

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ БЛОК-СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В НЕ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА. ЧАСТЬ II

Алиева М. Г.<sup>1</sup>, Саидов М. З.<sup>2</sup>, Абдуллаев А. А.<sup>2</sup>, Хасаев А. Ш.<sup>2</sup>, Адуева С. М.<sup>1</sup>

**Цель.** Разработка блок-схемы краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода острого коронарного синдрома (ОКС) в не Q-инфаркт миокарда на госпитальном этапе.

**Материал и методы.** В исследование были включены 68 пациентов с диагнозом ОКС. В качестве прогностических факторов выступали наиболее информативные интервалы концентраций показателей субклинического неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений в иммунной системе и сыровоточные кардиомаркеры. Для тестирования вышеобозначенных показателей использовался метод твёрдофазного иммуноферментного анализа. Рассчитывали величину относительного риска (ОР) с доверительными интервалами (ДИ), величину абсолютного риска (АР), диагностическую эффективность (ДЭ) использованных методов в отношении клинического исхода ОКС в не Q-ИМ в связи с изучаемым фактором риска (интервалы концентраций показателей). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 6,0), а также "Biostat 4.03".

**Результаты.** На основании комплексного анализа полученных результатов была сформирована итоговая блок-схема краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в не Q-ИМ. В неё вошли наиболее информативные интервалы концентраций изученных показателей. Персонифицированный краткосрочный прогноз клинического исхода ОКС в не Q-ИМ на госпитальном этапе связан с интервалами концентраций: ТП-I от 2,2 до 2,5 нг/мл; СРБ — от 15 до 20 мг/л; ИЛ-1β — от 0 до 1 пг/мл; TNF-α — от 0,6 до 1 пг/мл; NO — от 12 до 20 мкмоль/л; MMP-9 — от 400 до 600 нг/мл; TIMP-1 — от 120 до 150 нг/мл; ГЦ — от 15 до 17 мкмоль/л; НР — от 17 до 26 нмоль/л; АТ к КЛ — от 7 до 10 ЕД/мл и в 68% случаев встречаются АТ к миокардиальным клеткам. Пациенты, имеющие указанные показатели при поступлении в стационар, являются группой высокого риска в отношении клинического исхода ОКС в не Q-ИМ. **Заключение.** В случаях, когда при поступлении в стационар значения показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, сыровоточных кардиомаркеров и иммуномаркеров попадают в интервалы концентраций, указанных в блок-схеме, эти пациенты относятся к группе высокого риска клинического исхода ОКС в не Q-ИМ. Это позволяет уже на раннем этапе госпитализации провести лечебные мероприятия в соответствии со стандартами ведения больных с окклюзирующими поражениями коронарных сосудов, обуславливающих крупноочаговый не Q-ИМ.

**Российский кардиологический журнал 2015, 6 (122): 53–60**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-53-60>

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, не Q-инфаркт миокарда, воспаление, эндотелиальная дисфункция, кардиомаркеры, иммуномаркеры, клинический исход.

<sup>1</sup>Республиканская больница №2, Центр специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП), Махачкала; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Россия.

Алиева М. Г. — к.м.н., зав. инфарктным отделением, Саидов М. З.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, Абдуллаев А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и семейной медицины, Хасаев А. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Адуева С. М. — врач-лаборант.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 marat2002@pochta.ru

ОКС — острый коронарный синдром, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ОР — относительный риск, АР — абсолютный риск, ДИ — доверительный интервал, ДЭ — диагностическая эффективность, Se — диагностическая чувствительность, Sp — диагностическая специфичность, PVP — прогностичность положительного результата, PVN — прогностичность отрицательного результата, r — коэффициент корреляции, ТП-I — тропонин I, СРБ — С-реактивный белок, BNP-32 — мозговой натрий-уретический пептид, ИЛ-1β — интерлейкин 1β, TNF-α — тумор-некротический фактор-α, NO — оксид азота, ЭТ — эндотелин, ГЦ — гомоцистеин, MMP — 9 — матриксная металлопротеиназа — 9, TIMP-1 — ингибитор матриксной металлопротеиназы — 1, НР — неоптерин, АТ к КЛ — антитела к кардиолипину, АТ к МК — антитела к миокардиоцитам.

Рукопись получена 22.12.2014  
 Рецензия получена 24.12.2014  
 Принята к публикации 31.12.2014

## PROGNOSTIC BLOCK-SCHEME OF CLINICAL OUTCOME OF ACUTE CORONARY SYNDROME INTO NON-Q-INFARCTION. PART II

Alieva M. G.<sup>1</sup>, Saidov M. Z.<sup>2</sup>, Abdullaev A. A.<sup>2</sup>, Khaseev A. Sh.<sup>2</sup>, Adueva S. M.<sup>1</sup>

**Aim.** An invention of block-scheme of short-term personified prognosis of clinical outcome of acute coronary syndrome (ACS) into non-Q-myocardial infarction at hospital stage.

