

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

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 Q-инфаркт миокарда на госпитальном этапе.

**Материал и методы.** В работу 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 сывороточные кардиомаркеры. Для тестирования вышеобозначенных показателей использовался метод твёрдофазного иммуноферментного анализа. Рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с доверительными интервалами (ДИ), величина абсолютного риска (АР), диагностическая эффективность (ДЭ) использованных методов в отношении клинического исхода ОКС в 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 Q-ИМ. В неё вошли наиболее информативные интервалы концентраций изученных показателей. Персонифицированный краткосрочный прогноз клинического исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе связан с интервалами концентраций кардиомаркеров: ТП-I от 2,2 до 2,7 нг/мл, BNP-32 от 1079 до 1270 пг/мл; маркеров воспаления: СРБ от 20 до 25 мг/л, ИЛ-1β от 0,54 до 1,54 пг/мл и TNF-α от 1,1 до 1,6 пг/мл; маркеров эндотелиальной дисфункции: NO от 7 до 11 мкмоль/л, ЭТ от 5 до 6 фмоль/мл, MMP-9 от 270 до 370 нг/мл и TIMP-1 от 140 до 150 нг/мл; иммуномаркеров: НП от 20 до 28 нмоль/л, АТ к КЛ от 15 до 20 ЕД/мл и в 75% случаев встречаются АТ к миокардиальным клеткам. Пациенты, имеющие указанные показатели при поступлении в стационар, являются группой высокого риска в отношении клинического исхода ОКС в Q-ИМ.

**Заключение.** В случаях, когда при поступлении в стационар значения показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточных кардиомаркеров и иммуномаркеров попадают в интервалы концентраций, указанные в блок-схеме, эти пациенты относятся к группе высокого риска клинического исхода ОКС в 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 ИМ.

**Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 93–102**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-93-102>

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, 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, НП — 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 Q-MYOCARDIAL INFARCTION. PART I

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

**Aim.** To develop a block-scheme for short-term personified prognosis of clinical outcome of acute coronary syndrome (ACS) into Q-myocardial infarction at prehospital stage.

**Material and methods.** Totally 68 patients included with the diagnosis of ACS. As prognostic factors we used the most informative intervals of concentrations of the markers for subclinical nonspecific inflammation, endothelial dysfunction, cardiospecific changes in the immune system and serum cardiomarkers. For testing of those mentioned we used the hard-phased immunoenzyme assay. The relative risk (RR) with confidence intervals (CI) were calculated, as the absolute risk (AR), diagnostic efficacy (DE) of the methods used related to clinical outcomes of ACS into QOMI related to the risk factor studied (intervals of markers concentrations). Statistic processing was done with software Statistica 6.0 and Biostat 4.03.

**Results.** Depending on the complex analysis of the results we formulated a block-scheme of short-term personified prognosis of clinical outcome of ACS into Q-MI. The scheme included the most informative intervals of concentrations. Personified short-term prognosis of clinical outcome of ACS into Q-MI and prehospital stage was related to the concentrations of cardiomarkers: TP-I from 2.2 to 2.7 ng/ml, BNP-32 from 1079

to 1270 pg/ml; inflammation markers : CRP from 20 to 25 mg/L, IL-1β from 0.54 to 1.54 pg/ml and TNF-α from 1.1 to 1.6 pg/ml; endothelial dysfunction markers: NO from 7 to 11 mcM/L, ET from 5 to 6 fM/ml, MMP-9 from 270 to 370 ng/ml and TIMP-1 from 140 to 150 ng/ml; immunomarkers: NP from 20 to 28 nM/ml, AB to KL from 15 to 20 U/ml and in 75% cases there are AB to cardiomyocytes. Patients having these parameters at their admission are in the higher risk group of clinical outcome ACS into Q-MI.

**Conclusion.** In the cases when at admission the parameters of inflammation, endothelial dysfunction, serum cardiomarkers and immunomarkers match with the intervals of concentrations mentioned in the block-scheme, these patients are in the group of higher risk of outcome ACS into Q-MI. This lets even at earlier stage of hospitalization to perform the treatment procedures in accordance with the standards of treatment of the patients with occluding lesions of coronary arteries, that lead to a large focus of MI.

**Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 93–102**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-93-102>

**Key words:** acute coronary syndrome, Q-myocardial infarction, inflammation, endothelial dysfunction, cardiomarkers, immunomarkers, clinical outcome.

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

Проблема разработки прогностических критериев клинических исходов острого коронарного синдрома (ОКС) в краткосрочной перспективе, в частности, в Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ) на госпитальном этапе является одной из самых актуальных в сфере urgent-кардиологии. С этой целью используется анализ факторов риска коронарной болезни сердца, результаты регистров и прогностических шкал риска (РЕКОРД, PURSUIT, TIMI, GRACE и др.), учёт данных ЭКГ-исследований (элевация сегмента ST), разнообразные лабораторные показатели (СРБ, ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и др.) [1-4]. С учётом того, что основной причиной введения в кардиологическую практику диагноза “ОКС” явилась необходимость срочной оценки клинического состояния больного и безотлагательного принятия решения о способах оптимальной терапии, включая методы чрескожных вмешательств, актуальность краткосрочного персонализированного прогноза клинических исходов ОКС становится неоспоримой. Краткосрочный персонализированный прогноз клинических исходов ОКС позволяет определить вероятность дестабилизации атеросклеротической бляшки и, соответственно, окклюзирующих поражений коронарных сосудов (Q-ИМ, не Q-ИМ, нестабильные формы стенокардии) и/или коронарной патологии с той или иной степенью компенсации (стабильные формы стенокардии), а также трансформации ОКС в некоронарогенные формы поражения миокарда (не ИБС). Основанием для подобных прогнозов являются достаточно автономные патогенетические механизмы каждой из нозологических форм по исходам ОКС. Последнее обстоятельство определяет дифференцированный подход и к медикаментозной терапии. Известно, что ОКС $\downarrow$ ST закономерно трансформируется в нестабильную стенокардию или ИМ без подъёма сегмента ST, результатом ОКС $\uparrow$ ST является ИМ с подъёмом сегмента ST. В первом случае формируется картина не Q-ИМ, во втором — крупноочаговый ИМ с формированием патологического зубца Q [5].

