

На правах рукописи

Ложкина Наталья Геннадьевна

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

Воевода Михаил Иванович
Куимов Андрей Дмитриевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент
(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, доцент кафедры внутренних болезней № 1, г. Красноярск)

Шестерня Павел Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор
(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, директор, г. Кемерово)

Барбараш Ольга Леонидовна

доктор медицинских наук, профессор
(Сибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС, г. Томск)

Марков Валентин Алексеевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2015 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://ngmu.ru/dissertation/371>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности проблемы. Высокая распространенность и смертность от острого коронарного синдрома в мире и России обуславливают актуальность изучения данной проблемы (Шляхто Е. В., 2014; Ruda M. Y., 2013). 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 (Марков В. А., 2013). 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 (Carmona P., 2011). 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 (Martins A., 2013). Российские исследователи показали несоответствие результатов рискметрии по шкалам TIMI и GRACE и реальной клинической практики (Сайгитов Р. Т., 2006; Erlikh A. D., 2012). Данный факт может быть связан с тем, что шкалы TIMI и GRACE разработаны на основе европейской и американской популяции (Шестерня П. А., 2013). 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 (Барбараш О. Л., 2012).

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 (Raposeiras-Roubin S., 2012). 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

тропонином I, T и MB КК, что позволяет использовать его для рискометрии 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 высокочувствительный 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 заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» (Новосибирск, 2015); 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).

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; включает обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и три приложения. Список литературы содержит 92 отечественных и 266 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 11 рисунками.

Личный вклад автора. Весь материал комплексных исследований по основным разделам диссертационной работы, включая разработку дизайна исследования, собран, обработан и проанализирован лично автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 Новосибирского государственного медицинского

университета (протокол № 12 от 19.03.2009 г.). Всеми пациентами заполнялась форма «Информированное согласие» на участие в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