**Material and methods.** Totally 68 patients included, with CHD diagnosis. As prognostic factors were taken the most informative intervals of concentrations of the parameters of subclinical nonspecific inflammation, endothelial dysfunction, cardiospecific changes in immune system and serum cardiomarkers. To test the parameters listed we used the method of hard-phase immune-enzyme analysis. The value of relative risk (RR) with confidence intervals (CI), value of absolute risk (AR), diagnostic efficacy (DE) of the applied methods were calculated in accordance to the clinical outcome of ACS into non-Q-MI together with the risk factor studied (concentration intervals). Statistical data processing was done with Statistica (v. 6.0) and "Biostat 4.03".

**Results.** Based on the complex analysis of the obtained results we invented a block-scheme for short-term personified prognosis of clinical outcome of ACS into non-Q-MI. It included the most significant intervals of concentrations of the parameters studied. Personified short-term prognosis of ACS into non-Q-MI during in-hospital stage is related to the concentration intervals: TP-I from 2.2 to 2.5 ng/ml; C-RP — from 15 to 20 mg/L; IL-1β — from 0 to 1 pg/ml; TNF-α — from 0.6 to 1 pg/ml; NO — from 12 to 20 mcM/L; MMP-9 — from 400 to 600 ng/ml; TIMP-1 — from 120 to 150 ng/ml; HC — from 15 to 17 mcM/L; NP — from

17 to 26 nM/L; AB to CL — from 7 to 10 U/ml and in 68% cases there are AB against cardiomyocytes. Patients having the parameters listed, at the moment of admittance, are in the high risk group for clinical outcome of ACS into non-Q-MI.

**Conclusion.** In the cases when during admittance the parameters of inflammation, endothelial dysfunction, serum cardiomarkers and immune markers get in the concentration intervals included into the block-scheme, these patients do not relate to a high risk group of clinical outcome of ACS to non-Q-MI. This makes even at the early stage of hospitalization to perform treatment procedures in accordance to the standards of management of occluded coronary vessels that lead to large-area non-Q-MI.

**Russ J Cardiol 2015, 6 (122): 53–60**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-53-60>

**Key words:** acute coronary syndrome, non-Q-infarction, inflammation, endothelial dysfunction, cardiomarkers, immune markers, clinical outcome.

<sup>1</sup>Republic Hospital №2, Center for Specialized Urgent Medical Care (CSUMC), Makhachkala; <sup>2</sup>SBEI HEP Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia.

Не Q-ИМ является клиническим исходом ОКС в случаях окклюзирующих поражений коронарных сосудов, сопровождающихся снижением сегмента ST и закономерно трансформирующихся в мелкоочаговые некрозы соответствующего бассейна васкуляризации миокарда. В зависимости от степени окклюзии коронарных сосудов и степени компенсации кровообращения подобная ситуация может быть представлена в виде различных форм нестабильной стенокардии (прогрессирующая стенокардия, впервые возникшая стенокардия), либо ИМ без подъёма сегмента ST. Поскольку в последнем случае не формируется патологический зубец Q, диагноз формулируется как не Q-ИМ.

Очевидна патогенетическая автономность различных клинических исходов некротизирующих поражений миокарда. В этом отношении принципиально важным является известный постулат ургентной кардиологии: при ОКС с подъёмом сегмента ST необходимо срочное восстановление коронарного кровотока — ферментативным тромболизом (ТЛТ) или транслюминальной коронарной ангиопластикой; при ОКС без подъёма сегмента ST тромболитическая терапия не показана [1-3]. Таким образом, актуальность краткосрочного персонифицированного прогноза подобных исходов ОКС является базисом для раннего начала патогенетически обоснованного лечения больных с ОКС на этапе поступления в стационар.

В соответствии с современными данными основные патогенетические механизмы трансформации ОКС в не Q-ИМ сводятся к активации механизмов субклинического неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, индукции выработки сывороточных кардиомаркёров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета. СРБ, провоспалительные цитокины — ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и другие биомаркеры воспаления являются непосредственными участниками дестабилизации атеросклеротической бляшки и обострения ИБС [4, 5]. Значительна роль и эндотелиальной дисфункции. Показано важное патогенетическое значение физиологического соотношения вазопрессоров (эндотелин, ангиотензин II) и вазодилаторов (NO) в генезе ОКС, деструктивной активности металлопротеиназ (ММП-1, 2, 8, 9, 10) и их ингибиторов (TIMP-1, 2, 4) [6, 7]. Несомненно патогенетическое значение гипергомоцистеинемии [8]. На уровень “золотого стандарта” возведено определение в крови кардиоспецифических тропонинов T и I [9]. Не теряет своего значения и тестирование сывороточных уровней КФК, АСТ и РААР-А [10]. Крайне важным и прогностически информативным показателем функционального состояния сердечной мышцы является группа кардиальных пептидных гормонов, названных натрий-уретические пептиды — предсердный Na-уретический

пептид (ANP) и мозговой Na-уретический пептид (BNP) [11, 12]. Многообразие патогенетических механизмов исходов в некротизирующие поражения миокарда ОКС подчёркивает и участие таких факторов иммунной системы, как хемокины (ИЛ-8, RANTES, RBP, MCP-1), неоптерин, ростовые факторы (ТФР- $\beta$ ), адгезионные молекулы (L-, P- и E-селектины, интергины) [13, 14]. В целом, направление современных исследований по проблеме ОКС во многом связывается с изучением патофизиологического, диагностического и прогностического значения биомаркёров коронарной патологии [14].

