hypertension in patients with ischemic heart disease / G. G. Arabidze [et al.] // Ter. Arkh. – 2005. – P. 35–38.

115. Aronson, D. Subgroup analyses with special reference to the effect of antiplatelet agents in acute coronary syndromes / D. Aronson // Thromb. Haemost. –

2014. – Mar 6. – P. 112 (1).

116. Aspiration thrombectomy in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the acute coronary syndrome israeli survey 2010) / M. Moriel, S. Matetzky, A. Segev [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Mar 1; 113 (5). – P. 809–814.

117. Assessment of left ventricular function in ST-elevation myocardial infarction by global longitudinal strain: a comparison with ejection fraction, infarct size, and wall motion score index measured by non-invasive imaging modalities / N. Mistry, J. O. Beitnes, S. Halvorsen [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2011. – Sep; 12 (9). – P. 678–683.

118. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial / B. M. Scirica, M. S. Sabatine, P. Jarolim [et al.]. // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Mar; 32 (6). – P. 697–705.

119. Association of an allele on chromosome 9 and abdominal aortic aneurysm / E. Biros, M. Cooper, L. J. Palmer [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – N 212 (2). – P. 539–542.

120. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study / N. Franceschini, C. Carty, P. Bůžková [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2011. – N 4 (6). – P. 661–672.

121. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multi-ethnic cohorts. The PAGE Study / S. S. Virani, A. Brautbar, V. V. Lee [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2011. – № 4 (6). – P. 661–772.

122. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain / J. Heinrich, H. Schulte, R. Schonfeld [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1995. – N 73. – P. 374–378.

123. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study / B. D. Horne, J. F. Carlquist, J. B. Muhlestein [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2007. – Nov; 154 (5). – P. 969–975.

124. Bagai, A. Clinical outcomes and cost implications of routine early PCI after fibrinolysis: one-year follow-up of the trial of routine angioplasty and stenting after fibrinolysis to enhance reperfusion in acute myocardial infarction (TRANSFER-AMI) study / A. Bagai, W. J. Cantor, M. Tan // *Am. Heart J.* – 2013. – Apr; 165 (4). – P. 630–637.
125. Baligadoo, S. Elevated coronary mortality in Mauritius: risk factors and genetic analyses / S. Baligadoo // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2012. – Oct; 196 (7). – P. 1381–1394.
126. Banu, S. Comparative study of high sensitivity troponin T and heart-type fatty acid-binding protein in STEMI patients / S. Banu, S. Tanveer, C. N. Manjunath // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2015. – Jan; 22 (1). – P. 56–61.
127. Black, H. R. The foundation role of beta blockers across the cardiovascular disease spectrum: a year 2009 update / H. R. Black, B. H. Greenberg, M. A. Weber // *Am. J. Med.* – 2010. – Nov; 123 (11). – S2.
128. Blood glucose in acute coronary syndromes. How low should you go? / H. Martins, S. Monteiro, F. Gonçalves [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2015. – Jan; 68 (1). – P. 25–30.
129. Bodí, V. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes / V. Bodi, J. Sanchis, A. Llàcer // *Am. Heart. J.* – 2005. – Feb; 149 (2). – P. 268–274.
130. Bonhomme, F. How to manage prasugrel and ticagrelor in daily practice / F. Bonhomme, P. Fontana, J. L. Reny // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Feb; 25 (3). – Abstract 14.
131. Bosch X. Left ventricular ejection fraction to predict early mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / X. Bosch, P. Thérout // *Am. Heart. J.* – 2005. – Aug; 150 (2). – P. 215–220.
132. Bramstedt, J. 41-year-old female patient with ST-elevation myocardial infarction and multiple arterial emboli / J. Bramstedt, J. Schröder, R. Dissmann // *Internist (Berl)*. – 2010. – Jul; 51 (7). – P. 902–908.
133. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-

year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina / R. L. Fuente, P. A. Naesgaard, S. T. Nilsen [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2011. – N 11. – P. 57.

134. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor of adverse events after coronary revascularization / N. Botto, M. G. Andreassi, A. Rizza [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2004. – Sep; 96 (3). – P. 341–345.

135. Cabrerizo-García J. L. Influence of gender on prognosis of acute coronary syndromes / J. L. Cabrerizo-García, J. I. Pérez-Calvo, B. Zalba-Etayo // Rev Port Cardiol. – 2015. – Jan 8.

136. Califf, R. M. The GUSTO trial and the open artery theory / R. M. Califf // European Heart Journal. – 1997. – N 18. – (Supplement F) F2–F10.

137. Cardiogenics Consortium. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease / H. Schunkert, A. Götz, P. Braund [et al.] // Circulation. – 2008. – № 117 (13). – P. 1675–1684.

138. Carson, S. D. Consecutive enzyme cascades: complement activation at the cell surface triggers increased tissue factor activity / S. D. Carson, D. R. Johnson // Blood. – 1990. – N 762. – P. 361–367.

139. Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial / M. B. Kadakia [et al.] // Heart. – 2011.

140. Changes in the diagnosis and treatment of hospitalized patients with acute coronary syndrome from 2006 to 2012 in China // J. Liu, D. Zhao, J. Liu [et al.] // Zhonghua. Xin. Xue Guan Bing Za Zhi. – 2014. – Nov; 42 (11). – P. 957–962.

141. Chantadansuwan, T. Cases report: Experience with rheolytic thrombectomy device (Angiojet) in acute ST elevation myocardial infarction with large amount of coronary thrombus / T. Chantadansuwan, W. Kehasukcharoen, K. Hengrussamee // J. Med. Assoc. Thai. – 2012. – Aug; 95. – Suppl 8. – S83–88.

142. Checking the relationship between the eight SNPs and myocardial

infarction in the Siberian population / V. N. Maksimov, I. V. Kulikov, P. S. Orlov [et al.] // Bulletin of the Russian Academy of Medical Scientists. – 2012. – N 5. – P. 24–29.

143. Cheng J. W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions / J. W. Cheng, G. Barillari // J. Clin. Pharm. Ther. – 2014. – Apr; 39 (2). – P. 118–135.

144. Chromosome 9p21 in Ischemic Stroke / C. D. Anderson, A. Biffi, N. S. Rost [et al.] / Population Structure and Meta-Analysis. Stroke. – 2010. – N 41 (6). – P. 1123–1131.

145. Chromosome 9p21 single nucleotide polymorphisms are not associated with recurrent myocardial infarction in patients with established coronary artery disease / S. S. Virani, A. Brautbar, V. V. Lee [et al.] // Circ. J. – 2012. – № 76 (4). – P. 950–956.

146. Cigarette affordability in the United States / P. Bandi, E. Blecher, V. Cokkinides [et al.] // Nicotine. Tob. Res. – 2013. – Sep; 15 (9). – P. 1484–1491.

147. Clever, Y. P. Long-term follow-up of early versus delayed invasive approach after fibrinolysis in acute myocardial infarction / Y. P. Clever, B. Cremers, A. Link // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2011. – Aug; 4 (4). – P. 342–348.

148. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes study) / P. Bogaty, L. Boyer, S. Simard [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Jun. 17; 51 (24). – P. 2339–2346.

149. CMV infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis / M. T. Gratton, C. E. Moreno-Cabral, Y. A. Stames [et al.] // JAMA. – 1989. – N 26. – P. 3561–3566.

150. Common Variant at Chromosome 9P21.3 Is Associated with Age of Onset of Coronary Disease but Not Subsequent Mortality / K. L. Ellis, A. P. Pilbrow, C. M. Frampton [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – N 3 (3). – P. 286–293.

151. Comparative analysis of cardiovascular disease risk factors influencing

nonfatal acute coronary syndrome and ischemic stroke / *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Apr 26. – S0002–9149 (13) 00900–4.

152. Comparative care and outcomes for acute coronary syndromes in Central and Eastern European Transitional countries: A review of the literature / F. G. Smith, R. A. Brogan, O. Alabas [et al.] // *Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2014. – Sep 11. – 18 c.

153. Comparative efficacy of pharmacoinvasive strategy of myocardial reperfusion and primary angioplasty in patients with acute ST elevation myocardial infarction // V. A. Markov, E. V. Vyshlov, D. S. Sevast'ianova [et al.] // *Kardiologiya.* – 2013. – Vol. 53 (10). – P. 10–15.

154. Comparison of heart-type fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction / Y. Kagawa, M. Toyofuku, Y. Masaoka [et al.] // *Int J. Cardiol.* – 2013. – Jun 20; 166 (2). – P. 347–351.

155. Comparison of inflammatory biomarkers between diabetic and non-diabetic patients with unstable angina / Mdr O. Huoya, R. A. Penalva, S. R. Alves [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2009. – Apr; 92 (4). – P. 283–289.

156. Comparison of outcomes for patients ≥ 75 years of age treated with pre-hospital reduced-dose fibrinolysis followed by percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction / A. Solhpour, K. W. Chang, P. Balan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Jan 1; 113 (1). – P. 60–63.

157. Confluence of depression and acute psychological stress among patients with stable coronary heart disease: effects on myocardial perfusion / M. M. Burg, J. Meadows, D. Shimbo [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2014. – Oct 30; 3 (6).