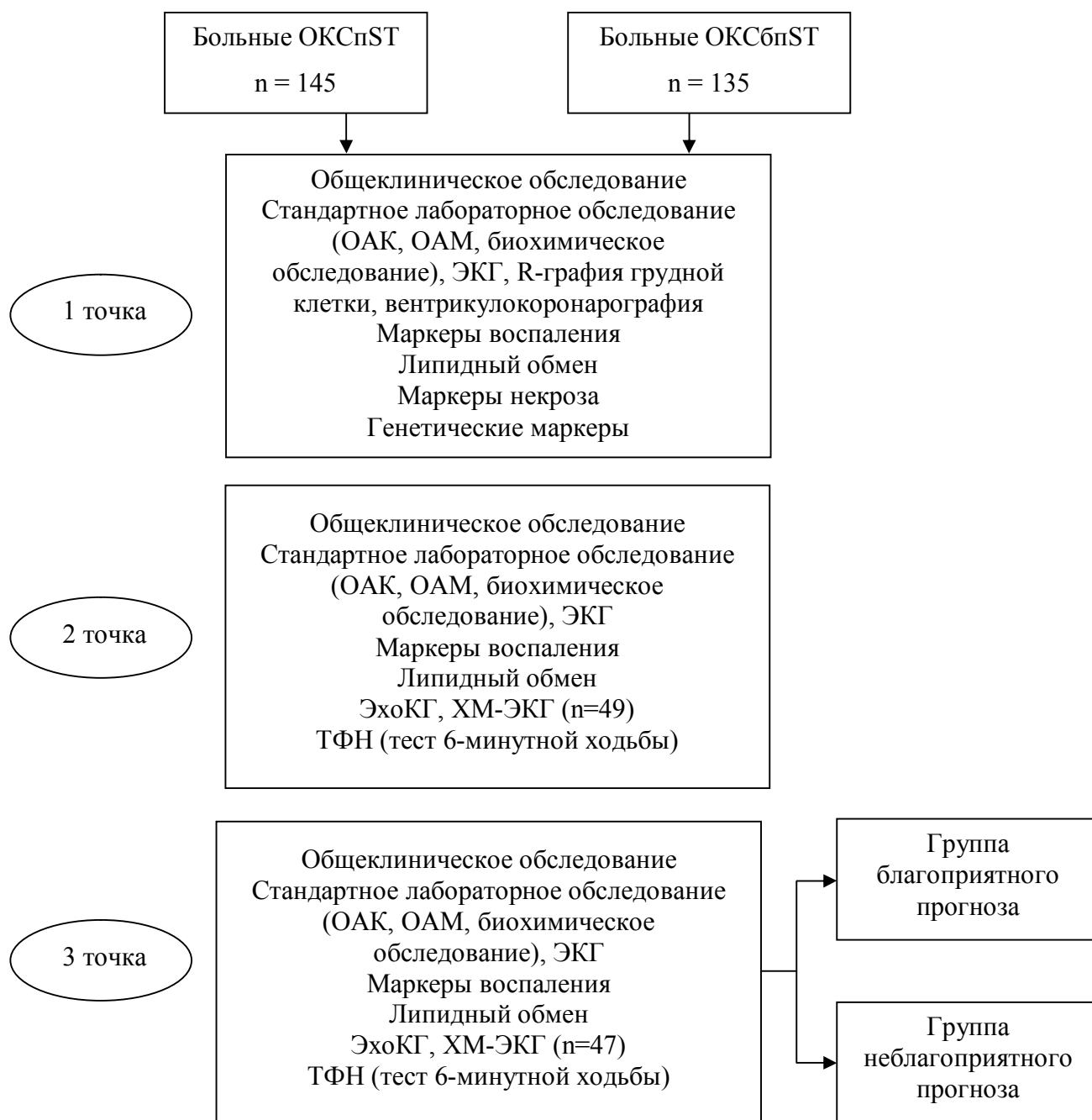


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В открытое проспективное нерандомизированное методом параллельных групп исследование были включены 330 больных острым коронарным синдромом, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 (г. Новосибирск) 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).

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 (Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В., 2011).

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); 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.

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проводили на 5–10-е сутки заболевания по специальным показаниям – нарушения ритма или проводимости (всего 49 человек).

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1–3-и сутки от развития симптомов ОКС на ангиографической установке «CAS-10» фирмы Toshiba (Япония) с фиксацией изображения на компьютере.

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

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 Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск (директор д-р мед. наук, профессор Воевода М. И.; заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор Рагино Ю. И.). Биомаркеры некроза миокарда (тропонин I и белок, связывающий жирные кислоты (кардиоБСЖК) определяли в сыворотке в день поступления, а КФК-MB – согласно принятым стандартам ведения больных ОКС в лаборатории городской клинической больницы № 1, г. Новосибирск (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).

Все молекулярно-генетические показатели определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск (директор д-р мед. наук, профессор Воевода М. И.; заведующий лабораторией д-р мед. наук, 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).

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).

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

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 мужчины и 41 женщина).

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 «твёрдые 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).

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.

Влияние клинических, демографических, функциональных, метаболических, воспалительных показателей и маркеров некроза миокарда на отдаленный прогноз оценивали по отношению шансов (доверительный

интервал 0.95).

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 рассмотрено в диссертации (пункте 5.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 часов 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-и 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 (таблица 1).

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 (согласно рекомендациям ESC, АНА, РКО). В связи с этим были сформированы подгруппы в соответствии с современными технологиями лечения (таблицы 2, 3 и 4): 1) подгруппа тромболитической терапии; 2) подгруппа ангиопластики; 3) подгруппа фармакоинвазивной стратегии; 4) подгруппа медикаментозного лечения без ЧКВ и ТЛТ.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика больных острым коронарным синдромом