Пусковым механизмом исхода ОКС в Q-ИМ являются дестабилизация атеросклеротической бляшки, истончение покрышки бляшки с последующим разрывом и тромбообразованием, что приводит к окклюзии коронарной артерии, ишемии и некрозу соответствующего бассейна васкуляризации миокарда. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что патогенетической основой дестабилизации атеросклеротической бляшки и тромбообразования и, соответственно, прогноза исхода ОКС, является активация механизмов неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, индукции выработки сывороточных

кардиомаркёров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета [6-8]. Очевидно, что максимальная прогностическая мощь критериев краткосрочного персонализированного прогноза исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе может быть достигнута на основании анализа параметров вышеперечисленных процессов. Важной особенностью подобных прогностических блок-схем является учёт патогенетической автономии исхода ОКС в Q-ИМ.

Целью настоящего исследования явилась разработка блок-схемы персонализированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе на основе учёта показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточных кардиомаркёров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета.

### Материал и методы

В данное исследование 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, которые были в состоянии дать письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после ознакомления с условиями его проведения, это согласие было получено. Протоколы обследования больных были одобрены этическим комитетом Дагестанской государственной медицинской академии.

Критериями включения в исследование были: диагноз “ОКС” при поступлении, а также верифицированный клинический исход ОКС в 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 связанных с ОКС, которые могут повлиять на результаты исследования, а также участие пациентов в любом другом исследовании.

Настоящая работа относится к исследованиям типа “случай-контроль”, поскольку в ней сравнивается распространённость предполагаемого фактора риска (интервалы концентраций показателей) клинического исхода ОКС в основной и контрольной группах. Соответственно, пациенты с верифицированным клиническим исходом ОКС в Q-ИМ составили основную группу, а пациенты при поступлении в инфарктное отделение с диагнозом “ОКС” соста-

вили контрольную группу (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 кардиомаркёры. Поскольку сочетание прогностических факторов даёт более точный прогноз, нежели каждый из факторов, взятый в отдельности, в итоговой прогностической блок-схеме исхода ОКС в Q-ИМ представлены все показатели, обладающие статистической достоверностью.

Выбор наиболее часто встречающегося интервала концентраций изучаемого показателя в данной выборке проводился с применением сводных таблиц, представляющих гистограммы или частотное распределение изучаемых показателей (Microsoft Excel 2007). На основании полученных результатов рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с доверительными интервалами (ДИ) исхода ОКС в Q-ИМ в связи с изучаемым фактором риска (интервалы концентраций показателей). Показатель ОР считался достоверным ( $p<0,05$ ), если ДИ не включал единицу. Рассчитывались и значения абсолютного риска (АР).

Для оценки динамики изменений показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, иммунной системы и кардиомаркеров использовался принцип “до — после”. Больные с верифицированным клиническим исходом ОКС в Q-ИМ составили группу “после”. Эти же больные, но при поступлении в инфарктное отделение, составили группу “до”. Изученные показатели замерялись у больных как “до”, так и “после”.

Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) определяли в соответствии с критериями Killip (1967): I степень тяжести — при отсутствии признаков дисфункции левого желудочка, II степень тяжести — при наличии диастолического ритма галопа и умеренного и среднетяжелого застоя в легких, III степень тяжести — при тяжелом отеке легких, IV степень тяжести — при кардиогенном шоке.

ЭКГ в динамике регистрировалась в 12 отведениях (3 стандартных, 3 усиленных, 6 грудных) на аппарате “Cardiovit AT-2” в первые минуты от начала госпитализации и далее ежедневно. Изменения сегмента ST оценивали по степени его суммарного смещения в отведениях II, III, AVF (V5) и в отведениях I, AVL (V6). При анализе состояния сегмента ST определяли точку перехода комплекса QRS в сегмент RST и измеряли смещение сегмента RS-T (в мм) вверх или вниз от изоэлектрической линии. Изучали наличие патологического зубца Q, а также формирование глубокого (“коронарного”) отрицательного зубца T. Объемным ЭКГ-признаком постинфарктного кардио-

склероза являлось наличие патологического зубца Q и/или отрицательного “коронарного” зубца T при стабильном расположении сегмента ST на изолинии.

ЭхоКГ в динамике выполняли на аппаратах “Acuson”, Германия и “Sonos 2500”, Hewlett Packard, в М- и В-режимах в стандартных ЭхоКГ-позициях парастернальным и апикальным доступами.

