



Медицинская экология / Medical ecology
Оригинальная статья / Original article
УДК 616.12-002:616.2-02
DOI: 10.18470/1992-1098-2017-1-128-138

КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ПРОГРЕССИРУЮЩУЮ СТЕНОКАРДИЮ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Маржанат Г. Алиева

*Дагестанский государственный медицинский университет,
Махачкала, Россия, terapii.fpk-i-pps-kafedra@mail.ru*

Резюме. *Целью* данного исследования состоит в разработке прогностической блок - схемы клинического исхода острого коронарного синдрома в прогрессирующую стенокардию на госпитальном этапе. **Материал и методы.** Исследования проведены по результатам обследования 68 пациентов, поступивших в инфарктное отделение Республиканской клинической больницы Центра специализированной экстренной медицинской помощи г. Махачкалы за 2015 г. и они соответствуют основным принципам Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip, ЭКГ - и ЭхоКГ - исследования проводили соответственно общепринятым стандартам. **Результаты.** В результате проведенных исследований разработана модель прогностической блок - схемы. Все показатели относительного риска (ОР) по исследованным показателям были достоверными. Расчёты значений ОР проводились по наиболее часто встречающимся интервалам концентраций показателей в данной выборке пациентов. Наибольшей статистической мощностью обладали интервалы концентраций для кардиомаркеров – ТП-I от 0,6 до 1,1 нг/мл и BNP-32 от 60 до 110 пг/мл; для маркеров воспаления – ИЛ-1 β от 1,4 до 2,4 пг/мл и ТНФ- α от 2,6 до 3,6 пг/мл; для маркеров эндотелиальной дисфункции - NO от 10 до 15 мкмоль/л и ЭТ от 3,3 до 4,3 фмоль/мл; для иммуномаркеров – АТ к КЛ от 1 до 3 ЕД/мл и НР от 17 до 26 нмоль/л. Замер приведенных показателей на начальном этапе поступления пациентов с ОКС в стационар (начальная точка отсчёта) и констатация положительных результатов (точка разделения) дают возможность с высоким процентом вероятности прогнозировать исход ОКС в прогрессирующую стенокардию (конечная точка). **Заключение.** При расчётах ОР учитывалась те интервалы концентраций, которые наиболее часто встречались в данной выборке больных. Такой методический приём позволил существенно повысить достоверность прогноза и обоснованно рекомендовать использование предложенной блок-схемы в клинической практике.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, прогрессирующая стенокардия, воспаление, эндотелиальная дисфункция, кардиомаркеры, иммуномаркеры, клинический исход, относительный риск.

Формат цитирования: Алиева М.Г. Критерии клинического исхода острого коронарного синдрома в прогрессирующую стенокардию на госпитальном этапе // Юг России: экология, развитие. 2017. Т.12, N1. С.128-138. DOI: 10.18470/1992-1098-2017-1-128-138

CRITERIA OF THE CLINICAL OUTCOME OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME INTO THE PROGRESSIVE STENOCARDIA AT THE HOSPITAL STAGE

Marzhanat G. Alieva

*Dagestan State Medical University,
Makhachkala, Russia, terapii.fpk-i-pps-kafedra@mail.ru*

Abstract. Aim. The aim of this study is to develop a prognostic flowchart for the clinical outcome of acute coronary syndrome into progressive stenocardia at the hospital stage. **Materials and methods.** The studies were carried out basing on the results of the survey of 68 patients admitted to the infarction department of the Republican Clinical Hospital of the Center for Special Emergency Medical Care in Makhachkala in 2015 which correspond to the basic principles of the Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects as amended in 2000. The severity of acute heart failure by Killip, electrocardiography (ECG) and EchoCG studies were conducted according to generally accepted standards. **Findings.** The research allowed developing the model of the



prognostic block diagram. All indicators of relative risk (RR) for the studied indicators were reliable. Calculations of the values of RR were carried out according to the most frequent ranges of concentration of indicators of the number of patients. The greatest statistical power was possessed by concentration ranges for cardiac markers - TP-I from 0.6 to 1.1 ng / ml and BNP-32 from 60 to 110 pg / ml; For inflammation markers - IL-1 β from 1.4 to 2.4 pg / ml and TNF- α from 2.6 to 3.6 pg / ml; For endothelial dysfunction markers - NO from 10 to 15 μ mol / l and ET from 3.3 to 4.3 fmol / ml; For immunomarkers, cardiolipin antibodies (CA) from 1 to 3 U / ml and NP from 17 to 26 nmol / l. Measurement of these parameters at the initial stage of admission of patients with acute coronary syndrome (ACS) to the hospital (the starting point of reference) and the statement of positive results (the point of separation) made it possible to predict the outcome of ACS into the progressive stenocardia (end point) with high probability. **Conclusion.** In the calculation of relative risk, were taken into account the concentration ranges that were most frequently encountered among the number of patients. This methodological approach allowed to significantly increase the reliability of the prognosis, thus we reasonably recommend the use of the proposed flowchart in the clinical practice.

