

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КАРДИОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ПАНИНА АРИНА ВИКТОРОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСА
БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК МАРКЕРА ПОВТОРНЫХ
АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

Я.П. Довгалевский

Саратов, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|----------|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | | 5 |
| Глава 1. | СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 13 |
| 1.1. | Стратификационные шкалы развития кардиальных осложнений острого коронарного синдрома и новые направления в прогнозировании исходов заболевания | 13 |
| 1.2. | Значение тропонинов как предикторов сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом | 23 |
| 1.3. | Прогностическая значимость гипергликемии у пациентов с острым коронарным синдромом | 26 |
| 1.4. | Лейкоцитоз и клинические исходы у пациентов с острым коронарным синдромом | 32 |
| 1.5. | Мозговой натрийуретический пептид при поступлении как маркер неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом | 35 |
| 1.6. | Возможность оценки риска развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом на основании определения уровня Д-димера плазмы крови | 40 |
| 1.7. | Мультимаркер: новое направление в стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом | 46 |
| Глава 2 | МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ | 49 |
| 2.1. | Материал исследования | 49 |
| 2.2. | Описание методов исследования | 53 |
| 2.3. | Методика обработки материала исследования | 55 |
| Глава 3 | АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И УРОВНЯ ЛЕЙКОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ | 56 |

| | | |
|---------------------------|--|-----|
| | СИНДРОМОМ | |
| 3.1. | Влияние гипергликемии на течение и исход острого коронарного синдрома | 56 |
| 3.2. | Лейкоцитоз в оценке прогноза острого коронарного синдрома | 69 |
| Глава 4. | НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И Д-ДИМЕР | 80 |
| 4.1. | Оценка влияния мозгового натрийуретического пептида на кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом | 80 |
| 4.2. | Риск развития повторных тромботических событий у больных острым коронарным синдромом с высоким уровнем Д-димера в плазме крови | 95 |
| Глава 5. | МНОГОМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ОСНОВЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ. | 110 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | | 115 |
| ВЫВОДЫ | | 120 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | | 123 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | | 124 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------|---|
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ОКС | острый коронарный синдром |
| ИМ | инфаркт миокарда |
| МНП | мозговой натрийуретический пептид |
| ЭКГ | электрокардиограмма |
| ОКСБПСТ | острый коронарный синдром без подъема сегмента ST |
| СД | сахарный диабет |
| АГ | артериальная гипертония |
| ОКСПСТ | острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST |
| ОСН | острая сердечная недостаточность |
| ХСН | хроническая сердечная недостаточность |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ЧКВ | чрескожные коронарные вмешательства |
| ФК | функциональный класс |
| СРБ | С-реактивный белок |
| Тн Т | тропонин Т |
| Тн I | тропонин I |
| Тн С | Ca ²⁺ -связывающий тропонин |
| ПГТТ | пероральный глюкозотолерантный тест |
| HbA1c | гликозилированный гемоглобин |
| ТЛТ | тромболитическая терапия |
| ИЛ-6 - | интерлейкин-6 |
| а-ФНО | фактора некроза опухоли-а |
| ИЛ-10 | интерлейкин-1 |

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Одной из важнейших проблем ишемической болезни сердца (ИБС) является острый коронарный синдром (ОКС), смертность от которого в мире и России продолжает оставаться одной из самых высоких, что обуславливает актуальность изучения данной проблемы [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД, 2010; Бойцов С.А., Кривонос О. В., Ощепкова Е. В. и др., 2010; Негмаджонов У.У., Куимов А.Д., 2011; Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al., 2011; Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д. и др., 2013]. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, в том числе инфаркт миокарда (ИМ), имеют высокий риск развития повторных инфарктов, нарушений ритма, сердечной недостаточности, внезапной смерти, в связи с чем ранняя оценка риска неблагоприятного исхода у данной категории пациентов необходима для выбора стратегии лечения и места его проведения [Куимов А. Д., Ложкина Н.Г., Ермаченко Т.В., 2008; Goodacre S.,Thokala P., Carroll C. et al., 2013].

Существует ряд стратификационных моделей (шкал) риска (TIMI, GRACE, PURSUIT, РЕКОРД и др.) использование которых дает возможность выделить группы риска и исходя из степени риска планировать тот или иной метод лечения, тем самым позволяя снизить смертность и частоту повторных госпитализаций [Scirica B.M., 2010; Flather M.D., Babalis D., Booth J. et al., 2011; Эрлих А.Д., Грацианский А.Н., 2010; Мальцева О.В., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В., 2012]. В тоже время, данные прогностические шкалы имеют ряд ограничений, ввиду которых они не находят широкого распространения в повседневной практике российских стационаров. Среди этих ограничений наиболее значимым можно считать малую изученность в популяции российских больных (например, регистр ОКС GRACE не проводился в России), ограничение возраста пациентов (для использования шкалы TIMI), невозможность быстрого определения всех составляющих шкалы (например, данные об уровне креатинина при госпитализации для шкалы GRACE,

определение которого требует времени), а также подсчет большого количества баллов с помощью компьютерной программы.

Таким образом, остается актуальным поиск прогностической модели (шкалы), которая была бы удобнее существующих и как минимум сравнима с ними по прогностическому значению [Эрлих А.Д., 2010; Barra S., Providencia R., Paiva L. et al., 2012].

Во многих моделях оценочных шкал (TIMI, GUSTO, GRACE) в качестве прогностического фактора используются биохимические маркеры некроза миокарда. Однако, имеются свидетельства того, что использование большего числа маркеров, имеющих разную патофизиологическую основу (hs-СРБ, натрийуретические пептиды (BNP и NTproBNP), D-димер и др.), дополняет биомаркеры некроза при оценке риска у больных с ОКС [Шахнович Р.М., 2010; Tello-Montoliu A., Marin F., Roldan V. et al., 2007; Mockel M., Muller R., Vollert J.O. et al., 2007; Eggers K.M., Garmo H., Lagerqvist B. et al., 2008; Moeckel M., Danne O., Miller R. et al., 2008; Cann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al., 2009; Scirica V.M., 2010; Eggers K.M., Kempf T., Venge P. et al., 2010; Mueller C. 2014]. В связи с этим ведется уточнение роли известных маркеров, имеющих высокую предсказательную ценность в отношении риска развития фатальных и нефатальных осложнений, течения заболевания и мониторинга результатов лекарственной терапии [Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и др., 2009], а также возможность сочетания данных маркеров с целью повышения их прогностической точности [Morrow DA, Sabatine M.S., Brennan M.L. et al., 2008; Mueller C. 2014].

Известно, что наличие гипергликемии [Каретникова В.Н., 2010; Lipton J.A., RJ Barendse R.J., RT Van Domburg R.T.V. et al., 2013; Giraldez R.R., Clare R.M., Lopes R.D. et al., 2013], анемии [Tsujita K., Nikolsky E., Lansky A.J. et al., 2010; Суворова С.А., Пархонюк Е.В., Шварц Ю.Г., 2010; Эрлих А.Д., Грацианский Н. А., 2012; Рыбакова Т.В., 2013; Верткин А.Л., Скотников А.С., 2013] и лейкоцитоза [Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011] у пациентов с ОКС свидетельствуют о более высоком

риске и неблагоприятном прогнозе заболевания. Это простые тесты, которые доступны везде и считаются одними из наиболее часто выполняемых анализов в экстренной практике. Они могут быть выполнены у постели больного при отсутствии дополнительных экономических затрат, связанных с капиталовложениями в новую инфраструктуру или тесты. Так же, с этими анализами хорошо знаком каждый лаборант, а их интерпретация обычна в клинической практике врача. В тоже время, существует мнение, что зачастую в реальной практике врачи игнорируют полученные данные этих рутинно выполняемых и обязательных, в соответствии с действующими рекомендациями по ведению пациентов с ОКС, методах обследования в период пребывания больных в стационаре.

В связи с этим, представляется актуальной выработка алгоритма риск-стратификации пациентов с ОКС на основании использования мультимаркера [Conor J.M., Ven M.G., Ian B.A.M. et al., 2009], включающего в себя данные стандартноопределяемых маркеров (глюкозы крови и лейкоцитов) в сочетании с новыми биомаркерами, предсказательная ценность которых в настоящее время окончательно не определена, такими как мозговой натрийуретический пептид (МНП) и Д-димер, тем более, что описание подобного комплексного показателя в доступной литературе нам не встретилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель прогнозирования ближайших и отдаленных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом, включающую в себя стандартно определяемый в повседневной практике комплекс клинико-лабораторных и биохимических показателей, таких как уровень лейкоцитов, глюкозы, Д-димера и мозгового натрийуретического пептида в крови.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить частоту встречаемости гипергликемии при госпитализации (при отсутствии сахарного диабета), лейкоцитоза, повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и Д-димера у пациентов с ОКС.

2. Оценить уровень риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на госпитальном этапе у больных с ОКС в зависимости уровня исследуемых клинических лабораторных и биохимических показателей крови.

3. В условиях проспективного годового наблюдения оценить значимость исследуемых клинических лабораторных и биохимических показателей крови в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших ОКС.

4. Разработать математическую модель прогноза исхода в период госпитализации и в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС на основе использования комплекса стандартно определяемых в повседневной практике клиническо-лабораторных и биохимических показателей, таких как уровень лейкоцитов, глюкозы, Д-димера, натрийуретического пептида крови.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые показано, что стандартно определяемые при поступлении больного с ОКС в стационар клинические лабораторные (количество лейкоцитов периферической крови) и биохимические (глюкоза крови), а так же дополнительные показатели (мозговой натрийуретический пептид, Д-димер), которые могут быть определены непосредственно около постели пациента (диагностика «point-of-care») в отделении реанимации и интенсивной терапии, пригодны для прогнозирования течения и исхода заболевания.

Впервые показано, что, возможно, прогностическое значение уровня Д-димера у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, целесообразно оценивать отдельно с больными с ОКС, без подъёма ST

учитывая проводимое лечение (тромболитическая терапия, возможно, ангиопластика), которое может приводить к более выраженному повышению уровня Д-димера в ранние сроки, что отражает лизис тромба, но не связано с прогнозом. Вероятно, у этой группы пациентов полезным может оказаться серийное определение Д-димера с целью определения значения динамики Д-димера для прогнозирования повторных тромботических событий.

Впервые показана возможность использования комплекса (мультимаркера) клинических лабораторных (лейкоцитоз) и биохимических показателей (уровень глюкозы, Д-димера и мозгового натрийуретического пептида), имеющих разную патофизиологическую основу, в качестве маркера повторных атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом.

Разработана математическая модель прогноза исхода в период госпитализации и в течение 12 месяцев пациентов с ОКС, позволяющая выделить пациентов с благоприятным прогнозом, что может быть полезным с точки зрения оптимизации сроков пребывания больных в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В качестве предикторов неблагоприятного прогноза у больных с ОКС могут рассматриваться лейкоцитоз (уровень лейкоцитов периферической крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$), гипергликемия (уровень глюкозы крови более 6,1 ммоль/л), повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (более 100 $\mu\text{g}/\text{л}$) и Д-димера (более 500 $\mu\text{g}/\text{л}$), причем каждый из этих показателей может учитываться как независимо от других, так и в комплексе. Подобный подход может быть полезен в повседневной клинической практике, особенно в условиях ограниченности материальных ресурсов.

Предложенная модель риск-стратификации больных с ОКС позволяет сократить затраты на лечение за счет выделения группы больных, чье пребывание в стационаре может быть сокращено ввиду благоприятного прогноза.

Предложенный способ стратификации риска существенно не влияет на стоимость обследования пациента, так как значительная часть используемых биохимических показателей является скрининговой (определение уровня глюкозы крови, общего анализа крови) и при этом отсутствует двусмысленность в интерпретации результатов, в связи с чем данный метод стратификации может быть рекомендован в использование в практической деятельности как с клинической так и экономической точки зрения. Вдобавок, исследуемые показатели крови являются наиболее ранними параметрами, их определение возможно в течение первых минут госпитализации.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Определяемые в соответствии с современными клиническими рекомендациями и стандартами оказания помощи больным ОКС при поступлении в стационар в повседневной (рутинной) клинической практике клинические лабораторные (уровень лейкоцитов периферической крови) и биохимические (уровень глюкозы крови) исследования могут использоваться для прогнозирования исхода заболевания в период госпитализации
2. Больные ОКС без СД с уровнем глюкозы крови при поступлении менее 6.1 ммоль/л и уровнем лейкоцитов менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$ имеют относительно благоприятный прогноз и у них в случае неосложненного течения заболевания может быть сокращен срок госпитализации и в более ранние сроки проведены стресс-тесты для определения дальнейшей тактики лечения.
3. В качестве дополнительных факторов риска у больных с ОКС могут использоваться так же уровни мозгового натрийуретического пептида (у пациентов с ОКС без признаков ХСН в анамнезе и в период госпитализации) и Д-димера плазмы крови, которые могут определяться в том числе, с помощью прикроватных («point-of-care») экспресс-

анализаторов. Благоприятным прогноз может считаться при уровне МНП менее 101 пг/мл и уровне Д-димера менее 500 пг/мл.

4. Использование модели, включающей в себя все вышеперечисленные показатели («мультимаркера») позволяет выделить группу пациентов с ОКС имеющих низкий риск повторных атеротромботических событий с вероятностью 73%, что может использоваться для планирования срока госпитализации и дальнейшей тактики лечения.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в практику лечебной деятельности реанимационного отделения ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России и в работу отделения неотложной кардиологии МУЗ «Городская больница им. В.И. Разумовского №2».

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Апробация работы проведена 14 февраля 2014 года на расширенном заседании Ученого Совета ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России.

Основные материалы диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011); Всероссийской конференции «Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии» (Москва, 2011); Московских международных форумах кардиологов (Москва, 2012, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2012); Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012); Первой открытой конференции молодых ученых Саратовского НИИ кардиологии, посвященной Дню науки (Саратов, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 2013).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, – 5.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Стратификационные шкалы развития кардиальных осложнений острого коронарного синдрома и новые направления в прогнозировании исходов заболевания.

Сердечно-сосудистые заболевания в большинстве развитых стран продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности [Пузин С.Н., Гришина Л.П., Храмов И.С., 2003; Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др., 2005; Кардаков Н.Л., 2007].

Опыт западноевропейских стран показывает, что действенным методом существенного улучшения медицинской помощи пациентам с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями является разработка группами экспертов стратификационных шкал и клинических рекомендаций, следование которым в повседневной практике способствует существенному улучшению исходов заболеваний [Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. L. et al. 2006; Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al., 2006]. Создание моделей по оценке степени риска пациентов с острым коронарным синдромом является важным достижением последних лет в области кардиологии, что дает возможность выбора наиболее оптимальной стратегии лечения данной категории больных. Дифференцированное применение моделей (шкал) стратификации риска развития неблагоприятных исходов помогает в выборе стратегии лечения больных ОКС (ранняя инвазивная или изначально консервативная), тем самым позволяя снизить смертность и частоту повторных госпитализаций по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии [Мальцева О.В., 2011]. Наиболее распространенными стратификационными моделями при оценке риска развития кардиальных осложнений у пациентов с ОКС являются TIMI [

Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J.L.M. et al., 2000], GRACE [Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al., 2006], PURSUIT [Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al., 2000] для больных инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБПСТ) и TIMI II [Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al., 2000] для больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ); при направлении их на чрескожные коронарные вмешательства — Zwolle [Шамес А.Б., 2009] и CADILLAC [Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al., 2005].

Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), предложенная Atman et al. в 2000 г. [Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al., 2004], основана на данных двух известных крупномасштабных исследований TIMI-11B и ESSENCE. В исследовании ESSENCE [Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al., 1997] под наблюдением находился 3171 больной из 176 центров в США, Канаде, Южной Америке и Европе, рандомизированный в течение ближайших 24 часов от момента возникновения острой ишемии миокарда без элевации сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), возникшей в покое. В качестве конечной точки рассматривалась сумма случаев смерти, острого ИМ и рецидивирующей стенокардии [Явелов И.С., 2002]. Исследование TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction 11B Trial) — одно из наиболее крупных из проводимых ранее сравнительных клинических исследований низкомолекулярных гепаринов. В исследовании приняли участие 3910 больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда, которые были рандомизированы в первые 24 часа от возникновения заболевания [Antman E.M., Cobe S.H., Gurfinkel E.P. et al., 1999]. При этом большинство больных (81%) имели также ишемические изменения на ЭКГ и/или повышенные уровни маркеров некроза миокарда в крови. Конечной точкой была принята сумма случаев смерти, ИМ (в том числе повторных) и неотложной реваскуляризации миокарда, выполненной в связи с возобновлением стенокардии. Результат исследования TIMI 11B оказался аналогичен исследованию ESSENCE — снижение риска суммы неблагоприятных исходов у получавших эноксапарин составило около 15% и сохранялось как минимум до 43-х суток после начала

лечения. При этом достоверное преимущество эноксапарина отмечено уже через 48 ч после начала лечения и в эти сроки было максимальным за все время наблюдения (уменьшение риска на 23,8%, $p=0,03$) [Явелов И.С., 2002]. Выполнив мета-анализ эффективности эноксапарина в сравнении с обычным гепарином по данным исследований ESSENCE и TIMI 11B ($n=7081$), E. M. Antman и соавт. разработали комплексный подход к определению риска смерти, ИМ, рецидива стенокардии и/или необходимости неотложной реваскуляризации у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСБПST) [Аверков О.В., 2007]. Шкала TIMI для ОКСБПST позволяет определить риск наступления неблагоприятных событий в течение 14 дней после их возникновения. В шкале учитываются семь основных факторов риска: возраст старше 65 лет; наличие как минимум трех факторов риска ишемической болезни сердца (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ)); ранее выявленный 50% и более стеноз коронарной артерии; отклонение сегмента *ST* от изолинии; два и более приступа стенокардии в предыдущие 24 часа; прием аспирина в течение последних семи суток; повышенный уровень кардиальных биомаркеров сыворотки крови. Базовый уровень риска при отсутствии перечисленных факторов составляет 4,7%. Каждый фактор риска добавляет один балл, максимум 7 баллов, что повышает уровень риска до 40,9%, то есть почти в 10 раз. Высокий балл по шкале TIMI при ОКСБПST свидетельствует о высоком риске смерти, ИМ и повторной ишемии, требующей реваскуляризации. К группе высокого риска относятся больные, у которых сумма баллов превышает 4 [Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J.L.M. et al., 2000]. Шкала TIMI для острого коронарного синдрома с подъемом сегмента (ОКСПST) основана на исследовании EARLY II и позволяет определить риск наступления смерти в течение 30 последующих дней после начала заболевания. Необходимо помнить, что шкала создана на базе клинических исследований, в которые включались пациенты, поступившие в первые 6 часов острого ИМ с подъемом сегмента *ST* и пролеченные тромболитическими препаратами — тканевыми активаторами

плазминогена (алтеплаза, ланотеплаза). В шкале учитывают следующие факторы риска: возраст старше 65 лет; наличие сахарного диабета, гипертонической болезни или стенокардии; систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений ≥ 100 в минуту; явления острой сердечной недостаточности (ОСН) по Т. Killip II–IV класса); масса тела ≤ 67 кг; передняя локализация ИМ или блокада левой ножки пучка Гиса; начало проведения реперфузионной терапии ≥ 4 ч. Базовый уровень риска при отсутствии перечисленных факторов составляет 0,8%. Каждый фактор добавляет баллы, максимум с 9 до 14, что повышает уровень риска до 36%, т. е. почти в 40 раз [Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al., 2000]. Кроме этого, показана возможность трехлетнего прогнозирования повышенного риска смерти и/или развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Truong Q.A., Cannon C.P., Zakai N.A. et al., 2009].

Модель оценки риска PURSUIT основана на дизайне и результатах соответствующего исследования (Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy, 2000) [Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al., 2000]. Данное исследование проведено с целью изучения эффективности эптифибатида (интегрилина), назначаемого в дополнение к необходимой стандартной терапии у больных с ОКС. В исследовании участвовали 10 948 пациентов, рандомизированные в течение 24 часов от момента появления симптомов нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q. Критериями включения были ишемические изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ без стойкой элевации сегмента ST. Учитывались изменения уровня МВ-фракции креатинкиназы сыворотки крови. Конечными точками служили случаи смерти и ИМ за 30 дней наблюдения. Количество конечных точек также проанализировано через 96 часов от начала лечения. В шкале учитываются такие критерии, как возраст, повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС), увеличенное систолическое артериальное давление (АД), депрессия сегмента ST, признаки сердечной недостаточности, повышение кардиальных

ферментов сыворотки крови. Эти критерии ассоциированы с возрастанием смертности и риска ИМ (в том числе повторного) в 30-дневный период [Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al., 2003].

Наиболее распространенной моделью оценка риска ОКС является шкала GRACE, которая основана на соответствующем исследовании (Global Registry of Acute Coronary Events); верифицирована в исследованиях GRACE и GUSTO. Регистр включал данные 43 810 пациентов с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), поступивших в 94 госпиталя 14 стран. Для разработки прогностической модели риска использовалась когорта больных (n=21 688), госпитализированных с 1 апреля 1999 г. по 30 сентября 2002 г. Конечными точками служили общая смертность и общая смертность + ИМ во время госпитализации и в течение 6 месяцев после выписки. Проверка предсказательной ценности шкалы проведена проспективно на больных регистра GRACE (n=22 122), поступивших с 1 октября 2002 г. по 30 сентября 2005 г. и на внешней популяции больных с ИМ, вошедших в исследование GUSTO IIb (n=12 142) [Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al., 2006].

С помощью данной шкалы можно оценить риск внутрибольничной летальности, смертности и развития ИМ, а также смерти и развития ИМ в течение 6 месяцев после ОКС (в том числе после выписки из больницы); определить наиболее подходящий для данного пациента способ лечения и его интенсивность. В GRACE используются 8 критериев: возраст, класс острой сердечной недостаточности по T. Killip, повышенный уровень систолического АД, изменение сегмента ST, остановка сердца, увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, положительные кардиальные биомаркеры, тахикардия. Подсчет баллов по шкале GRACE возможно выполнить вручную либо автоматически с помощью электронного калькулятора, доступного как на сайте, так и для установки на персональный компьютер или мобильное устройство (смартфон, коммуникатор) [http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/acs_risk/acs_risk_content.html].

Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать следующим образом:

1) низкий риск — смертность менее 1% (при расчете при помощи автоматического калькулятора), количество баллов (при выполнении расчетов вручную) менее 109;

2) средний риск — смертность от 1% до 3% (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов (при выполнении расчетов вручную) от 109 до 140;

3) высокий риск — смертность более 3% (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов (при выполнении расчетов вручную) более 140.

Шкала риска CADILLAC была разработана на данных одноименного исследования CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), в которое вошли 2082 пациента с ИМ без кардиогенного шока. Всем пациентам, включенным в исследование было выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с рандомизацией на ангиопластику или стентирование с использованием абциксимаба или без него [Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A. et al., 2002]. Полученные критерии затем были апробированы на другом независимом исследовании (the Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (Stent-PRAMI)), в которое включались пациенты с ИМ без кардиогенного шока (всего 900), которым также проводилось первичное ЧКВ с рандомизацией на ангиопластику или стентирование, однако использование абциксимаба было более редким (5% против 53% в CADILLAC) [Stone G.W., Brodie B.R., Griffin J.J. et al., 1998]. Тем не менее, месячная и годовая смертность в обоих исследованиях не различались. Было отобрано 7 предикторов, которые показали свою независимость в прогнозировании летальности в течение 1 месяца и 1 года: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% (4 балла), почечная недостаточность — скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (3 балла), класс острой сердечной недостаточности по T. Killip II-III

(3 балла), послепроцедурный кровоток по шкале TIMI 0–2 (2 балла), возраст старше 65 лет (2 балла), анемия (2 балла) и трехсосудистое поражение коронарных артерий (2 балла). По данным шкалы выделяют 3 группы пациентов: низкого риска (сумма от 0 до 2 баллов), промежуточного риска (3–5 баллов) и высокого риска смерти (≥ 6 баллов), которые показали высокую предсказательную точность для выживаемости в течение первого месяца и первого года после события. При этом разработанная шкала CADILLAC оказалась лучше, чем другие используемые для этой цели модели (TIMI ST-segment elevation, 2000; PAMI, 2004) [Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. 2005]. T. Palmerini и соавт. При проведении сравнительного исследования стратификационных шкал у пациентов с ОКСБПСТ, подвергшихся ЧКВ, установили, что стратификационные шкалы, включающие клинические и ангиографические переменные, имеют самую высокую точность прогноза для широкого спектра конечных точек — сердечной смертности, инфаркта миокарда, реваскуляризации целевого сосуда и тромбоза стента у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ [Palmerini T., Caixeta A., Genereux P. et al. 2012].

Проводились попытки в процессе годового динамического наблюдения изучить прогностическую точность моделей оценки краткосрочного и долгосрочного риска у больных с ОКС на российской популяции. Прогностическая шкала GRACE оказалась неэффективной в прогнозировании случаев смерти и совокупности случаев смерти/ИМ в период госпитализации. На период наблюдения в течение 6 месяцев шкала продемонстрировала средний уровень прогностической значимости. Сходные показатели были выявлены и у модели TIMI в отношении предсказания смерти/ИМ/рефрактерной ишемии на период 14-дневного и годового наблюдения. Модель риска PURSUIT показала очень хороший уровень прогностической значимости на период 30-дневного и годового наблюдения.

При сравнении моделей GRACE и PURSUIT в отношении смерти от всех причин и совокупности смерти/ИМ на период 12-месячного наблюдения выявлено, что прогностическая точность оценок лучше у шкалы PURSUIT

[Мальцева О.В., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В., 2011; Мальцева О.В., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В., 2012]. Из особенностей данного исследования следует отметить небольшой объем выборки. В несколько большем по объему исследовании показана более высокая прогностическая точность шкалы GRACE по сравнению со шкалой TIMI [Ramsay G., Podogrodzka M., Clure C. et al., 2007]. По данным Канадского регистра ОКС, существенно превосходящего оба предыдущих исследования по масштабам, модели GRACE и PURSUIT обладали сопоставимой прогностической мощностью для прогнозирования летального исхода в период госпитализации и в течение года после развития ОКС, превосходя модель TIMI [Yan A.T., Yan R. T., Huynh T. et al., 2007; Yan A.T., Yan R. T. Tan M., 2009]. По другим данным, модель GRACE превосходит по точности TIMI и PURSUIT [Goncalves P. A., Ferreira J., Aguiar C., et al. 2005]. Считается, что прогностическую значимость шкалы GRACE необходимо проверять на популяциях пациентов стран, не принимавших участия в регистре [Chan M.Y.T., Shah B.R.T., Gao F.T. et al., 2011].

На основании данных, полученных в регистре ОКС РЕКОРД, который проводился в отечественных стационарах, предложена одноименная прогностическая шкала. Это предполагает ее значимость именно для России, хотя не исключает и возможность использования в других странах. Регистр РЕКОРД проведен с ноября 2007 г. по февраль 2008 г. В нем участвовали 18 стационаров из 13 городов. Всего в регистр включены 796 больных, состояние 550 из них при поступлении расценивалось как ОКС БПСТ и состояние 246 расценено как ОКСПСТ [Эрлих А.Д., Грацианский А.Н., 2010]. Критерии включения в регистр следующие:

- 1) ОКСПСТ: начало симптомов не более чем за 24 часа до госпитализации и симптомы, заставляющие предположить ОКС (ангинозная боль ≥ 20 минут, одышка, синкоп, остановка кровообращения и др.) и изменения на ЭКГ (подъем сегмента $ST \geq 1$ мм по крайней мере в двух смежных отведениях ЭКГ или предположительно впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса);

2) ОКСБПСТ: начало симптомов не более чем за 24 часа до госпитализации и симптомы, заставляющие предположить ОКС (ангинозная боль в покое ≥ 20 мин, впервые возникшая стенокардия как минимум III функционального класса (ФК), нарастание класса стенокардии до III ФК) и отсутствие электрокардиографических признаков ОКСБПСТ.

Не включали больных с ОКС, возникшими как осложнение ЧКВ или коронарного шунтирования, а также больных, ранее включенных в регистр ОКС [Эрлих А.Д., Грацианский А.Н., 2009]. По данным регистра определены факторы, независимо связанные со смертельным исходом (класс Killip $\geq II$, подъем сегмента *ST* на исходной электрокардиограмме ≥ 1 мм, систолическое артериальное давление при поступлении ≤ 100 мм рт. ст., уровень гемоглобина при поступлении < 110 г/л, возраст 65 лет и старше, сахарный диабет в анамнезе), а также со смертью или развитием инфаркта миокарда во время пребывания в стационаре. Эти факторы как равнозначные (1 балл) объединены в шкалу оценки риска развития соответствующих событий. Определена точка разделения между высоким и низким риском смерти в стационаре при ОКС (2 балла). Согласно полученным результатам, предложенная шкала оценки риска неблагоприятных событий у больных с ОКС обладает достаточно большой прогностической мощностью в отношении как смертельного исхода, так и смерти или ИМ в госпитальном периоде [Эрлих А.Д., 2010]. По прогностической ценности шкала РЕКОРД не уступила шкале GRACE, применение которой рекомендовано современными руководствами и которая у больных с ОКСБПСТ в этом отношении превосходит шкалы TIMI и PURSUIT [Goncalves P.A., Ferreira J., Aguiar C. et al., 2005; Anderson J.L., Adams C. D., Antman E. M. et al., 2007; J.-P. Bassand, C.W. Hamm, D. Ardissino et al., 2007]. Однако этот результат получен на контингенте больных, у которых были определены независимые прогностические факторы неблагоприятных исходов, включенные в шкалу РЕКОРД. Убедительные данные могут быть получены только при сопоставлении оценок прогноза с использованием разных шкал на крупных независимых выборках больных с ОКС. Основным недостатком

регистра РЕКОРД можно считать его ограниченность, т. е. небольшое число учреждений-участников [Эрлих А.Д., Грацианский А.Н., 2009]. Среди достоинств шкалы РЕКОРД следует отметить простоту (даже по сравнению с довольно простой шкалой TIMI), а также возможность быстрого определения ее составляющих [Эрлих А.Д., 2010]. Для окончательного определения клинической значимости шкалы, полученной на материале регистра РЕКОРД, требуется ее верификация на крупных независимых группах больных с ОКС.

Таким образом, представленные шкалы демонстрируют высокую прогностическую точность при оценке риска смерти и развития (нового или повторного) ИМ в разные сроки от момента госпитализации больных ОКС. Вместе с тем, у существующих прогностических шкал есть ряд ограничений, ввиду которых они не находят широкого распространения в повседневной практике российских стационаров. Среди этих ограничений наиболее значимым можно считать малую изученность в популяции российских больных (например, регистр ОКС GRACE не проводился в России). Кроме того, для расчета риска с помощью шкалы GRACE требуются данные об уровне креатинина при поступлении, для его определения необходимо некоторое время, а также подсчет большого количества баллов с помощью компьютерной программы. Недостатком шкалы TIMI является ограничение возраста пациентов (65 лет и старше). Таким образом, актуальным остается поиск прогностической шкалы, которая была бы удобнее существующих и как минимум сравнима с ними по прогностическому значению [Эрлих А.Д., 2010].

В связи с этим ведется поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, и уточнение роли известных, имеющих высокую предсказательную ценность в отношении риска развития осложнений, течения заболевания, мониторинга результатов лекарственной терапии у больных с ОКС и после стабилизации состояния [Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н., 2009]. В последние годы для построения моделей прогнозирования используются различные биологические маркеры, при этом имеются свидетельства того, что использование большего числа маркеров, имеющих разную

патофизиологическую основу, дополняет биомаркеры некроза при оценке риска у больных с ОКС [Cann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al., 2009; Scirica B.M., 2010; Eggers K.M., Kempf T., Venge P. et al., 2010]. В основном сведения по этому вопросу относятся к новым биомаркерам в сочетании с тропонином, С-реактивным белком (СРБ) и натрийуретическими пептидами [Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. 2002; Mockel M., Danne O., Muller R. et al. 2008; Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н., 2009; Cann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al. 2009].