**Показатели неспецифического субклинического воспаления.** Уровень сывороточного СРБ определяли с использованием наборов “С-реактивный белок, латекс тест”, ООО “Ольвекс Диагностикум”, а также хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST, USA, результат выражался в мг/мл. Уровень сывороточного ИЛ-1 $\beta$  в пг/мл определяли методом твёрдофазного ИФА, “сэндвич” — вариант, с применением моно- и поликлональных АТ к ИЛ-1 $\beta$ . Работу проводили на наборах ИФА ЗАО “Вектор-Бест”, набор реагентов А-8766. Уровень сывороточного ТНФ- $\alpha$  в пг/мл определяли методом ИФА на наборах “Human TNF- $\alpha$  Platinum ELISA” компании “Bioscience”, Austria, кат. №BMS223.

**Показатели эндотелиальной дисфункции.** Сывороточный уровень оксида азота (NO) определяли на наборах реагентов “Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite” компании “R&D Systems, Inc.”, кат. №KGE001. Результат выражался в мкмоль/л, основной фильтр — 545 нм, референс-фильтр — 630 нм. Уровень эндотелина (ЭТ) в мкмоль/л в сыворотке крови определяли методом ИФА на наборах “Endothelin (1-21) “Biomedica Gruppe”, Austria, кат. №BI-20052.

Уровень гомоцистеина (ГЦ) в мкмоль/л в сыворотке крови определяли на наборах твёрдофазного конкурентного ИФА “Homocysteine EIA” компании “Axis-Shield Diagnostics Ltd.”, кат. №414-8880.

Сывороточный уровень матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в нг/мл определяли на наборах количественного твёрдофазного ИФА типа “сэндвич” “Quantikine ELISA, Human MMP-9” компании “R&D Systems, Inc.”, кат. №DMP900.

Сывороточный уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1) также в нг/мл определяли на наборах количественного твёрдофазного ИФА типа “сэндвич” “Human TIMP-1 Platinum ELISA” компании “Bioscience”, Austria, кат. №BMS2018.

**Кардиоспецифические показатели системы иммунитета.** Уровень неоптерина (НП) в сыворотке крови в нмоль/л определяли методом конкурентного ИФА на наборах “Neopterin ELISA” компании “IBL International GmbH”, Germany, кат. №RE59321.

Уровень сывороточных антител к кардиолипину (КЛ) в ЕД/мл определяли с помощью набора непрямого твёрдофазного ИФА “Anti-Cardiolipin IgG/IgM Orgentec” Germany, кат. №416-5150 (ORG515).

Антитела к миокардиальным клеткам определяли с помощью набора для полуколичественного опреде-

ления антител к миокардиоцитам в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции “Anti-Heart Antibody IFA” “IMMCO Diagnostics, Inc.” USA, кат. №1101H. На 6-луночных слайдах со срезами ткани сердца крыс тестировали наличие антител к миокардиоцитам методом непрямой иммунофлуоресценции. Результат анализировался в люминесцентном микроскопе и выражался в полуколичественном виде. В случае яркого свечения препарата результат обозначался в три +, средней интенсивности — в два + и слабое свечение обозначалось в один +.

**Сывороточные уровни кардиомаркеров.** Качественный анализ на тропонин I в сыворотке или плазме крови определяли на наборах ACON компании “ACON Laboratories, Inc.” CA, USA. Количественный анализ на тропонин I проводился хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST, USA, диапазон измерений от 0,001 до 50 нг/мл. На этом же анализаторе определяли уровень креатинфосфокиназы (КФК), диапазон измерений от 2 до 500 мкмоль/л.

Сывороточный уровень мозгового натрий-уретического пептида (BNP-32) в пг/мл определяли с использованием наборов реагентов “Peptide Enzyme Immunoassay (EIA), BNP-32”, Peninsula Laboratories, LLC, CA, USA. кат. №S-1194.

**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 25/75-процентилями. Для определения достоверности различий между двумя сравниваемыми выборками использовался 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). Сила связи определялась величиной r: слабая  $r < 0,3$ , средней силы — r от 0,3 до 0,7 и сильная —  $r > 0,7$ .

Операционные характеристики использованных методов исследования рассчитывались на основании данных четырёхпольных таблиц (латинский квадрат). Эти характеристики представлены: показателями диагностической чувствительности ( $Se = A/(A+C)$ ), показателями диагностической специфичности ( $Sp = D/(D+B)$ ), показателями прогностичности положительного результата ( $PVP = A/(A+B)$ ), показателями прогностичности отрицательного результата ( $PVN = D/(D+C)$ , показателями диагностической эффективности ( $ДЭ = A+D/n$ , где А — истинно-положительный результат, В — ложно-положитель-

ный результат, С — ложно-отрицательный результат, D — истинно-отрицательный результат, n — количество пациентов по данным четырёхпольной таблицы.

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

## Результаты

Диагноз Q-ИМ ставился на основании клинико-анамнестических, электрокардиографических и биохимических данных (критерии ВНОК и Европейского общества кардиологов, 2007г). У всех больных был констатирован болевой синдром в грудной клетке, возникший в покое, не купирующийся нитратами и продолжительностью более 20 минут. Время от начала приступа до прибытия в стационар варьировало от 1 до 12 часов. Стенокардия в анамнезе встречалась в 32% случаев, инфаркт миокарда — в 18% случаев и инфаркт мозга — в 11% случаев. Артериальная гипертензия сопровождалась большей части больных — в 72% случаев. Длительность ИБС в данной выборке больных колебалась от 1 до 4 лет. У подавляющего большинства больных присутствовали факторы риска — сахарный диабет, курение, хронические стрессы, сидячий образ жизни, а также избыточная масса тела. Индекс атерогенности не претерпевал существенных изменений и составил  $2,9 \pm 0,5$ . Почти у половины больных определялся класс I сердечной недостаточности по Killip, выраженная сердечная недостаточность (IV класс) констатирована у 12% пациентов. У всех пациентов определялись признаки нарушения сердечного ритма.