Keywords: acute coronary syndrome, progressive stenocardia, inflammation, endothelial dysfunction, cardiomarkers, immunomarkers, clinical outcome, relative risk.

For citation: Alieva M.G. Criteria of the clinical outcome of the acute coronary syndrome into the progressive stenocardia at the hospital stage. *South of Russia: ecology, development.* 2017, vol. 12, no. 1, pp. 128-138. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2017-1-128-138

ВВЕДЕНИЕ

Патогенетической основой исхода острого коронарного синдрома (ОКС) в прогрессирующую стенокардию на госпитальном этапе является дестабилизация атеросклеротической бляшки, принимающей прогрессирующее течение, вследствие формирования порочных кругов и при участии таких фундаментальных процессов, как неспецифическое субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, продукция маркёров гипоксического повреждения миокарда и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета. Нарастающая декомпенсация коронарного кровотока в соответствующем бассейне васкуляризации миокарда обуславливает формирование ведущих дифференциально-диагностических признаков исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию - наличия прогрессирующего загрудинного болевого синдрома, возрастающего по частоте, продолжительности и интенсивности. В подобной ситуации ишемия миокарда может сопровождаться тропонин-положительными случаями, однако ЭКГ-признаки некроза кардиомиоцитов отсутствуют. Очевидно, что разработка прогностических критериев клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию в краткосрочной перспективе с учётом патофизиологической специфики указанных процессов является весьма актуальным.

Признаками неспецифического субклинического воспаления при ОКС является гиперпродукция С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α , сывороточного ами-

лоида А и др. Показано, что независимым предиктором прогрессирования ОКС является уровень СРБ, наряду с такими показателями, как значения тропонина I, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), неоптерина, а также ИЛ-6 [1; 2; 3]. Последние являются отражением кардиоспецифических изменений в системе иммунитета при ОКС. Значения сывороточного СРБ >5 мг/л считаются критическими при ОКС [4]. Некоторые авторы подчёркивают уникальную информативность СРБ в отношении тяжести и прогноза ОКС и инфаркта миокарда (ИМ), в последнем случае особенно в первые сутки [5; 6]. При стратификации риска ранней (до 14 дней) смерти больных ОКС и ОИМ наиболее информативным оказалось сочетанное повышение высокочувствительного СРБ >1,55 мг/л и тропонина-I >0,1 мг/л [5]. По решению Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association, АНА) СРБ рекомендуется включать в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии [7].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) представлена увеличением экспрессии молекул адгезии (sVCAM, E-, L-, P-селектины), растворимых форм адгезионных молекул (васкулярные - 1 и интерцеллюлярные - 1 молекулы адгезии), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующие уменьшению скорости движения элементов крови, фиксации их на эндотелии, эмиграции клеток воспаления гематогенного генезиса в атеросклеротическую бляшку, увели-



чению продукции воспалительных медиаторов, изменению концентрации вазодилляторов (NO) и вазоконстрикторов (эндотелины - 1 и 2) и способствуют формированию прокоагулянтного фенотипа (увеличение экспрессии фактора Виллебранта, продукция тромбина, фибрина и т.д.) [8; 9].

Высокая взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и выработкой таких провоспалительных медиаторов как С-реактивный белок, ИЛ - 18 при ОКС указывают на патогенетическое единство ЭД и воспаления [1; 10]. Особый акцент исследователи ставят на ИЛ - 18, который играет основную роль в воспалительном каскаде и ЭД при коронарной болезни сердца. Сывороточный уровень ИЛ - 18 выше 68 пг/мл относят к независимому предиктору исходов ОКС [10]. При нестабильной стенокардии и при ИМ определяется экстремально низкие значения противоположного по функциональным характеристикам противовоспалительного цитокина ИЛ - 10, которые также

предлагаются рассматривать в качестве показателя риска при ОКС [11]. По мнению исследователей, гипергомоцистеинемия является независимым прогностическим фактором при ОКС [12].

Очевидно, что статистическая мощность прогностических критериев клинических исходов ОКС будет многократно усилена в случаях использования показателей таких фундаментальных, с точки зрения патогенеза ОКС, процессов, как неспецифическое субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, продукция маркеров гипоксического повреждения миокарда и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета.

Целью данной работы является разработка прогностической блок-схемы клинического исхода острого коронарного синдрома в прогрессирующую стенокардию на госпитальном этапе с использованием показателей выше указанных патологических процессов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены по результатам обследования 68 пациентов, поступивших в инфарктное отделение Республиканской клинической больницы Центра специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП) г. Махачкалы за 2015 г.