1.2 Значение тропонинов как предикторов сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом

Тропонины используются практически во всех моделях оценочных шкал ОКС (TIMI, GUSTO, GRACE) в качестве прогностического фактора. Целесообразность использования биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов — тропонина Т (Тн Т) и тропонина I (Тн I) с целью стратификации риска у больных с ОКС была убедительно доказана во многих крупных рандомизированных исследованиях [Lindahl B., Venge P., Wallentin L. 1996]. Тропоновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах, состоит из трех субъединиц: Ca²⁺-связывающий тропонин (Тн С), ингибирующий (Тн I) и тропомиозинсвязывающий (Тн Т) [Donnelly R., Millar-Craig M.W., 1998; Wu A., Feng Y., 1998]. При этом Тн Т и Тн I представлены различными изоформами в сердечной и поперечнополосатой мускулатуре. Эти изоформы кодируются разными генами и имеют различную аминокислотную последовательность, что позволяет их четко различать. В отличие от них, Тн С в скелетных и гладких мышцах не различается. Таким образом, обнаружение Тн Т и Тн I в крови четко свидетельствует о повреждении миокарда. В крови вначале обнаруживаются несвязанные фрагменты тропонинов массой 23,5—33,5 кД, а затем по мере прогрессирования некроза — оставшиеся фрагменты, связанные с

сократительными белками. При использовании современных методик тропонины начинают определяться в крови уже через 2—3 часа после начала повреждения миокарда [Rae A.R., Kavsak P.A., Lustig V. et al., 2006]. На основании рекомендаций Национальной академии клинической биохимии [Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L. et al., 2007] тропонин следует определять у всех пациентов с обоснованным подозрением на ОКС. Тропонин I может определяться в крови через 7—10 дней, а тропонин T — даже через 14 дней после начала некроза миокарда. Длительность выявления повышенных концентраций тропонина зависит от величины некроза, проведения реперфузионной терапии или реваскуляризации, а также от выделительной способности почек [Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., 2009]. Однако, повышенные уровни тропонинов могут регистрироваться при миокардите, тромбоэмболии легочной артерии, почечной недостаточности и при многих других состояниях. С 2000 г. тропонины – «золотой стандарт» в диагностике острого ИМ [Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. 2000]. Неоценимо значение тропонинов и в прогнозировании ОКС.

Доказано, что пациенты с повышенным содержанием в сыворотке крови тропонинов имеют неблагоприятный кратко- и долгосрочный прогноз по сравнению с больными, не имеющими такого повышения. Так, в исследование TIMI-ШВ (Thrombolysis in Myocardial Ischemia), целью которого было изучение эффективности тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, включавшем 1473 больных, наблюдение за которыми осуществлялось в течение 6 недель. Повышенной считалась концентрация Tn I, превышавшая 0,4 нг/мл. У 41% больных с нестабильной стенокардией, включенных в исследование, уровень Tn I был повышен. Смертность в группе "тропонинположительных" больных к 42-му дню наблюдения была достоверно выше почти в 4 раза, чем в группе больных без повышения содержания Tn I (3,7 и 1,0% соответственно) [Antman E., Tanasijevic M., Thompson B. et al., 1996]. В ходе исследования GUSTO III (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes)

было обследовано 734 пациента как с преходящими или постоянными подъемами сегмента ST на ЭКГ более чем на 0,5 мм, так и с эпизодами депрессии сегмента ST, превышавшими 0,5 мм, в течение 12 часов после начала клиники ОКС. Повышенными считались значения сТн Т более 0,1 нг/мл. Уровень сТн Т был сильным независимым предиктором летального исхода в первые 30 дней и в течение 1 года наблюдения в группе больных как с подъемом сегмента ST, так и без него. У "тропонинпозитивных" пациентов, не имевших подъемов сегмента ST, была такая же частота неблагоприятных событий, как и у больных с трансмуральным ИМ [Newby K., Cristenson H., Ohman E.M. et al., 1998].

В исследовании PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management), включавшем 2222 человек с НС и ИМБСТ, наблюдение за больными осуществлялось в течение 30 дней. Учитывались случаи развития ИМ, смерти, а также повторные эпизоды стенокардии с изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об ишемии миокарда. За время наблюдения умер 61 (2,7%) человек, у 78 (3,5%) развился ИМ. Частота случаев смерти и ИМ была выше в группе больных с повышенным уровнем сТн I, чем в группе больных без такого повышения (13 и 4,9% соответственно; $p < 0,001$) [Newby K., Cristenson H., Ohman E.M. et al., 1998].

P. Heidenreich и соавт. в ходе проведения мета-анализа 13 рандомизированных исследований с использованием баз данных MEDLINE и EMBASE, пришли к выводу, что риск неблагоприятного исхода у "тропонинпозитивных" больных с ОКС без подъемов сегмента ST в 4 раза выше, чем у таких же больных с нормальным содержанием тропонина в крови. Это утверждение справедливо как для сТн Т, так и для сТн I [Heidenreich P., Alloggiamento T., Hagan V. et al., 2000]. По данным W.L. Millera, повышение концентрации в плазме крови тропонина Т приводит к 3–4-кратному увеличению неблагоприятных событий: летальности, ургентной госпитализации и потребности в пересадке сердца [Иркин О.И., Буртняк А.М., Степура А.А., 2012].

Таким образом, пациенты с повышенным содержанием в сыворотке крови тропонинов имеют неблагоприятный кратко- и долгосрочный прогноз по сравнению с больными, не имеющими такого повышения. Появление в крови маркеров некроза миокарда, особенно сердечных тропонинов при ОКС, связано с высоким риском смерти и развития ИМ. Риск последующих осложнений пропорционален степени повышения содержания тропонинов в крови. В большинстве проведенных исследований уровень сердечных тропонинов был независимым предиктором неблагоприятного исхода ОКС [Antman E., Tanasijevic M., Thompson B. et al., 1996; Lindahl B., Venge P., Wallentin L., 1998; Holmvang L., Luscher M., Clemmensen P. et al., 1998; Heeschen C., Hamm C., Goldman B. et al., 1999; Heidenreich P., Alloggiamento T., Hagan V. et al., 2000; Silber S., Albertsson P., F. F. Avilers F.F. et al., 2001]. Кроме того, выявление пациентов с повышенным содержанием тропонинов в крови среди больных с нестабильной коронарной болезнью важно в случае выделения группы пациентов для более "агрессивного" антитромботического и инвазивного лечения [Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al., 2000; Alpert J., Thygesen K., 2000; Anderson J.L., Adams C.D., E.M. Antman E.M., 2007].

1.3 Прогностическая значимость гипергликемии у пациентов с острым коронарным синдромом

В последние годы в современной литературе все чаще появляются публикации о влиянии гипергликемии, важности ее контроля и коррекции на прогноз заболеваний с различными острыми состояниями, а в частности, острого коронарного синдрома. Повышение уровня глюкозы крови – широко распространенное явление, характерное более чем для 50 % больных в остром периоде ИМ среди госпитализированных больных, не имеющих в анамнезе СД [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008]. По результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у 31% больных с ОКС

нарушения толерантности к глюкозе достигают уровня впервые выявленного СД [Ceriello A., 2008].

В настоящее время в литературе широко обсуждаются две точки зрения. По данным одной из них гипергликемия при ОКС является следствием выраженного адренергического воздействия. Это рассматривалось как адаптивная реакция, не требующая неотложной коррекции [Митьковская Н.П., Данилова Л.И., Статкевич Т.В. и соавт., 2009]. С другой стороны, существует мнение, что гипергликемия у пациентов с ОКС представляет собой не диагностированные ранее нарушения углеводного обмена [Каретникова В.Н., Беленькова Ю.А., Зыков М.В. и соавт., 2012], а отрицательное прогностическое влияние которых хорошо известно [Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al., 2007; Asadollahi K., 2007; Какорин С.В., Шашкова Л.С., Мкртумян А.М. и соавт., 2013]. Однако, в последние годы доказано важное прогностическое значение гипергликемии при ОКС вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена в анамнезе [Братусь В.В., Талаева Т.В., Третьяк И.В. и соавт., 2002; Moghissi E., Korytkowski M., di Nardo M. et al., 2009]. На фоне гипергликемии более агрессивно развиваются острые морфологические и функциональные нарушения различных клеток и тканей.

До конца не ясно, является ли гипергликемия непосредственной причиной неблагоприятных исходов ОКС или выступает в качестве маркера остроты процесса [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al. 2008; Lavi S., Kapeliovich M., Gruberg L. et al., 2008; Bianchi C., Miccoli R., Penno G., 2008].

В настоящее время нет четкого критерия уровня гипергликемии при ОКС [Шведова А.И., Перчаткин В.А., Максимов И.В. и соавт., 2011]. Так, по мнению Б.Н. Маньковского и соавт., транзиторной или стрессовой (реактивной) гипергликемией следует считать повышение уровня глюкозы крови более 6,7 ммоль/л натощак (120 мг/дл) или более 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) выборочно при отсутствии в данных анамнеза указаний на наличие сахарного диабета, а также без повышения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) более 7 % [Маньковский Б.Н., Соколова Л.К., 1999; Маньковский Б.Н., 2000;

Маньковский Б.Н., 2003]. По мнению Asadollahi K. и соавт., величина гликемии ≥ 8.0 ммоль/л является диагностической для верификации гипергликемии в случае острого ИМ [Asadollahi K., 2007]. Данное утверждение согласуется с современными рекомендациями Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association) для диагностики гипергликемии у больных ОКС (2008) [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008].

С точки зрения патогенеза, транзиторная гипергликемия является ответной реакцией организма на стресс и отражает лишь обратимые нарушения углеводного обмена, а не стойкие метаболические нарушения, характерные для больных сахарным диабетом, и аспекты неблагоприятного влияния гипергликемии при сердечно-сосудистых событиях оправданно рассматривать на клеточно-тканевом и биохимическом уровнях [Mechanik J.I., Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., 2007; Ceriello A., 2008].

Воздействие гипергликемии осуществляется через многочисленные механизмы, ввиду того, что глюкоза и ее метаболиты утилизируются в клетках в ходе различных обменных процессов [Митьковская Н.П., Данилова Л.И., Статкевич Т.В. и соавт., 2009]. Даже в здоровом организме острое повышение уровня глюкозы крови оказывает мощный гемодинамический эффект. Проведенные исследования демонстрируют, что при сохранении гликемии на уровне 15 ммоль/л на протяжении 2-х часов происходит значимое повышение величины артериального давления, частоты сердечных сокращений и уровня катехоламинов крови. Доказано, что высокая постпрандиальная гипергликемия ассоциирована со стойкой дисфункцией эндотелия и формированием дефектов перфузии в миокарде [Bakker W., Eringa E.C., Sipkema P. et al., 2009]. Даже кратковременное (в течение нескольких часов) повышение уровня глюкозы до высоких концентраций вызывает нарушение эндотелийзависимой вазодилатации [Ceriello A., 2008]. Гипергликемия является независимым фактором риска развития дисфункции левого желудочка, и соответственно, неблагоприятного прогноза ОИМ [Kosuge M., Kimura K., Ishikawa J., 2005]. Имеются сведения, что у пациентов с гипергликемией ФВ левого желудочка

после реперфузии увеличивается менее заметно, чем у пациентов с нормогликемией [Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T. et al., 2003; Джукаева Х.Р., Шварц Ю.Г., 2012]. При нарушении метаболизма глюкозы в случае ОКС отмечается склонность к удлинению и дисперсии интервала QT на ЭКГ, что может способствовать возникновению желудочковых аритмий [Lavi S., Kapeliovich M., Gruberg L. et al., 2008]. По полученным данным ряда проведенных исследований, изучающих связь между гипергликемией и течением ИМ, дисфункция тромбоцитов является возможным механизмом, посредством которого реализуется отрицательное влияние гипергликемии [Lavi S., Kapeliovich M., Gruberg L. et al., 2008]. Известно, что у больных СД и при острых гипергликемических состояниях из-за возрастания синтеза тромбосана, дегрануляции и нарушения функции оксида азота отмечается гиперактивность тромбоцитов и повышенная агрегационная способность [Lavi S., Kapeliovich M., Gruberg L. et al., 2008; Undas A., Wiek I., Stepien E. et al., 2008; Sinnaeve P.S., Steg P.G., Fox K.A.A. et al., 2009]. Гипергликемия - отражение относительной инсулинорезистентности, которая ассоциирована с активацией липолиза и повышенной продукцией свободных жирных кислот [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008]. Снижение биологического действия инсулина приводит к нарушению потребления глюкозы миокардом и недостатку субстратов для гликолиза, что в условиях ишемии способствуют повреждению кардиомиоцитов и снижает компенсаторную способность «здорового» миокарда при ОКС. Кроме того, относительный дефицит инсулина уменьшает утилизацию глюкозы в миокарде и приводит к сдвигу метаболизма в сторону преимущественной утилизации жирных кислот, которая требует больших затрат кислорода для синтеза того же количества АТФ, по сравнению с гликолизом, т.е. является кислородозатратной. Этот измененный тип утилизации экзогенного энергетического субстрата может приводить к возрастанию потребности миокарда в кислороде [Ceriello A., 2008; Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008; Lavi S., Kapeliovich M., Gruberg L. et al., 2008]. В условиях подобного метаболизма снижение коронарного кровотока

может оказаться критическим, привести к гибели кардиомиоцитов, развитию фатальных злокачественных нарушений ритма и летальному исходу [Митьковская Н.П., Данилова Л.И., Статкевич Т.В. и соавт., 2009].

Несмотря на имеющиеся разногласия в оценке прогностической ценности гипергликемии в различных условиях (при поступлении, натощак, постпрандиальная и персистирующая гипергликемия), в настоящее время доказано неблагоприятное влияние повышенного уровня глюкозы крови при всех способах измерения на течение и исходы ОКС [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008]. В ходе мета-анализа 15 исследований, изучающих взаимосвязь между летальностью и уровнем глюкозы при поступлении, выявлено что риск летального исхода ИМ в 3,9 раза выше у больных без СД в анамнезе в случае значений гликемии при поступлении ≥ 6.1 ммоль/л по сравнению с пациентами с нормогликемией [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008]. В крупных проспективных исследованиях показано, что прогноз больных ИМ в случае гликемии в остром периоде более 11,1 ммоль/л без СД в анамнезе не отличается от прогноза больных с ранее диагностированным СД [Ceriello A., 2008; Lavi S., Kapeliovich M., Gruberg L. et al., 2008].

По данным исследований GUSTO I, TAMI летальность пациентов с СД в течение первого года после перенесенного ИМ составляет 15-34% и достигает 45% в последующие 5 лет. Относительный риск отдаленной летальности при учете клинических характеристик, сопутствующих заболеваний, проводимой терапии составляет 1,3-5,4 [Granger C.B., Callif R.M., Young S. et al., 1993]. В проведенном исследовании The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart было выявлено увеличение показателей летальности, а также кумулятивной частоты смертей, ИМ и инсультов на протяжении года наблюдения среди больных ОКС с СД по сравнению с пациентами, не имевшими нарушений углеводного обмена. Причем эта закономерность была характерной не только для больных СД, то также для пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Чем более выражены были нарушения углеводного обмена у пациентов ОКС, тем выше

был риск развития сердечно-сосудистых осложнений [Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al., 2004].

По мнению ряда исследователей, метаболические нарушения в случае гипергликемии формируют дополнительные факторы риска для сердечно-сосудистой системы, что в свою очередь приводит к увеличению смертности, возрастанию частоты осложнений и негативно сказывается на прогнозе данной категории пациентов [Ceriello A., 2008; Fuentes B., Castillo J., San J.B., 2009].

Результаты законченных к настоящему времени крупных исследований (The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, DIGAMI 1, GUSTO IIb, OPUS TIMI 16, GRACE; DIGAMI 2, STEMI, TACTICS, TIMI 18) однозначно свидетельствуют о том, что пациенты с гипергликемией на фоне ОКС имеют неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз. Эта закономерность выявляется как у больных ИМ с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST, а также и у пациентов с нестабильной стенокардией [Malmberg K., Norhammar A., Wedel H. et al., 1999; Guire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B. et al., 2000; Bhadriraju S., Cannon C.P., De Franco A.C. et al., 2003; Franklin K., Goldberg R.J., Spenser F. et al., 2004; Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al., 2004; Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al., 2005; Pinto D.S., Skolnick A.H., Kirtane A.J. et al., 2005; Ray K.K., Cannon C.P., Morrow D.A. et al., 2007].

Неблагоприятное прогностическое значение у пациентов с ОКС имеет также повышенный постпрандиальный уровень глюкозы. При базальном уровне глюкозы у больных СД более 7,8 ммоль/л и постпрандиальном менее 7,8 ммоль/л сердечно-сосудистая смертность составляла 1%, но при нормальном или указанном выше базальном уровне глюкозы, но постпрандиальной гликемии более 11,1 ммоль/л смертность возрастала в 2-2,5 раза [Glucose tolerance and..., 1999].