Показатель	Больные ОКСпST (n = 145)		Больные ОКСбпST (n = 135)	
	n	%	n	%
Мужчины/женщины	106/39	73,5/26,5	94/41	69,9/30,1
Средний возраст, (M ± s)	57,5 ± 9,5	—	57,5 ± 9,1	—
Сроки поступления :	112/24/	77,6/16,8/	77/38/	57,3/28,2/
До 1 сут./1–3 сут./более 3 сут.	9	5,6	20	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		

Таблица 2 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСпST

Показатель	ТЛТ	Ангиопластика	ТЛТ + ЧКВ	Медикаментозное лечение без ЧКВ и ТЛТ
N, 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

Таблица 3 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСбпST

Показатель	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

Таблица 4 – Изменение диагнозов в ходе госпитального наблюдения

Показатель	Q-ИМ	nonQ-ИМ	НС
ОКСпST (n = 145)	134	7	4
ОКСбпST (n = 135)	11	44	80

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

При сравнительном анализе по конечным точкам госпитального периода наблюдаемых больных и пациентов, проходивших лечение в нашей клинике в дореперфузионную эру, было 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 ОКСбпST 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.

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 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, соответственно. 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.

Клинико-демографические и функциональные факторы постгоспитального прогноза. В исследовании 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 ОКСпСТ, а для ОКСбпСТ – ОШ 2,5 (1,3; 13,7) и 6,6 (2,3; 22,8) соответственно.

В исследовании доказано, 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 ОКСпСТ, а для ОКСбпСТ – ОШ 2,2 (95 % ДИ 1,1–5,3) соответственно. Сахарный диабет, вызывая микро- и макроангиопатии, отрицательно повлиял на исходы: ОШ 1,8, (95 % ДИ 1,5–5,58), то же самое при ОКСпСТ, а для ОКСбпСТ — ОШ 1,7 (1,6; 4,7). Другая проблема — ХБП выше 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.

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. 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 ОКСпСТ и ОКСбпСТ.

Многие клинико-функциональные показатели, зарегистрированные при поступлении в стационар, определяют долгосрочный прогноз больных с ОКС, так как они отражают степень острого повреждения миокарда, а также компенсаторные и саногенетические реакции организма. 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 ОКСбпСТ. В случаях ОКСбпСТ отмечено, что, если у молодых пациентов 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).

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).

Общая тенденция связи величины систолического АД, зарегистрированного при поступлении, 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).

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).

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.

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 мониторирования ЭКГ после выписки на амбулаторном этапе, увеличивало риск отдаленного летального исхода: ОШ 1,9 (1,2; 5,1).

Показана связь низкой ТФН с отдаленным неблагоприятным прогнозом как у больных с ОКСпST: ОШ 1,1, так и ОКСбпST ОШ 1,2. Другие анализируемые показатели не были достоверно связаны с неблагоприятными исходами.

Роль некоторых метаболических, воспалительных и маркеров некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в определении ближайшего и отдаленного прогноза. В работе проанализировано влияние липидного и углеводного обмена на отдаленный

прогноз у больных с ОКС (таблица 5). Выявлено, что дислипидемия как изолированный фактор не влияла на отдаленный прогноз после перенесенного ОКС. Показана корреляция уровней глюкозы натощак в день поступления $> 5,6$ мм/л с неблагоприятным прогнозом, причем как в случае ОКСбпST-ОШ 1,7, ДИ (1,1–5,6) так и ОКСпST-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.

В работе отмечена положительная корреляция значений креатинина свыше 110 мм/л при поступлении по сравнению с более низкими с неблагоприятным отдаленным прогнозом ОШ 1,9, ДИ (1,7–6,1) для больных ОКСпST и ОШ 2,01, ДИ (1,7–8,1) для ОКСбпST соответственно.