В предыдущей работе [15] была представлена блок-схема персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе. На основании упомянутой выше патогенетической разницы исходов ОКС в Q-ИМ и в не Q-ИМ, целью настоящей работы явилась разработка прогностической блок-схемы клинического исхода ОКС в не Q-ИМ с учётом прогностических факторов, свойственных подобному развитию патологического процесса.

### Материал и методы

В работу были включены 68 пациентов, поступивших в инфарктное отделение Республиканской больницы №2 Центра специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП) г. Махачкалы за период с 2011 по 2013гг. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000г. У всех пациентов, включённых в исследование, было получено письменное информированное согласие. Протоколы обследования больных были одобрены этическим комитетом Дагестанской государственной медицинской академии.

Критериями включения в исследование был диагноз “ОКС” у больных при поступлении в инфарктное отделение ЦСЭМП г. Махачкалы, а также верифицированный клинический исход ОКС в не Q-ИМ.

Критерии исключения из исследования включали клинические исходы ОКС в другие формы кардиальной патологии, пациенты с сопутствующей патологией других органов и систем, патогенетически не связанной с ОКС, которая может повлиять на результаты исследования, а также участие пациентов в любом другом исследовании.

В настоящей работе прослеживается распространённость предполагаемого фактора риска (интервалы концентраций показателей) клинического исхода ОКС в основной и контрольной группах. Соответственно, пациенты с верифицированным клиническим исходом ОКС в не Q-ИМ составили основную группу, а пациенты при поступлении в инфарктное отделение с диагнозом “ОКС” составили группу

сравнения). При сравнительном анализе в работе также использовалась контрольная группа здоровых доноров ( $n=19$ ).

В качестве прогностических факторов выступали наиболее информативные интервалы концентраций показателей субклинического неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений в иммунной системе и сывороточные кардиомакёры. Рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с доверительными интервалами (ДИ) исхода ОКС в не Q-ИМ в связи с изучаемым фактором риска (интервалы концентраций показателей). Кроме этого в работе использовался принцип “до-после”. Наиболее часто встречающийся интервал концентраций в сыворотке крови исследуемых показателей выводился с использованием сводных таблиц (Microsoft Excel 2007).

Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, ЭКГ- и ЭхоКГ-исследования проводили в соответствии с принятыми стандартами (см. предшествующую работу).

Из показателей неспецифического субклинического воспаления определяли уровень СРБ, ИЛ-1 $\beta$  и ТНФ- $\alpha$  в сыворотке крови хемилюминесцентным методом и методом твёрдофазного ИФА (ООО “Ольвекс Диагностикум”, “Вектор-Бест”, “Bioscience”).

Эндотелиальную дисфункцию тестировали по сывороточному уровню NO и ЭТ (наборы “Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite” и “Endothelin (1-21)”).

Уровни ГЦ в сыворотке крови определяли с использованием наборов ИФА “Homocysteine EIA”; MMP-9 — наборов ИФА “Quantikine ELISA, Human MMP-9”; TIMP-1 — наборов ИФА “Human TIMP-1 Platinum ELISA”.

Из кардиоспецифических показателей системы иммунитета определяли сывороточные уровни НП (ИФА наборы “Neopterin ELISA”), аутоантител к КЛ (ИФА наборы “Anti-Cardiolipin IgG/IgM Orgentec”) и антитела к миокардиальным клеткам — методом непрямой иммунофлуоресценции (“Anti-Heart Antibody IFA”).

Количественный анализ на тропонин I производили хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST, USA. Уровень мозгового натрий-уретического пептида (BNP-32) определяли путем использования наборов ИФА “Peptide Enzyme Immunoassay (EIA), BNP-32”, USA.

**Статистическая обработка полученных результатов.** Обработку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica (версия 6,0), а также “Biostat 4.03”. База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007.

Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 25 и 75-процентилями. Для определения достоверности разли-

чий между двумя сравниваемыми выборками использовали Т-критерий Манна-Уитни. При множественных сравнениях использовали критерии Крускала-Уоллеса и Данна. Корреляционную взаимосвязь между изученными параметрами определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

Операционные характеристики использованных методов представлены показателями диагностической чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностичности положительного результата (PVP), прогностичности отрицательного результата (PVN) и диагностической эффективности (ДЭ).

Различия считали статистически достоверными при уровне значимости  $p<0,05$ .