158. Correlation between the severity of coronary artery lesions and levels of estrogen, hs-CRP and MMP-9 / C. Guo, S. Zhang, J. Zhang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – May; 7 (5). – P. 1177–1180.

159. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after myocardial infarction / S. Ueda, U. Ikeda, K. Yamamoto [et al.] // *Am. Heart. J.* – 1996. – № 131. – P. 857–860.

160. C-reactive protein localizes with complement in human heart during acute myocardial infarction / W. K. Lagrand [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, N 1. – P. 97–103.

161. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men / Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, M. Fröhlich [et al.] // *Circulation*. – 1999. – N 99. – P. 237–242.

162. Critical involvement of transmembrane tumor necrosis factor- in endothelial programmed cell death mediated by ionizing radiation and bacterial endotoxin / G. Eissner [et al.] // *Blood*. – 1995. – Vol. 86, N 11. – P. 4184–4193.

163. De Araújo Gonçalves P. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS / P. de Araújo Gonçalves, J. Ferreira, C. Aguiar, R. Seabra-Gomes // *Eur. Heart. J.* – 2005. – May; 26 (9). – P. 865–872.

164. DelBalzo, U. H. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxins / U. H. DelBalzo, R. Levi, M. J. Polly // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 1985. – N 82. – P. 886–890.

165. Depressed calcium cycling contributes to lower ischemia tolerance in hearts of estrogen-deficient rats / G. A. Dunay, P. Paragi, L. Sára [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Dec. 15.

166. Design and rationale of the TOTAL trial: A randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI / S. S. Jolly, J. Cairns, S. Yusuf [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Mar; 167 (3). – P. 315–321.

167. Design of the Coronary ARtery DIsease Genome-Wide Replication And Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls. CARDIoGRAM Consortium / M. Preuss, I. R. König, J. R. Thompson [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2010. – №

3 (5). – P. 475–483.

168. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia / J. B. Christian, B. Arondekar, E. K. Buysman [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Jan; 127 (1). – P. 36–44.

169. Development and validation of a prediction rule for early discharge of low-risk emergency department patients with potential ischemic chest pain / F. Xavier Scheuermeyer, H. Wong, E. Yu [et al.] // *CJEM.* – 2014. – Mar 1; 16 (2). – P. 106–119.

170. Diagnostic accuracy of heart fatty acid binding protein (H-FABP) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) in diagnosis of acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome // Z. Cubranic, Z. Madzar, S. Matijevic [et al.] // *Biochem. Med (Zagreb).* – 2012. – N 22 (2). – P. 225–236.

171. Differential prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity among patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / D. W. Park, J. M. Ahn, H. G. Song [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – Jan; 165 (1). – P. 34–42.

172. Differentiated antiplatelet therapy for acute coronary syndromes / A. Schäfer, H. R. Arntz, E. Boudriot [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2014. – Jan; 139 (4). – P. 152–158.

173. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? / P. Carmo, J. Ferreira, C. Aguiar [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2011. – Jul; 16 (3). – P. 239–249.

174. Dynamics of acute myocardial infarction morbidity and risk of acute ischemic syndrome among population of Kaunas in 1986–2001 / I. Bluzhas, K. Buivydaite, S. Domarkiene [et al.] // *Kardiologija.* – 2006. – N 46 (4). – P. 52–53.

175. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies / L. P. He, X. Y. Tang, W. H. Ling [et al.] // *Heart.* – 2010. – Mar; 96 (5). – P. 339–346.

176. ECG diagnosis and classification of acute coronary syndromes // Y. Birnbaum, J. M. Wilson, M. Fiol [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2014.

– Jan; 19 (1). – P. 4–14.

177. Effect of direct Renin inhibitor on left ventricular remodeling in patients with primary acute myocardial infarction / Y. Ozaki, T. Imanishi, T. Tanimoto [et al.] // *Int. Heart J.* – 2014. – Feb 7; 55 (1). – P. 17–21.

178. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction) / E. Bohmer, P. Hoffmann, M. Abdelnoor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Jan 12; 55 (2). – P. 102–110.

179. Ekmekci, A. Impact of admission blood glucose levels on prognosis of elderly patients with ST elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / A. Ekmekci, M. Uluganyan, F. Tufan // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2013. – Dec; 10 (4). – P. 310–316.

180. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes post acute coronary syndrome / N. G. Lumsden [et al.] // *Diab. Vasc. Dis Res.* – 2013. – Jul; 10 (4). – P. 368–74.

181. Eptifibatide does not suppress the increase of inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / M. Y. Ruda, A. A. Mazaev, Y. A. Naimushin [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2009. – Feb; 27 (2). – P. 146–153.

182. Erlikh, A. D. Acute non ST-elevation coronary syndrome in real practice of hospitals in Russia. Comparative data from RECORD 2 and RECORD registries / A. D. Erlikh, N. A. Gratsianskiĭ // *Kardiologiya.* – 2012. – N 52 (10). – P. 9–16.

183. Erne, P. Centenarians with acute coronary syndrome - Biological and not chronological age counts / P. Erne, A. W. Schoenenberger, D. Radovanovic // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Mar 20; 187. – P. 154.

184. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* – 2011. – N 32. – P. 2999–3054.

185. Eshelbrenner C. Interventions for acute coronary syndrome in young

women and oral contraceptives / C. Eshelbrenner, R. Chilton // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Sep 1; 82 (3). – P. 394–395.

186. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* – 2012. – N 33. – P. 2569–2619.

187. Fait, T. Coronary heart disease and hormone replacement therapy – from primary and secondary prevention to the window of opportunity / T. Fait, M. Vrablik // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2012. – 33 Suppl 2. – P. 17–21.

188. Faustino, A. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores / A. Faustino, P. Mota, J. Silva // *Rev. Port. Cardiol.* – 2014. – Oct; 33 (10). – P. 617–627.

189. FIA Study Investigators. The relationship between smoking and replicated sequence variants on chromosomes 8 and 9 with familial intracranial aneurysm / R. Deka, D. L. Koller, D. Lai [et al.] // *Stroke.* – 2010. – N 41 (6). – P. 1132–1137.

190. Fibrinolytic therapy versus primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in Kentucky: time to establish systems of care? / E. L. Wallace, J. R. Kotter, R. Charnigo [et al.] // *South. Med. J.* – 2013. – Jul; 106 (7). – P. 391–398.

191. Forearm vasodilator reactivity in homozygous carriers of the 9p21.3 rs1333049 G > C polymorphism / S. Aschauer, F. Mittermayer, C. C. Wagner [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – N 40 (8). – P. 700–705.

192. Forschungsverbund Herz-Kreislauf in NRW (Research Consortium Heart and Circulation in North Rhine-Westphalia). Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry / T. Scheffold, S. Kullmann, A. Huge [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2011. – № 11. – P. 9.

193. Four SNPS on Chromosome 9p21 Confer Risk to Premature, Familial CAD and MI in an American Caucasian Population (GeneQuest) / K. G. Abdullah, L. Li, G. Q. Shen [et al.] // *Ann Hum. Genet.* – 2008. – 72 (Pt 5). – P. 654–657.

194. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a

genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease / G. Q. Shen, L. Li, S. Rao [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Feb; 28 (2). – P. 360–365.

195. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes / M. G. Larson, L. D. Atwood, E. J. Benjamin [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2007. – Sep 19; 8. – Suppl 1:S5.

196. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes / M. G. Larson, L. D. Atwood, E. J. Benjamin [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2007. – N 19; 8 Suppl. 1. – S5.

197. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction / K. Ozaki, Y. Ohnishi, A. Iida [et al.] // *Nat. Genet.* – 2002. – N 32. – P. 650–654.

198. Gaunt, T. R. eNOS and coronary artery disease: publication bias and the eclipse of hypothesis-driven meta-analysis in genetic association studies / T. R. Gaunt, G. Davey Smith // *Gene.* – 2015. – Feb 10; 556 (2). – P. 257–258.

199. Gender-specific blood-based gene expression score for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients: results of the Personalized Risk Evaluation and Diagnosis in the Coronary Tree (PREDICT) trial / A. Lansky, M. R. Elashoff, V. Ng [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2012. – Sep; 164 (3). – P. 320–326.

200. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in patients with congestive heart failure / D. Pop, D. Zdrenghea, L. M. Procociuc, [et al.] // *Rom. J. Intern. Med.* – 2007. – № 45 (4). – P. 349–354.

201. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions / P. S. Monraats, N. M. Pires, W. R. Agema [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Oct 18; 112 (16). – P. 2417–2425.

202. Genetic risk for myocardial infarction determined by polymorphisms of candidate genes in a Japanese population / Y. Yamada, K. Kato, M. Oguri [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2008. – Apr; 45 (4). – P. 216–221.

203. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in

communities study / J. Breaaler, A. R. Folsom, D. J. Couper [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Jan 1; 171 (1). – P. 14–23.

204. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / G. B. Ehret, P. B. Munroe, K. M. Rice [et al.] // *Nature.* – 2011. – Sep. 11; 478 (7367). – P. 103–109.