Таблица 5 – Взаимосвязь липидного и углеводного обмена и отдаленного прогноза у больных с ОКСпST

Показатель	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

Продолжение таблицы 5

Показатель	Группа благоприятного прогноза, n=90			Группа неблагоприятного прогноза, n=55		
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
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 [#]

Окончание таблицы 5

Показатель	Группа благоприятного прогноза, n=90			Группа неблагоприятного прогноза, n=55		
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 [#]
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 $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — 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 для 1 и 2, в колонке 2 — для 2 и 3, в колонке 3 — для 3 и 1); ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$; ^^^ $p < 0,001$ — статистическая значимость различий по полу.						

В исследовании оценена динамика биомаркеров воспаления: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, вЧСРП (таблица 6).

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.

Таблица 6 – Биомаркеры воспаления у лиц с острым коронарным синдромом

Био- маркеры	Пол	ОКСпST, n = 145			ОКСбпST, n = 135		
		1 сутки	10 сутки	1 год	1 сутки	10 сутки	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 ± σ; * 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 ОКСпST и 1 сутками ОКСбпST, 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.							

Уровень ИЛ-8 максимально повышался в 1-е сутки ОКСпST как у мужчин, так и у женщин. У мужчин с ОКСпST 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 ОКСпST в сравнении с таковой при ОКСбпST – 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 ОКСпST (в основном за счет большего размера ишемизированного/некротизированного участка, чем при ОКСбпST).

Наиболее значимая динамика наблюдалась по вчСРП: в 1-е сутки заболевания он был повышен как при ОКСпST, так и ОКСбпST у мужчин и женщин. У мужчин и женщин с ОКСпST 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.

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.

В настоящем исследовании определялись следующие маркеры некроза: КК, МВ КК, кардиоБСЖК, тропонин I качественным и количественным методами. Показана высокая диагностическая значимость всех маркеров, но особого внимания заслуживает 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, Т, МВ 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.

Генетические маркеры риска отдаленных осложнений острого коронарного синдрома. В работе 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(таблица 7).

Таблица 7 – 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 группа	2 группа	< 0,001	1 группа	2 группа	0,014	1 группа	2 группа	< 0,001
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 группа – однососудистое поражение; 2 группа – многососудистое поражение; р – уровень значимости.									

По rs1333049 наименьшее поражение наблюдается у гомозигот GG по

сравнению с носителями аллеля С ОШ = 5,4 (95 % ДИ 2,1–14,3) (таблица 8); для rs499818 – только в общей группе больший объем атеросклеротического поражения коронарных артерий наблюдался у пациентов с генотипом АА 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) (таблица 9).

Таблица 8 – Частоты генотипов rs1333049 в группах с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий

Гено- типы	Без разделения по полу n/%		р	Женщины n/%		р	Мужчины n/%		р
	1 группа	2 группа	< 0,001	1 группа	2 группа	0,058	1 группа	2 группа	0,002
GG	16/ 40,0	8/ 11,0		4/ 30,8	1/ 5,9		12/ 44,4	7/ 12,5	
CG	9/ 22,5	40/ 54,8		4/ 30,8	12/ 70,6		5/ 18,5	28/ 50,0	
CC	15/ 37,5	25/ 34,2		5/ 38,4	4/ 23,5		10/ 37,1	21/ 37,5	
Примечание. 1 группа – однососудистое поражение; 2 группа – многососудистое поражение; р – уровень значимости.									

Таблица 9 – 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 группа	2 группа		1 группа	2 группа		1 группа	2 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 группа – однососудистое поражение; 2 группа – многососудистое поражение; р – уровень значимости									

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 ($p = 0,05$). 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 ОН (по Killip) и ХСН (по ФВЛЖ) говорит об относительно независимом характере и патогенезе этих двух осложнений ОКС. Действительно, по данным литературы, ОН редко переходит в ХСН, если нет других дополнительных критериев риска (АГ, сахарный диабет, повторный ИМ, возраст).

Выявлены генетические маркеры rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с ОКС: 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 ($p = 0,008$).

Выявленные генетические маркеры необходимо использовать для персонифицированной оценки риска отдаленного неблагоприятного прогноза после перенесенного ОКС.