### Результаты

Диагноз не Q-ИМ был поставлен 26 больным на основании наличия болевого синдрома в грудной клетке, возникшего в покое, не купирующегося нитратами и продолжительностью более 20 минут. Время от начала болевого приступа до поступления в стационар варьировало от 2 до 12 часов. На ЭКГ определялось отсутствие патологического зубца Q и инверсия зубца Т у всех обследованных больных на фоне клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о некрозе кардиомиоцитов. Затем следовали депрессия сегмента ST в 84% случаев и ЭКГ-признаки блокады ЛНПГ в 75% случаев. На догоспитальном и госпитальном этапах все больные получали медикаментозную терапию в соответствии с принятыми стандартами. Все обследованные больные были тропонин I — позитивными. У 38% больных определялась стенокардия в анамнезе, у 24% больных — инфаркт миокарда и у 8% — инфаркт мозга. Сопутствующая артериальная гипертензия отмечалась у 58% больных и все они получали антигипертензивную терапию. Средний возраст пациентов составил  $62\pm 8$  лет с превалированием женщин. У большинства больных присутствовали факторы риска ИБС — хронические стрессы, курение, избыточная масса тела, сидячий образ жизни. Показатели липидного обмена не претерпевали существенных изменений, индекс атерогенности составил в среднем  $2,7\pm 0,5$ . У большинства больных (68%) диагностирован I класс сердечной недостаточности по Killip.

Показатели субклинического неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомакёров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета в общей группе больных ОКС при поступлении и в группе больных с верифицированным клиническим исходом ОКС в не Q-ИМ представлены в таблице 1.

По блоку кардиомакёров обращает на себя внимание достоверное повышение сывороточного уровня тропонина I в исследованной группе больных

Таблица 1

**Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркеры у больных ОКС при поступлении в стационар и у больных с исходом ОКС в не Q-ИМ**

Кардиомаркеры	Больные ОКС при поступлении в стационар, Ме (25;75 процентиля), n=68	Больные с исходом ОКС в не Q-ИМ, Ме (25;75 процентиля), n=26
Тропонин I, нг/мл	1,9 (1,2;1,8)*	2,4 (2,2;2,45)
АСТ, мкмоль/л	0,34 (0,27;0,4)	0,35 (0,27;0,4)
КФК, мкмоль/л	пол. в 25% случаев	пол. в 100% случаев
BNP-32, пг/мл	80 (30;150)	90 (40;177)
Маркеры воспаления		
СРБ, мг/л	15 (15;25)	15 (15;20)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,12 (0,95;3,34)**	0,86 (0,2;1,2)
ТНФ- $\alpha$ , пг/мл	1 (1;1,4)	0,8 (0,8;0,9)
Маркеры эндотелиальной дисфункции		
NO, мкмоль/л	12,08 (7,08;16)*	17 (13;30)
ЭТ, фмоль/мл	2,21 (1,4;3,4)	1,3 (4,8;7,9)
ГЦ, мкмоль/л	16 (14,2;19)	16,5 (15,4;17,3)
ММР-9, нг/мл	450 (290;690)	420 (465;445)
TIMP-1, нг/мл	106,2 (96,2;116,5)	115,7 (110,6;123,8)
Иммуномаркеры		
НП, нмоль/л	25,4 (19,3;33,5)	20 (20;26)
Ат к кардиолипину, ЕД/мл	5,8 (4,5;7,1)	7,4 (5,6;7,7)
Ат к миокардиальным клеткам	в 59% случаев	в 68% случаев

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с группой больных с исходом в не Q-ИМ (Т-критерий Манна-Уитни), \*\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с группой больных с исходом ОКС в не Q-ИМ (Т-критерий Манна-Уитни).

по сравнению с общей группой больных ОКС при поступлении в стационар ( $p < 0,05$ ). Тест на КФК был положительным у всех больных исследуемой группы. Уровень BNP-32 имел лишь тенденцию к увеличению в исследуемой группе больных.

Из маркеров воспаления обращает на себя внимание достоверное снижение сыровоточного уровня ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ) в исследуемой группе больных по сравнению с общей группой больных, поступивших в стационар с диагнозом “ОКС”. Тенденция к снижению определяется и в отношении ТНФ- $\alpha$ .

Достаточно неожиданные результаты были получены по блоку маркеров эндотелиальной дисфункции. Во-первых, определялось статистически достоверное увеличение уровня сыровоточного вазодилатора — NO ( $p < 0,05$ ) в опытной группе больных по сравнению с общей группой больных ОКС и, во-вторых, диаметрально противоположная тенденция прослеживалась в отношении сыровоточного уровня вазоконстриктора — ЭТ. Остальные исследованные маркеры эндотелиальной дисфункции не претерпевали существенных изменений. В отношении кардиоспецифических изменений в иммунной системе достоверных различий зарегистрировано не было, отмечалась лишь тенденция к снижению уровня НП и увеличению уровня Ат к КЛ.

Результаты сравнительного анализа исследованных показателей в группе больных с клиническим исходом ОКС в не Q-ИМ при поступлении в стационар

нар (“до”) и после выписки (“после”) представлены в таблице 2.