205. Genetics and cardiovascular disease: Design and development of a DNA biobank / S. R. Jayasinghe, A. Mishra, A. Van Daal [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2009. – Fall; 14 (3). – P. 33–37.

206. Genomewide association analysis of coronary artery disease / N. J. Samani, J. Erdmann, A. S. Hall [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – N 2357. – P. 443–453.

207. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction / C. J. O'Donnell, M. Kavousi, A. V. Smith [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 20, N 124 (25). – P. 2855–2864.

208. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study / M. D. Tobin, P. S. Braund, P. R. Burton [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Mar; 25 (6). – P. 459–467.

209. Glatz, J. F. C. Fatty Acid-binding protein as the Earliest Available Plasma Marker of Acute Myocardial Injury / J. F. C. Glatz, D. van der Voort, W. T. Hermens // *J. Clinical. Ligand. Assay.* – 2002. – N 25. – P. 167–177.

210. Glycated hemoglobin vs fasting plasma glucose as a predictor of left ventricular dysfunction after ST-elevation myocardial infarction / J. P. Tsai, J. Tian, W. Y. Wang [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Jan; 31 (1). – P. 44–49.

211. Glycoprotein IIb-IIIa antagonist Monafram in primary angioplasty of patients with acute coronary syndrome without st segment elevation / M. Y. Ruda, I. I. Staroverov, A. N. Samko [et al.] // *Kardiologiya.* – 2010. – Vol. 50 (6). – P. 22–26.

212. Glycoprotein IIb-IIIa content and platelet aggregation in healthy volunteers and patients with acute coronary syndrome / M. Y. Ruda, V. V. Yakushkin, I. T. Zyuryaev [et al.] // *Platelets.* – 2011. – Vol. 22 (4). – P. 243–251.

213. Gollob, M. H. Genetic profiling as a marker for risk of sudden cardiac death / M. H. Gollob // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2006. – Jan. 21 (1). – P. 42–46.
214. Hatmi, Z. N. Multiple inflammatory prognostic factors in acute coronary syndromes: a prospective inception cohort study / Z. N. Hatmi, A. K. Saeid, M. A. Broumand // *Acta. Med. Iran.* – 2010. – Jan-Feb; 48 (1). – P. 51–57.
215. Heart-type fatty acid binding protein and the diagnosis of acute coronary syndrome in the ED / Y. Freund, C. Chenevier-Gobeaux, F. Leumani [et al.] // *Am. J. Emerg Med.* – 2012. – Oct; 30 (8). – P. 1378–1384.
216. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / M. H. Bruins Slot, J. B. Reitsma, F. H. Rutten [et al.] // *Heart.* – 2010. – N 96 (24). – P. 1957–1963.
217. Holvoet, P. b-VLDL hypercholesterolemia relative to LDL hypercholesterolemia is associated with higher levels of oxidized lipoproteins and a more rapid progression of coronary atherosclerosis in rabbits / P. Holvoet, D. Collen // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 1997. – Vol. 17, N 11. – P. 2376–2382.
218. Huang, Y. MicroRNA208 family in cardiovascular diseases: therapeutic implication and potential biomarker / Y. Huang, J. Li // *J. Physiol. Biochem.* – 2015. – Apr 4.
219. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture / P. K. Shah [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 1565–1569.
220. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction / D. Shiffman, S. G. Ellis, C. M. Rowland [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – № 77. – P. 596–605.
221. Immunity to *Chlamydia pneumoniae* induced by vaccination with DNA vectors expressing a cytoplasmic protein (Hsp60) or outer membrane proteins (MOMP and Omp2) / T. Penttila, J. M. Vuola, V. Puurula [et al.] // *Vaccine*, 2000. – № 19. – P. 1256–1265.
222. Immunohisto-chemical localization of C-reactive protein-binding sites in

human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method / K. Hatanaka, X. A. Li, K. Masuda [et al.] // *Pathol. Int.* – 1995. – N 45. – P. 635–641.

223. Impact of impaired renal function and diabetes on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute coronary syndrome / K. Goto, N. Shioda, K. Shirota [et al.] // *Intern Med.* – 2008. – N 47 (10). – P. 907–913.

224. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome / C. Espinola-Klein, H. J. Rupprecht, C. Bickel [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2008. – Jun; 15 (3). – P. 278–284.

225. Impact of lesion morphology and associated procedures for left main coronary stenting on angiographic outcome after intervention: sub-analysis of Heart Research Group of Kanazawa, HERZ, Study / M. A. Kawashiri, K. Sakata, K. Uchiyama [et al.] // *Cardiovasc. Interv. Ther.* – 2013. – Nov 8.

226. Impact of therapy options on in-hospital and three-year outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction in Beijing / J. G. Yang, L. Pi, L. Song [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2013. – Jun; 41 (6). – P. 474–479.

227. Impact of TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction on clinical outcome: results from the ASSENT-4 PCI study / U. Zeymer, K. Huber, Y. Fu [et al.] // *Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care.* – 2012. – Jun; 1 (2). – P. 136–142.

228. Independent association of the variant rs1333049 at the 9p21 locus and coronary heart disease / I. Mendonça, R. P. dos Reis, A. Pereira [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2011. – N 30 (6). – P. 575–591.

229. Inflammation and acute coronary syndromes / L. M. Biasucci, G. Liuzzo, D. J. Angiolillo [et al.] // *Herz.* – 2000. – Mar; 25 (2). – P. 108–112.

230. Inflammation and Atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri [et al.] // *Circulation.* – 2001. – N 104. – P. 365–372.

231. Inflammatory and thrombotic markers in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombolysis and early PCI: a NORDISTEMI substudy / S. Halvorsen, I. Seljeflot, T. Weiss [et al.] // *Thromb Res.* – 2012. – Sep; 130

(3). – P. 495–500.

232. Inflammatory cytokines at admission-independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia / Z. V. Cherneva, S. V. Denchev, M. V. Gospodinova [et al.] // *Acute Card Care*. – 2012. – Mar; 14 (1). – P. 13–19.

233. Inflammatory cytokines imbalance in the very early phase of acute coronary syndrome: correlations with angiographic findings and in-hospital events / N. D. Brunetti, I. Munno, P. L. Pellegrino [et al.] // *Inflammation*. – 2011. – Feb; 34 (1). – P. 58–66.

234. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: the GRACE Genetics Study / E. Wauters, K. F. Carruthers, I. Buysschaert [et al.] // *Eur Heart. J.* – 2013. – Apr; 34 (13). – P. 993–1001.

235. Initial heart rate and cardiovascular outcomes in patients presenting with acute coronary syndrome / N. Asaad, A. El-Menyar, K. F. AlHabib [et al.] // *Acute Card Care*. – 2014. – Jun; 16 (2). – P. 49–56.

236. Interindividual and intraindividual variability in plasma fibrinogen, TPA antigen, PAI activity, and CRP in healthy, young volunteers and patients with angina pectoris / M. P. M. de Maat, A. C. W. de Bart, B. C. Hennis [et al.] // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 1996. – N 16. – P. 1156–1162.

237. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / W. Kulickowski, A. Witkowski, L. Polonski [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2009. – N 30. – P. 426–435.

238. Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein for the Prediction of Outcomes in non ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / A. López-Cuenca, S. Manzano-Fernandtz, G. Y. Lip [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2013. – Mar; 66 (3). – P. 185–92.

239. Is age an independent predictor of early and late mortality in patients with

acute myocardial infarction? / M. W. Rich, M. Bosner, M. K. Chung [et al.] // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 92, № 1. – P. 7–13.

240. Jons, C. Treating cardiac arrhythmias detected with an implantable cardiac monitor in patients after an acute myocardial infarction / C. Jons, P. E. Thomsen // *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* – 2012. – Feb; 14 (1). – P. 39–49.

241. Kaul, U. Post-marketing study of clinical experience of atorvastatin 80 mg vs 40 mg in Indian patients with acute coronary syndrome- a randomized, multi-centre study (CURE-ACS) / U. Kaul, J. Varma, D. Kahali // *J. Assoc Physicians India.* – 2013. – Feb; 61 (2). – P. 97–101.

242. Kawano, H. The role of vascular failure in coronary artery spasm / H. Kawano, K. Node // *J. Cardiol.* – 2011. – Jan; 57 (1). – P. 2–7.

243. Kharchenko, M. S. Assessment of the prognostic value of the CRUSADE score in patients with acute coronary syndromes hospitalized in a noninvasive hospital / M. S. Kharchenko, A. D. Erlikh, N. A. Gratsianskiĭ // *Kardiologiya.* – 2012. – N 52 (8). – P. 27–32.

244. Killip, T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a 2 year experience with 250 patients / T. Killip, J. T. Kimball // *Am. J. Cardiol.* – 1967. – N 20. – P. 457–464.

245. Kronish, I. M. Aspirin adherence, aspirin dosage, and C-reactive protein in the first 3 months after acute coronary syndrome / I. M. Kronish, N. Rieckmann, D. Shimbo // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Oct. 15; 106 (8). – P. 1090–1094.