На ЭКГ определялся рубец QS, элевация сегмента ST с амплитудой  $> 0,2$  мВ в двух или более стандартных отведениях и с амплитудой  $> 0,1$  мВ в других отведениях и отрицательный рубец T. В сыворотке крови определялось повышение уровней маркёров некроза миокарда (сердечные тропонины T и I, КФК, АСТ).

По результатам ЭхоКГ, фракция выброса была снижена в среднем до  $50 \pm 6$ , нарушение диастолической функции ЛЖ встречалось в 20% случаев. У большей части больных констатирована гипертрофия левого желудочка, кальциноз стенок аорты в 26% случаев и кальциноз левого АВ кольца — в 18% случаев. Конечный диастолический размер ЛЖ составил  $5,9 \pm 0,9$ , конечный систолический размер ЛЖ —  $4,1 \pm 0,7$ . Средняя индекса сократимости составила  $2,4 \pm 0,1$ .

В госпитальный период заболевания всем пациентам была проведена тромболитическая терапия стрептазой или альтеплазой, а также терапия антиагрегантами и антикоагулянтами. После стабилизации гемодинамики и при отсутствии противопоказаний больным назначались ИАПФ (преимущественно каптоприл и эналаприл),  $\beta$ -адреноблокаторы (преимущественно метопролол, карведилол и беталокзок), нитраты пролонгированного действия (нитросорбид в дозе 40-100 мг в сутки).



Таблица 1

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

Кардиомаркеры	Больные ОКС при поступлении в стационар Ме (25;75 процентиля), n=68	Больные с исходом ОКС в Q-ИМ Ме (25;75 процентиля), n=32
Тропонин I, нг/мл	1,9 (1,2;1,8)*	2,5 (2,2;2,9)
АСТ, мкмоль/л	0,34 (0,27;0,4)	0,29 (0,23;0,54)
КФК, мкмоль/л	пол. в 25% случаев	пол. в 100% случаев
BNP-32, пг/мл	80 (30;150)*	1150 (610;2435)
Маркеры воспаления		
СРБ, мг/л	15 (15;25)	20 (17,5;22,5)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,12 (0,95;3,34)	0,62 (0,58;2,6)
ТНФ- $\alpha$ , пг/мл	1 (1;1,4)	1,2 (0,9;1,2)
Маркеры эндотелиальной дисфункции		
NO, мкмоль/л	12,08 (7,08;16)	10,6 (9;13,2)
ЭТ, фмоль/мл	2,21 (1,4;3,4)	1,9 (1;9,8)
ГЦ, мкмоль/л	16 (14,2;19)	15 (17,5;18)
ММР-9, нг/мл	450 (290;690)	340 (305;715)
ТИМР-1, нг/мл	106,2 (96,2;116,5)*	141,5 (125,2;142,6)
Иммуномаркеры		
НП, нмоль/л	25,4 (19,3;33,5)	19,5 (19,3;27,2)
Ат к кардиолипину, ЕД/мл	5,8 (4,5;7,1)*	15,2 (10,2;28,5)
Ат к миокардиальным клеткам	в 59% случаев	в 75% случаев

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

Терапию аспирином в дозе 75-170 мг в сутки получали все пациенты. По показаниям применяли диуретики, антагонисты кальция, сердечные гликозиды, антиаритмические средства. До начала тромболизиса больные получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг. Дальнейшие дозы клопидогрела составляли 75 мг в сутки.

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

Результаты весьма демонстративны. Прежде всего, из всех изученных кардиомаркеров в группе больных с Q-ИМ определялось достоверное увеличение сыровоточного уровня тропонина I ( $p < 0,01$ ). Такой же уровень достоверности определяется и в отношении показателя степени сердечной недостаточности — BNP-32, медиана в исследуемой группе больных составила 1150 (610;2435) против 80 (30;150) в группе контроля. Совершенно очевидно, что исход ОКС в Q-ИМ сопровождается выраженным нарастанием сердечной недостаточности, максимальной именно в данной группе больных. Также внимание вызывают позитивные результаты на КФК у всех исследованных больных.

Вариации ни одного из исследованных маркёров воспаления (СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ТНФ- $\alpha$ ) не достигали ста-

тистически достоверных значений в опытной и контрольной группах больных. Однако это не означает, что изучение интервалов концентраций маркёров воспаления в сыворотке крови не будет информативным в отношении прогноза исхода ОКС в Q-ИМ.

Из маркеров эндотелиальной дисфункции достоверного уровня в сторону повышения в опытной группе достигает концентрация ТИМР-1 в сыворотке крови ( $p < 0,01$ ). Показателем выраженного нарушения регуляции тонуса сосудов у больных ОКС с исходом в Q-ИМ является тенденция к синергичному снижению сыровоточных уровней физиологических антагонистов тонуса сосудов — NO и ЭТ.

Из кардиоспецифических изменений в системе иммунитета наиболее выраженными являются показатели аутоиммунного ответа на антигенные субстанции некротизированного миокарда. Определяется почти 3-кратное увеличение АТ к КЛ ( $p < 0,01$ ) и в 75% случаев определяются АТ к миокардиальным клеткам, преимущественно фибриллярного типа.

Результаты сравнительного анализа исследованных показателей в группе больных с клиническим исходом ОКС в Q-ИМ при поступлении в стационар (“до”) и после выписки (“после”) представлены в таблице 2.