Методы, использованные в работе, были аналогичны методикам, приведенным в работе [13]. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

29 (43%) пациентов из общей группы больных с ОКС при выписке имели диагноз прогрессирующей стенокардии, что составило наибольший процент по сравнению со всеми другими клиническими диагнозами при выписке. Формирование исходной группы пациентов, верификация клинического исхода ОКС и комплексное обследование пациентов проводилось в строгом соответствии с положенной в основу данной работы методологии исследования.

Наиболее важный дифференциально-диагностический признак прогрессирующей стенокардии - прогрессирующий загрудинный болевой синдром, возрастающий по частоте, продолжительности и интенсивности, присутствовал у всех пациентов данной группы. Практически у всех больных отмечалось снижение эффективности применения нитратов. У большинства пациентов (64%) констатировалась в качестве сопут-

ствующего заболевания артериальная гипертензия. Бригады «скорой помощи» работали недостаточно эффективно, в некоторых случаях время доставки пациента в стационар растягивалось до 8 час. ИМ и стенокардия в анамнезе встречались нечасто (24% и 22% соответственно). Максимальная продолжительность ИБС, по данным анамнеза, была до 3 лет. У всех пациентов присутствовали практически все факторы риска ИБС - курение, сидячий образ жизни, хронические стрессы, превышение ИМТ и индекса атерогенности. Средний возраст пациентов составил 54±6 лет, 54% мужчин и 46% женщин. У половины обследованных пациентов (51%) при поступлении в стационар констатирован I класс сердечной недостаточности по Killip и у всех пациентов определялись признаки нарушения сердечного ритма. Изменения на ЭКГ сводились к снижению сегмента S-T более 1 мм в 2 стандартных отведениях или



более 2 мм в грудных отведениях в 84% случаев, отрицательные зубцы Т в 85% случаев, нарушения реполяризации в 78% случаев, блокада ЛНПГ в 64% случаев и у всех пациентов регистрировались нарушения ритма сердца. Лечение больных проводилось в соответствии со стандартами, принятыми в urgentной кардиологии. Тромболи-

тическая терапия ни в одном случае не потребовалась.

Показатели неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, маркёров гипоксического повреждения миокарда и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркеры в общей группе больных ОКС при поступлении в стационар и у больных с клиническим исходом ОКС в прогрессирующую стенокардию

Tabl 1

Indices of inflammation, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers in the general number of patients with ACS at admission to hospital and of patients with clinical outcome of ACS into progressive stenocardia

КАРДИОМАРКЕРЫ CARDIOMARKERS	Больные ОКС при поступлении в стационар Me (25;75перцентили), n = 68 Patients with ACS after admission to the hospital Me (25; 75 percentile), n = 68	Больные ОКС с исходом в прогрессирующую стенокардию Me (25;75перцентили) n = 29 Patients with ACS with an outcome into progressive stenocardia Me (25; 75 percentile), n = 29
Тропонин I, нг/мл Troponin I, ng / ml	1,9 (1,2;1,8)**	0,9 (0,6;1,2)
АСТ, мкмоль/л / AST, μmol/l	0,34 (0,27;0,4)	0,37 (0,44;0,48)
КФК, мкмоль/л / СРК, μmol/L	пол. в 25% случаев In 25% of cases	Отриц./ negative
BNP - 32, пг/мл / BNP-32, pg/ml	80 (30;150)	120 (95;165)
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ / INFLAMMATION MARKERS		
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	15 (15;25)	15 (15;17,5)
ИЛ - 1β, пг/мл / IL-1β, pg/ml	2,12 (0,95;3,34)	1 (0,8;1,3)
ТНФ - α, пг/мл / TNF-α, pg/ml	1 (1;1,4)*	4,9 (3,2;6,5)
МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ / ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS		
NO, мкмоль/л / NO, μmol/L	12,08 (7,08;16)	16,6 (18,6;33,6)
ЭТ, фмоль/мл / ET, fmol/ml	2,21 (1,4;3,4)*	4,1 (3,2;5)
ГЦ, мкмоль/л / HC, μmol/l	16 (14,2;19)	15 (14,7;15,5)
ММР-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	450 (290;690)	370 (325;415)
ТИМР-1, нг/мл / TIMP-1, ng/ml	106,2 (96,2;116,5)*	126 (117;135)
ИММУНОМАРКЕРЫ / IMMUNE MARKERS		
НП, нмоль/л / NP, nmol/l	25,4 (19,3;33,5)	23,8 (21,3;26,4)
Ат к кардиолипину, ЕД/мл Antibodies to cardiolipin, U/ml	5,8 (4,5;7,1) **	2,9 (2,1;3,6)
Ат к миокардиальным клеткам Antibodies to myocardial cells	в 59% случаев In 59% of cases	в 48% случаев In 48% of cases