246. Lagerqvist, B. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study / B. Lagerqvist, S. Husted, F. Kontny // *Lancet.* – 2006. – Sep 16; 368 (9540). – P. 998–1004.

247. Lelek, M. Acute coronary syndrome and coexisting resistant hypertension: should renal angiography be routinely performed? / M. Lelek, T. Bochenek, K. Mizia-Stec // *Kardiol. Pol.* – 2015. – N 73 (1). – P. 59.

248. Li N. Plasma Lp-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse cardiac events in a community-based cohort / N. Li, S. Li, C. Yu //

Postgrad. Med. – 2010. – Jul; 122 (4). – P. 200–205.

249. Li, Y. Q. Outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome randomly assigned to invasive versus conservative treatment strategies: a meta-analysis / Y. Q. Li, N. Liu, J. H. Lu // Clinics (Sao Paulo). – 2014. – Jun; 69 (6). – P. 398–404.

250. Liang, Y. Risk factors associated with increased end points of patients with non-ST elevation acute coronary syndromes in China: 2 years follow up results of China-OASIS Registry / Y. Liang, J. Zhu, H. Q. Tan // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2009. – Jul; 37 (7). – P. 580–584.

251. Lippi, G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction / G. Lippi, C. Mattiuzzi, G. Cervellin // Clin. Biochem. – 2013. – Jan; 46 (1–2). – P. 26–30.

252. Lomakin, N. V. Effect of lornoxicam on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / N. V. Lomakin, A. K. Gruzdev // Ter. Arkh. – 2010. – N 82 (12). – P. 28–32.

253. Longer-term follow-up of patients recruited to the REACT (Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolysis) trial / A. Carver, S. Rafelt, A. H. Gershlick [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Jul 7; 54 (2). – P. 118–126.

254. Long-term implications of further ST elevation during thrombolytic therapy on left ventricular function / J. Figueras, I. Roca, J. A. Barrabés [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2013. – Sep; 24 (6). – P. 455–460.

255. Long-term outcome after drug-eluting stent implantation in comparison with bare metal stents: a single centre experience / I. Tentzeris, R. Jarai, S. Farhan [et al.] // Clin. Res Cardiol. – 2011. – Mar; 100 (3). – P. 191–200.

256. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV / J. P. Ortervanger, P. Aimstrong, E. S. Barnathan [et al.] // ACS trial Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 437–442.

257. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial / E. V. Shlyakho, P. G. Steg, S. S. Jolly [et al.] // JAMA. – 2010. – Sep 22; 304 (12). – P. 1339–1349.

258. Lung, T. W. A meta-analysis of the relative risk of mortality for type 1 diabetes patients compared to the general population: exploring temporal changes in relative mortality / T. W. Lung, A. J. Hayes, W. H. Herman // PLoS One. – 2014. – Nov 26; 9 (11). – E113635.

259. Mal'tseva, O. V. Prognostic power of various models in determination of level of coronary risk in patients with non ST-elevation acute coronary syndrome / O. V. Mal'tseva, Z. M. Safiullina, S. V. Shalaev // Kardiologiya. – 2012. – N 52 (4). – P. 4–9.

260. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]) / J. S. Kang, S. G. Goodman, R. T. Yan [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Jul 1; 112 (1). – P. 51–56.

261. Margolis, K. L. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial / K. L. Margolis, P. J. O'Connor, T. M. Morgan // Diabetes. Care. – 2014. – Jun; 37 (6). – P. 1721–1728.

262. Miglitol improves postprandial endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome and new-onset postprandial hyperglycemia / D. Kitano [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – doi:10.1186/1475-2840-12-92.

263. Mikhaylov, E. N. Ventricular tachycardia ablation after post-infarction ventricular septal defect occluder placement / E. N. Mikhaylov, D. S. Lebedev, E. V. Shlyakhto // Europace. – 2015. – Apr 26. – pii: euv113. [Epub ahead of print].

264. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World, s largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Edited by Hugh Tunstall-Pedoe (with 64 other contributors for the WHO MONICA Project). – WHO,

Geneva, 2003. – 237 P.

265. Myeloperoxidase as possible diagnostic and prognostic marker of acute coronary syndrome / M. Gustapane, M. T. Cardillo, G. Biasillo [et al.] // *Recenti. Prog. Med.* – 2011. – Nov; 102 (11). – P. 447–450.

266. Myocardial Infarction Genetics Consortium Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants // *Nat. Genet.* – 2009. – Mar; 41 (3). – P. 334–341.

267. Nishida, H. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein / H. Nishida, T. Horio, Y. Suzuki // *Cytokine.* – 2011. – Mar; 53 (3). – P. 342–346.

268. Noninvasive, medical management for non-ST-elevation acute coronary syndromes / M. Y. Chan, R. C. Becker, R. A. Harrington [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Mar; 155 (3). – P. 397–407.

269. Novel atherosclerotic risk factors and angiographic profile of young Gujarati patients with acute coronary syndrome / J. Prajapati, S. Jain, K. Virpariya [et al.] // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2014. – Jul; 62 (7). – P. 584–588.

270. Obesity and late-age survival without major disease or disability in older women / E. Rillamas-Sun, A. Z. LaCroix, M. E. Waring [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Jan; 174 (1). – P. 98–106.

271. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction) / G. Niccoli, S. Rigattieri, M. R. De Vita [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Jun; 6 (6). – P. 580–589.

272. Optimal Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / P. N. Eliano, A. G. Paul, A. Felicita [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2013. – N 158. – P. 261–270.

273. Oxidized lipids in atherogenesis: formation, destruction and action /

J. Berliner, N. Leitinger, A. Watson [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Jul; 78 (1). – P. 195–199.

274. Ozaki, K. Genome-wide association study to identify single-nucleotide polymorphisms conferring risk of myocardial infarction / K. Ozaki, T. Tanaka // *Methods Mol. Med.* – 2006. – N 128. – P. 173–180.

275. PAI-1 4G/5G gene polymorphism is associated with angiographic patency in ST-elevation myocardial infarction patients treated with thrombolytic therapy / B. Ozkan, C. E. Cagliyan, Z. Elbasan [et al.] // *Coron Artery Dis.* – 2012. – Sep; 23 (6). – P. 400–403.

276. Paraoxonase2 C311S polymorphism and low levels of HDL contribute to a higher mortality risk after acutemyocardial infarction in elderly patients / F. Marchegiani, L. Spazzafumo, M. Provinciali [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* – 2009. – Nov; 98 (3). – P. 314–318.

277. Past infection by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) / S. L. Melnick, E. Shahar, S. R. Folsom [et al.] // *Study Investigators. Am. J. Med.* – 1993. – N 95. – P. 499–504.

278. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure / D. M. McNamara, R. Holubkov, L. Postana [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Nov. 16; 44 (10). – P. 2019–2026.

279. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes / S. K. Ryu [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Feb 14; 125 (6). – P. 757–766.

280. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and efficacy of reperfusion therapy in acute myocardial infarction / D. Sibbing, O. von Beckerath, N. von Beckerath [et al.] // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* – 2005. – Oct; 16 (7). – P. 511–515.

281. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis / H. Zhang, P. Dong, X. Yang [et al.] //

Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Oct 15; 7 (10). – P. 3777–3788.

282. Polymorphisms of the LTA gene may contribute to the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / N. Li, R. Liu, H. Zhai [et al.] // PLoS One. – 2014. – Mar 18; 9 (3). – E92272.

283. Pranavchand, R. Current status of understanding of the genetic etiology of coronary heart disease / R. Pranavchand, B. M. Reddy // J. Postgrad. Med. – 2013. – Jan-Mar; 59 (1). – P. 30–41.

284. Prediction and stratification of the future cardiovascular arrhythmic events: signal averaged electrocardiography versus ejection fraction / A. K. Pandey, A. Das, A. K. Singwala, [et al.] // Indian. J. Physiol Pharmacol. – 2010. – Apr-Jun; 54 (2). – P. 123–132.

285. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. C. Morrison, L. A. Bare, L. E. Chambless [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Jul 1; 166 (1). – P. 28–35.

286. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes / Y. Yamada, H. Izawa, S. Ichihara [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – № 347/ – P. 1916–1923.

287. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease / K. Shimada [et al.] // Diabetes care. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 843–844.

288. Predictive value of the fragmented QRS complex in 6-month mortality and morbidity following acute coronary syndrome / F. Akbarzadeh, L. Pourafkari, S. Ghaffari [et al.] // Int J. Gen Med. – 2013. – May 28; 6. – P. 399–404.

289. PROCARDIS consortium. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p / H. M. Broadbent, J. F. Peden, S. Lorkowski [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2008. – Mar 15; 17 (6). – P. 806–814.

290. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease / H. Toss, B. Lindahl, A. Siegbahn, [et al.] // Circulation. – 1997. – № 96. – P. 4204–4210.