Данные таблицы отражают динамику исследованных показателей на госпитальном этапе. Из кардиомаркеров наиболее демонстративна динамика тропо-

Таблица 2

## Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркеры у больных с Q-ИМ (“до — после”)

Кардиомаркеры	При поступлении в стационар (“до”) Ме (25;75 процентиля), n=32	Исход ОКС в Q-ИМ (“после”) Ме (25;75 процентиля), n=32	Контрольная группа здоровых доноров Ме (25;75 процентиля), n=19
Тропонин I, нг/мл	2,7 (2,3;3,9)	2,5 (2,2;2,9)	отр
АСТ, мкмоль/л	0,38 (0,27;0,45)	0,29 (0,23;0,54)	0,24 (0,1;0,3)
КФК, мкмоль/л	пол. в 100% случаев	пол. в 100% случаев	отр
BNP-32, пг/мл	1850 (945;4515)**	1150 (610;2435)**	30 (30;50)
Маркеры воспаления			
СРБ, мг/л	25 (20;35)	20 (17,5;22,5)	отр
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	0,96 (0,48;1,16)	0,62 (0,58;2,6)	1,1 (0,95;3,3)
ТНФ- $\alpha$ , пг/мл	0,6 (0,4;1)	1,2 (0,9;1,2)	2,2 (1,8;2,6)
Маркеры эндотелиальной дисфункции			
NO, мкмоль/л	12,6 (10,3;23,7)	10,6 (9;13,2)*	19,7 (10,9;29)
ЭТ, фмоль/мл	0,38 (0,35;3,7)* <sup>x</sup>	1,9 (1;9,8)	2,08 (1,6;2,6)
ГЦ, мкмоль/л	13,7 (13,5;15,5)**	15 (17,5;18)**	1,56 (1,4;1,73)
ММР-9, нг/мл	910 (600;1135)** <sup>x</sup>	340 (305;715)	370 (320;420)
ТИМР-1, нг/мл	110 (108;123)** <sup>x</sup>	142 (125;142,6)**	60 (60;79,5)
Иммуномаркеры			
НП, нмоль/л	37 (35,3;39,5)** <sup>x</sup>	19,5 (19,3;27,2)	17 (16;20)
АТ к кардиолипину, ЕД/мл	4,3 (3,8;9,5) <sup>x</sup>	15,2 (10,2;28,5)**	5 (5;5)
АТ к миокардиальным клеткам	в 60% случаев	в 75% 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); <sup>x</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с больными с исходом ОКС в Q-ИМ (критерии Крускала-Уоллиса и Данна).

нина I и BNP-32. Во-первых, показатели “до” и “после” достоверно выше по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Во-вторых, к моменту выписки из стационара у больных ОКС с исходом в Q-ИМ определяется чёткая тенденция к снижению концентрации тропонина I и BNP-32 в сыворотке крови. Очевидно, что подобная тенденция является отражением эффективности лечения, проводимого в стационаре.

Все исследованные маркеры неспецифического субклинического воспаления при мониторинговании пациентов на госпитальном этапе не претерпевали существенных изменений. Отметим лишь тенденцию к увеличению уровня ТНФ- $\alpha$  в сыворотке крови к моменту выписки из стационара.

Что же касается маркеров эндотелиальной дисфункции, то выявляются интересные закономерности. Если при сравнении общей группы больных ОКС при поступлении и группы больных ОКС с исходом в Q-ИМ достоверные изменения определяются по отношению только к одному показателю — ТИМР-1, то мониторингование больных опытной группы (“до” и “после”) выявляет изменения в динамике уже всех исследованных параметров. Видно снижение уровня NO (“после”), достигающего статистически достоверного уровня по сравнению с контрольной группой здоровых доноров,  $p < 0,05$ . Определяется достоверное снижение уровня ЭТ при поступлении в стационар (“до”), причём по сравнению с этапом выписки боль-

ных (“после”) и с контрольной группой здоровых доноров,  $p < 0,05$ . Диаметрально противоположные изменения констатируются в отношении ММР-9. При поступлении в стационар (“до”) показатели ММР-9 достоверно превышали аналогичные показатели как при выписке (“после”), так и в контрольной группе. Вероятно, стационарное лечение стабилизирует уровень этой деструктивной металлопротеиназы. Вполне объяснимо в этой ситуации поведение физиологического ингибитора ММР-9 — ТИМР-1: достоверное снижение уровня “до” и повышение “после”. Однако и в том, и в другом случаях значения ТИМР-1 были достоверно выше по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Уровень ГЦ в опытной группе также достоверно превышал аналогичные показатели здоровых доноров.

Не менее интересна динамика иммуномаркеров. В процессе лечения на госпитальном этапе значения НП достоверно ( $p < 0,05$ ) снижались и достигали минимального уровня при выписке. Напротив, уровень АТ к КЛ к моменту выписки достоверно увеличивался ( $p < 0,05$ ), что вполне логично, учитывая, что для индукции АГ-специфического иммунного ответа необходим срок от 7 дней и более. Обращает на себя внимание и тенденция к увеличению уровня АТ к миокардиальным клеткам на госпитальном этапе.