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с больными ОКС с исходом в прогрессирующую стенокардию; ** $p < 0,01$ по сравнению с больными ОКС с исходом в прогрессирующую стенокардию (Т-критерий Манна-Уитни)

Note: * $p < 0,05$ in comparison with patients with ACS with the outcome into progressive stenocardia; ** $p < 0.01$ compared with patients with ACS with the outcome into progressive stenocardia (The Mann-Whitney T test)



Из данных таблицы видно, что в группе больных ОКС с исходом в прогрессирующую стенокардию определяются позитивные результаты по тропонину I, медиана составила 0,9 (0,6; 1,2), У части пациентов гипоксическое повреждение кардиомиоцитов при прогрессирующей стенокардии сопровождается положительным тропониновым тестом. Повышенный уровень BNP-32 в группе обследуемых больных не достигал статистически достоверного уровня. Из маркёров воспаления обращает на себя внимание достоверное увеличение значений ТНФ- α ($p < 0,01$), в то время как показатели другого провоспалительного цитокина - ИЛ-1 β не отличались от аналогичных показателей в сравниваемой группе. Из показателей эндотелиальной дисфункции обращает на себя внимание достоверное снижение значений ЭТ и ГИМР -1 в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Изменения кардиоспецифических иммуномаркеров сводились к достоверному снижению АТ к кардиолипину ($p < 0,01$) и наличию в 48% случаев положительных результатов на АТ к кардиомиоцитам.

Не менее интересны результаты сравнительного анализа группы больных с ОКС с исходом в прогрессирующую стенокардию при поступлении в стационар («до») и после

постановки клинического диагноза («после»). В табл. 2 представлены полученные результаты.

Как отмечалось выше, часть пациентов в период пребывания в стационаре стала тропонин-I-позитивной. Однако при поступлении у всех больных тропониновый тест был негативным. Одновременно, у этих больных определяется достоверное увеличение уровня BNP-32 ($p < 0,95$) по сравнению с контрольной группой, причём значения BNP-32 были значительно выше у больных при выписке – медиана составила 130 (95; 165). Из маркёров воспаления демонстративно резкое увеличение уровня ТНФ - α при выписке по сравнению с аналогичными показателями у тех же больных при поступлении в стационар. Примечательно, что это увеличение достигало статистически значимого уровня как по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), так и по сравнению с теми же больными, но только при поступлении ($p < 0,05$). Показатели другого провоспалительного цитокина – ИЛ - 1 β в динамике претерпевали, по нашим данным, противоположные изменения: достоверное увеличение при поступлении, причём по сравнению с той же группой больных при выписке ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркеры у больных ОКС с клиническим исходом в прогрессирующую стенокардию («до – после»)

Tabl 2

Indices of inflammation, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers in patients with ACS with a clinical outcome into progressive stenocardia (before and after)

КАРДИОМАРКЕРЫ CARDIOMARKERS	При поступлении в стационар («до») Me (25;75процентили) n = 29 / At receipt in a hospital ("to") Me (25; 75 percentiles)	При исходе ОКС в прогрессирующую стенокардию «после» Me (25;75процентили) n = 29 / At an out- come ACS in the pro- gressing stenocardia ("later") Me (25; 75 percentiles) n = 29	Контрольная группа Me (25;75процентили), n = 19 / control group Me (25; 75 percentiles)
Тропонин I, нг/мл Troponin I, ng / ml	Отриц./ negative	0,9 (0,6;1,2)	Отриц./ negative
АСТ, мкмоль/л / AST, $\mu\text{mol/l}$	0,37 (0,15;0,98)	0,37 (0,44;0,48)	0,24 (0,1;0,3)
КФК, мкмоль/л / СРК, $\mu\text{mol/L}$	Отриц./ negative	Отриц./ negative	Отриц./ negative
BNP-32, пг/мл / BNP-32, pg/ml	70 (65;75)*	130 (95;165)*	30 (30;50)
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ / INFLAMMATION MARKERS			
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	10 (13;14,5)	15 (15;17,5)	Отриц./ negative