Математическая модель прогнозирования наступления неблагоприятного годового исхода острого коронарного синдрома. 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, проводимое при поступлении пациента в клинику; эффективную тромболитическую терапию; фармакоинвазивную стратегию лечения; медикаментозное лечение до госпитализации, во время госпитализации и после выписки; время от начала ангинозных болей до реваскуляризации; показатели электролитного баланса, мочевины, креатинина; 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; 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.

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.

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

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

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

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*) $X_5 = 0$).

Аналогичным образом в модель прогнозирования для ОКСбпСТ 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 тахиаритмий (желудочковые и предсердные), концентрация вЧСРП и СТ генотип по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50; а вероятность неблагоприятного исхода определяется выражением:

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

Предложенные способы прогноза характеризуются высокой чувствительностью: для ОКСпСТ по прогнозированию неблагоприятных

исходов чувствительность составила 76 %, благоприятных исходов — 76 %, для ОКСбпСТ чувствительность в отношении неблагоприятных исходов — 71 %, благоприятных исходов — 86 %. 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, учитывают годовалый период, активность субклинического воспаления, 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.

На рисунке 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 2 – Калькулятор прогноза, реализованный в табличном процессоре Excel

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 рискметрии 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 АА ($p = 0,05$).

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. 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) в годах; 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 X5 присваивают балл, равный 1, при других вариантах генотипов (СС или ТТ) — 0; затем по формуле:

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

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

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.

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, когда решается вопрос о технологии лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЕРТАЦИИ

1. Прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома: **монография** / Н. Г. Ложкина, А. Д. Куимов, М. И. Воевода, В. Н. Максимов, Ю. И. Рагино. – Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2015. – 132 с.
2. Оптимизация реабилитации женщин, перенесших инфаркт миокарда, в домашних условиях / А. Д. Куимов, **Н. Г. Ложкина**, К. А. Боброва, В. П. Стюхляев // **Проблемы женского здоровья**. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 29–35.
3. Вторичная профилактика и реабилитация женщин, перенесших инфаркт миокарда / А. Д. Куимов, **Н. Г. Ложкина**, К. А. Боброва, Т. А. Балабушевич, Т. В. Петрова, О. А. Филиппова, Н. В. Метелкина, Л. И. Хомякова // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2010. – № 4. – С. 92–96.
4. Эффективность обучения в школе для больных, перенесших инфаркт миокарда, на стационарном этапе / А. Д. Куимов, О. А. Филиппова, Т. В. Петрова, **Н. Г. Ложкина** // **Сибирский мед. журнал**. – 2011. – № 1. – С. 98–102.
5. Влияние на ближайший и отдаленный прогноз разных технологий лечения у пациентов с острым коронарным синдромом / **Н. Г. Ложкина**, Т. А. Мурзина, У. У. Негмаджонов, А. Д. Куимов, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2011. – № 6. – http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=549
6. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме / Ю. И. Рагино, А. Д. Куимов, Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, **Н. Г. Ложкина**, Т. А. Балабушевич, Н. В. Еременко, У. Н. Негмаджонов // **Кардиология**. – 2012. – № 2. – С. 18–22.
7. Реабилитация больных с осложненным течением острого периода инфаркта миокарда / А. Д. Куимов, О. А. Филиппова, **Н. Г. Ложкина**, Т. В. Петрова // **Сибирское медицинское обозрение**. — 2012. — Вып. 2 (74). — С. 55–58.
8. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты при остром коронарном синдроме / Е. В. Каштанова, М. И. Воевода, А. Д. Куимов, Я. В. Полонская, **Н. Г. Ложкина**, Ю. И. Рагино // **Российский кардиологический журнал**. — 2012. — № 1 (93). — С. 31–34.