В табл. 2 представлены результаты мониторингирования больных ОКС с клиническим исходом в не Q-ИМ на госпитальном этапе. Со стороны кардиомаркёров динамика тропонина I, АСТ и КФК не отличалась существенными изменениями. Однако, оценка динамики BNP-32 в группе больных с исходом ОКС в не Q-ИМ по принципу “до-после” показала достоверное увеличение этого показателя у больных на этапе выписки из стационара. Очевидно, что механизмы сердечной недостаточности в процессе лечения больных с не Q-ИМ сохраняли свою активность и даже имели тенденцию к нарастанию. Данное положение должно учитываться при составлении рекомендаций по ведению больных после выписки, имея в виду медикаментозный контроль сердечной недостаточности. Не менее интересны закономерности и в отношении провоспалительных цитокинов. Не определяются достоверные изменения по ИЛ-1 $\beta$  в динамике, в то время как по отношению к ТНФ- $\alpha$  анализ “до-после” показал достоверное снижение сыровоточного уровня ТНФ- $\alpha$  у больных ОКС с исходом в не Q-ИМ по сравнению с контрольной группой здоровых доноров как на этапе поступления в стационар, так и на этапе выписки из стационара.

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении маркеров эндотелиальной дисфункции. Анализ “до-после” позволил определить достоверное

Таблица 2

**Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции,  
системы иммунитета и кардиомаркеры у больных с не Q-ИМ ("до-после")**

Кардиомаркеры	При поступлении в стационар ("до") Ме (25;75процентиля) n=21	Исход ОКС в не Q-ИМ ("после") Ме (25;75 процентиля) n=21	Контрольная группа Ме (25;75процентиля), n=19
Тропонин I, нг/мл	2,8 (2,4;2,6)	2,4 (2,2;2,45)	отр
АСТ, мкмоль/л	0,34 (0,27;0,4)	0,35 (0,27;0,4)	0,24 (0,1;0,3)
КФК, мкмоль/л	пол. в 100% случаев	пол. в 100% случаев	отр
BNP-32, пг/мл	40 (40;350)	90 (40;177)*	30 (30;50)
<b>Маркеры воспаления</b>			
СРБ, мг/л	15 (15;20)	15 (15;20)	отр
ИЛ-1β, пг/мл	0,76 (0,1;2,6)	0,86 (0,2;1,2)	1,1 (0,95;3,3)
ТНФ-α, пг/мл	1 (0,9;1,2)*	0,8 (0,8;0,9)*	2,2 (1,8;2,6)
<b>Маркеры эндотелиальной дисфункции</b>			
NO, мкмоль/л	15 (12;31,4)	17 (13;30)	19,7 (10,9;29)
ЭТ, фмоль/мл	1,8 (1,3;2,4)	1,3 (4,8;7,9)	2,08 (1,6;2,6)
ГЦ, мкмоль/л	18,5 (16,9;20,3)**	16,5 (15,4;17,3)**	1,56 (1,4;1,73)
ММР-9, нг/мл	540 (370;870)	420 (465;445)	370 (320;420)
ТИМР-1, нг/мл	108 (106;114)**	115,7 (111;124)**	60 (60;79,5)
<b>Иммуномаркеры</b>			
НП, нмоль/л	28,5 (23;32,7)*	20 (20;26)	17 (16;20)
Ат к кардиолипину, ЕД/мл	4,8 (4,5;6,3)	7,4 (5,6;7,7)	5 (5;5)
Ат к миокардиальным клеткам	в 70% случаев	в 68% случаев	отр

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с контрольной группой (критерии Крускала-Уоллиса и Данна), \*\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с контрольной группой (критерии Крускала-Уоллиса и Данна), \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с больными с исходом ОКС в не Q-ИМ (критерии Крускала-Уоллиса и Данна).

Таблица 3

**Относительный риск исхода ОКС в не Q-ИМ по показателям воспаления,  
эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёров**

Интервалы концентраций	ОР	95% ДИ	p
ТП-I, от 2,2 до 2,5 нг/мл	7,6	от 2,9 до 17,2	$p < 0,05$
BNP-32, от 30 до 130 пг/мл	0,66	от 0,22 до 1,69	$p > 0,05$
СРБ, от 15 до 20 мг/л	3	от 1,1 до 8,5	$p < 0,05$
ИЛ-1β, от 0 до 1 пг/мл	4,7	от 1,8 до 11,7	$p < 0,05$
ТНФ-α, от 0,6 до 1 пг/мл	5,5	от 2,1 до 14,2	$p < 0,05$
NO, от 12 до 20 мкмоль/л	5,6	от 2,1 до 15,1	$p < 0,05$
ЭТ, от 0,6 до 2,6 фмоль/мл	1,01	от 0,4 до 2,5	$p > 0,05$
ГЦ, от 15 до 17 мкмоль/л	8,2	от 2,4 до 17,6	$p < 0,05$
ММР-9, от 400 до 600 нг/мл	5,3	от 1,4 до 12,6	$p < 0,05$
ТИМР-1, от 120 до 150 нг/мл	7,6	от 3,8 до 15,1	$p < 0,05$
НП, от 17 до 26 нмоль/л	7,8	от 3,2 до 19,3	$p < 0,05$
АТ к КЛ, от 7 до 10 ЕД/мл	5,2	от 2,1 до 13,5	$p < 0,05$

**Примечание:** в таблице представлены диагностически и прогностически наиболее информативные интервалы концентраций показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркеров.