ИЛ - 1 β , пг/мл / IL-1 β , pg/ml	5 (3,3;6,5) ^x	1 (0,8;1,3)	1,1 (0,95;3,3)
ТНФ - α , пг/мл / TNF- α , pg/ml	1,4 (1,4;1,8)** ^x	4,9 (3,2;6,5)	2,2 (1,8;2,6)
МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ / ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS			
NO, мкмоль/л / NO, μ mol/L	10,8 (8,8;12,5) ^x	16,6 (18,6;33,6)	19,7 (10,9;29)
ЭТ, фмоль/мл / ET, fmol/ml	2,8 (1,8;5,3)	4,1 (3,2;5)	2,08 (1,6;2,6)
ГЦ, мкмоль/л / HC, μ mol/l	15 (11;17,3)**	15 (14,7;15,5)**	1,56 (1,4;1,73)
ММР-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	450 (360;560)	370 (325;415)	370 (320;420)
ТИМР-1, нг/мл / TIMP-1, ng/ml	114 (103;115)**	126 (117;135)**	60 (60;79,5)
ИММУНОМАРКЕРЫ / IMMUNE MARKERS			
НП, нмоль/л / NP, nmol/l	20,8 (18;26,5)	23,8 (21,3;26,4)	17 (16;20)
Ат к кардиолипину, ЕД/мл Antibodies to cardiolipin, U/ml	5 (4;5,7)	2,9 (2,1;3,6)	5 (5;5)
Ат к миокардиальным клеткам Antibodies to myocardial cells	в 48% случаев In 48% of cases	в 48% случаев In 48% of cases	Отриц./ negative

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); ^x $p < 0,05$ по сравнению с больными ОКС с исходом в прогрессирующую стенокардию (критерии Крускала-Уоллиса и Данна)

Note: * $p < 0.05$ in comparison with the test group (Kruskal-Wallis and Dunn's test); ** $p < 0.01$ in comparison with the test group (Kruskal-Wallis and Dunn's test); ^x $p < 0.05$ in comparison with patients with ACS with outcome into progressive stenocardia (Kruskal-Wallis and Dunn's test)

Из маркеров эндотелиальной дисфункции обращает на себя внимание интересное поведение важнейшего вазодилатора – NO. Видно, что при поступлении его уровень был достаточно низким, а в период пребывания в стационаре, под влиянием лечения, этот показатель значительно вырос и достиг статистически значимого уровня по сравнению с теми же больными при поступлении ($p < 0,05$). Вероятно, проводимое лечение позитивно сказалось и на выработке NO. Кроме этого, видно, что значения ГЦ и ТИМР -1 статистически достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе ($p < 0,01$). Заметим, что, в целом, показатели ММР-9 и его физиологического регулятора - ТИМР -1 демонстрируют их сопряжённые изменения. Кардиоспецифические иммуномаркеры в обследованной группе больных не имели статистически значимых различий.

Таким образом, представленные результаты сравнительного анализа свидетельствуют о довольно существенных изменениях показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомаркеров и иммуномаркеров при исходе ОКС в прогрессирующую стенокардию. Эти изменения были взяты в основу расчётов операционных характеристик использованных тестов, прогностично-

сти изученных показателей, диагностической эффективности и ОР исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию. В табл. 3 представлены результаты расчётов ОР клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию. Расчёты значений ОР проводились по наиболее часто встречающимся интервалам концентраций показателей в данной выборке пациентов. Видно, что все значения ОР были достоверными, что послужило основанием включить эти показатели в итоговую персонафицированную прогностическую блок-схему клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию.

Оценка корреляционных связей выявила достаточно разнообразную картину. Из полученного массива данных наиболее информативными оказались сильные, достоверные, положительные и отрицательные корреляционные связи между ВПР-32 и ГЦ ($r = 0,958$, $p = 0,000$), СРБ и ИЛ-1 β ($r = 0,788$, $p = 0,04$), ММР-9 и ТИМР-1 ($r = -0,771$, $p = 0,000$). Отметим положительную корреляционную связь между СРБ и ИЛ-1 β , что вполне логично, поскольку оба фактора обладают выраженными провоспалительными качествами. Также интересна отрицательная связь между ММР-9 и его физиологическим ингибитором - ТИМР-1. Очевидно, что уве-



личение уровня ММР-9 в группе больных с исходом ОКС в прогрессирующую стенокардию по сравнению с общей группой

больных ОКС при поступлении в стационар связано в т.ч. и с ингибцией активности TIMP-1 (табл. 1).

Таблица 3

Относительный риск исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию по показателям воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёров

Table 3

Relative risk of outcome of ACS into the progressive stenocardia in terms of inflammation, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers

Интервалы концентраций Concentration range	ОР / RR	95% ДИ / 95% CI	p
ТП - I, от 0,6 до 1,1 нг/мл TP - I, from 0.6 to 1.1 ng / ml	4,8	от 2,8 до 17	p < 0,05
СРБ, от 15 до 20 мг/л CRP, from 15 to 20 mg / l	2,1	от 1,2 до 8,4	p < 0,05
BNP - 32, от 60 до 110 пг/мл BNP-32, from 60 to 110 pg / ml	3,2	от 1,6 до 7,6	p < 0,05
ИЛ - 1β, от 1,4 до 2,4 пг/мл IL-1β, 1.4 to 2.4 pg / ml	4,6	от 2,6 до 12,7	p < 0,05
ТНФ - α, от 2,6 до 3,6 пг/мл TNF-α, from 2.6 to 3.6 pg / ml	2,3	от 0,5 до 9,6	p > 0,05
NO, от 10 до 15 мкмоль/л NO, from 10 to 15 μmol / l	3,2	от 1,6 до 8,1	p < 0,05
ЭТ, от 3,3 до 4,3 фмоль/мл ET, from 3.3 to 4.3 fmol / ml	4,3	от 1,8 до 11,2	p < 0,05
ГЦ, от 10 до 15 мкмоль/л HC, from 10 to 15 μmol / l	2,1	от 1,2 до 6,9	p < 0,05
ММР - 9, от 200 до 300 нг/мл MMP-9, from 200 to 300 ng / ml	3	от 1,3 до 7,7	p < 0,05
ТИМР - 1, от 140 до 160 нг/мл TIMP-1, from 140 to 160 ng / ml	2,3	от 1,2 до 5,4	p < 0,05
НП, от 17 до 26 нмоль/л NP, from 17 to 26 nmol / l	3,6	от 1,7 до 7,6	p < 0,05
АТ к КЛ, от 1 до 3 ЕД/мл Antibodies to cardiolipin, from 1 to 3 U / ml	2,7	от 0,9 до 8,9	p > 0,05

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; в таблице представлены диагностически и прогностически наиболее информативные интервалы концентраций показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёров

Note: RR - relative risk; CI - confidence interval; the table includes diagnostically and prognostically the most informative intervals of concentrations of inflammatory parameters, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования из исходной группы больных ОКС при поступлении в инфарктное отделение была сформирована группа больных с верифицированным клиническим исходом ОКС в прогрессирующую стенокардию. Комплексное обследование этих больных

позволило получить данные, отражающие состояние основных патогенетических звеньев ОКС. На основании анализа этих данных была сформирована блок-схема по краткосрочному персонифицированному прогнозу клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию, которая представлена в табл. 4.



Таблица 4

Блок-схема персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию

Table 4

Block diagram of a personified short-term prognosis of clinical outcome of ACS into progressive stenocardia

	Кардиомаркеры Cardiomarkers	Маркеры воспаления Inflammation markers	Маркеры эндотелиальной дисфункции Endothelial dys- function markers	Иммуномаркеры Immune markers
ТП – I / TP - I	от 0,6 до 1,1 нг/мл from 0.6 to 1.1 ng/ml			
BNP - 32	от 60 до 110 пг/мл from 60 to 110 pg/ml			
ИЛ - 1β / IL-1β		от 1,4 до 2,4 пг/мл 1.4 to 2.4 pg/ml		
ТНФ - α / TNF-α		от 2,6 до 3,6 пг/мл from 2.6 to 3.6 pg/ml		
NO			от 10 до 15 мкмоль/л from 10 to 15 μmol/l	
ЭТ / ET			от 3,3 до 4,3 фмоль/мл from 3.3 to 4.3 fmol/ml	
НП / NP				от 17 до 26 нмоль/л from 17 to 26 nmol/l
АТ к КЛ / Antibodies to cardi- olipin				от 1 до 3 ЕД/мл from 1 to 3 U/ml
АТ к МК / Antibodies to myocar- dial cells				+ 48% случаев + 48% of cases

В эту блок-схему включены показатели, обладающие наиболее оптимальным сочетанием достоверных значений ОР, диагностической эффективности и операционных характеристик использованных тестов, а также имеющие достоверные корреляционные связи с патогенетически значимыми показателями.

Как видно из представленной блок-схемы, краткосрочный персонифицированный прогноз клинического исхода ОКС в

прогрессирующую стенокардию имеет высокую степень достоверности в случаях, когда у пациента, поступившего в стационар с диагнозом ОКС, определяются показатели, попадающие в интервал концентраций, указанные в блок-схеме. Этими интервалами являются (точки разделения):

- для кардиомаркеров ТП-I от 0,6 до 1,1 нг/мл и BNP-32 от 60 до 110 пг/мл;
- для маркеров воспаления ИЛ-1β от 1,4 до 2,4 пг/мл и ТНФ-α от 2,6 до 3,6 пг/мл;



- для маркеров эндотелиальной дисфункции NO от 10 до 15 мкмоль/л и ЭТ от 3,3 до 4,3 фмоль/мл;
- для иммуномаркеров АТ к КЛ от 1 до 3 ЕД/мл и НП от 17 до 26 нмоль/л.

Пациенты, у которых определяются показатели, попадающие в указанные интервалы, являются *группой высокого риска* в отношении клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию. Замер представленных показателей в первые дни при поступлении больных ОКС в стационар (точка отсчёта) и констатация позитивных результатов (точка разделения) позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать исход ОКС в прогрессирующую стенокардию (конечная точка).