В настоящее время существует мнение, что любое повышение уровня глюкозы в крови у больных ОКС прогностически неблагоприятно и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Так, по данным Кремневой Л.В. и соавт., повышение уровня гликемии на 0,6

ммоль/л в период острого ИМ у больных без СД увеличивает 30-дневную смертность на 12% [Кремнева Л.В., Шалаев С.В., 2009].

Важно отметить, что накоплены данные о различных прогностических значениях гликемии в случае ИМ у больных с диагностированным СД в анамнезе и без такового. В случае наличия СД значительное увеличение летальности ассоциировано с гликемией ≥ 11 ммоль/л, в то время как у пациентов без СД указанное пороговое значение существенно ниже и составляет 6.1-6.6 ммоль/л.

Таким образом, больные с гипергликемией в острую фазу ОКС составляют группу пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Прогностическое значение ранних нарушений углеводного обмена у больных ОКС сопоставимо с таковым СД 2 типа, поэтому при лечении больных ОКС с гипергликемией следует придерживаться агрессивной стратегии вмешательств, включающей ранние инвазивные процедуры, тромболитическую терапию (ТЛТ), комбинированную фармакотерапию, соответствующую современным рекомендациям. Адекватная коррекция нарушений углеводного обмена, уменьшающая частоту осложнений ОКС, — одно из ведущих направлений лечения данной категории больных.

1.4 Лейкоцитоз и клинические исходы у пациентов с острым коронарным синдромом

Данные проведенных клинических исследований однозначно показывают, что в патогенезе острого коронарного синдрома одну из ключевых ролей играют воспалительные процессы, вызывающие дестабилизацию атеросклеротической бляшки [Алешкин В.А., Новикова Л.И., Мотов А.Г. и соавт., 1988; Ross R., 1999; Rader D.L., 2000; Adlbrecht C., Bonderman D., Jakowitsch J. et al., 2003; Libby P., 2003]. Уровни маркеров воспаления в крови выше при ОКС, чем у здоровых лиц и больных со стабильной стенокардией [Biasucci L., Liuzzo G., Collizi C. et al., 2001; Armstrong E., Morrow D., Sabatine

М., 2006]. В настоящее время ряд маркеров воспаления и их предикторная значимость у пациентов с ОКС являются предметом изучения. Наибольший объем научной информации накоплен относительно интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-α (α-ФНО), интерлейкина-10 (ИЛ-10), а также белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, амилоид А, и маркеров тромбоцитарной активации - CD40L, Р-селектина [Goldberg R., Menon V., Lessard D. et al., 2003; Libby P., 2003; Appendix M.I., Furman M.D., 2004; Pasqui A., Renzo M., Auteri A. et al., 2005].

При этом имеются данные, что прогностическое значение лейкоцитоза не уступает информативности такого маркера воспаления, как С-реактивный белок [Алешкин В.А., Новикова Л.И., Мотов А.Г. и соавт., 1988; Иванов Е.А., 1990; Корочкин И.М., Орлова И.В., Алёшкин А.В. и соавт., 1990; Adlbrecht С., Bonderman D., Jakowitsch J. et al., 2003; De Winter R.J., Koch K.T., Straalen J.P. et al., 2003; Margolis K.L., 2005; Patel M.R., 2005].

При проведении ряда исследований было выявлено, что преобладающими клеточными компонентами коронарного тромба являются полиморфно-ядерные гранулоциты, именно им принадлежит важная роль в ухудшении капиллярного кровотока при проведении тромболитической терапии или механической реваскуляризации миокарда (пластика и стентирование). По мнению Adlbrecht С. И соавт., высокий уровень лейкоцитоза при поступлении пациентов с ОКС является независимым предиктором смерти, а следовательно, уровень лейкоцитов может использоваться для простой и быстрой риск-стратификации данной категории пациентов с целью применения более агрессивной тактики лечения [Adlbrecht С., Bonderman D., Jakowitsch J. et al., 2003].

Рандомизированное клиническое исследование CLARITY-TIMI 28, посвященное сравнению результатов ранней инвазивной и консервативной тактик лечения, включало 2208 пациентов с нестабильной стенокардией либо инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. В ходе данного исследования M. S. Sabatine et al. [Sabatine M.S., 2003] пришли к выводу, что исходный

уровень лейкоцитов крови ассоциировался с уменьшением перфузии миокарда и большей выраженностью поражения коронарных артерий. Кроме того, лейкоцитоз был прямо связан с увеличением летальности в ближайшие 6 месяцев. У пациентов с наибольшим содержанием лейкоцитов в периферической крови, показатели 6-месячной смертности достигали 5,1%, а у больных с минимальными значениями – только 1,5% ($p=0,0017$). Связь между лейкоцитозом и летальностью в течение 6 месяцев оставалась статистически значимой даже у больных с низким уровнем СРБ. При дополнительном повышении концентрации СРБ риск смерти возрастал в 9 раз [Ярлыкова Е.И., Кучкина Н.В., Воробьева Е.И., 2002].

Прогностическая значимость лейкоцитоза у больных острым инфарктом миокарда также была убедительно продемонстрирована в большом международном исследовании CARDINAL (the Complement And ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics), посвященном изучению эффективности ингибитора комплемента пекселизумаба. Пациенты, имевшие при поступлении большой лейкоцитоз, были моложе, имели большую продолжительность симптомов, чаще отмечался 3 и 4 класс ОСН по Т. Killip, передняя локализация ИМ, большой подъем сегмента ST и большее начальное содержание креатинфосфокиназы-МВ. Уровень лейкоцитов в периферической крови прямо коррелировал с размерами инфаркта миокарда. При этом зона ИМ была вдвое больше у пациентов с лейкоцитозом верхнего квартиля, чем у пациентов с наименьшим количеством лейкоцитов. Летальность в течение 6 месяцев также чаще регистрировалась среди пациентов с высоким лейкоцитозом (8,5% в верхнем квартиле против 4,9% в нижнем квартиле лейкоцитоза; $p=0,033$) [Patel M.R., 2005].

Уровень лейкоцитоза, входящий в рамки резорбционно-некротического синдрома при инфаркте миокарда, напрямую связан с размером некроза миокарда и является независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания [Comparan-Nunez A., Palacios J.M., Jerjes-Sanchez C.D., 2005; Pesaro A.E., Nicolau J.C., Serrano Jr.C.V. et al., 2009].

Таким образом, высокие показатели количества лейкоцитов крови при поступлении у пациентов с острым инфарктом миокарда ассоциируются с тяжестью течения заболевания и тяжелыми осложнениями [Бацигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г., Тагирова Д.Р. и соавт., 2010]. Уровень лейкоцитов статистически достоверно отражает вероятность развития таких осложнений. По мнению Бацигова Х.А. и соавт., лейкоцитоз как маркер неблагоприятного течения инфаркта миокарда может быть включен в шкалы стратификации риска. [Бацигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г., 2010].

Таким образом, биохимические маркеры являются неотъемлемой частью современной диагностической стратегии при ОКС, которая позволяет определять степень риска у пациентов с острым коронарным синдромом, выделяя пациентов как с высоким, так и с низким риском развития осложнений и летального исхода, что имеет важное значение для определения группы больных, которым показана наиболее агрессивная стратегия лечения, включая реваскуляризирующие вмешательства [Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., 2009].

1.5 Мозговой натрийуретический пептид при поступлении как маркер неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом

В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к изучению роли мозгового натрийуретического пептида в определении прогноза у больных ОКС [De Lemos J.A., 2001; Morrow D.A., Braunwald E., 2003].

Около 50 лет назад было высказано предположение о сердце как об эндокринном органе и о том, что дилатация предсердий приводит к увеличению натрийуреза. Позже Flynn выделил натрийуретический пептид (НП), впоследствии названный предсердным (ПНП). В 1988 г. T. Sudoh обнаружил в мозге свиньи НП, схожий с ПНП, который был назван мозговой натрийуретический пептид [Sudoh T., Kangawa K., Minamino N. et al., 1988]. Последующие эксперименты показали, что МНП продуцируется в кардиомиоцитах и в кардиальных фибробластах как прогормон [Vanderheyden

М., Bartunec J., 2004]. Ген МНП у человека расположен на хромосоме 1 и кодирует прогормон из 108 аминокислот. После высвобождения этот предшественник ферментативно расщипляется в крови на биологически активный гормон МНП, состоящий из 32 аминокислот, и метаболически неактивный N-терминальный участок, состоящий из 76 аминокислот. [Nama N., 1995]. Плазменные концентрации МНП контролируются путем рецептор-опосредованного эндоцитоза за счет протеолиза пептидазами, наиболее изученной из которых является нейтральная эндопептидаза (НЭП) [Charles C.J., Espiner E. A., Nicholls M. G. et al., 1996]. НЭП — цинксодержащий эндофермент, который найден на апикальном полюсе эпителиальных клеток проксимальных канальцев нефрона, в легких, эндотелии сосудистой стенки.

МНП, как и ПНП, связывается с рецептором типа А НП (НПР-А), высвобождая внутриклеточную гуанилатциклазу (ГЦ) — трансмембранный белок, выступающая наружу область которого является рецептором НП, а каталитическая область выдается внутрь клетки, где осуществляется превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), действия которого опосредуют основные физиологические эффекты МНП: диурез, вазодилатацию, торможение выработки ренина и альдостерона [Vanderheyden M., Bartunec J., 2004; Maisel A., Mueller C., Adams K. et al., 2008].

Секреция МНП — независимый предиктор повышенного конечного диастолического давления в левом желудочке и повышенного давления заклинивания в легочной артерии [Dokainish H., Zoghbi W.A, Al-Bakshy F.A. et al., 2004], данный процесс отражает функцию сердца как эндокринного органа [Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., 2011].

В исследовании FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain), включавшем 407 пациентов, были получены первые результаты о роли МНП как прогностического маркера [Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al., 2002]. В исследование были включены пациенты с острой ангинозной болью и отсутствием подъемов сегмента ST на электрокардиограмме. В ходе

исследования были сделаны выводы, что повышение уровня МНП явилось независимым предиктором низкой выживаемости больных, как в ближайший, так и в долгосрочный периоды. При сравнении групп с различным содержанием МНП было выявлено, что при повышении уровня гормона выше 1654 нг/л, риск смерти пациентов возрастал на 95 %.

Роль нейрогормональной активации в качестве прогностического фактора может отличаться от аналогичной роли некроза кардиомиоцитов. По мнению T. Jernberg и соавт. у пациентов с НС без возрастания уровня тропонина I степень повышения МНП сохраняет прогностическую важность [Jernberg T., James S., Lindahl B. et al., 2005]. Данное утверждение также было убедительно доказано De Lemos в исследовании, целью которого было выяснение того, насколько точно определение уровня МНП позволяет прогнозировать исход у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [De Lemos J. A. 2001].

В исследовании OPUS-TIMI-16 с участием 1698 пациентов, включенным через 40 ± 20 ч с момента развития клинической картины ОКС, определяли содержание МНП плазмы. Было выявлена положительная корреляция между исходным уровнем МНП и риском летального исхода, развития СН и ИМ через 30 дней и спустя 10 месяцев после ОКС. Более того, было установлено, что связь между отсроченным риском смерти и уровнем МНП не зависела от изменений на ЭКГ, уровня тропонина T, функционирования почек и наличие клинических признаков застойной СН.

Omland и соавторы в исследовании TIMI II B с участием 405 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST выявили увеличение летальности среди пациентов с повышенным уровнем МНП. Авторами также был сделан вывод, что высокий уровень МНП выступает в качестве независимого предиктора смертности наряду с классом сердечной недостаточности по T. Killip, возрастом пациента, фракцией выброса левого желудочка, в том числе и у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью [Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V. et al., 1996].

Также, прогностическое значение МНП было продемонстрировано James и соавторами в исследовании GUSTO-IV с участием 6 800 пациентов, в котором уровень МНП был определен в среднем через 9 ч от начала развития ОКС [James S. K., Lindahl B., Siegbahn A. et al., 2003]. По мнению авторов, высокий уровень МНП является предиктором высокой смертности, развития клинически значимой сердечной недостаточности в течение 1 года наблюдения, и в меньшей степени, чем тропонин, ассоциирован с рецидивами ОКС в ближайшие 30 дней.

T. Sun и соавт. [Sun T., Wang L., Zhang Y., 2006] при изучении прогностической ценности повышения МНП у 106 больных с ОКС в ходе многофакторного анализа, в котором учитывались возраст, пол, длительность артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, ФВЛЖ, уровень тропонина и МНП, показали, что последний является наиболее значимым прогностическим фактором внезапной сердечной смерти.

В ряде небольших исследований было показано, что уровень МНП выше у пациентов с НС, нежели у больных со стабильным течением ИБС и у здоровых людей [Godkar D., Vachu K., Dave B. et al., 2008].

В одном из этих исследований концентрация МНП коррелировала с эхокардиографическими данными о наличии локальных нарушений сократимости. После медикаментозной коррекции нарушения подвижности стенки левого желудочка регрессировали, а уровень гормона существенно снижался. Доказано, что связанное с ишемией нарушение подвижности и повышение напряжения стенки миокарда приводит к быстрой, в течение нескольких часов, активации гена МНП [Hama N., Itoh H., Shirakami G. et al., 1995].

В своем исследовании A. Ogawa и соавт. сравнивали прогностическую значимость МНП и тропонина у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST и без таковой [Ogawa A., Seino Y., Yamashita T. et al., 2006]. Пациентов с СН выше II ФК по T. Killip не включали в исследование, чтобы оценить влияние ишемии миокарда на высвобождение кардиальных маркеров. Биомаркеры

измеряли при поступлении в стационар и анализировали в зависимости от времени поступления. У пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST уровень тропонина был выше, в то время как концентрация МНП была выше у пациентов без элевации сегмента ST, особенно через 3 часа с момента развития клинической картины, подтверждая наличие большой ишемической зоны, несмотря на небольшой объем некроза у этих пациентов. По результатам исследования не выявлено значительной корреляции между уровнем МНП и фракцией выброса ЛЖ при проведении эхокардиографии в ранние часы. Таким образом, исследователями был сделан вывод, что МНП является первым чувствительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ранние сроки ИМ.

В исследовании FRISC II по сравнению инвазивной и неинвазивной тактики лечения пациентов с ОКС приняло участие 2019 человек. Изучались такие прогностические факторы, как концентрация тропонина в крови выше 0,03 мкг/л, повышение концентрации С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина, а также фракция выброса ЛЖ [Lagerqvist B., Husted S., Kontny F. et al., 2006]. В результате исследования показаны стойкие преимущества проведения раннего инвазивного вмешательства при ОКС без подъема сегмента ST. Также, в ходе проведения исследования T. Jernberg и соавт. был сделан вывод о том, что МНП является независимым предиктором смертности пациентов с ОКС в кратковременный и долгосрочный периоды. Кроме того, было высказано предположение, что повышение МНП у больных ОКС с нормальной фракцией выброса связано с диастолической дисфункцией ЛЖ. В ходе этого исследования обозначилась перспектива практического использования МНП для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода [Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al., 2002; Jernberg T., James S., Lindahl B. et al., 2005].

На основании анализа вышесказанного можно сделать вывод о том, что мозговой натрийуретический пептид может служить не только маркером для диагностики сердечной недостаточности у больных ОКС (как систолического,

так и диастолического ее варианта), но и маркером распространенности ишемии, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозом ОКС в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и сердечной недостаточности.

1.6 Возможность оценки риска развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом на основании определения уровня Д-димера плазмы крови

В настоящее время доказано, что причиной развития острого коронарного синдрома является внутрикоронарный тромбоз [Руда М.Я., Зыско А.П., 1977; Панченко Е.П. Добровольский А.Б., 1999; Крыжановский, В.А., 2001; Довгалецкий, П.Я., Фурман Н.В., 2004; Theroux P., Willerson J.T., Armsrtrong P.W., 2000]. Образование тромба начинается с момента, когда под действием тромбина фибриноген превращается в фибрин, который образует основной каркас сгустка крови и тромба [Чарная М.А., Морозов Ю.А., 2009]. Данный процесс многостадийный и достаточно сложный [Зубаиров Д.М., 2000]. Димерная молекула фибриногена модифицируется до мономерных молекул фибрина, которые способны к полимеризации и образованию в конечном итоге нерастворимого фибрин-полимера. Модификация фибриногена до фибрин-мономерных молекул сопровождается отщеплением от фибриногена фибринопептидов А и В. Фибрин, являясь конечным продуктом процесса свертывания крови, одновременно служит субстратом для плазмина - основного фермента фибринолиза. Фибринолитическая система в основном адаптирована к лизису фибрина, но при чрезмерной активации фибринолиза возможен и лизис фибриногена. Плазмин вызывает последовательное асимметричное расщепление фибриногена и фибрина. Образующиеся вследствие этого молекулы, имеющие разную молекулярную массу, обозначаются как продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФ). Продуктами деградации фибрина (полимерной молекулы) являются более

крупные фрагменты - Д-димеры и тримеры, имеющие в своем составе ковалентную связь между Д-доменами фрагментов молекулы фибрина. В результате лизиса фибриногена образуются меньшие отдельные олигопептидные фрагменты. Д-димеры из молекулы фибриногена не образуются.