**Сокращения:** ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

увеличение ГЦ и ТИМР-1 на этапе поступления в стационар и на этапе выписки. То же самое касается и НП по блоку кардиоспецифических иммуномаркеров.

Операционные характеристики и прогностичность наиболее информативных интервалов концен-

траций изученных показателей имели неплохие значения. В частности, прогностичность положительного результата выше 50% имели интервалы концентраций ТП-I — от 2,2 до 2,5 нг/мл, ИЛ-1β — от 0 до 1 пг/мл, ММР-9 — от 400 до 600 нг/мл, ТИМР-1 — от 120 до 150 нг/мл.



Таблица 4

## Блок-схема персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в не Q-ИМ

	Кардиомаркеры	Маркеры воспаления	Маркеры эндотелиальной дисфункции	Иммуномаркеры
ТП-I	от 2,2 до 2,5 нг/мл			
СРБ		от 15 до 20 мг/л		
ИЛ-1 $\beta$		от 0 до 1 пг/мл		
ТНФ- $\alpha$		от 0,6 до 1 пг/мл		
NO			от 12 до 20 мкмоль/л	
ММР-9			от 400 до 600 нг/мл	
ТИМР-1			от 120 до 150 нг/мл	
ГЦ			от 15 до 17 мкмоль/л	
НП				от 17 до 26 нмоль/л
АТ к КЛ				от 7 до 10 ЕД/мл
АТк МК				+68% случаев

Таким образом, мониторингирование пациентов ОКС с клиническим исходом в не Q-ИМ позволило определить характеристики, специфичные для исхода ОКС в не Q-ИМ, которые отличались от признаков, свойственных исходу ОКС в Q-ИМ. Эти данные послужили основанием для составления итоговой прогностической блок-схемы исхода ОКС в не Q-ИМ.

На основании учёта прогностически наиболее информативных интервалов концентраций показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомаркеров и иммуномаркеров были рассчитаны значения ОР, представленные в таблице 3.

Видно, что все значения ОР были статистически достоверными и обладали достаточной мощностью, за исключением показателей ОР по BNP-32 и ЭТ. Показатели абсолютного риска и диагностической эффективности также были достаточно убедительными. Это позволило включить указанные интервалы концентраций в итоговую прогностическую блок-схему клинического исхода ОКС в не Q-ИМ.

При клиническом исходе ОКС в не Q-ИМ определялись многообразные достоверные корреляционные связи изученных показателей, отражающих многокомпонентность развития данного патологического процесса. В частности, сильной корреляционной связью обладали пары: BNP-32 — ЭТ ( $r=0,79$ ,  $p=0,003$ ), BNP-32 — НП ( $r=0,902$ ,  $p=0,000$ ), СРБ — ТНФ- $\alpha$  ( $r=0,717$ ,  $p=0,01$ ), NO — ТИМР-1 ( $r=-0,804$ ,  $p=0,002$ ), NO — АТ к КЛ ( $r=0,888$ ,  $p=0,000$ ), ЭТ — НП ( $r=0,832$ ,  $p=0,001$ ).

Комплексный анализ полученных результатов позволил сформировать итоговую блок-схему краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в не Q-ИМ, которая представлена в таблице 4.

В прогностическую блок-схему вошли наиболее информативные интервалы концентраций патогене-

тически важных показателей, имеющих статистически достоверные значения ОР, достаточно высокие значения абсолютного риска, диагностической эффективности, приемлемые операционные характеристики использованных тестов и прогностичности полученных результатов, а также имеющие достоверные сильные корреляционные взаимосвязи.

Персонифицированный краткосрочный прогноз клинического исхода ОКС в не Q-ИМ на госпитальном этапе связан с интервалами концентраций (точки разделения):

- кардиомаркеров: ТП -I от 2,2 до 2,5 нг/мл;
- маркеров воспаления: СРБ от 15 до 20 мг/л, ИЛ-1 $\beta$  от 0 до 1 пг/мл и ТНФ- $\alpha$  от 0,6 до 1 пг/мл;
- маркеров эндотелиальной дисфункции: NO от 12 до 20 мкмоль/л, ММР-9 от 400 до 600 нг/мл, ТИМР-1 от 120 до 150 нг/мл и ГЦ от 15 до 17 мкмоль/л;
- иммуномаркеров: НП от 17 до 26 нмоль/л, АТ к КЛ от 7 до 10 ЕД/мл и в 68% случаев встречаются АТ к миокардиальным клеткам.

Пациенты, имеющие указанные показатели при поступлении в стационар (точка отсчёта), являются **группой высокого риска** в отношении клинического исхода ОКС в не Q-ИМ (конечная точка).

Вычислив общие операционные характеристики тестов, общий ОР, мы получим формулу краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в не Q-ИМ на госпитальном этапе по тем интервалам концентраций, которые указаны в таблицах:

- по блоку кардиомаркеров: Se=57%, Sp=93%, PVP=80%, PVN=81%, ДЭ=81%, ОР=7,6;
- по блоку маркеров воспаления: Se=66,3%, Sp=70%, PVP=45,6%, PVN=69,3%, ДЭ=68,6%, ОР=4,4;
- по блоку маркеров эндотелиальной дисфункции: Se=71,5%, Sp=80,7%, PVP=50%, PVN=93,5%, ДЭ=79%, ОР=6,6;
- по блоку кардиоспецифических иммуномаркеров: Se=71,5%, Sp=75%, PVP=44,5%, PVN=93%, ДЭ=74%, ОР=6,5.