291. Prognostic markers of non-ST elevation acute coronary syndromes / V. Bodi, J. Sanchis, A. Llàcer [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2003. – Sep; 56 (9). – P. 857–864.
292. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / L. C. Correia, B. B. Andrade, V. M. Borges [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Apr. 2; 411 (7–8). – P. 540–545.
293. Prognostication of late left ventricular systolic dysfunction in patients with acute coronary syndrome during the acute period / M. R. Babarskiene, J. Vencloviene, D. Luksiene [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2007. – N 43 (5). – P. 366–375.
294. Progressive ventricular dilatation and diastolic wall stress in rats with myocardial infarction and failure / M. Pfeffer, J. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66 (suppl. II). – P. 66.
295. Proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock / M. Debrunner, E. Schuiki, E. Minder [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2008. – May; 97 (5). – P. 298–305.
296. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention / M. Hamon, S. Fradin, A. Denizet [et al.] // *Heart.* – 2003. – N 89. – P. 321–325.
297. Quality of treatment after myocardial infarction: impact of hospital guidelines / V. Gunter, C. Sierro, S. Rosiak [et al.] // *Rev. Med. Suisse.* – 2013. – Nov 13; 9 (406). – P. 2107–2111.
298. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994 / T. R. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg [et al.] // *Atheroscler. Suppl.* – 2004. – Oct; 5 (3). – P. 81–87.
299. Randomized trial of standard versus ClearWay-infused abciximab and thrombectomy in myocardial infarction: rationale and design of the COCTAIL II study / F. Prati, L. Di Vito, V. Ramazzotti [et al.] // *J. Cardiovasc. Med (Hagerstown).* – 2013. – May; 14 (5). – P. 364–371.
300. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios

and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome / T. Kilic, D. Ural, E. Ural [et al.] // Heart. – 2006. – Aug; 92 (8). – P. 1041–1046.

301. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction / E. Filippi-Codaccioni, R. Morello, S. Fradin [et al.] // EuroIntervention. – 2005. – May; 1 (1). – P. 38–42.

302. Relation of heart-type fatty acid-binding protein with the degree and extent of atherosclerosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome / G. Zeren, H. B. Erer, T. Kırış [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2013. – Oct; 41 (7). – P. 610–616.

303. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the trial of routine angioplasty and stenting after fibrinolysis to enhance reperfusion in acute myocardial infarction (TRANSFER-AMI) / A. T. Yan, R. T. Yan, W. J. Cantor [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Aug; 32 (16). – P. 1994–2002.

304. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention ? / A. H. Gershlick, A. P. Banning, A. Myat [et al.] // Lancet. – 2013. – Aug 17; 382 (9892). – P. 624–632.

305. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia / J. B. Van der Net, D. M. Oosterveer, J. Versmissen [et al.] // Eur. Heart. J. – 2008. – Sep; 29 (18). – P. 2195–2201.

306. Risk Score for Predicting 1-Year Mortality in Patients ≥ 75 Years of Age Presenting With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / F. Angeli, C. Cavallini, P. Verdecchia [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2015. – Apr 18.

307. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine / V. Bodi, J. Sanchis, A. Llàcer [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2005. – Feb 15; 98 (2). – P. 277–283.

308. Risk stratification using combined ECG, clinical, and biochemical

assessment in patients with chest pain without ST-segment elevation. How long should we wait ? / J. Fernández Portales, J. A. García Roble, J. Jiménez Candil [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2003. – Apr; 56 (4). – P. 338–345.

309. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials / D. J. Kumbhani, A. A. Bavry, M. Y. Desai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Oct 15; 62 (16). – P. 1409–1418.

310. Role of central obesity in risk stratification after an acute coronary event: does central obesity add prognostic value to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in patients with acute coronary syndrome ? / A. Martins [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2013.

311. ROS1 Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study / E. V. Theodoraki, T. Nikopensius, J. Suhorutsenko [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2009, – № 47 (12). – P. 1471–1473.

312. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial / F. Fernandez-Avilés, J. J. Alonso, A. Castro-Beiras [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Sep 18–24; 364 (9439). – P. 1045–1053.

313. Saygitov, T. R. Blood urea nitrogen and creatinine levels at admission for mortality risk assessment in patients with acute coronary syndromes / R. T. Saygitov, M. G. Glezer, S. V. Semakina // *Em. Med. J.* – 2010. – Vol. 27, N 2. – P. 105–109.

314. Schnur, S. Mortality rates in acute myocardial infarction. The normal yearly variation, and the effect of hospital admission policy / S. Schnur // *Ann Intern. Med.* – 1953. – Nov; 39 (5). – P. 1014–1017.

315. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment / K. O. Pietila, A. P. Harmoinen, J. Jokiniitty [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 1996. – № 17. – P. 1345–1349.

316. Sex differences in epidemiology and risk factors of acute coronary

syndrome in chinese patients with type 2 diabetes: a long-term prospective cohort study / J. G. Duan, X. Y. Chen, L. Wang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Apr 1; 10 (4). – E0122031.

317. Shape of the human cardiac ventricles / G. M. Hutchins, S. H. Bulkley, G. W. Moore [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1978. – Vol. 41. – P. 646–654.

318. Short-and long-term prognostic value of the TIMIrisk score after primary percutaneous coronary intervention for STsegment elevation myocardial infarction / P. Damman, P. Woudstra, W. J. Kuijt [et al.] // J Interv. Cardiol. – 2013. – Feb; 26 (1). – P. 8–13.

319. Short-term atorvastatin preload reduces levels of adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the ARMYDA-ACS CAMs (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy / G. Patti [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2010. – Nov.; 11 (11). – P. 795–800.

320. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk ? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score / K. A. Fox, G. Fitzgerald, E. Puymirat [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Feb 21; 4 (2).

321. Single polymorphism nucleotide rs1333049 on chromosome 9p21 is associated with carotid plaques but not with common carotid intima-media thickness in older adults. A combined analysis of the Three-City and the EVA studies / M. Plichart, J. P. Empana, J. C. Lambert [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – № 222 (1). – P. 187–190.

322. Spinarová, L. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? / L. Spinarová, J. Spinar, A. Vaskú // Int. J. Cardiol. – 2004. – Jan; 93 (1). – P. 63–68.

323. Spontaneous omental bleeding in the setting of dual anti-platelet therapy with ticagrelor / V. E. Cheng, A. Oppermen, D. Natarajan [et al.] // Heart. Lung. Circ. – 2013. – Nov 26. – S1443–9506 (13) 01342–5.

324. Spontaneous platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome

// M. Y. Ruda, A. V. Mazurov, S. G. Khaspekova [et al.] // Bull Exp Biol Med. – 2013. – Vol. 155 (1). – P. 89–91.

325. Spruth, E. Expression of ACE mRNA in the human atrial myocardium is not dependent on left ventricular function, ACE inhibitor therapy, or the ACE I/D genotype / E. Spruth, H. R. Zurbrügg, C. Warnecke // J. Mol. Med. (Berl.). – 1999. – Nov; 77 (11). – P. 804–810.

326. Statin therapy in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events Registry) / T. W. Dasari, D. J. Cohen, N. S. Kleiman [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2014. – Feb 15; 113 (4). – P. 621–625.

327. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome / S. Goodacre, P. Thokala, C. Carroll [et al.] // Health. Technol. Assess. – 2013. – Jan; 17 (1). – P. 1–188.

328. Tang, E. W. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome / E. W. Tang, C. K. Wong, P. Herbison // Am Heart J. – 2007. – Jan; 153 (1). – P. 29–35.

329. Ten year outcomes of participants in the REACT (Randomised Evaluation of Assertive Community Treatment in North London) study / H. Killaspy, L. Mas-Expósito, L. Marston [et al.] // BMC Psychiatry. – 2014. – Oct 24; 14. – P. 296.

330. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative / S. Bangalore, F. H. Messerli, F. S. Ou [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Mar; 31 (5). – P. 552–560.

331. The balance of serum matrix metalloproteinase-8 and its tissue inhibitor in acute coronary syndrome and its recurrence / P. J. Pussinen, S. Sarna, M. Puolakkainen [et al.]. // Int. J. Cardiol. – 2012. – Jan. 16.

332. The chromosome 9p21 region and myocardial infarction in a European population // Atherosclerosis. – 2011. – № 217 (1). – P. 220–226.

333. The complement system in myocardial ischemia/reperfusion injury / K. S. Kilgore, G. S. Friedrichs, J. W. Homeister [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – N 28. – P. 437–444.

334. The Epidemiology of Acute Coronary Syndrome in Oman: Results from the Oman-RACE study / C. M. Kastorini, E. Georgousopoulou, K. N. Vemmos [et al.] // *Univ. Med. J.* – 2013. – Feb; 13 (1). – P. 43–50.

335. The implication of proinflammatory cytokines in type 2 diabetes / C. B. Guest, M. J. Park, D. R. Johnson [et al.] // *Front Biosci.* – 2008. – N 13. – P. 5187-94.

336. The influence of ITGB3 gene polymorphism on the frequency of arterial hypertension in patients with acute coronary syndrome / T. I. Zotova [et al.] // *Klin. Med.* – 2013. – Oct 15; 7 (10). – P. 3777–3788.