При ряде патологических состояний, характеризующихся активацией свертывания крови, происходит постоянный процесс трансформации фибриногена в фибрин с появлением в кровотоке избытка фибринопептидов А и В, накоплением мономеров фибрина. Параллельно с этим активация фибринолиза сопровождается повышенным образованием ПДФ, которые начинают взаимодействовать с мономерными молекулами фибрина, еще не подвергнувшимися полимеризации. Так образуются растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) - пул молекул, содержащий в своем составе фибрин-мономеры, фибринопептиды А и В и их комплексы с ПДФ.

Все перечисленные белковые молекулы - ПДФ, Д-димеры и РФМК - образуются в результате формирования фибринового сгустка, а затем его расщепления. Их концентрация отражает два процесса, непрерывно происходящих в организме человека, - тромбообразование и тромболизис и, следовательно, может быть использована в клинико-лабораторной практике для оценки этих процессов [Герасименко В.А., Оганесян Н.А., 2011]. Наиболее широко распространено исследование в клинической практике уровня Д-димера, так как его отличительными характеристиками являются относительно высокая концентрация, что упрощает определение, и большая продолжительность циркуляции в кровотоке.

Клиническое значение использования теста на Д-димер достаточно велико, в последнее время ему посвящены сотни публикаций и обзоров [Oger E., Leroyer C., Bressollette L. et al., 1998; Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H. et al., 1999; Lowe G.D.O., Yarnell J.W.G., Rumley A. et al., 2001; Folsom A.R., Aleksic N., Park E. et al., 2001; Mills J.D., Mansfield M.W., Grant P.J. et al., 2002; Wakai A., Gleeson A., Winter D., 2003; Pradhan A.D., La Croix A.Z., Langer R.D.

et al., 2004; Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Киселев А.Р., 2006; Gorog A.D., 2010]. Определение уровня Д-димера широко применяется в клинической практике с целью диагностики тромбозов глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) и тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА) [Панченко Е.П., Добровольский А.Б., 1996;

Komarov A., Panchenko E., Dobrovolsky A. et al., 2002; Папаян Л.П., Князева Е.С., 2002; Fancher T.L., White R.H., Kravitz R.L., 2004; Никитин А.В., Ипатов П.В., Фурсов А.Н. и соавт., 2006].

Однако, повышение уровня Д-димера не может само по себе служить убедительным доказательством наличия у больного ТЭЛА или ТГВНК, так как очень многие заболевания или клинические ситуации могут приводить к положительным результатам анализа на Д-димер [Папаян Л.П., Князева Е.С., 2002]. К патологическим факторам, повышающим концентрацию Д-димера в крови, относятся преэклампсия, травматические повреждения, злокачественные новообразования, инфекционные процессы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, артериальные и венозные тромбоэмболии, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, острые желудочно-кишечные кровотечения. К непатологическим факторам, способствующим повышению уровня Д-димера, относятся, например, послеоперационные состояния и инвазивные манипуляции, такие как установка периферического венозного катетера [Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Ансимова О.М., 2008]. Кроме того, повышение уровня Д-димера может быть связано с рядом физиологических состояний, таких как беременность, пожилой возраст, особенно старше 80 лет. Также, возможно повышение уровня Д-димера при длительной иммобилизации и при длительном приеме эстрогенных препаратов, особенно на фоне тромбофилических состояний. Имеются данные, что в целом, уровень Д-димера у стационарных пациентов выше, чем у амбулаторных [Гильманов А.Ж., 2009].

Необходимо помнить, что у здорового человека образование небольших количеств тромбина, микросгустков фибрина и их лизис протекают постоянно,

усиливаясь в некоторых ситуациях, но благодаря естественным антикоагулянтам и эндогенным ингибиторам протеиназ клинически значимой активации гемостаза не происходит. В кровотоке постоянно присутствуют небольшие количества ПДФ (в частности Д-димер), которые можно обнаружить при помощи высокочувствительных аналитических методов. В малой концентрации они не являются индикаторами склонности к тромбозу, но повышение их уровня может свидетельствовать о тромбогенной ситуации – активации гемостаза, тромбинемии, образовании фибриновых сгустков и ускорении их лизиса [Гильманов А.Ж., 2009].

По мнению Добровольского А.Б. и Титаевой Е.В., Д-димер является в первую очередь маркером гиперактивации свертывания крови. Это согласуется с данными исследования FАСТ, в котором электрофоретический анализ показал, что в плазме больных ТГВ большая часть производных фибриногена, реагирующих с антителами к Д-димеру, имеет молекулярную массу выше, чем фибриноген [Добровольский А.Б., Титаева Е.В., 2009], а это означает, что уровень Д-димера может быть критерием, определяющим необходимость назначения или продолжения антикоагулянтной терапии.

Данное утверждение было высказано Palareti G и соавторами, которыми было предложено использовать показатели кинетики Д-димера для определения оптимальной продолжительности терапии оральными антикоагулянтами у пациентов с венозными тромбозами [Palareti G., Cosmi V., Legnani C. et al., 2006]. По мнению авторов, сохранение высоких значений Д-димера в крови через 1 месяц после прекращения терапии антикоагулянтами достоверно повышает риск повторных тромботических событий.

Учитывая, что Д-димер является специфическим продуктом расщепления поперечно-сшитого фибрина, динамика его уровня в крови отражает процесс образования и разрушения уже имеющегося тромба. По мнению Арутюнова Г.П. и соавторов, динамику нарастания уровня Д-димера можно использовать в качестве маркера эффективности проведенного тромболизиса [Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2006]. Раннее нарастание концентрации Д-димера после

проведенного тромболиза совпадало с более ранним наступлением реперфузии миокарда и ассоциировалось с сохранной функцией левого желудочка. Нормализация уровня Д-димера в плазме у пациентов с острым инфарктом миокарда (спонтанная или достигнутая с помощью фармакологического вмешательства) ассоциируется со снижением риска повторных тромботических событий [Christersson C., Oldgren J., Bylock A. et al., 2007]. Следовательно, у пациентов с сохраняющимся повышенным уровнем Д-димера, целесообразно проведение более агрессивной антитромбоцитарной терапии.

В целом можно сказать, что исследование уровня Д-димера доказательно отражает «итоговую» эффективность антитромботической терапии у разных категорий пациентов, что является очень ценным с клинической точки зрения [Гильманов А.Ж., 2009].

Считается доказанным, что уровень Д-димера в плазме крови непосредственно отражает наличие атеросклеротического поражения сосудов, а количественное значение этого показателя коррелирует с выраженностью атеросклероза [Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Ансимова О.М., 2008]. Отличия в степени повышения Д-димера среди пациентов больных объясняются разной степенью активности системы фибринолиза [Tataru M.C., Heinrich J., Junker R. et al., 1999].

В нескольких исследованиях была проанализирована возможная прогностическая значимость уровня Д-димера для больных, перенесших ишемический мозговой инсульт. Так, в результате проведенного проспективного исследования, включавшего 473 пациента [Napolì D.M., Pava F., 2002], впервые перенесших ишемический мозговой инсульт, была проведена оценка влияния маркеров воспаления (СРБ), показателей гемостаза (фибриноген, Д-димер), проводимой антитромботической терапии (аспирин, тиклопидин) на отдаленный прогноз. Исследователями было выявлено, что повышенные уровни СРБ, фибриногена и Д-димера в первые 24 часа после перенесенного ишемического инсульта ассоциируются с повышенной частотой

новых сосудистых событий, при этом высокие концентрации Д-димера повышали риск сосудистых событий на 36%. В то же время отмечалось, что наиболее четким и простым предиктором будущих сосудистых событий является повышенный уровень СРБ. По результатам исследования также было предложено использовать динамику уровней СРБ, Д-димера и фибриногена для оценки эффективности проводимой антитромботической терапии [Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Ансимова О.М., 2008].

Уровень Д-димера является независимым предиктором ишемической болезни сердца и может являться предиктором развития тромботических событий [Saltzman H.A., Alavi A., Greenspan R.H. et al., 1990; Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J. et al., 1999; Folsom A.R., Folsom A.R., Aleksic N. et al., 2001].

В последние годы показано, что уровень Д-димера выше у пациентов с острой коронарной патологией по сравнению с пациентами со стабильными формами ИБС, более того, плазменные концентрации Д-димера значительно выше при остром инфаркте миокарда, чем при нестабильной стенокардии [Wakai A., Gleeson A., Winter D., 2003]. Концентрация Д-димера > 500 мг/л является независимым диагностическим значением для инфаркта миокарда и повышает диагностическую значимость ЭКГ и анамнеза с 73 % до 92% [Bayes-Genis A., Mateo J., Santalo M. et al., 2000].

В ряде работ показано, что повышенный уровень Д-димера ассоциируется с повышенным риском осложнений и повторных тромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом [Wallentin L., 1996; De Werf V.F., 1997; Uchiyama S., Yamazaki M., Hara Y. et al., 1997; Ottani F., Galvani M., 2001].

Таким образом, Д-димер является одним из наиболее надежных ранних показателей тромбообразования и фибринолиза *in vivo*. Он относится к группе маркеров активации свертывания и свидетельствует о гиперкоагуляции. Определение концентрации Д-димера является перспективным направлением в кардиологии. Существуют патологические состояния, для которых определение уровня Д-димера является обязательным. Преимущества данного показателя перед другими показаны во многих отечественных и зарубежных

исследованиях. Однако его роль в качестве предиктора высокого риска сердечно-сосудистых осложнений требует дальнейших исследований [Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Ансимова О.М., 2008].

1.7 Мультимаркер: новое направление в стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом

В последние десятилетия отмечается значительное увеличение числа новых лабораторных технологий, используемых для определения прогноза заболевания с учетом развития таких неблагоприятных исходов, как повторные ИМ, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, смертность. Существующие в настоящее время международные и российские рекомендации и руководства, разработанные рабочими группами экспертов европейского общества кардиологов (ЕОК), всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), по диагностике и лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний включают стандартные подходы к проведению лабораторных исследований с указанием класса и уровня доказательности [Morroy Д., Кэннон П.К., Джесс Р.Л. и др., 2008; De Werf F.V., Вax J., A. Betrio A. et al., 2008; Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др., 2013.].

В тоже время, по мнению ряда исследователей, наиболее качественным и точным в определении вероятности развития осложнений при ОКС является многомаркерный анализ. При сопоставлении нескольких маркеров, показывающих различные процессы в организме, определяется наиболее точный прогноз течения болезни и ее осложнений [Moeschel M., Danne O., Miller R. et al., 2008; Cann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al., 2009; Шахнович Р.М., 2010].

Так, в ряде работ были изучены стратегии, предусматривающие использование двух и большего числа маркеров в дополнение к тропонину [Tello-Montoliu A., Marin F., Roldan V. et al., 2007; Mockel M., Muller R., Vollert J.O. et al., 2007; Eggers K.M., Garmo H., Lagerqvist B. et al., 2008].

В проведенных исследованиях OPUS-TIMI 16 и TACTICS-TIMI 18 у больных с ОКС регистрировали повышение уровня трех диагностических биомаркеров: тропонина I, СРБ и МНП. По результатам исследований, при повышении только одного биомаркера летальность в течение 30 дней повышалась в два раза, если же все три биомаркера были повышены, то риск развития смерти в течение месяца после развития ОКС вырастал в 6 или до 13 раз. Результат исследований показал высокую прогностическую ценность многомаркерного подхода в стратификации риска неблагоприятного течения при ОКС [Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al., 2002].

В других исследованиях оценивалось большое количество биомаркеров. Так, у 664 пациентов с ОКС была проведена оценка прогностической значимости 11 маркеров: тропонин Т, белок, связывающий жирные кислоты, гликогенфосфорилаза ВВ, мозговой натрийуретический пептид, фибриноген, Д-димер, СРБ, миелопероксидаза, матриксная металлопротеиназа-9, плазменный белок А, ассоциированный с беременностью, растворимый фрагмент мембранного гликопротеина CD40L. По данным исследования, наилучшей прогностической способностью обладала панель тропонин Т, белок, связывающий жирные кислоты и МНП [Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., 2011].

Однако связи между отдельными биомаркерами и конкретными конечными точками и вклад каждого конкретного биомаркера может быть разным (например, для риска смерти и для риска повторного ИМ, нарушений ритма и сердечной недостаточности в связи с развитием ремоделирования миокарда). Тем не менее, по мере появления новых маркеров и терапевтических подходов стратегия, предусматривающая использование нескольких критериев для оценки риска и принятия клинических решений, создает потенциал для дальнейшего улучшения диагностики и клинических исходов для больных с ОКС. Наряду с хорошо известными стандартными методами лабораторной диагностики, определенными в современных руководствах и рекомендациях по ведению больных с ОКС, в том числе ИМ, есть новые маркеры,

предсказательная ценность которых окончательно не определена, что подтверждает необходимость продолжения исследований в этой области и выработки клинико-лабораторных алгоритмов, в частности с использованием нескольких маркеров [Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н., 2009].

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Материал исследования

Под наблюдением находилось 206 пациентов с клинической картиной острого коронарного синдрома, последовательно обратившихся за медицинской помощью и госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с сентября 2010 года по март 2012 года включительно, из них 53 (25,7%) женщины и 153 мужчин (74,3%), средний возраст $62,25 \pm 13,43$ лет.

Критерии включения в исследование: острый коронарный синдром не позднее 12 часов от момента развития ангинозного приступа, возраст старше 18 лет.

Диагноз ОКС без подъемов сегмента ST был установлен согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2004г: наличие симптомов, заставляющих предположить ОКС (ангинозная боль в покое ≥ 20 мин, впервые возникшая стенокардия как минимум III функционального класса, нарастание класса стенокардии до III функционального класса в течение последнего месяца); изменения на ЭКГ - новая (предположительно новая) депрессия сегмента ST в двух и более последовательных отведениях ЭКГ, новые (предположительно новые) изменения зубца T (симметричная инверсия > 1 мм) в двух и более последовательных отведениях; динамика уровня кардиоспецифических (тропонин I, МВ-КФК) биомаркеров [Агапов А.А., Акчури Р.С., Алесян Б.Г. и др., 2004].

Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был установлен согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007г [Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А. и др., 2007]: наличие ангинозных болей за грудиной продолжительностью 20 минут и более; изменения на ЭКГ: новый (предположительно новый) подъем сегмента ST в точке "J" с

амплитудой $>0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V1 по V3 и с амплитудой $>0,1$ мВ в других отведениях; предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; динамика уровня кардиоспецифических биомаркеров (тропонин I, МВ-КФК).

Для верификации диагноза инфаркт миокарда достаточным считали наличие как минимум 2х критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда [Thygesen K., Alpert S.J., Jaffe S.A. et al., 2012].

Диагноз нестабильной стенокардии был установлен при наличии: приступов стенокардии покоя, продолжительность которых превышает 20 минут; впервые возникшей (< 2 месяцев) стенокардии III – IV функционального класса по Канадской классификации; изменений характера приступов в течение последних 2х месяцев: увеличение частоты и/или продолжительности приступов либо снижение толерантности к нагрузке (увеличение тяжести хотя бы на один класс по Канадской классификации). На момент поступления в стационар состояние большинства пациентов с нестабильной стенокардией (НС) соответствовало III В классу по классификации Hamm C.W. и Braunwald E. [Hamm C.W., Braunwald E., 2000].

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожные коронарные вмешательства или коронарное шунтирование, диабетические комы в анамнезе, онкологическая патология, ДВС-синдром, нарушения ритма, требующие постоянного приема оральных антикоагулянтов, острые желудочно-кишечные кровотечения, системные заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность, воспалительный процесс, вторичная нестабильная стенокардия, в частности обусловленная анемией, тиреотоксикозом, тахиаритмиями, а также наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Все обследованные были жителями г. Саратова и Саратовской области, не состояли в родстве, характеризовались сходным социально-экономическим и этническим составом.