Вычислив *общие* операционные характеристики тестов и *общий* ОР, мы получим формулу краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию на

госпитальном этапе по тем интервалам концентраций, которые указаны в таблицах:

- по блоку кардиомаркеров: Se=66,5%, Sp=88%, PVP=75%, PVN=81,5%, ДЭ=76%, ОР=4;

- по блоку маркеров воспаления: Se=53,5%, Sp=91%, PVP=68,5%, PVN=82,5%, ДЭ=78,5%, ОР=3,2;

- по блоку маркеров эндотелиальной дисфункции: Se=76,5%, Sp=89,5%, PVP=76,5%, PVN=89,5%, ДЭ=79%, ОР=3,7;

- по блоку кардиоспецифических иммуномаркеров: Se=46,5%, Sp=92%, PVP=63%, PVN=83,5%, ДЭ=76%, ОР=3.

В представленной формуле все показатели обладают достаточной статистической мощностью, что позволяет рекомендовать использование блок-схемы при расчёте персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное изучение показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, продукции маркёров гипоксического повреждения миокарда и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета позволило сформировать блок-схему персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию на госпитальном этапе. С учётом того, что в основу предложенной блок-схемы были положены достоверные значе-

ния ОР, практическая значимость подобного подхода очевидна. При расчётах ОР учитывалась не совокупная концентрация растворимых сывороточных факторов, а те интервалы концентраций, которые наиболее часто встречались в данной выборке больных. Такой методический приём позволил существенно повысить достоверность прогноза и обоснованно рекомендовать использование предложенной блок-схемы в клинической практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fichtlscherer S., Zeiher A.M. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels // Ann. Med. 2000, vol. 32, iss. 8. P. 515-518.
2. Lowe G.D., Rumley A., McMahon A., et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2004, vol. 24, iss. 8. P. 1529-1534.
3. Okopień B., Basiak M., Madej A. et al. Markers of inflammatory process in stable and unstable coronary artery disease // Pol. Merkur. Lekarski. 2006, 121. P. 69-72.
4. Okopien B, Basiak M, Madej A, Labuzek K, Belowski D, Haberka M, et al. Markers of inflammatory process in stable and unstable coronary artery disease // Pol Merkur Lekarski. 2006, iss. 21. P. 69-72.
5. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И., Белокопытова И.С. Неспецифические маркёры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца // Кардиология. 2009, Т. 49, N9. С. 59-65.
6. Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Ложкина Н.Г., Балабушевич Т.А., Еременко Н.В., Негмаджонов У.Н. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркёров в крови при остром коронарном синдроме // Кардиология. 2012. Т. 52, N2. С. 18-22.
7. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Груздева О.В., Бернс С.А., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST и



наличием мультифокального атеросклероза // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. Т. 3, №6. С. 20-26.

7. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., Rifai N., Rose L.M., McCabe C.H., Pfeffer M.A., Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *New England Journal of Medicine*. 2005. Iss. 352, P. 20-28. DOI: 10.1056/NEJMoa042378

8. Balcūnas M., Bagdonaite L., Samalavicius R. et al. Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules // *Medicina (Kaunas)* 2009. Vol. 45, iss. 6. P. 434-439.

9. Загидулин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гасанов Н.В. и др. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы её медикаментозной коррекции // *Кардиология*. 2010. Т. 50, №5. С. 54-60.

10. Jurcuț R., Arsenescu I., Pușcariu T. et al. Is interleukin-18 correlated with endothelial dysfunction and platelet activation in patients with unstable angina? // *Rom. J. Intern. Med.* 2005. Vol. 43, iss. 3-4. P. 199-209.

11. Rajappa M.S., Sen K., Sharma A. et al. Role of pro-anti-inflammatory cytokines and their correlation

with established risk factors in South Indians with coronary artery disease // *Angiology*. 2009. Vol. 60, iss. 4. P. 419-26.

12. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: meta-analysis // *Journal of the American Medical Association*. 2002. Vol. 288, iss. 16. P. 2016-2022.

13. Алиева М.Г., Саидов М.З., Абдуллаев А.А., Хасаев А.Ш., Адуева С.М. Прогностическая блок-схема клинического исхода болевого синдрома в груди // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2015, №2(15). С. 11-18.

14. Хельсинкская декларация «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», 2000 г. URL: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwi54tbNp-zRAhWqFJoKHdH0CzwQFggaMAA&url=http%3A%2F%2Ffacto-russia.org%2Ffiles%2FWMA_Helsinki.doc&usq=AFQjCNHVeicLIXaCyGm26en2M1OADC3Hlg&bvm=bv.145822982,d.bGs (дата обращения: 05.06.2016).

REFERENCES

1. Fichtlscherer S., Zeiher A.M. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels // *Ann. Med.* 2000, vol. 32, iss. 8. P. 515-518.