9. Воспалительные маркеры и острый коронарный синдром / **Н. Г. Ложкина**, А. Д. Куимов, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // **Вестник Новосибирского государственного университета. Серия : Биология, клиническая медицина.** — 2013. — Т. 11, вып. 3. — С. 199–204.
10. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома / **Н. Г. Ложкина**, В. Н. Максимов, Ю. И. Рагино, А. Д. Куимов, М. И. Воевода // **Современные проблемы науки и образования.** — 2013. — № 4. — <http://www.science-education.ru/110-9952>.
11. Ассоциация генетических маркёров со сниженной сократительной функцией сердца у больных с острым коронарным синдромом [Электронный ресурс] / **Н. Г. Ложкина**, В. Н. Максимов, И. В. Куликов, П. С. Орлов, А. Д. Куимов, М. И. Воевода // **Медицина и образование в Сибири: научное издание.** — 2013. — № 3. — http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1024
12. Генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом / **Н. Г. Ложкина**, В. Н. Максимов, И. В. Куликов, П. С. Орлов, А. Д. Куимов, М. И. Воевода // **Бюллетень СО РАМН.** — 2013. — Т. 33, № 4. — С. 65–70.
13. Воспалительные реакции у больных инфарктом миокарда с зубцом Q в сочетании с метаболическим синдромом / Т. А. Малькова, **Н. Г. Ложкина**, Ю. И. Рагино, А. Д. Куимов, М. И. Воевода // **Сибирский научный медицинский журнал.** — 2014. — Т. 34, № 2. — С. 50–55.
14. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / **Н. Г. Ложкина**, В. Н. Максимов, П. С. Орлов, А. Д. Куимов, М. И. Воевода // **Российский кардиологический журнал.** — 2014. — № 10 (114). — С. 19–22.
15. **Ложкина Н. Г.** Эффективность и безопасность применения ривароксабана у больных с ФП и острым инфарктом миокарда в анамнезе / **Н. Г. Ложкина**, А. Д. Куимов // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** — 2014. — № 6. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1611
16. **Ложкина Н. Г.** Эффективность различных технологий лечения пациентов с острым коронарным синдромом [Электронный ресурс] / **Н. Г. Ложкина**, А. Д. Куимов // **Современные проблемы науки и образования.** — 2014. — № 6. <http://www.science-education.ru/110-9952>.

17. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / **Н. Г. Ложкина**, В. Н. Максимов, А. Д. Куимов, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // **Российский кардиологический журнал.** — 2015. — № 9. — 9 с.

18. Пат. на полезн. модель 57586 РФ, МПК А61В 19/00. Устройство для определения толерантности к физической нагрузке у женщин с острым инфарктом миокарда / **Ложкина Н. Г.**, Куимов А. Д., Стюхляев В. П.; ГОУ ВПО НГМА Росздрава – 2006107278/22; заявл. 09.03.2006; опубл. 27.10.2006. – Бюл. 30.

19. Пат. 2014149465 С 1 Российская Федерация, МПК А 61 В 19/00. Способ многофакторного прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST / **Ложкина Н. Г.**, Куимов А. Д., Воевода М. И., Рагино Ю. И., Максимов В. Н., Воскобойников Ю. Е.; Новосибирский государственный медицинский университет. – № 2014149465/15; заявл. 08.12.2014. – 9 с.

20. Острый инфаркт миокарда у женщин: прогноз, реабилитация и вторичная профилактика / А.Д. Куимов, **Н.Г. Ложкина**, В.П. Стюхляев, Н.П. Казина, Н.А. Кинаш, К.А. Боброва // 12-й Российско-Японский медицинский симпозиум, 20-21 сентября 2005 : тезисы. – Красноярск, 2005. — С. 211.

21. Отдаленные результаты реабилитации женщин после инфаркта миокарда – надежды и реальность / А. Д. Куимов, К. А. Боброва, Н. Г. Ложкина, **В. П. Стюхляев**, Н. П. Казина // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии : материалы 7-й Рос. науч. конф. с междунар. участием. – Москва, 2007. – С. 135.