У 40 (19,4%) больных ОКС реализовался в нестабильную стенокардию, у 166 (80,6%) – в острый инфаркт миокарда. В 83 % случаев (138 пациентов) был диагностирован Q-инфаркт миокарда, у остальных 28 (17 %) больных - инфаркт миокарда без зубца Q. По результатам клинического обследования пациентов с острым инфарктом миокарда у 79 (47,5%) пациентов выявлена передняя локализация инфаркта миокарда и у 87 (52,4%) задняя.

В ходе обследования у 146 пациентов (70,8%) - была диагностирована артериальная гипертензия, у 47 (22,8%) – отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), 98 (47,6%) человек имели вредные привычки (курение), ожирение выявлено у 106 (51,4%) пациентов, 54 (26,2%) пациента ранее перенесли инфаркт миокарда (таблица 2.1).

Таблица 2.1

Клинико-anamнестичекие характеристики обследованных больных

| Параметр | Количество больных, n (%) |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Количество пациентов | 206 (100) |
| Мужчин | 153 (74,3) |
| Женщин | 53 (25,7) |
| Возраст | 62,25 ± 13,43 |
| Инфаркт миокарда | 166 (80,6) |
| ИМБП ST | 28 (17) |
| ИМП ST | 138 (83) |
| Передний ИМ | 79 (47,5) |
| Задний ИМ | 87 (52,4) |
| Нестабильная стенокардия | 40 (19,4) |
| Курение | 98 (47,6) |
| Ожирение | 106 (51,4) |
| Наследственность | 47 (22,8) |
| Артериальная гипертония | 146 (70,8) |
| Ранее перенесенный инфаркт миокарда | 54 (26,2) |

Всем пациентам, включаемым в исследование, проводилось стандартное клиническое обследование и назначена терапия, соответствующая действующим клиническим рекомендациям. Всем пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST проводилась тромболитическая терапия препаратами тканевого активатора плазминогена: альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой, тенектеплазой. 201 (97,5%) пациенту была назначена антиагрегантная терапия АСК, 153 (74,2%) пациента получали двойную антиагрегантную терапию (АСК+клопидогрель). Антикоагулянтная терапия (фондапаринукс или нефракционированный гепарин) и статины были назначены всем пациентам. 195 (94,7 %) пациентов принимали бета-адреноблокаторы, 188 (91,3%) – ингибиторы АПФ или БРА. По показаниям

назначались антиаритмики, обезболивающие препараты, статины, диуретики и нитраты.

2.2. Описание методов исследования

Общеклинические исследования включали сбор анамнеза и жалоб, наличие факторов риска (курение, ожирение, наследственность), наличие в анамнезе гипертонической болезни, инфаркта миокарда, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности.

Инструментальные и лабораторные методы исследования включали общеклиническое и биохимическое исследование крови, в том числе определение содержания маркёров некроза миокарда (МВ КФК, тропонина I) при помощи иммуноферментного анализатора Triage® MeterPro (BIOSITE, США), серийную регистрацию электрокардиограммы в покое в 12 отведениях (PHILIPS PageWriter TC70, Нидерланды), эхокардиографию в режимах импульсной и непрерывно-волновой доплеркардиографии и цветного доплеровского картирования (PHILIPS CX50, Нидерланды).

При подозрении на застой в малом круге кровообращения, гипостатическую пневмонию проводилась рентгенография органов грудной клетки.

Помимо стандартных методик кардиологического обследования использовали специальные методы исследования больных: определение уровня мозгового натрийуретического пептида и Д-димера при помощи системы иммунофлуоресцентного анализа Triage® MeterPro (BIOSITE, США). Применение этого анализатора было использовано во многих клинических исследованиях [Newby L.K., Storrow A.B., Gibler W.B. et al., 2001; Ng S.M., Krishnaswamy P., Morissey R. et al., 2001; Straface A.L., Myers H.J., Kirchick H.J. et al., 2008] и показало целый спектр преимуществ данной методики: простота забора крови (без этапа центрифугирования), время измерения 15 минут, 3 уровня контроля (не требует подтверждения результата в центральной

лаборатории), чувствительность теста - 95%, специфичность анализа – 98%, возможность использования на разных этапах оказания медицинской помощи. Использование иммуноферментного анализатора Triage® MeterPro позволяет снизить общее время для лабораторной диагностики, принять быстрое решение о сортировке больных и назначении адекватной терапии, улучшить прогноз заболевания и обеспечить экономическую эффективность [Вёрткин А.Л., Родюкова И.С., Е.В. Адонина Е.В., 2009]. Анализатор Triage MeterPro может использоваться как в лабораторных условиях, так и в амбулаторных условиях, непосредственно около пациента (диагностика «point-of-care»).

Диапазон измерений и верхняя граница нормы представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Диапазон измерений анализатора Triage MeterPro

| Показатель (единица измерения) | Диапазон измерений | Верхняя граница нормы |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Тропонин I (нг/мл) | 0,05-30 | 0,4 |
| Миоглобин (нг/мл) | 5-500 | 107 |
| МВ КФК (нг/мл) | 1-80 | 4,3 |
| В-натрийуретический пептид (пг/мл) | 5-5000 | 100 |
| D-димер (нг/мл) | 100-5000 | 100 |

Сердечный тропонин T, мозговой натрийуретический пептид и D-димер являются самыми используемыми биомаркерами для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний [Harrison A., Amundson S., 2005].

Забор всех биообразцов крови проводили при поступлении пациентов в отделение неотложной кардиологии до проведения лечебных мероприятий, не позднее чем через 12 часов с момента развития клинической картины.

2.3. Методика обработки материала исследования

Длительность наблюдения, анализируемые конечные точки.

Для оценки прогноза через 1 год анализировали следующие конечные точки: показатели сердечно-сосудистой смертности, наличие повторных ИМ, прогрессирования стенокардии, эпизоды нестабильной стенокардии, случаи формирования или декомпенсации сердечной недостаточности, повторные госпитализации по поводу коронарных событий – данные события расценивали как неблагоприятный исход. В случае летального исхода причину смерти больного уточняли изучением медицинской документации и при опросе родственников.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для всех больных, включённых в исследование, проводился описательный анализ. Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) частотами, тип распределения данных определяли методом Шапиро-Уилка. Критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью и критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йетса использованы для анализа различия частот в двух независимых группах; критерий Краскела-Уоллиса использован для сравнения нескольких независимых групп; корреляционный анализ по Спирмену использован для выявления связи между изучаемыми величинами. Расчет медианы и интерквартильного размаха (Me, 25-й и 75-й процентиля) использованы для описания центральных тенденций и дисперсий. Для сравнения двух групп количественных переменных использован тест Манна-Уитни. Для сравнения групп качественных переменных использовались таблицы сопряжённости с применением точного метода Фишера, определяли отношение шансов (ОШ), доверительные интервалы (ДИ). Для интерпретации прогностической ценности теста определяли чувствительность, специфичность и отношение правдоподобия. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Глава 3.

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И УРОВНЯ ЛЕЙКОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

3.1. Влияние гипергликемии на течение и исход острого коронарного синдрома

Вопрос о роли гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом остаётся не до конца ясным [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008; Каретникова В.Н., Беленькова Ю.А., Зыков М.В. и соавт., 2012]. На протяжении длительного времени считалось, что возникающие нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с ОКС отражают развитие стрессовой реакции, являются следствием повышенного содержания в крови катехоламинов и кортизола в ответ на острое повреждение миокарда. Это рассматривалось как адаптивная реакция, не требующая неотложной коррекции [Митьковская Н. П., Данилова Л. И., Статкевич Т. В. И соавт., 2009].

Так же, существует мнение, что повышенный уровень глюкозы крови при ОКС – отражение ранее не диагностированного сахарного диабета, а отрицательное прогностическое влияние последнего хорошо известно [Asadollahi K., Beeching N., Gill G., 2007; Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al., 2007; Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., 2009]. Так, по данным регистра GRACE у пациентов с ранее установленным сахарным диабетом и госпитализированных с острым коронарным синдромом, госпитальная смертность от инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии составляет соответственно 11,7, 6,3 и 3,9%. Эти показатели гораздо выше, чем у пациентов не страдающих сахарным диабетом: 6,4, 5,1 и 2,9% соответственно [Franklin K., Goldberg R.J., Spencer F. et al., 2004]. Высокий риск летального исхода, определенный у больных ОКС с сахарным диабетом сохраняется на протяжении последующих нескольких лет [Mukamal K.J., Nesto R.W., Cohen M.C. et al., 2001; Дедов И.И., Александров

А.А., 2008]. Однако в последние годы доказано важное прогностическое значение гипергликемии при ОКС вне зависимости от наличия СД в анамнезе [Moghissi E., Korytkowski M., di Nardo M. et al., 2006].

В настоящее время продолжают дискуссии по поводу возможных механизмов реализации негативных эффектов гипергликемии на исходы ОКС. Широко обсуждается «токсический» эффект гипергликемии, инсулиннезависимое потребление глюкозы клетками с последующим развитием токсических внутриклеточных процессов [Asadollahi K., Beeching N., Gill G., 2007]. До конца не ясно, является ли гипергликемия непосредственной причиной неблагоприятных исходов ОКС или выступает в качестве маркера остроты процесса [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008; Lavi S., Kapeliovich M., Gruberg L. et al., 2008]. В ряде исследований было показано, что повышение уровня глюкозы крови у пациентов с ОКС без СД является прогностически менее благоприятным, чем у пациентов с СД [Scirica B.M., 2010]. Данное утверждение было убедительно доказано Mladenovic V. и соавт., которые при изучении прогностического значения гипергликемии при поступлении на кратко- и долгосрочный прогнозы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с и без сахарного диабета сделали вывод, что наличие повышенного уровня глюкозы крови при поступлении у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ассоциируется с повышением риска смерти по сравнению с пациентами с установленным ранее диагнозом сахарного диабета [Mladenovic V., Zdravkovic V., Jovic M. et al., 2010].

Повышенный уровень глюкозы крови может быть обусловлен наличием не диагностированным ранее сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе или может являться маркером существующей резистентности к инсулину и/или β -клеткам, которая посредством отличных от сахарного диабета механизмами способствует худшему прогнозу у пациентов с острым коронарным синдромом [Ceriello A., 2005]. Гипергликемия при поступлении независимо связана с дисфункцией левого желудочка, что создает окислительное напряжение и ухудшает функцию эндотелия, способствует

активации тромбоцитов и усиливает воспалительные иммунные реакции после острого коронарного тромбоза [Mansour A.A., Wanoose H.L., 2011]. Кроме того, гипергликемия оказывает отрицательное влияние на развитие коллатералей *in vivo* [Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B. et al., 2004].

В нашем исследовании все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия СД в анамнезе: пациенты без СД (группа 1 – 181 человек) и больные СД (группа 2 - 25 человек, в том числе, больные впервые выявленным СД). Для оценки влияния гликемии на течение и прогноз ОКС пациенты без СД в зависимости от концентрации глюкозы крови при поступлении в стационар были разделены на группы: с уровнем глюкозы крови менее 6,1 ммоль/л (группа 1а - 153 человека) и $\geq 6,1$ ммоль/л. (группа 1б - 28 человек).

Гликемия при поступлении ≥ 6.1 ммоль/л наблюдалась у 28 (13,6%) пациентов без СД в анамнезе. СД страдали 25 человек (12,1%), что несколько меньше, чем данные международных регистров, согласно которым средний процент больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом и страдающих сахарным диабетом составляет 19-23% [Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al., 2002; Franklin K., Goldberg R.J., Spencer F. et al., 2004; Александров А.А., 2007; Какорин С.В., Шашкова Л.С., Мкртумян А.М. и соавт., 2013].

Пациенты с СД по сравнению с пациентами без СД были старше, 44% из них составляли женщины, в то время как среди пациентов без СД женщин было всего 23,2%. Наибольшее число пациентов с ожирением (80%), артериальной гипертензией (88%), постинфарктным кардиосклерозом (36%) выявлено в группе с СД. Клинико-анамнестические характеристики пациентов с учетом всех сформированных групп представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Характеристика обследованных больных в зависимости от уровня гликемии и наличия сахарного диабета

| Параметр | Группа 1 (n=181) n (%) | Группа 1 ^a (n=153) n (%) | Группа 1 ^б (n=28) n (%) | Группа 2 (n=25) n (%) |
|-------------------------------------|------------------------------|---|--|-----------------------------|
| Кол-во пациентов | 181 (87,9) | 153 (74,3) | 28 (13,6) | 25 (12,1) |
| Мужчин | 139 (76,8) | 118 (77,1) | 21 (75) | 14 (56) |
| Женщин | 42 (23,2) | 35 (22,9) | 7 (25) | 11 (44) |
| Возраст | 61,76±11,06 | 61,59±11,04 | 62,67±11,35 | 65,84±11,03 |
| Инфаркт миокарда | 144 (79,6) | 119 (77,8) | 25 (89,3) | 22 (88) |
| ИМБП ST | 20 (13,9) | 18 (15,1) | 2 (8) | 8 (36,4) |
| ИМП ST | 124 (86,1) | 101 (84,9) | 23 (92) | 14 (63,6) |
| Передний ИМ | 66 (45,9) | 54 (45,4) | 12 (48) | 13 (59) |
| Задний ИМ | 78 (54,1) | 65 (54,6) | 13 (52) | 9 (41) |
| Нестабильная стенокардия | 37 (20,4) | 34 (22,2) | 3 (10,7) | 3 (12) |
| Курение | 95 (52,5) | 81 (53) | 14 (50) | 3 (12) |
| Ожирение | 86 (47,5) | 68 (44,4) | 18 (64,2) | 20 (80) |
| Наследственность | 42 (23,2) | 34 (22,2) | 8 (28,6) | 5 (20) |
| Артериальная гипертония | 124 (68,5) | 106 (69,3) | 23 (82,1) | 22 (88) |
| Ранее перенесенный инфаркт миокарда | 45 (24,9) | 38 (24,8) | 7 (25) | 9 (36) |
| Уровень глюкозы | 5,13 ± 1,14 | 4,77 ± 0,64 | 7,1 ± 1,26 | 6,93 ± 2,91 |
| Лейкоцитоз | 10,29 ± 3,44 | 9,18 ± 1,61 | 16,3 ± 25,2 | 8,95 ± 3,75 |
| Уровень МНП | 215,5 ± 300,43 | 205,3 ± 305,8 | 271,22 ± 267,31 | 351,12 ± 512,33 |
| Уровень D-димера | 1769,24 ± 1779,11 | 1674,47 ± 1744,83 | 2287,07 ± 1906,16 | 1413,04 ± 1232,16 |

Примечание: нормогликемия – уровень глюкозы крови < 6,1 ммоль/л; гипергликемия – уровень глюкозы крови ≥ 6,1 ммоль/л.

Средний уровень глюкозы крови среди всех обследованных пациентов составил 5,35±1,57 ммоль/л, в группе пациентов с гипергликемией – 7,1 ± 1,26 ммоль/л; в группе с нормогликемией – 4,77 ± 0,64 ммоль/л; в группе пациентов с СД – 6,93 ± 2,91 ммоль/л.

За период наблюдения были зафиксированы следующие тромботические осложнения: в группе 1: 11 летальных исходов (6%) (4 госпитальных и 7 в течение последующего года), 37 (32,5%) случаев нестабильной стенокардии, 3 (2,6%) случаев формирования ХСН, 7 (6,1%) повторных ИМ. Во 2-й группе наблюдалось 2 (8%) летальных исхода (1

госпитальный и 1 в течение последних 12 месяцев), 6 (37,5%) случаев нестабильной стенокардии, 1 (6,2%) случай формирования ХСН, 3 (18,7%) повторных ИМ. В группе 1^а зафиксировано 5 летальных исходов (3,26%) (1 госпитальный и 4 в течение последующего года), 33 (33,3%) случая нестабильной стенокардии, 1 (1%) случай формирования сердечной недостаточности, 4 (4%) повторных инфаркта миокарда. В группе 1^б: 6 летальных исходов (21,4%) (3 госпитальных и 3 в течение последующего года), 2 (13,3%) случая формирования ХСН, 3 (20%) повторных ИМ.

В течение госпитализации отмечалась статистически достоверно большая летальность среди больных СД, по сравнению с больными без СД (группа 1) и больных в группе 1^а (с нормогликемией при госпитализации) (таблица 3.2), что было связано со значительной большей частотой развития у них острой сердечной недостаточности IV класса. Среди больных группы 1^б летальность и частота случаев острой сердечной недостаточности также была выше, чем в группе 1^а, но разница была статистически недостоверной. По частоте прочих анализируемых осложнений статистических различий между выделенными группами пациентов в период госпитализации не выявлено.