Таким образом, у больных ОКС с клиническим исходом в Q-ИМ определяются безусловные изменения крайне важных, с точки зрения патогенеза, пока-

Таблица 3

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

Интервалы концентраций	ОР	95% ДИ	p
Тропонин I, от 2,2 до 2,7 нг/мл	6,1	от 2,3 до 16,2	p<0,05
BNP-32, от 1079 до 1270 пг/мл	8,2	от 4,5 до 15,1	p<0,05
СРБ, от 20 до 25 мг/л	3,1	от 1,3 до 8,1	p<0,05
ИЛ-1 $\beta$ , от 0,54 до 1,54 пг/мл	9,6	от 2,9 до 21,5	p<0,05
ТНФ- $\alpha$ , от 1,1 до 1,6 пг/мл	6,8	от 2,4 до 17,2	p<0,05
NO, от 7 до 11 мкмоль/л	6,9	от 2,3 до 13,6	p<0,05
ЭТ, от 5 до 6 фмоль/мл	8,08	от 4,1 до 15,6	p<0,05
ГЦ, от 10 до 15 мкмоль/л	0,79	от 0,108 до 2,18	p>0,05
ММР-9, от 270 до 370 нг/мл	7	от 1,6 до 17,3	p<0,05
ТИМР-1, от 140 до 150 нг/мл	7,4	от 3,7 до 14,3	p<0,05
НП, от 20 до 28 нмоль/л	4,7	от 1,7 до 12,8	p<0,05
АТ к КЛ, от 15 до 20 ЕД/мл	8,9	от 2,8 до 16,5	p<0,05

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

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

зателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомаркёров и иммуномаркёров. С целью выявления прогностически наиболее информативных интервалов концентраций изученных показателей (с использованием сводных таблиц), нами был проведен частотный анализ этих интервалов в сыворотке крови с последующим расчётом значений ОР (табл. 3).

Все показатели ОР по изученным интервалам концентраций при клиническом исходе ОКС в Q-ИМ были достоверными, за исключением ГЦ. Наибольшими значениями ОР отличались BNP-32, ЭТ, ИЛ-1 $\beta$  и АТ к КЛ, т.е. показатели, отражающие фундаментальные патогенетические основы исхода ОКС в Q-ИМ, а именно: сердечной недостаточности, воспаления, эндотелиальной дисфункции и аутоиммунного ответа на антигенные субстанции кардиомиоцитов. С учётом статистически достоверного уровня ОР, все интервалы концентраций изученных показателей были включены в итоговую блок-схему клинического исхода ОКС в Q-ИМ.

Операционные характеристики и прогностичность наиболее информативных интервалов концентраций изученных показателей имели неплохие значения. Максимальные уровни по прогностичности положительного результата (более 60%), имели интервалы концентраций ММР — 9 от 270 до 370 нг/мл — 86%, ЭТ — от 5 до 6 фмоль/мл (75%), ИЛ-1 $\beta$  — от 0,54 до 1,54 пг/мл (75%), NO — от 7 до 11 мкмоль/л (67%) и АТ к КЛ — от 15 до 20 ЕД/мл (67%). Диагностическая эффективность также выглядела достаточно убедительно.

Что касается корреляционных взаимосвязей изученных показателей, то сильной положительной корреляционной связью обладали пары: ТП-I — ГЦ ( $r=0,988$ ,  $p=0,01$ ), ТП-I — ТИМР-1 ( $r=0,887$ ,  $p=0,03$ ),

BNP-32 — АТ к КЛ ( $r=0,988$ ,  $p=0,01$ ), СРБ — НП ( $r=0,802$ ,  $p=0,01$ ), NO — ЭТ ( $r=1,000$ ,  $p=0,000$ ), NO — НП ( $r=1,000$ ,  $p=0,000$ ), ЭТ — НП ( $r=1,000$ ,  $p=0,000$ ) и некоторые другие. Каждая из представленных связей имеет под собой интересное обоснование с той или иной степенью научных спекуляций. Однако факт их наличия говорит о безусловном многообразии патогенетических механизмов ОКС с клиническим исходом в Q-ИМ.

На основании комплексного анализа представленных результатов была сформирована итоговая блок-схема краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ (таблица 4).

В прогностическую блок-схему вошли наиболее информативные интервалы концентраций патогенетически 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 Q-ИМ на госпитальном этапе связан с интервалами концентраций (точки разделения):

— кардиомаркёров: ТП-I от 2,2 до 2,7 нг/мл, BNP-32 от 1079 до 1270 пг/мл;

— маркеров воспаления: СРБ от 20 до 25 мг/л, ИЛ-1 $\beta$  от 0,54 до 1,54 пг/мл и ТНФ- $\alpha$  от 1,1 до 1,6 пг/мл;

— маркеров эндотелиальной дисфункции: NO от 7 до 11 мкмоль/л, ЭТ от 5 до 6 фмоль/мл, ММР-9 от 270 до 370 нг/мл и ТИМР-1 от 140 до 150 нг/мл;

Таблица 4

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

	Кардиомаркеры	Маркеры воспаления	Маркеры эндотелиальной дисфункции	Иммуномаркеры
Тропонин I	от 2,2 до 2,7 нг/мл			
BNP-32	от 1079 до 1270 пг/мл			
СРБ		от 20 до 25 мг/л		
ИЛ-1 $\beta$		от 0,54 до 1,54 пг/мл		
ТНФ- $\alpha$		от 1,1 до 1,6 пг/мл		
NO			от 7 до 11 мкмоль/л	
ЭТ			от 5 до 6 фмоль/мл	
MMP-9			от 270 до 370 нг/мл	
TIMP-1			от 140 до 150 нг/мл	
НП				от 20 до 28 нмоль/л
АТ к КЛ				от 15 до 20 ЕД/мл
АТ к МК				+75% случаев

— иммуномаркеров: НП от 20 до 28 нмоль/л, АТ к КЛ от 15 до 20 ЕД/мл и в 75% 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 Q-ИМ (конечная точка).