Представленная формула даёт в руки врача-кардиолога научно обоснованные критерии прогноза клинического исхода ОКС в не Q-ИМ. Имея результаты исследований показателей воспаления, кардио-маркеров, эндотелиальной дисфункции и иммуно-маркеров при поступлении в стационар, можно получить персонализированную величину вероятности исхода ОКС в не Q-ИМ у конкретного пациента. С учётом клинико-анамнестических данных и данных ЭКГ-исследований этот прогноз будет иметь высокую степень достоверности.

### Обсуждение

Представленная в настоящем сообщении блок-схема определяет патогенетически обоснованные критерии краткосрочного персонализированного прогноза клинического исхода ОКС в не Q-ИМ. Достаточно важным и интересным является сравнительный анализ прогностических критериев исходов ОКС в Q-ИМ и в не Q-ИМ. В этом отношении из блока результатов по кардиомаркерам обращает на себя внимание достоверное увеличение уровня BNP-32 в сыворотке крови в группе больных с исходом ОКС в Q-ИМ (см. часть I), в то время как в группе больных с исходом ОКС в не Q-ИМ определялась лишь тенденция к повышению этого показателя (табл. 1). Однако анализ “до-после” в группе больных с исходом ОКС в не Q-ИМ выявил достоверное увеличение этого показателя к моменту выписки из стационара. Очевидно, что степень некроза сердечной мышцы пропорциональна уровню СН, что подтверждается многочисленными данными литературы относительно информативности показателей ANP и BNP [11, 12]. Не менее очевидно и то, что именно исход ОКС в не Q-ИМ сопровождается вероятностью нарастания СН в постинфарктный период.

Из блока маркеров неспецифического субклинического воспаления весьма интересным является поведение ИЛ-1 $\beta$ . Снижение уровня этого провоспалительного цитокина, определяемое в обеих группах, достигает статистически достоверного уровня ( $p < 0,01$ ) только в группе больных с исходом ОКС в не Q-ИМ. Концентрация СРБ и ТНФ- $\alpha$  имела тенденцию к повышению только в группе больных с исходом ОКС в Q-ИМ. Однако анализ “до-после” выявил достоверное увеличение уровня ТНФ- $\alpha$  у больных с исходом ОКС в не Q-ИМ по сравнению с контрольной группой здоровых доноров (табл. 2), что свидетельствует о несомненном патогенетическом участии этого цитокина в данном исходе ОКС. Эти результаты, на первый взгляд, не соответствуют данным литературы, согласно которым у больных с ИМ отмечается существенное увеличение концентраций провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [4, 13, 14]. Однако необходимо иметь в виду, что во всех подобных исследова-

ниях сравнение проводилось, как правило, с контрольной группой здоровых доноров, в то время как в наших исследованиях анализ этих показателей в исследуемых группах больных проводился по сравнению с общей группой больных ОКС при поступлении в стационар. Появление в системной циркуляции СРБ в случаях исходов ОКС и в Q-ИМ, и в не Q-ИМ свидетельствует о равнозначном участии этого белка во всех вариантах некроза миокардиоцитов. Таким образом, патогенетическое участие и дифференцированность изменений провоспалительных цитокинов в исходах ОКС в не Q-ИМ и в Q-ИМ вполне очевидна.

Показатели эндотелиальной дисфункции также были разнонаправленными. Исход ОКС в не Q-ИМ сопровождался достоверным уменьшением уровня NO по сравнению с общей группой больных ОКС при поступлении в стационар (табл. 1). Однако анализ “до-после” не выявил этих различий по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 2). Противоположная картина сложилась при исходе ОКС в Q-ИМ. Уровень NO в этой группе больных не претерпевал достоверных изменений по сравнению с общей группой больных ОКС, но анализ “до-после” выявил достоверное снижение NO на этапе “после”. Очевидно, что снижение уровня важнейшего вазодилататора NO пропорционально степени некротизирующего поражения миокарда и стадии развития процесса. Колебания уровня ЭТ при изученных исходах ОКС в целом были синхронными в обеих группах, но достоверными при исходе ОКС в Q-ИМ при анализе “до-после” по сравнению с группой здоровых доноров. Гипергомоцистеинемия сопутствовала исходам ОКС во все виды ИМ. Достаточно информативно поведение TIMP-1. При исходе ОКС в не Q-ИМ достоверное повышение уровня TIMP-1 определялось только в сравнении с группой здоровых доноров (табл. 2), в то время как при исходе ОКС в Q-ИМ эта тенденция усиливалась — достоверное увеличение определялось как по сравнению с группой здоровых доноров, так и с общей группой ОКС при поступлении в стационар. Колебания концентраций физиологического антагониста TIMP-1 — MMP-9 в обеих сравниваемых группах достигали достоверного увеличения только в группе больных с исходом ОКС в Q-ИМ на этапе сравнительного анализа “до” как по сравнению с контрольной группой здоровых доноров, так и с этапом “после” (табл. 2, часть I).