Таблица 3.2

Госпитальные осложнения

| Параметр | Группа 1 (n=181) n (%) | Группа 1 ^а (n=153) n (%) | Группа 1 ^б (n=28) n (%) | Группа 2 (n=25) n (%) |
|----------------------------|------------------------------|---|--|-----------------------------|
| Желудочковая тахикардия | 8 (4,4) | 6 (3,9) | 2 (7,1) | 1 (4) |
| Фибрилляция желудочков | 5 (2,8) | 4 (2,6) | 1 (3,6) | 0 |
| ОСН II класса по Killip | 30 (16,6) | 26 (17) | 4 (14,2) | 7 (28) |
| ОСН III класса по Killip | 5 (2,8) | 3 (1,9) | 2 (7,1) | 1 (4) |
| ОСН IV класса по Killip | 8 (4,4) * | 4 (2,6) * | 4 (14,2) | 2 (8) |
| Рецидив ИМ | 10 (5,5) | 7 (4,6) | 3 (10,7) | 3 (12) |
| Аневризма левого желудочка | 8 (4,4) | 6 (3,9) | 2 (7,1) | 1 (4) |
| Смерть в стационаре | 4 (2,2) * | 1 (0,6) * | 3 (10,7) | 1 (4) |

Примечание: * различие с группой 2 статистически достоверно (p<0.05).

Таким образом, наличие СД сопровождалось достоверным повышением риска смерти в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД вне зависимости от уровня глюкозы при поступлении (ОШ 6,6 [95%; ДИ 1,75-24,5] $p=0,0052$), так же как и наличие нарушения обмена глюкозы – СД или гипергликемии при поступлении в стационар (объединённые группы 1^b и 2) по сравнению с пациентами без СД или гипергликемии (группа 1^a) (ОШ 6,76 [95% ДИ 1,85-24,7] $p=0,0038$) (рисунок 2).

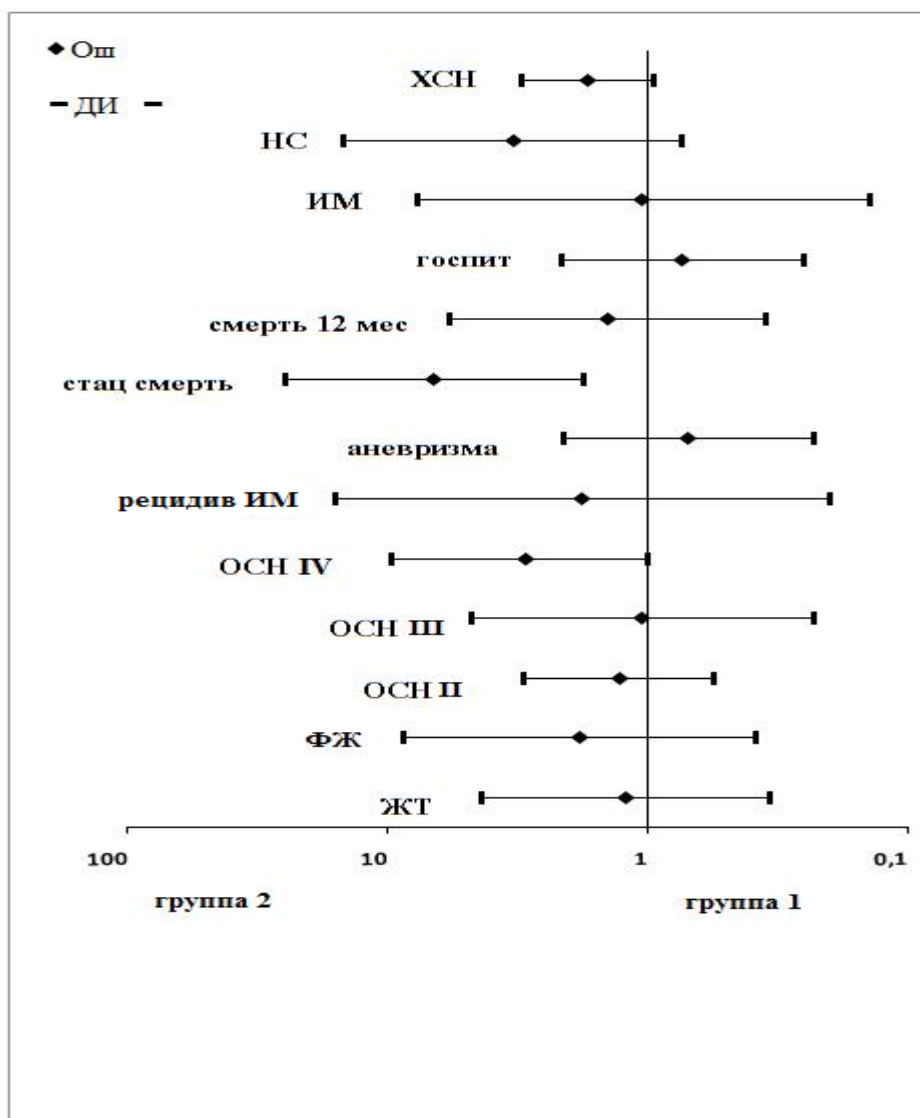


Рисунок 2. Вероятность летального исхода и развития осложнений в период госпитализации и в течение первого года после госпитализации у больных ОКС в зависимости от наличия (группа 2) или отсутствия СД (группа 1)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НС- нестабильная стенокардия; госпит.- повторная госпитализация; смерть стац.- смерть в течение госпитализации; ОСН* – острая сердечная

недостаточность; ФЖ* – фибрилляция желудочков; ЖТ* – желудочковая тахикардия; рецидив ИМ* – рецидив инфаркта миокарда; * - событие в период госпитализации.

Больные с гипергликемией при поступлении (группа 1^а) имели повышенный риск летального исхода в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД и с нормогликемией (группа 1^б), (ОШ 4,6 [95% ДИ 0,8-26,1] $p=0,078$) (статистически недостаточно значимо) (рисунок 3).

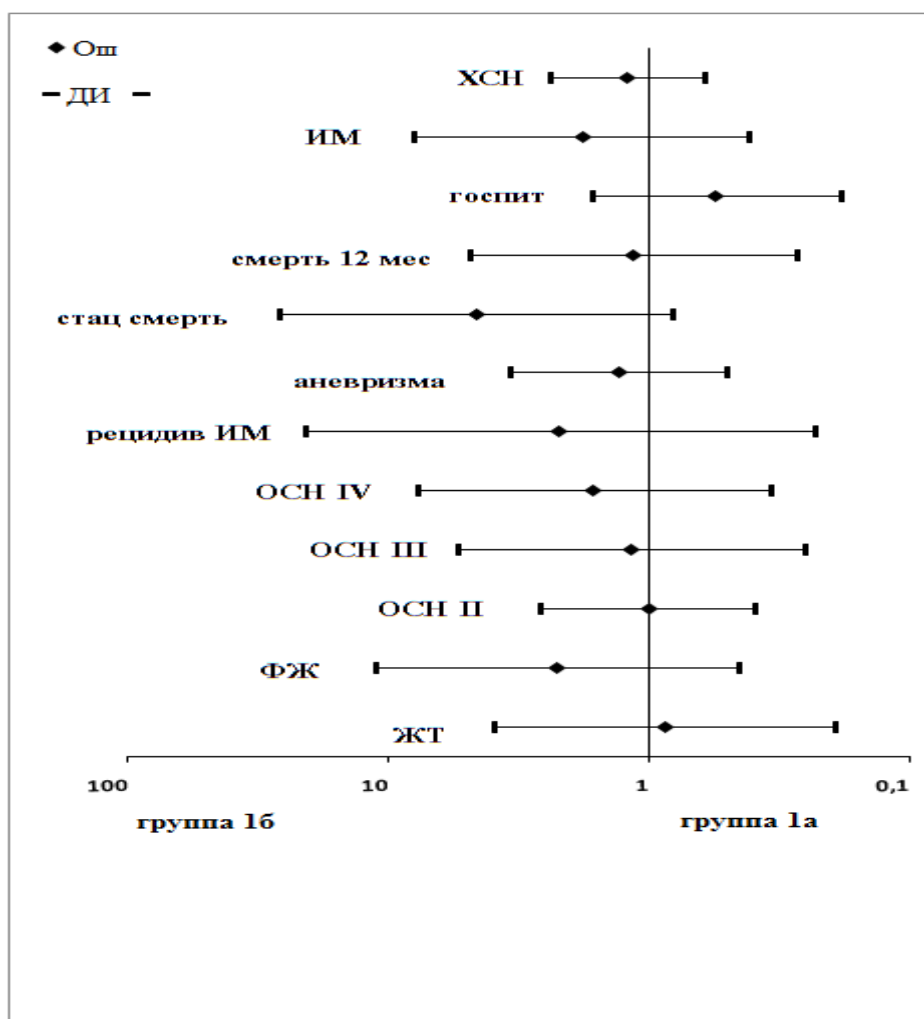


Рисунок 3. Вероятность летального исхода и развития осложнений в период госпитализации и в течение первого года после госпитализации у больных ОКС без СД в зависимости от наличия (группа 1^б) или отсутствия (группа 1^а) гипергликемии при поступлении

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НС- нестабильная стенокардия; госпит.- повторная госпитализация; смерть стац.- смерть в течение госпитализации; ОСН* – острая сердечная недостаточность; ФЖ* – фибрилляция желудочков; ЖТ* – желудочковая тахикардия; рецидив ИМ* – рецидив инфаркта миокарда; * - событие в период госпитализации.

При оценке теста уровня гликемии как предиктора неблагоприятного исхода у больных без сахарного диабета было получено отношение правдоподобия 3,4 ([1,04-11,07] чувствительность 33%, специфичность 96%). Невысокая чувствительность теста объяснима множественностью факторов, влияющих на смертность при ОКС, однако высокая специфичность позволяет рассматривать пациентов с нормогликемией при поступлении как группу с более благоприятным прогнозом исхода заболевания, а тест на гликемию – как простой и доступный стратификационный критерий риска госпитального периода ОКС.

У пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови и пациентов с установленным ранее СД не отмечалось статистически достоверных различий в долгосрочном прогнозе, хотя смерть от различных причин, повторный ИМ, нестабильная стенокардия и острая сердечная недостаточность в течение года после выписки из стационара несколько чаще развивались у больных группы 2 по сравнению с группой 1, а у больных группы 1^б по сравнению с больными группы 1^а (таблица 3.3, рисунки 2 и 3)

Таблица 3.3

Конечные точки в течение года

| Параметр | Группа 1 (n=114) n (%) | Группа 1 ^а (n=99) n (%) | Группа 1 ^б (n=15) n (%) | Группа 2 (n=16) n (%) |
|----------------------------|------------------------------|--|--|-----------------------------|
| Смерть от различных причин | 7 (6,1) | 4 (4) | 3 (20) | 1 (6,2) |
| Повторная госпитализация | 33 (29) | 28 (28,3) | 5 (33,3) | 10 (62,5) |
| Инфаркт миокарда | 7 (6,1) | 4 (4) | 3 (20) | 3 (18,7) |
| Нестабильная стенокардия | 37 (32,5) | 33 (33,3) | 4 (26,6) | 6 (37,5) |
| Сердечная недостаточность | 3 (2,6) | 1 (1) | 2 (13,3) | 1 (6,2) |

Как показали ранее проведенные исследования [Conaway D.G., Keefe J.H., Reid K.J. 2005], у больных острым ИМ в 66% случаев врачи игнорируют гипергликемию в период пребывания больных в стационаре, соответствующую критериям СД, хотя в настоящее время не вызывает сомнений ассоциация повышенного уровня глюкозы крови при ИМ с увеличением общей смертности

[Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008; Каретникова В.Н., Беленькова Ю.А., Зыков М.В. и соавт., 2012].

Наряду с проблемой СД весьма важным представляется изучение роли в качестве фактора риска изолированной гипергликемии. Возникновение данного состояния у больных без СД может быть инициировано выбросом катехоламинов, ранее не диагностированным нарушением толерантности к глюкозе, алиментарной нагрузкой. В результате высокая концентрация глюкозы способна самостоятельно стимулировать продукцию активных форм кислорода, активировать апоптоз кардиомиоцитов, процессы тромбообразования, приводить к дисфункции эндотелия. В экспериментальных моделях ишемии миокарда суммарный эффект гипергликемии проявляется аннулированием эффекта прекондicionирования миокарда, увеличением его реперфузионного повреждения [Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., 2007]. В клинических исследованиях самостоятельное значение гипергликемии, не связанной с СД, нашло отражение в виде увеличения риска летального исхода как у больных с ИМ, так и у всего спектра больных с ОКС [Foo K., Cooper J., Deane A. et al., 2003].

В целом ряде исследований на большем материале показано более тяжелое течение ИМ у пациентов с гипергликемией при поступлении [Бацигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г., Козлов С.В. и соавт., 2007; Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008]. При этом описано сравнение групп пациентов с эугликемией (уровень глюкозы в крови менее 7,0 ммоль/л), с умеренной гипергликемией (7,1 - 9,0 ммоль/л) и с тяжелой гипергликемией (уровень глюкозы крови более 9,0 ммоль/л) [Каретникова В.Н., Беленькова Ю.А., Зыков М.В. и соавт., 2012].

Так, Бацигова Х.А. и соавт, при обследовании 164 пациентов в первые сутки с острым инфарктом миокарда без сахарного диабета, пришли к выводу, что тяжесть течения инфаркта миокарда статистически достоверно связана с уровнем глюкозы крови при поступлении. При гипергликемии более 8,0 ммоль/л наблюдается увеличение частоты случаев кардиогенного шока, отека

легких, жизнеугрожающих нарушений ритма - ЖТ и ФЖ, летальности. Также, исследователи сделали вывод, что гипергликемия при поступлении ассоциируется с тяжестью поражения коронарных артерий и худшими результатами при реваскуляризации миокарда интервенционными методами [Бацигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г., Козлов С.В. и соавт., 2007].

В проведенном мета-анализе 15 исследований, посвященных изучению взаимосвязи уровня глюкозы крови при поступлении и летальным исходом, Capes et al. [Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al., 2000] показали, что относительный риск госпитальной летальности среди пациентов с острым инфарктом миокарда в отсутствие сахарного диабета при уровне гликемии при поступлении ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) увеличен в 3,9 раза по сравнению с пациентами с ОИМ без СД с нормогликемией. Так же авторами было выявлено, что среди пациентов с ОИМ с СД с уровнем глюкозы крови при поступлении ≥ 180 мг/дл у 70% отмечался повышенный относительный риск госпитальной летальности по сравнению с пациентами с острым инфарктом миокарда с СД с нормальным уровнем глюкозы. Аналогично, Foo и соавт., продемонстрировали линейную зависимость между повышенным уровнем глюкозы крови при поступлении и левожелудочковой недостаточностью, а также кардиальной летальностью среди 2127 пациентов с острым инфарктом миокарда [Foo K., Cooper J., Deaner A. et al., 2003].

Meier и соавт. в своем исследовании [Meier J.J., Deifuss S., Klamann A. et al., 2005] продемонстрировали наличие большего объема инфаркта миокарда (на основании измерения МВ-фракции креатинфосфокиназы) и повышенной смертности в долгосрочном периоде среди пациентов с ОИМ с повышенным уровнем глюкозы крови вне зависимости от наличия СД.

Исследования, проведенные Wahab et al. [Wahab N.N., Cowden E.A., Pearce N.J. et al., 2002] и Stranders et al. [Stranders I., Diamant M., Gelder R.E. et al., 2004] также подтверждают, что гипергликемия при поступлении у пациентов с острым инфарктом миокарда ассоциируется с худшим прогнозом среди больных без установленного ранее СД.

В ходе проведенного во Франции в 2000г исследовании USIC (Unites de Soins Intensifs Cardiologiques), было обследовано 2563 пациента (1827 мужчин и 736 женщин), средний возраст 67 лет, госпитализированных с диагнозом ОИМ в течение 48 часов от начала заболевания, из них у 1604 не было сопутствующего сахарного диабета. По завершению исследования выявлено, что уровень тощачовой глюкозы более 1,26 г/л является независимым предиктором 30-дневной смертности у пациентов без сахарного диабета [Kadri Z., Danchin N., Vaur L. et al., 2006].