337. The long-term effects of acute triggers of acute coronary syndromes on adaptation and quality of life / M. R. Bhattacharyya, L. Perkins-Porras, A. Wikman [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Feb 4; 138 (3). – P. 246–252.

338. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy / A. Taslipinar, H. Yaman, M. I. Yilmaz [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2011. – Nov; 71 (7). – P. 606–612.

339. The renin-angiotensin system in the heart and vascular wall: new therapeutic aspects / M. Falkenhahn, P. Gohlke, M. Paul [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – N 24. – Suppl. 2. – S6–13.

340. The role of inflammation and infection in acute coronary syndrome / S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, C. Bickel [et al.] // *Herz.* – 2001. – Apr; 26 Suppl. 1. – P. 9–18.

341. The role of inflammation factors in development of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance / T. E. Chazova, V. P. Masenko, K. A. Zykov [et al.] // *Ter. arkh.* – 2007. – N 79 (6). – P. 60–64.

342. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm / A. Helgadottir, G. Thorleifsson,

K. P. Magnusson [et al.] // Nat. Genet. – 2008. – N 40 (2). – P. 217–224.

343. The value and distribution of high-density lipoprotein subclass in patients with acute coronary syndrome / L. Tian, C. Li, Y. Liu [et al.] // PLoS One. – 2014. – Jan 23; 9 (1). – e85114.

344. Tian J. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis / J. Tian, X. Gu, Y. Sun // BMC Cardiovasc. Disord. – 2012. – Sep 1; 12. – P. 70.

345. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes / L. Wallentin, R. C. Becker, A. Budaj [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – № 361. – P. 1045–1057.

346. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS / P. A. Goncalves, J. Ferreira, C. Aguiar, [et al.] // Eur. Heart. J. – 2005. – N 26. – P. 865–872.

347. Two different invasive versus noninvasive strategies in the management of non-ST elevation acute coronary syndromes / F. Sampaio, J. Roberto, F. Cruz [et al.] // Rev. Port. Cardiol. – 2007. – Feb; 26 (2). – P. 117–124.

348. Use of secondary prevention pharmacotherapy after first myocardial infarction in patients with diabetes mellitus / C. H. Jørgensen, G. H. Gislason, O. Ahlehoff [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2014. – Jan 9; 14. – P. 4.

349. Usefulness of the admission electrocardiogram to predict long-term outcomes after non-ST-elevation acute coronary syndrome (from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials) / P. Damman, L. Holmvang, J. C. Tijssen [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2012. – Jan. 1; 109 (1). – P. 6–12.

350. Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population / Y. Hiura, Y. Fukushima, M. Yuno [et al.] // Circ. J. – 2008. – Aug; 72 (8). – P. 1213–1217.

351. Value of allele gene polymorphism of the inflammation system for prognosis of patients with myocardial infarction / T. S. Sukhinina, R. M. Shakhnovich, R. M. Barsova [et al.] // Kardiologiya. – 2012. – № 52 (3). – P. 15–21.

352. Variations of specific non-candidate genes and risk of myocardial

infarction: A replication study / W. Koch, P. Hoppmann, A. Schömig [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009.

353. Viruses induced atherosclerosis / C. G. Fabricant, J. Fabricant, M. Litrenta [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1978. – N 148. – P. 335–340.

354. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide ? / S. Raposeiras-Roubín, E. Abu-Assi, P. Cabanas-Grandio [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2012. – Nov; 5 (11). – P. 1117–1125.

355. Waters, D. Themyocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? / D. Waters, G. Schwartz, A. Olsson // *Curr Control. Trials. Cardiovasc. Med.* – 2001. – № 2 (3). – P. 111–114.

356. What is the optimum adjunctive reperfusion strategy for primary percutaneous coronary intervention? / N. Curzen, P. A. Gurbel, A. Myat [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Aug 17; 382 (9892). – P. 633–643.

357. Willems, J. L. Early risk stratification using clinical findings in patients with acutemyocardial infarction / J. L. Willems, J. Pardaens, H. De Geest // *Eur Heart J.* – 1984. – Feb; 5 (2). – P. 130–139.

358. Zhan, M. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in patients with myocardial or cerebrovascular infarction in Tianjin, China / M. Zhan, Y. Zhou, Z. Han // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2003. – Nov; 116 (11). – P. 1707–1710.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Таблица 2.1 – Шкала GRACE	52
2	Таблица 3.1 – Клинико-демографическая характеристика больных острым коронарным синдромом	60
3	Таблица 3.2 – Изменение диагнозов в ходе госпитального наблюдения	62
4	Таблица 3.3 – Распределение больных острым коронарным синдромом в зависимости от локализации инфаркта миокарда	63
5	Таблица 3.4 – Терапия, получаемая больными острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе (до развития клинического события)	63
6	Таблица 3.5 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска TIMI со стойким подъемом ST	64
7	Таблица 3.6 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска TIMI с ОКСбпST	65
8	Таблица 3.7 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска GRACE ОКСпST (при поступлении)	65
9	Таблица 3.8 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска GRACE с ОКСбпST (при поступлении)	65
10	Таблица 3.9 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСпST	66
11	Таблица 3.10 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСбпST	68
12	Таблица 3.11 – Терапия, получаемая больными с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе помимо реперфузионной технологии	69
13	Таблица 3.12 – Конечные точки госпитального периода у пациентов с острым коронарным синдромом	70

14	Таблица 3.13 – Взаимосвязь клинико-демографических показателей и отдаленным прогнозом у больных с ОКСпST	72
15	Таблица 3.14 – Морфо-функциональные показатели (усредненные) ЭхоКГ в остром и отдаленном (через 1 год) периодах ОКС	76
16	Таблица 3.15 – Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара у больных ОКСпST	77
17	Таблица 3.16 – Взаимосвязь клинико-демографических показателей и отдаленным прогнозом у больных с ОКСбпST	78
18	Таблица 3.17 – Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара у больных ОКСбпST	83
19	Таблица 3.18 – Показатели липидного и углеводного обмена в зависимости от характера ишемического повреждения миокарда	86
20	Таблица 3.19 – Взаимосвязь липидного и углеводного обмена и отдаленного прогноза у больных с ОКСпST	91
21	Таблица 3.20 – Уровень креатинина при поступлении и выписке	94
22	Таблица 3.21 – Биомаркеры воспаления у лиц с острым коронарным синдромом	98
23	Таблица 3.22 – Биомаркер воспаления вчСРП и прогноз у больных с острым коронарным синдромом со стойким подъемом ST	99
24	Таблица 3.23 – Биомаркер воспаления вчСРП и прогноз у больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема ST	99
25	Таблица 3.24 – Концентрации КФК-МВ у пациентов с ОКС	102
26	Таблица 3.25 – Анализ МВ КФК и прогноза	102
27	Таблица 3.26 – Концентрация тропонина I в сыворотке	103
28	Таблица 3.27 – Концентрации кардиоБСЖК у пациентов с ОКС	103
29	Таблица 3.28 – Содержания кардиоБСЖК в сыворотке крови,	104

	измеренные иммуноферментным и экспресс-методами, у пациентов с ОКС	
30	Таблица 3.29 – Концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови и отдаленный прогноз у больных с ОКСпST	105
31	Таблица 3.30 – Концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови и отдаленный прогноз у больных с ОКСбпST	105
32	Таблица 4.1 – Частоты генотипов Rs10757278 в группах с одно и многососудистым поражением коронарных артерий	108
33	Таблица 4.2 – Частоты генотипов rs499818 в группах с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий	109
34	Таблица 4.3 – Частоты генотипов rs1333049 в группах с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий	110
35	Таблица 4.4 – Частоты генотипов rs2549513 в группах с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий	110
36	Таблица 4.5 – Среднее значение ФВ ЛЖ у носителей разных генотипов rs1333049	111
37	Таблица 4.6 – Среднее значение ФВЛЖ у женщин-носительниц разных генотипов rs1333049	112
38	Таблица 4.7 – Среднее значение ФВЛЖ у носителей генотипов rs4804611	112
39	Таблица 4.8 – Частоты генотипов rs4804611 в группах с благоприятным неблагоприятным прогнозом	114
40	Таблица 4.9 – Частоты генотипов rs2549513 в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом	114
41	Таблица 5.1 – Значения коэффициентов парной корреляции между зависимой Y и независимыми переменными $X_1, X_2 \dots X_5$	119
42	Таблица 5.2 – Значения коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_5$, их P -величины и доверительный интервал в модели прогноза ОКСпST	122
43	Таблица 5.3 – Фактические и прогнозируемые значения	124