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

— по блоку кардиомаркеров: Se=60%, Sp=87%, PVP=63%, PVN=82%, ДЭ=79%, ОР=7;

— по блоку маркеров воспаления: Se=87%, Sp=81%, PVP=58%, PVN=88%, ДЭ=77%, ОР=6,4;

— по блоку маркеров эндотелиальной дисфункции: Se=64%, Sp=93%, PVP=74%, PVN=87%, ДЭ=84%, ОР=7,3;

— по блоку кардиоспецифических иммуномаркеров: Se=67%, Sp=83%, PVP=57%, PVN=89%, ДЭ=80%, ОР=6,8.

Статистическая мощность представленной формулы достаточна для уверенного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ в практической деятельности врача-кардиолога в случаях, когда выявленные показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомаркеров и иммуномаркеров попадают в интервалы указанных концентраций. Достоверность прогноза, безусловно, усилит учёт клинико-anamnestических данных и данных ЭКГ-исследований.

### Обсуждение

Многообразие и комплексность патогенетических механизмов клинических исходов ОКС послужили

основанием для идентификации некротизирующих поражений миокарда на Q-ИМ и не Q-ИМ. Подобное разделение носит принципиальный характер, подчёркивающий дифференцированный подход к лечебной тактике и ведению этих больных на госпитальном этапе, а также достаточно автономные патогенетические механизмы исходов ОКС в Q-ИМ и не Q-ИМ. Стартовым механизмом исхода ОКС в ИМ является дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим окклюзирующим поражением коронарных артерий. Эти процессы сопровождаются изменениями биомаркёров коронарной патологии [9, 10]. Значимость биомаркёров коронарной патологии подтверждают и результаты когортных наблюдательных программ или регистров различного уровня и предназначения (PURSUIT, TIMI, GRACE, CRUSADE, ADVANCE, CADILLAC, РЕКОРД и др.) [4]. В соответствии с этими данными, наиболее информативными и патогенетически значимыми являются маркёры неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточные кардиомаркёры и кардиоспецифические иммуномаркёры [11-14].

Особенностью настоящего исследования был тот факт, что анализ показателей обозначенных процессов у больных с верифицированным исходом ОКС в Q-ИМ был проведен по сравнению с общей группой ОКС при поступлении в инфарктное отделение Республиканской больницы №2 ЦСЭМП г. Махачкалы, а также то, что была определена динамика изученных показателей по принципу “до-после”. Подобный методологический подход позволил рассчитать значения ОР и абсолютного риска исхода ОКС в Q-ИМ, оценить операционные характеристики использованных методов, корреляционные взаимосвязи и на этом основании разработать блок-схему краткосрочного персонифицированного про-



гноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ (табл. 4). Патогенетические особенности исхода ОКС в Q-ИМ одновременно обозначают и достаточную степень автономности этого процесса. Для клинического исхода ОКС в Q-ИМ характерны такие взаимосвязанные изменения, как достоверное увеличение в сыворотке крови маркера некроза миокарда — тропонина I, а также показателя степени сердечной недостаточности — BNP-32. Однако изменения последнего “до” и “после”, хотя и были статистически недостоверны, тем не менее находились на очень высоком количественном уровне (табл. 2). Этот факт отражает нарастание сердечной недостаточности при исходе ОКС в Q-ИМ, а также высокую информативность этого показателя, что подтверждается и данными литературы [15]. Весьма неоднозначно поведение провоспалительных медиаторов. Несмотря на повышение их сывороточных уровней, особенно СРБ, статистически достоверных различий по сравнению с группой контроля (табл. 1) выявлено не было. Аналогичная картина была получена и при анализе по принципу “до” и “после” (табл. 2). Однако идентификация наиболее часто встречающегося интервала уровня СРБ (от 20 до 25 мг/л) определило 3-кратное повышение риска исхода ОКС в Q-ИМ в опытной группе, по сравнению с контрольной, по указанному интервалу ( $OR=3,1$ ,  $p<0,05$ ). Достаточно высокие значения достоверного ОР были получены и по отношению к другим провоспалительным цитокинам — ИЛ-1 $\beta$  в интервале концентраций от 0,54 до 1,54 пг/мл и ТНФ- $\alpha$  в интервале концентраций от 1,1 до 1,6 пг/мл. Очевиден вклад активации процесса воспаления в формирование высокого ОР исхода ОКС в Q-ИМ. Хорошо известна информативность и патогенетическая значимость сывороточных маркеров, особенно СРБ, в клинических исходах ОКС [10, 12, 13].

Анализ показателей эндотелиальной дисфункции показал, что особенностью клинического исхода ОКС в Q-ИМ является синергизм изменений уровня NO и ЭТ в исследуемой группе больных по сравнению с общей группой больных ОКС при поступлении в стационар (табл. 1). Однако анализ по принципу “до” и “после” показал, что на этапе верификации исхода ОКС в ИМ (“после”) уровень вазодилатора NO достоверно снижался, в то время как уровень вазоконстриктора ЭТ повышался (табл. 2). Эти данные подчёркивают значение вазоспастического компонента в формировании крупноочагового некроза сердечной мышцы, что подтверждается и данными литературы [9, 10]. Высокое значение ОР, достоверные корреляционные связи позволили включить наиболее прогностически информативный интервал концентраций этих показателей в итоговую блок-схему (табл. 4).