22. Гендерные различия эффективности чрескожного коронарного вмешательства у больных с острым коронарным синдромом / А. Д. Куимов, **Н. Г. Ложкина**, Т. В. Ермаченко, Н. П. Казина // Проблемы женского здоровья и пути их решения : материалы 3-й Всероссийской конференции // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 67–68.

23. Изучение содержания сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом / Е. В. Каштанова, М. И. Воевода, А. Д. Куимов, Л. В. Полонская, **Н. Г. Ложкина** // Фундаментальные аспекты компенсат.-приспособ. процессов : мат-лы 5-й

Всерос. науч.-практ. конференции. – Новосибирск, 2011. – С. 86–87.

24. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, и биомаркеры воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом / Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, М. И. Воевода, А. Д. Куимов, **Н. Г. Ложкина** // Алмазовские чтения 2011 : тезисы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием, 19-21 мая 2011 года, Санкт-Петербург // Бюллетень ФЦСКЭ им. Алмазова. – 2011. – С. 18–19.

25. Биомаркеры острого коронарного синдрома у женщин Сибирского региона / Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, Ю. И. Рагино, М. В. Иванова, А. Д. Куимов, **Н. Г. Ложкина**, Е. В. Садовский // Алмазовские чтения 2011 : тезисы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием, 19-21 мая 2011 года, Санкт-Петербург // Бюллетень ФЦСКЭ им. Алмазова. – 2011. – С. 191.

26. Острый коронарный синдром и воспалительные биомаркеры у мужчин сибирского региона / Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, Ю. И. Рагино, М. В. Иванова, А. Д. Куимов, **Н. Г. Ложкина**, Е. В. Садовский // Алмазовские чтения 2011» : тезисы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием, 19-21 мая 2011 года, Санкт-Петербург // Бюллетень ФЦСКЭ им. Алмазова. – 2011. – С. 191.

27. The Role of Research and Educational Center in the Teaching Process at the Medical University / **N. Lozhkina**, A. Kuimov, I. Marinkin, M. Voevoda // Shot Communication on the leading international medical education conference, 27–31 August, 2011. — Vienna, Austria. – P.174.

28. **Lozhkina N.** Inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome and influence of various treatment methods on the short and long-term prognosis / **N. Lozhkina** // Shot Communication on the 9 International Congress on Coronary Artery Disease «From Prevention to Intervention», 23–26 October, 2011. — Venice, Italy. – Poster N 52/

29. **Lozhkina N.** Students' scientific investigation is an important part of education in a medical university / **N. Lozhkina**, A. Kuimov // Shot Communication on the 40th AMEE Conference, Prague Congress Centre, Czech Republic, 24–28 August 2013. — Pragua, 2013. – P. 667

30. Multivessel coronary disease in patients with acute coronary syndrome and genetics-is there a connection? / **N. Lozhkina**, A. Kuimov, I. Marinkin, M. Voevoda // Shot Communication on the European Atherosclerosis Society Congress Madrid,

Spain May 31st-June 3rd. 2014. – P. 702.

31. Особенности реабилитации и вторичной профилактики ишемической болезни сердца у женщин в постинфарктном периоде / А. Д. Куимов, **Н. Г. Ложкина**, В. П. Стюхляев, К. А. Боброва // 2-й съезд кардиологов Сибирского федерального округа // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 1, Приложение. – С. 70.

32. Эффективность инвазивных методов лечения острого коронарного синдрома в отсроченном периоде / **Н. Г. Ложкина**, В. Б. Барбарич, В. П. Стюхляев, Т. А. Балабушевич // Актуальные проблемы профилактики диагностики и лечения болезней внутренних органов : сб. материалов городской науч.-практич. конф. – Новосибирск, 2009. – С.75–76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертония
АКШ	— аортокоронарное шунтирование
КГ	— коронарография
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
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
СН	— сердечная недостаточность
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ТФН	— толерантность к физической нагрузке
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
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография

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. Максимова 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.

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.