	переменной Y (исходов) на рабочей выборке у больных с ОКСпST	
44	Таблица 5.4 – Фактические и прогнозируемые значения переменной Y (исходов) на независимой выборке	126
45	Таблица 5.5 – Сравнение результатов рискметрии по GRACE с фактическими исходами отдаленного периода острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST	127
46	Таблица 5.6 – Значения коэффициентов парной корреляции между зависимой Y и независимыми переменными $X_1, X_2 \dots X_6$	136
47	Таблица 5.7 – Значения коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_6$, их P -величины и доверительный интервал	137
48	Таблица 5.8 – Фактические и прогнозируемые значения переменной Y (исходов) на рабочей выборке у больных с ОКСбпST	139
49	Таблица 5.9 – Значения коэффициентов влияния показателей в модели прогноза ОКСбпST	145
50	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования	48
51	Рисунок 3.1 – Влияние анамнестических факторов на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСпST	84
52	Рисунок 3.2 – Влияние факторов, определяемых при поступлении, на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСпST	84
53	Рисунок 3.3 – Влияние анамнестических факторов на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСбпST	85
54	Рисунок 3.4 – Влияние факторов, определяемых при поступлении, на ОШ неблагоприятного и благоприятного отдаленного исхода у больных с ОКСбпST	85
55	Рисунок 3.5 – Влияние некоторых метаболических показателей	95

на отдаленный прогноз: глюкоза при поступлении $\geq 5,6$ ммоль/л;
 уровень креатинина в крови ≥ 110 мМ/л

56	Рисунок 3.6 – Влияние вчСРП на отдаленный прогноз: Ош1 – вчСРП более 2 г/л при поступлении	100
57	Рисунок 5.1 – График вероятности неблагоприятного исхода	121
58	Рисунок 5.2 – Калькулятор прогноза в документе Excel	123
59	Рисунок 5.3 – Диаграмма значений коэффициентов влияния	132
60	Рисунок 5.4 – Диаграмма значений коэффициентов влияния	146

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Карта обследования больных**ОБЩИЕ ДАННЫЕ**

№	Характеристика	Комментарии
1	Код больного	Порядковый номер, соответствующий последовательности включения в исследование
2	Место работы	—
3	ФИО больного	—
4	Пол	1 – мужской; 2 – женский
5	Возраст	Текущий возраст больного(ой), годы
6	Контактный телефон	—
7	Дата поступления	дд.мм.гг поступления в стационар

ПОСТУПЛЕНИЕ/ВЫПИСКА

1	Сроки поступления	Кол-во часов, прошедших с момента развития клинического события, приведшего к госпитализации в БКР; 1–3 суток, более 3 суток
2	Время развития приступа	Время от начала клинического события (0...24 ч), приведшего к госпитализации
3	Диагноз при поступлении	1. ОКСпST 2. ОКСбпST 3. «Другой» сердечный диагноз. 4. «Другой» несердечный диагноз
4	Класс острой СН по Killip при поступлении	1. Killip I класса (признаков СН нет). 2. Killip II класса (сердечная астма). 3. Killip III класса (отек легких). 4. Killip IV класса (кардиогенный шок)
5	Жизнеугрожаемые нарушения ритма при поступлении	1/0 – да/нет

6	Нарушения проводимости, требующие коррекции	1/0 – да/нет
7	Технология лечения	1. ТЛТ 2. ТЛТ+ЧКВ 3. ЧКВ 4. Медикаментозное лечение без ТЛТ и ЧКВ
8	Диагноз при выписке	1. Q тип инфаркта миокарда. 2. Не-Q тип инфаркта миокарда. 3. Нестабильная стенокардия. 4. «Другой» сердечный диагноз. 5. «Другой» несердечный диагноз
9	Всего койко-дней	Количество полных дней, проведенных в стационаре

ПРИЗНАКИ, ПРЕДШЕСТВОВАВШИЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

1	Стенокардия покоя	Типичный ангинозный приступ длительностью > 20 мин, возникающий в покое
2	Стенокардия напряжения	Типичный ангинозный приступ на фоне эмоционального, физического и др. напряжения
3	Вторичная стенокардия	Возникновение приступа СК на фоне лихорадки, анемии, операции, травмы, тиреотоксикоза; 1/0 – да/нет
4	Впервые возникшая стенокардия	Приступы СК с длительностью анамнеза < 2мес; 1/0 – да/нет
5	Прогрессирующая стенокардия	Увеличение класса стабильной СК с I до III; 1/0 – да/нет

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

1	Артериальная гипертензия	1/0 – да/нет
2	Анамнез АГ	Длительность анамнеза АГ, годы
3	Стенокардия	1/0 – да/нет

4	Анамнез СК	Длительность анамнеза СК, годы
5	Инфаркт миокарда в анамнезе	0 – нет 1...n (указать количество)
6	Последний ИМ	Кол-во лет с момента последнего ИМ в анамнезе
7	Нестабильная стенокардия в анамнезе	0 – нет 1...n (указать количество)
8	Последний эпизод НС	Кол-во лет с момента последнего эпизода НС в анамнезе
9	Инсульт/транзиторные ишемические атаки (ТИА)	0 – нет 1...n (указать количество)
10	Последний инсульт/ТИА	Кол-во лет с момента последнего инсульта/ТИА в анамнезе
11	Стентирование, ангиопластика и др.	Эпизоды инвазивного восстановления коронарного кровотока, 1/0 – да/нет
12	Нарушение ритма	Любые нарушения сердечного ритма в анамнезе; 1/0 – да/нет
13	Анамнез аритмии	Длительность анамнеза нарушений сердечного ритма, годы
14	Хроническая СН	Признаки хронической СН в анамнезе; 1/0 – да/нет
15	Анамнез ХСН	Длительность анамнеза хронической СН, годы
16	Сахарный диабет	0. отсутствует 1. впервые выявленный (подтвержденный в период стабилизации) 2. ранее диагностированный
17	Терапия СД	0. не проводилась 1. диета 2. антидиабетические препараты <i>per os</i>
18	Заболевания сосудов	Тромбофлебиты, перемежающаяся хромота, реконструктивные операции на сосудах, аневризма аорты любой локализации

19	ХОБЛ	Хронические обструктивные болезни легких (бр. астма, хр. бронхит, пневмония и др.); 1/0 – да/нет
20	Заболевания почек	0. нет 1. хронический пиело-, гломерулонефрит, МКБ и др. 2. хроническая почечная недостаточность
21	Курение	0. нет 1. не курит > 1 мес 2. курит
22	Семейный анамнез	Случаи ИМ/внезапной смерти у родственников первой степени родства (родители, братья, сестры, дети) в возрасте < 65 лет
23	Рост	в сантиметрах
24	Вес	в килограммах

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Опросник двигательной активности до госпитализации**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКГ (при поступлении)****1. Изменение сегмента ST, зубца Т и Q (1/0 – да/нет)**

Отведение	Элевация ST	Депрессия ST	Инверсия Т	Зубец Q (QS)
I				
aVL				
II				
III				
aVF				
V1				
V2				
V3				
V4				
V5				
V6				

Элевация ST – $\geq 0,5$ мм (0,05 mV).Депрессия ST – $\geq 0,1$ мм (0,1 mV).Инверсия Т – изменение зубца ≥ 1 мм (0,1 mV).Зубец Q (QS) – патологический Q ($> 0,03$ сек, ≥ 1 мм).

2	Блокада ножки ПГ	1. Блокада левой передней ножки ПГ. 2. Блокада левой задней ножки ПГ. 3. Блокада правой ножки ПГ. 4. Двухпучковая блокада
----------	------------------	--

Другие изменения на ЭКГ

2	Экстрасистолы	1/0 – да/нет	
3	AV блокада	Указать степень	
4	Другие изменения на ЭКГ	Q, rS и др., 1/0 – да/нет	
5	ЧСС	уд./мин	
6	САД	мм рт. ст.	

7	ДАД	мм рт. ст.	
---	-----	------------	--

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (при поступлении)

1	Лейкоциты, тыс. клеток в мм ³	
2	Эритроциты, млн. клеток в мм ³	
3	Тромбоциты, тыс. клеток в мм ³	
4	Гемоглобин, г/л	
5	Гематокрит, %	
6	Глюкоза, моль/л	
7	Креатинин, мкмоль/л	
8	Фибриноген, мг% (г/л)	
9	КФК, Ед/л (при поступлении/повторно)	
10	КФК-МВ, Ед/л	
11	Тропонин I, качественный тест	
12	АЧТВ	
13	ПТИ	
14	МНО	

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ (ХОЛТЕР)

1	Желудочковые аритмии:	всего _____ одиночные _____ парные _____ пробежки _____ комплексов в пробежках _____ всего пауз _____
2	Наджелудочковые аритмии:	всего _____ одиночные _____

		парные _____ пробежки _____ комплексов в пробежках _____
3	ЧСС	средняя _____ мин максимальная _____ мин минимальная _____ мин

ВЕЛОЭРГОМЕТРИЯ

1	Время продолжительности пробы _____ мин
2	До нагрузки: ЧСС _____ САД _____ ДАД _____
3	Нагрузка 50 Вт: ЧСС _____ САД _____ ДАД _____
4	Нагрузка 100 Вт: ЧСС _____ САД _____ ДАД _____
5	На ЭКГ изменения выявлены в отведениях _____
6	На ЭКГ изменения не выявлены
7	Восстановление ЭКГ на _____ мин. отдыха, ЧСС _____
8	Причина прекращения пробы: болевой приступ, достижение субмаксимальной ЧСС, смещение сегмента ST, нарушения ритма сердца, отказ больного, одышка
9	Толерантность к физической нагрузке: _____ Вт (низкая, ниже средней, средняя, выше средней, высокая)
10	Суммарная работа: _____ кгм = _____ кДж
11	Расчетная субмаксимальная ЧСС _____ уд./мин
12	Достигнута ЧСС _____ (_____ %) уд./мин на _____ мин при нагрузке _____ Вт
13	Максимальное потребление кислорода: _____ л/мин (низкое, среднее, высокое)
14	Максимальное АД: САД _____, ДАД _____ на _____ мин. при нагрузке _____ Вт
15	Хронотропный резерв: _____ % (сниженный, сохран.)
16	Инотропный резерв: _____ % (сниженный, сохран.)
17	Коронарный резерв: _____ % (сниженный, сохран.)
18	Коэффициент расходования _____; Индекс двойн. произв. _____ (сниженный ў, сохран. ў)