Демонстративны изменения физиологических антагонистов, участвующих в гомеостазе соедини-

тельнотканного компонента коронарных сосудов. Речь идёт о TIMP-1 и MMP-9. Исход ОКС в Q-ИМ сопровождается достоверным увеличением сывороточного уровня TIMP-1 и снижением MMP-9 (табл. 1). Реципрокность изменений этих показателей подтверждается и анализом “до” и “после” (табл. 2). Очевидно, что ингибция активности фермента MMP-9 ингибитором металлопротеиназы 1 (TIMP-1), вызывающего деструкцию соединительнотканной основы коронарных сосудов, носит компенсаторно-адаптивный характер. Патогенетическая значимость и достоверные значения ОР исхода ОКС в Q-ИМ по интервалу сывороточных концентраций TIMP-1 от 140 до 150 нг/мл и MMP-9 от 270 до 370 нг/мл позволили включить эти показатели в итоговую блок-схему.

Полученные результаты подтверждают патогенетическую и прогностическую значимость кардиоспецифических изменений в системе иммунитета. Индукция аутоиммунного ответа на антигенные субстанции некротически изменённого миокарда очевидна. Подтверждением этому являются достоверное увеличение уровня АТ к КЛ (табл. 1) и 75% позитивных случаев на наличие ауто-АТ к миокардиальным клеткам фибриллярного типа. Продукция ауто-АТ при исходе ОКС в Q-ИМ возможна только при условии активации иммунной системы. Увеличение сывороточного уровня НП в исследуемой группе больных вполне согласуется с подобным заключением (табл. 1 и 2). Достаточно убедительно выглядят и значения ОР исхода ОКС в Q-ИМ с учётом интервала сывороточных концентраций АТ к КЛ от 15 до 20 ЕД/мл и НП от 20 до 28 нмоль/л (табл. 3). Это послужило основанием включения указанных показателей в прогностическую блок-схему.

Таким образом, итогом настоящей работы явилось создание блок-схемы персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ. Многочисленные публикации по проблеме прогноза исходов ОКС в краткосрочной и отдалённой перспективе, несомненно, вносят весомый вклад в дело улучшения качества медицинской помощи этим пациентам [1, 2, 4, 6, 12]. Однако учёт наиболее информативных интервалов патогенетически значимых показателей исхода ОКС в Q-ИМ существенно повышает статистическую мощность и практическую значимость представленной блок-схемы.

### Заключение

Клинический исход ОКС в Q-ИМ сопровождается изменениями показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточных кардиомаркеров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета. Характер этих изменений и достоверные корреляционные связи подтверждают определённую автономность данного

исхода. Выявление наиболее часто встречающихся интервалов концентраций в сыворотке крови обозначенных показателей в данной группе больных позволил рассчитать достоверные значения ОР, абсолютного риска и диагностической эффективности. С учётом этих значений была составлена блок-схема краткосрочного персонализированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ. В тех конкретных случаях, когда при поступлении в стационар показатели воспаления,

эндотелиальной дисфункции, кардиомаркеров и кардиоспецифических иммуномаркеров попадают в интервалы концентраций, указанные в блок-схеме, пациенты относятся к группе высокого риска исхода ОКС в 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 ИМ.

## Литература

- Blankenberg S, Tietel L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106(1): 24-30.
- Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012; 98: 162-8.
- Carmo P, Ferreira J, Aguiar C, et al. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2011; 16(3): 239-49.
- Erlil AD. The score of earlier estimation risk of death and myocardial infarction during state at hospital in patient with acute coronary syndrome (on the base of date risk score RECORD) *Cardiologia* 2010; 10: 11-5. Russian (Эрлих А. Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД) *Кардиология* 2010; 10: 11-5).
- Ruda MY. Acute coronary syndrome: the system of treatment organization *Cardiologia* 2011; 3: 4-8. Russian (Руда М. Я. Острый коронарный синдром: система организации лечения. *Кардиология* 2011; 3: 4-8).
- Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, et al. Prognostic value of different inflammatory markers for myocardial infarction with ST-elevation. *Cardiologia* 2011; 3: 24-9. Russian (Барбараш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В. и др. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. *Кардиология* 2011; 3: 24-9).
- Berns SA, Schmidt EA, Yuchno ES, et al. Endothelial dysfunction markers in patients with non ST elevation acute coronary syndrome and multifocal atherosclerosis. *Russ J Cardiol.* 2013; 6(104): 17-22. Russian (Бернс С. А., Шмидт Е. А., Ючно Е. С. и др. Маркеры дисфункции эндотелия у больных острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST с различной локализацией атеросклеротического поражения. *Российский кардиологический журнал* 2013; 6(104): 17-22).
- Ragino YI, Chernjavsky AM, Polonskaya YV, et al. Inflammatory-destructive biomarkers of atherosclerotic plaques instability. Study of arterial wall and blood. *Cardiologia* 2012; 5: 37-41. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследование сосудистой стенки и крови. *Кардиология* 2012; 5: 37-41).
- Amodio G, Antonelli G, Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8(3): 388-93.
- Chan CP, Rainer TN. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv. Clin. Chem.* 2013; 59: 23-63.
- Fragoso-Lona J.M., Ramirez-Bello J, Cruz-Robles D, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in coronary artery disease and acute ischemic coronary syndrome *Arch. Cardiol. Mex.* 2009; 79(1): 54-62.
- Kim H, Yang DH, Park Y, et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circ. J.* 2006; 70(11): 1379-84.
- 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.
- Searle J, Danne O, Müller C, et al. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol.* 2011; 59(3): 203-23.
- 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.