2. Lowe G.D., Rumley A., McMahon A., et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004, vol. 24, iss. 8. P. 1529-1534.

3. Okopień B., Basiak M., Madej A. et al. Markers of inflammatory process in stable and unstable coronary artery disease // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2006, 121. P. 69-72.

4. Okopien B, Basiak M, Madej A, Labuzek K, Belowski D, Haberka M, et al. Markers of inflammatory process in stable and unstable coronary artery disease // *Pol Merkur Lekarski*. 2006, iss. 21. P. 69-72.

5. Paleev F.N., Abudeeva I.S., Moskalets O.V., Minchenko B.I., Belokopytova I.S. Nonspecific Markers of Inflammation in Prognostication of the Course of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya [Kardiologija]*. 2009, vol. 49, no. 9. pp. 59-65. (In Russian)

6. Ragino Yu.I., Kuimov A.D., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Lojkina N.G., Balabushevich T.A., Eremenko N.V., Negmadjonov U.N. Dynamics of Changes of Blood Inflammatory-Oxidative Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya [Kardiologija]*. 2012, vol. 52, no. 2. pp. 18-22. (In Russian)

7. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V., Berns S.A., Karetnikova V.N., Barba-

rash L.S. Evaluation of inflammation factors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multifocal atherosclerosis. *Kardiologiya i serdechnosudistaya khirurgiya [Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2010, vol. 3, no. 6. pp. 20-26. (In Russian)

8. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., Rifai N., Rose L.M., McCabe C.H., Pfeffer M.A., Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *New England Journal of Medicine*. 2005. Iss. 352, P. 20-28. DOI: 10.1056/NEJMoa042378

9. Balcūnas M., Bagdonaite L., Samalavicius R. et al. Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules // *Medicina (Kaunas)* 2009. Vol. 45, iss. 6. P. 434-439.

10. Zagidullin N.Sh., Valeeva K.F., Gassanov N., Zagidullin Sh.Z. Value of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases and Methods of Its Correction With Drugs. *Kardiologiya [Kardiologija]*. 2010. Vol. 50, no. 5. pp. 54-60. (In Russian)

11. Jurcuț R., Arsenescu I., Pușcariu T. et al. Is interleukin-18 correlated with endothelial dysfunction and platelet activation in patients with unstable angina? // *Rom. J. Intern. Med.* 2005. Vol. 43, iss. 3-4. P. 199-209.

12. Rajappa M.S., Sen K., Sharma A. et al. Role of pro-anti-inflammatory cytokines and their correlation with established risk factors in South Indians with coronary artery disease // *Angiology*. 2009. Vol. 60, iss. 4. P. 419-26.

13. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: meta-



analysis // Journal of the American Medical Association. 2002. Vol. 288, iss. 16. P. 2016-2022.

14. Alieva M.G., Saidov M.Z., Abdullaev A.A., Khasaev A.S., Adueva S.M. The predictive block diagram of clinical outcome of pain in the chest. Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii [Bulletin of the Dagestan State Medical Academy]. 2015, vol. 15, no. 2, pp. 11-18. (In Russian)

15. *Khel'sinskaya deklaratsiya «Eticheskie printsipy provedeniya nauchnykh meditsinskikh issledovaniy s uchastiem cheloveka»* [Helsinki Declaration "Ethical

Principles of Scientific Medical Research with Human Participation"]. 2000. Available at:

https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwi54tbNp-zRAh-WqFJoKHdH0CzwQFggaMAA&url=http%3A%2F%2Ffactoria.org%2Ffiles%2FWMA_Helsinki.doc&usq=AFQjCNHVeicLIXaCyGm26en2M1OADC3Hlg&bvm=bv.145822982,d.bGs (accessed 05.06.2016)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Принадлежность к организации

Маржанат Г. Алиева - к.м.н., доцент, Дагестанский государственный медицинский университет, зав. инфарктным отделением Республиканской клинической больницы Центра специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП), Россия, 367000, г.Махачкала, ул.Пирогова, 3. Тел.: 89634139848. e-mail: terapii.fpk-i-pps-kafedra@mail.ru

Критерии авторства

Маржанат Г. Алиева полностью подготовила рукопись и несет ответственность за плагиат.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 23.09.2016

Принята в печать 24.11.2016

AUTHOR INFORMATION

Affiliations

Marzhanat G. Alieva - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dagestan State Medical University, lead of the infarction department of the Republican Clinical Hospital of the Center for Specialized Emergency Medical Care, Russia, 367000, Makhachkala, st. Pirogov, 3. Tel.: 89634139848. e-mail: terapii.fpk-i-pps-kafedra@mail.ru

Contribution

Marzhanat G. Alieva is the sole author of the article and is responsible for avoiding the plagiarism.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Received 23.09.2016

Accepted for publication 24.11.2016