Кардиоспецифические изменения со стороны иммунной системы также претерпевали синхронные изменения при обоих исходах ОКС, однако более выраженными они были при исходе ОКС в ИМ, поскольку и АТ к КЛ, и уровень НП достоверно повышались как по сравнению с общей группой ОКС при поступлении, так и по сравнению с группой здоровых доноров.

Как видно из представленных данных, достоверные изменения изученных показателей при исходах ОКС в два варианта ИМ не являются однонаправленными, что подтверждает патогенетическую автономию этих двух исходов. Подтверждением этого также является наличие многочисленных достоверных корреляционных связей и значений ОР. С учётом этих обстоятельств были составлены блок-схемы краткосрочного персонализированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ и в не Q-ИМ (табл. 4) [15]. Сочетание прогностически значимых показателей в этих блок-схемах отражает уникальность патогенеза каждого из исходов ОКС и, кроме этого, представляет возможность для составления дифференцированных протоколов лечения этих больных в стационаре.

### Заключение

Как видно из представленных данных, клинический исход ОКС в не Q-ИМ сопровождается досто-

верными изменениями ряда показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточных кардиомакёров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета, имеющих фундаментальное значение в патогенезе исхода ОКС в не Q-ИМ. Сравнительный анализ с исходом ОКС в Q-ИМ [15] показал достаточную степень патогенетической автономии обоих исходов ОКС.

С учётом наиболее часто встречающихся интервалов концентраций изученных показателей в сыровотке крови больных с исходом ОКС в не Q-ИМ, были рассчитаны значения ОР, абсолютного риска и диагностической эффективности. На этом основании составлена блок-схема краткосрочного персонализированного прогноза клинического исхода ОКС в не Q-ИМ. Блок-схема обладает достаточной статистической мощностью, что позволяет рекомендовать её к практическому использованию.

### Литература

1. Bokeria LA, Samarodskaya IV, Klutchnikov IV. The questions of organization reperfusion therapy in patients with acute coronary syndrome. Bulletin SCHVS of A. N. Bakulev RAMS 2011; 12(5): 13-21. Russian (Бокерия Л. А., Самородская И. В., Ключников И. В. Организационные вопросы реперфузионного лечения пациентов с острым коронарным синдромом. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2011; 12(5): 13-21).
2. Postenkova OM, Kiselev AR, Gridnev VI, et al. The estimation of steps to myocardial reperfusion in patients with acute coronary syndrome with ST-elevation on the base of criteria American Cardiology College/ American heart association. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12(5): 40-45. Russian (Постенкова О. М., Киселёв А. Р., Гриднев В. И. и др. Оценка мероприятий по реперфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента S-T на основе критериев Американского колледжа кардиологии /Американской ассоциации сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12(5): 40-5).
3. Erihi AD, Grachianski NA. The acute coronary syndrome without ST-elevation in practice Russian hospitals: comparative results of risk score RECORD-2 and RECORD (on the base of date risk score RECORD). Cardiologia 2012; 10: 9-15. Russian (Эрлих А. Д. Грацианский Н. А. Острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД) Кардиология 2012; 10: 9-15).
4. Soejima H, Kishikawa H, Ogawa Y. Inflammatory biomarker for diagnosis of coronary diseases. Nihon. Rinsho. 2011; 69(1): 74-8.
5. Amodio G, Antonelli G, Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review. Curr. Vasc. Pharmacol. 2010; 8(3): 388-93.
6. Manginas A, Bei E, Chaidaroglou A, et al. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, and C-reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I. Clin. Cardiol. 2005; 28(4): 182-6.
7. Brown DL, Desai KK, Vakili BA, et al. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24(4): 733-8.
8. Facila L, Nunez JE, Sanchis J, et al. Early determination of homocysteine levels in acute coronary syndromes, is it an independent prognostic factor? Int. J. Cardiol. 2005; 100: 275-9.
9. Eggers KM, Lind L, Ahlström H, et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. Eur. Heart J. 2008; 29(18): 2252-8.
10. Lund J, Qin OP, Iva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predict outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation 2003; 108(16): 1924-6.
11. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. Circ. J. 2006; 70(11): 1372-8.
12. Heeschen CC, Hamm W, Mitrovic V. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004; 110(20): 3206-12.
13. Moe KT, Wong P. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. Ann. Acad. Med. Singapore 2010; 39(3): 210-5.
14. Chan CP, Rainer TN. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. Adv. Clin. Chem. 2013; 59: 23-63.
15. Alieva MG, Saidov MZ, Abdullaev AA, et al. Prognostic block-scheme of clinical outcome of acute coronary syndrome into q-myocardial infarction. Part I Russ J Cardiol 2015, 3(119): 93-102. Russian (Алиева М. Г., Саидов М. З., Абдуллаев А. А. и др. Прогностическая блок-схема клинического исхода острого коронарного синдрома в Q-инфаркт миокарда (Часть I). Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 93-102).