19	Индекс энергетических затрат _____ (снижен. , сохран.);
20	Суммарная работа: _____
21	Мощность выполненной нагрузки _____ кгм/мин
22	Объем выполненной работы _____ кгм/мин
23	Продолжительность пробы: _____ мин
24	Исходные показатели гемодинамики и ЭКГ восстановились на _____ мин отдыха
25	Заключение по Пробе: положительная, отрицательная
26	Физическая работоспособность: (низкая, ниже средней, средняя, высокая)

Эхокардиографическое исследование

1	КДР	Конечный диастолический размер, мм
2	КСР	Конечный систолический размер, мм
3	КДО	Конечный диастолический объем
4	КСО	Конечный систолический объем
5	ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки, мм
6	ТЗС	Толщина задней стенки ЛЖ, мм
7	ФВ	Фракция выброса, %
8	Диаметр ЛП	Диаметр левого предсердия, мм
9	Диаметр аорты	Диаметр аорты, мм

КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ

(в течение госпитализации по индексному событию)
--

1	Артерии, сегменты	Стеноз, %
2	Правая коронарная артерия (ПКА)	
3	Проксимальная/3 ПКА	
4	Средняя/3 ПКА	
5	Дистальная/3 ПКА	
6	Передняя нисходящая артерия (ПНА)	
7	Проксимальная/3 ПНА	

8	Средняя/3 ПНА	
9	Дистальная/3 ПНА	
10	1 ДА	
11	2 ДА	
12	Огибающая артерия (ОА)	
13	Проксимальная/3 ОА	
14	Средняя/3 ОА	
15	Дистальная/3 ОА	
16	1 ВТК	
17	2 ВТК	
18	Перетоки межсистемные	
19	Перетоки внутрисистемные:	
20	Заключение	Коронарный атеросклероз: есть, нет
21	Поражение коронарного русла	Одно-, двух, трехсосудистое

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

1	Тромболитики	1/0 – да/нет
2	Тромболизис+ангиопластика	1/0 – да/нет
3	Ангиопластика	1/0 – да/нет
4	Только медикаментозное лечение	1/0 – да/нет

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ(1, 2, 3 точки обследования)

		1	2	3
1	Нитраты в/в			
2	Ингибиторы АПФ			
3	β-блокаторы			
4	Диуретики			
5	Антагонисты кальция			
6	Статины			
8	Аспирин			

9	НФГ ПК			
10	НФГ ВВ			
11	НФГ болюс			
12	НМГ			
13	Наркот. аналгезия			
14	Тиенопиридины			
15	Антиаритмители			
16	Антидепрессанты			
17	Реанимационные мероприятия			

ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

1	Смерть	1/0 – да/нет
2	День смерти	День с момента поступления
3	Рецидив ИМ	1/0 – да/нет (<i>в том числе и случаи ИМ, осложнившие течение ИС</i>)
4	День развития ИМ	День с момента поступления
5	Рефрактерная стенокардия	1/0 – да/нет (<i>приступ стенокардии покоя, развившийся в отделении</i>)
6	Инсульт/ТИА	1/0 – да/нет
7	День развития инсульта/ТИА	День с момента поступления
8	Кровотечение	0. нет 1. малое 2. крупное
9	Острая СН	1/0 – да/нет (<i>Killip ≥ 2 класса</i>)
10	Нарушения ритма	1/0 – да/нет (<i>любые нарушения сердечного ритма</i>)
11	Нарушение проводимости	1/0 – да/нет (<i>AV блокада, БНПГ</i>)

ПОСТГОСПИТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (в течение 12 месяцев)

1	Смерть	1/0 – да/нет
2	Сроки развития летального события	День с момента выписки из стационара

3	Причины смерти	1. Сердечно-сосудистые 2. Некардиальные
4	Инфаркт миокарда	1/0 – да/нет
5	Сроки развития ИМ	День с момента выписки из стационара
6	Нестабильная стенокардия	1/0 – да/нет
7	Сроки развития НС	День с момента выписки из стационара
8	Инсульт/ТИА	1/0 – да/нет
9	Сроки развития инсульта/ТИА	День с момента выписки из стационара
10	Экстренные вмешательства на коронарных сосудах	1/0 – да/нет
11	Повторная госпитализация по кардиальным причинам	

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПРОСНИК ПО ОЦЕНКЕ ФИЗИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ (INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY
QUESTIONNAIRE –IPAQ)**

Краткая версия для телефонного (личного) опроса за последние 7 дней

Я хочу спросить Вас о времени, которое Вы потратили на занятия физической активностью за *последние 7 дней*. Пожалуйста, отвечайте на каждый вопрос, даже если Вы не считаете себя физически активным человеком. Вспомните обо всех видах деятельности, которыми вы занимаетесь на работе, дома, В Вашем саду или огороде, чтобы добраться от одного места до другого, во время отдыха, а также что Вы делали, занимаясь физкультурой или спортом.

Интенсивная физическая активность вызывает *сильное* учащение дыхания, к ней относится, например, поднятие тяжестей, копание земли, занятия аэробикой или быстрая езда на велосипеде. Вспомните все виды интенсивной физической активности, которыми Вы занимались за последние 7 дней не менее 10 минут за один раз.

1. За последнюю неделю, сколько дней Вам приходилось заниматься интенсивной физической активностью не менее 10 минут за один раз?

(Если не занимался(ась), отметьте "0" и переходите к вопросу 4)

Дней в неделю	8 → 4
Не знаю	9 → 4
Отказался (ась) отвечать	

2. Сколько времени, в среднем, в день Вы занимались такой интенсивной физической активностью в один из этих дней?

Часов ____ минут ____ в день	→ 4
Не знаю	
Отказался (ась) отвечать	

3. Сколько времени в целом за последние 7 дней Вы затратили на занятия интенсивной физической активностью?

Часов ____ минут ____	
Не знаю	

Отказался (ась) отвечать	
--------------------------	--

Теперь подумайте о всех видах деятельности, связанных с умеренной физической активностью. *Умеренная* физическая активность *несколько* учащает дыхание по сравнению с обычным состоянием. К ней относится, например, перенос нетяжелых предметов, не быстрая езда на велосипеде, игра в парный теннис, мытье полов вручную.

4. Сколько дней Вам приходилось заниматься умеренной физической активностью за последние 7 дней не менее 10 минут за один раз. Не включайте ходьбу.

(Если не занимались, отметьте "0" и переходите к вопросу 7)

Дней в неделю	
Не знаю	8 → 7
Отказался (ась) отвечать	9 → 7

5. Сколько времени, в среднем, в день Вы занимались такой умеренной физической активностью в эти дни?

Часов ____ минут ____ в день	→ 7
Не знаю	
Отказался (ась) отвечать	

6. Сколько времени в целом за последние 7 дней Вы затратили на занятия умеренной физической активностью?

Часов ____ минут ____	
Не знаю	
Отказался (ась) отвечать	

7. Теперь вспомните, сколько времени за последние 7 дней Вы потратили на ходьбу, включая ходьбу из дома на работу и обратно, чтобы дойти куда-то, а также любые другие прогулки во время отдыха, занятий физкультурой и спортом.

В течение последних 7 дней сколько дней Вы ходили, по крайней мере, 10 минут подряд?

(Если ходил менее 10 минут за один раз, отметьте "0", и переходите к вопросу 10)

Дней в неделю	
Не знаю	8 → 10
Отказался (ась) отвечать	9 → 10

8. Сколько всего времени в среднем Вы ходили в течение *одного* такого дня?

Часов ____ минут ____ в день	→ 10
Не знаю	
Отказался (ась) отвечать	

9. Сколько времени в целом Вы потратили на ходьбу за последние 7 дней?

Часов ____ минут ____	
Не знаю	
Отказался (ась) отвечать	

10. Теперь вспомните, сколько времени за последние 7 дней Вы провели сидя в один из будних дней (бодрствуя). Включите время, проведенное за рабочим столом, сидя в гостях или транспорте, сидя или лежа за чтением или просмотром телепередач.

За последнюю неделю в один из будних дней, сколько времени, в среднем, Вы провели сидя?

Часов ____ минут ____ в день	Опрос окончен
Не знаю	
Отказался (ась) отвечать	

11. Сколько всего времени Вы провели сидя в последнюю среду?

Часов ____ минут ____ в среду	
Не знаю	
Отказался (ась) отвечать	