Данные нескольких клинических рандомизированных исследований также подтверждают мощную взаимосвязь между высоким уровнем глюкозы и летальностью среди пациентов с острым инфарктом миокарда. В одном из самых крупных исследований, включавшем 141680 больных, посвященных прогностическому значению гипергликемии у пациентов с острым ИМ, продемонстрировано значительное увеличение 30-дневной смертности и летальности в течении года в зависимости от уровня глюкозы при поступлении [Kosiborod M., Rathore S.S., Inzucchi S.E. et al., 2005]. Повышенный риск летальности на кратко и долгосрочном периоде не зависит от сопутствующей патологии и более тяжелого течения острого ИМ (класс острой сердечной недостаточности, фракция выброса и т.д.).

В исследовании CREATE-ECLA 30-дневная смертность среди 20201 пациента с острым ИМ с подъемом сегмента ST составила 6,6% среди пациентов с низшим квартилем глюкозы и 14% среди пациентов с наивысшим квартилем [Mehta S.R., Yusuf S., Diaz R et al., 2005].

С другой стороны, в литературе имеются сведения, что у пациентов с гипергликемией при поступлении в стационар, но с нормальным уровнем сахара в крови натошак на вторые сутки госпитализации риск смерти не повышен. Но гипергликемия натошак при нормальных уровнях глюкозы в момент госпитализации в стационар трехкратно повышает риск смерти [Suleiman M., Hammerman H., Boulos M. et al., 2005]. Данное утверждение было подтверждено в исследовании D. Vivas и соавторами, которые

проанализировали прогностическое значение уровня глюкозы крови у 547 пациентов с ОКС в момент госпитализации и натощак и пришли к выводу, что гипергликемия натощак является лучшим предиктором неблагоприятного исхода (смерть или повторный ИМ), чем гипергликемия при поступлении [David V., Garcia-Rubira J.C., Gonzalez-Ferrer J.J. et al., 2008]. Suleiman и соавт., при проведенном исследовании, включавшем 735 пациентов с острым ИМ без СД также пришли к выводу, что гипергликемия натощак является лучшим предиктором относительно 30-дневной летальности, чем уровень глюкозы при поступлении [Agmon Y., Markiewicz W., Aronson D., 2005]. Goyal и соавт. [Goyal A., Mahaffey K.W., Garg J. et al., 2006] при исследовании влияния изменения уровня глюкозы крови с момента госпитализации в течение последующих 24 часов пришли к выводу, что повышение уровня глюкозы в первые 24 часа с момента госпитализации ведет к повышению риска 30-дневной летальности и в течение 6 месяцев, в то время как снижение уровня глюкозы связано с повышением выживаемости; данное утверждение справедливо для пациентов без СД. Необходимо отметить, что в ходе данного исследования не учитывался механизм снижения уровня глюкозы: спонтанный или инсулин-индуцированный.

В ещё более крупном исследовании, включавшем результаты наблюдения почти за 17 000 больных инфарктом миокарда, было показано, что имеется J-образная зависимость среднего уровня гликемии и летальности в период госпитализации, подчёркнуто значение среднего уровня гликемии на протяжении госпитализации для неблагоприятного прогноза, по сравнению с уровнем глюкозы крови при поступлении [Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M. et al., 2008].

Так, Svensson и соавторы показали, что пациенты с ОКС, у которых наименьший уровень глюкозы крови за период госпитализации составил > 120 мг/дл имеют 46% повышенный риск развития 30-дневной летальности по сравнению с пациентами, чей средний уровень глюкозы в период госпитализации находится в диапазоне от 56 до 119 мг/дл, при чем эта

взаимосвязь достоверна вне зависимости от уровня глюкозы крови при поступлении [Svensson A.M., Guire D.K., Abrahamsson P. et al., 2005].

С другой стороны, в другом крупном исследовании, включавшем результаты наблюдения более чем за 18000 больных, проведенном K.J. Lipska и соавт., показано, что неблагоприятным прогностическим фактором у больных инфарктом миокарда является высокая вариабельность уровня глюкозы крови во время госпитализации, что проявляется в повышении относительного риска смерти в период госпитализации [Lipska K.J., Venkitachalam L., Gosch K. et al. 2012]. Полученные данные проведенного исследования HI-5 свидетельствуют о том, что летальность в течение 6 месяцев достоверно выше среди тех пациентов с ОИМ, у которых средний уровень глюкозы в течение первых 24 часов ≥ 144 мг/дл [Cheung N.W., Wong V.W., Lean M. et al., 2006].

Имеются данные об увеличении частоты летальных исходов у критических больных без сахарного диабета, находящихся на лечении по какой-либо причине в отделениях интенсивной терапии, в случае повышенной вариабельности уровня глюкозы крови [Kransley J.S., 2009]. Вероятно, результаты однократного измерения уровня гликемии при ИМ могут не отражать весь комплекс возникающих метаболических нарушений [Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M. et al., 2008; Lipska K.J., Venkitachalam L., Gosch K. et al., 2012].

Необходимо отметить, что, несмотря на некоторые разногласия в оценке прогностической ценности гипергликемии в различных условиях (при поступлении, натощак, постпрандиальная и персистирующая гипергликемия), в настоящее время считается доказанным неблагоприятное влияние повышенного уровня глюкозы крови при всех способах измерения на течение и исходы ИМ [Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al., 2008].

Нашей целью было определение прогностического значения гипергликемии в момент госпитализации в условиях реальной клинической практики, т.к. уровень глюкозы крови определяется практически всем больным ИМ при поступлении в стационар, входит в стандарты обследования больных

ИМ, в связи с чем нам кажется, что можно использовать этот параметр для прогнозирования риска больных ИМ без дополнительных вложений, только привлекая внимание врачей к рутинно выполняемому анализу, результаты которого до настоящего времени зачастую остаются без внимания [Conaway D.G., Keefe J.H., Reid K.J. et al., 2005].

Наше исследование показало, что гипергликемию ≥ 6.1 ммоль/л при поступлении у больных ОКС без сахарного диабета, возможно, являющуюся проявлением повышенной вариабельности уровня глюкозы, вероятно, можно использовать в качестве дополнительного маркера неблагоприятного исхода при проведении стратификации риска больных в период госпитализации, т.к. у данной группы пациентов выявлено достоверное повышение частоты летальных исходов во время госпитализации [Бацигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г., Козлов С.В. и соавт., 2007; Eggers K. M., Kempf T., Venge P. et al., 2010; Scirica B.M., 2010; Scirica B.M, Sabatine M.S, Jarolim P. et al. 2011; Lipska K.J., Venkitachalam L., Gosch K. et al., 2012]. Очевидно, пациенты с ОКС при отсутствии СД, но с гипергликемией при поступлении должны быть отнесены к группе высоко риска развития кардиоваскулярных осложнений и неблагоприятного исхода. Хотя, вероятно, однократное измерение уровня гликемии при ОКС может не отразить весь комплекс возникающих метаболических нарушений [Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M. et al., 2008; Lipska K.J., Venkitachalam L., Gosch K. et al., 2012].

3.2. Лейкоцитоз в оценке прогноза острого коронарного синдрома

Биологический смысл воспаления заключается в отграничении и ликвидации очага повреждения и вызвавших его патогенных факторов, которые по своей этиологии могут быть как экзогенными, так и эндогенными [Чукаева И.И., Богова О.Т., Корочкин И.М. и соавт., 2007]. Смысл острофазового ответа заключается в восстановлении нарушенного гомеостаза путем контроля за кровопотерей, отграничения зоны повреждения и резорбции некротических

тканей, связывания и удаления избыточного количества тканевых протеаз и экзогенных субстанций, создания условий для репарации. Острофазовый ответ представляет собой совокупность локальных и системных реакций организма на тканевое повреждение, вызванное различными причинами — инфекцией, травмой, воспалением, опухолевым ростом. Местные реакции, протекающие непосредственно после тканевого повреждения, включают в себя вазодилатацию, повышение проницаемости стенок сосудов, агрегацию тромбоцитов и образование кровяного сгустка, накопление нейтрофилов и макрофагов в месте повреждения, высвобождение протеаз и других лизосомальных ферментов, стимуляцию фибробластов и образование медиаторов [Алешкин В.А., Новикова Л.И., Мотов А.Г. и соавт., 1988]. Медиаторы (интерлейкины 1 и 6, простагландины, кинины, гистамин, серотонин) попадают в кровоток и, воздействуя на различные органы и органные системы, вызывают системные реакции [Капкаева А.Я., 1992; Корочкин И.М., Орлова И.В., Алешкин В.А. и соавт., 1990] - лихорадку, боль, лейкоцитоз, увеличение секреции кортизола, адренкортикотропного гормона, активацию системы комплемента и свертывающей системы крови, снижение сывороточной концентрации ионов железа и цинка, перенос аминокислот из мышц в печень, увеличение синтеза острофазовых белков в печени.

В последние годы накоплены данные о связи выявляемых в крови маркеров вялотекущего воспалительного процесса с риском прогрессирования и возникновения осложнений атеросклероза, в связи с чем последний рассматривают не только как заболевание, обусловленное нарушениями метаболизма и транспорта липидов, но и как длительное, вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [Libby P., Ridker P.M., Maseri A., 2002; Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., 2013].

Воспаление играет важную роль в развитии коронарного атеросклероза и его осложнения - острого коронарного синдрома, одной из главных причин внезапной сердечной смерти и инвалидизации населения [Рагино Ю.И., 2012].

Нарушение целостности атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием является пусковым механизмом в развитии острого коронарного синдрома [Theroux P., Willerson J.T., Armsrtrong P.W., 2000; Довгалецкий, П.Я., Фурман Н.В., 2004; Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и соавт., 2007] и одна из главных ролей в этом процессе принадлежит иммуновоспалительным реакциям, способствующим разрушению капсулы атеромы и активации макрофагов [Ross R., 1999; Rader D.L., 2000].

Реальность воспалительной теории атеросклероза подтверждается обнаружением в крови больных с ССЗ повышенного уровня маркеров системного воспалительного ответа, а также признаков воспаления в самих атеросклеротических бляшках, причем эти признаки обнаруживают в бляшках у больных как с острым коронарным синдромом, так и со стабильной стенокардией [Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е. и соавт., 2011].

Проведенные исследования показали, что у 40% больных острым инфарктом миокарда при ангиографии определяется несколько нестабильных бляшек и воспалительный процесс носит не локальный, а более распространенный характер в коронарных артериях, при этом риск развития повторных тромботических событий у больных данной категории значительно повышен [Bentzon J.F., Falk E., 2001]. Одной из возможных причин, которая обуславливает повреждение сразу нескольких бляшек на фоне предшествовавшего стабильного состояния является активация системного воспалительного процесса в коронарных артериях [Лутай М.И., 2004].

В настоящее время имеется достаточно данных, указывающих на то, что воспаление может способствовать возникновению и прогрессированию атеросклероза, способствует отложению окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке, а также играет существенную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений [Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K., 2009]. Ряд маркеров воспаления был определен в качестве предикторов ишемических сосудистых заболеваний у бессимптомных пациентов [Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et

al., 2011]. Так, клинические исследования показали, что повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), белков острой фазы (фибриногена, САА, СРП), а также увеличение общего количества лейкоцитов и ряда субстанций (липопротеина А, аполипопротеина В, окисленных липидов, оксида азота и др.) свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ [Иванов Е.А., 1988; Zouridakis E.G., Garcia-Moll X., Kaski J.C., 2000; Mueller C., Neumann F.J., Perruchoud A.P. et al., 2003; Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al., 2003; Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. 2010; Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В. и соавт., 2009; Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K., 2009; Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. 2010].

Несмотря на потенциальную прогностическую значимость этих биохимических маркеров, не все из них доступны в рутинной практике. С другой стороны, уровень лейкоцитов – это простой тест, который доступен везде и считается одним из наиболее часто выполняемых анализов в экстренной практике. Он может быть выполнен у постели больного при отсутствии капиталовложений в новую инфраструктуру или тесты. Вдобавок, с этим анализом хорошо знаком каждый лаборант, а его интерпретация обычна в клинической практике врача.

Лейкоцитоз - увеличение количества лейкоцитов в крови более 10 000 в 1 мкл ($10 \cdot 10^9/\text{л}$) - принято считать индикатором инфекции или воспаления, хотя он может также возникать при других различных клинических ситуациях, таких как травмы, физические упражнения, терапия стероидами, злокачественные новообразования, отравления, психозы, диабетический кетоацидоз [Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V. 2010]. Недавние исследования показали, что лейкоциты дестабилизируют бляшку в коронарной артерии в начале возникновения ОКС, а повышенный уровень лейкоцитов может рассматриваться как независимый предиктор кардиальной смертности, особенно после ИМ и связанных с ним событий [Haim M., Boyko V., Goldbourt U. et al., 2004; Madjid M., Awan I., Willerson J.T. et al., 2004; Collier B.S., 2005;

Palmerini T., Marzocchi A., Marrozzini C. et al., 2005; Palmerini T., Marzocchi A., Marrozzini C. et al., 2007; Prasad A., Stone G.W., Stuckey T.D. et al., 2007; Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011].

Hatmi Z.N. и соавт., изучая взаимосвязь между уровнем лейкоцитов, СРБ и тропонина с клиническими исходами у пациентов с ОКС, пришли к выводу, что маркеры воспаления, в том числе повышенный уровень лейкоцитов, могут использоваться в качестве независимых предикторов смертности, рецидива инфаркта миокарда, повторной госпитализации и трехсосудистого поражения коронарных артерий по данным ангиографии [Hatmi Z.N., Saeid A.K., Broumand M.A. et al., 2010].

Salehi N. И соавт. в своем исследовании, включавшем 205 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST пришли к выводу, что уровень лейкоцитов является независимым предиктором кардиальной смертности [Salehi N., Eskandarian R., Sanati H. et al., 2013].

Прогностическая роль лейкоцитоза и температуры тела у больных острым ИМ также была показана в исследовании the Complement And ReDuction of Infarct size after Angioplasty or Lytics (CARDINAL), посвященном изучению эффективности ингибитора комплемента пекселизумаба. В исследование включено 1964 пациента с ОИМ с подъемом сегмента ST, госпитализированные в первые 6 часов от начала заболевания. Часть пациентов (n=934) получали тромболитическую терапию (в рамках исследования the COMplement inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY)), а другой части (n=960) – проведена коронарная ангиопластика (в рамках исследования the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA)). Содержание лейкоцитов определялось при поступлении, через 24 часа, при выписке и на 14-е сутки. Для статистического анализа содержание лейкоцитов было разделено на квантили ($\leq 8,4$; 8,5-10,6; 10,7-13,2 и $>13,2$ тысяч/мл). Исходы больных (смерть, инсульт, застойная сердечная недостаточность, шок) оценивались через 90 дней и 6 месяцев.

По мнению Patel M.R., значение лейкоцитоза, полученное при поступлении больных ИМ в стационар, связано с критериями высокого риска и коррелирует с клиническими исходами [Patel M.R., 2005].

Бацигов Х.А. и соавт., в ходе обследования 164 пациентов с острым ИМ, поступивших в первые сутки заболевания провели оценку течения заболевания, развившихся осложнений ИМ в зависимости от числа лейкоцитов при поступлении. Все пациенты были подразделены на три группы. В 1-й группе (n=50) содержание лейкоцитов достигало $9,0 \cdot 10^9$, во 2-й (64) — от $9,1$ до $13 \cdot 10^9$, в 3-й (50) — от $13,0 \cdot 10^9$ и более. Исследователи пришли к выводу, что высокий уровень лейкоцитов в крови свыше $13-15 \times 10^9$ при поступлении ассоциировался с тяжестью течения и тяжелыми осложнениями ИМ и достоверно отражал вероятность развития кардиогенного шока, отека легких, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков. Кроме того, лейкоцитоз коррелировал с исходно большей степенью стеноза симптомсвязанной артерии и характеризовался меньшим ангиографическим успехом при реваскуляризации миокарда [Бацигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г., Тагирова Д.Р. и соавт., 2010].

В тоже время, имеющиеся данные разноречивы, не все исследователи обнаруживают взаимосвязь между лейкоцитозом и нежелательными событиями у больных ИМ, различаются и подходы к формированию групп больных [Haim M., Boyko V., Goldbourt U. et al., 2004; Madjid M., Awan I., Willerson J.T. et al., 2004; Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011].

В нашем исследовании пациенты были разделены на 2 группы: с уровнем лейкоцитов более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз (уровень лейкоцитов крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдался у 34,4% пациентов. Распределение уровня лейкоцитов в крови у данной группы пациентов имело нормальный характер (рисунок 4).

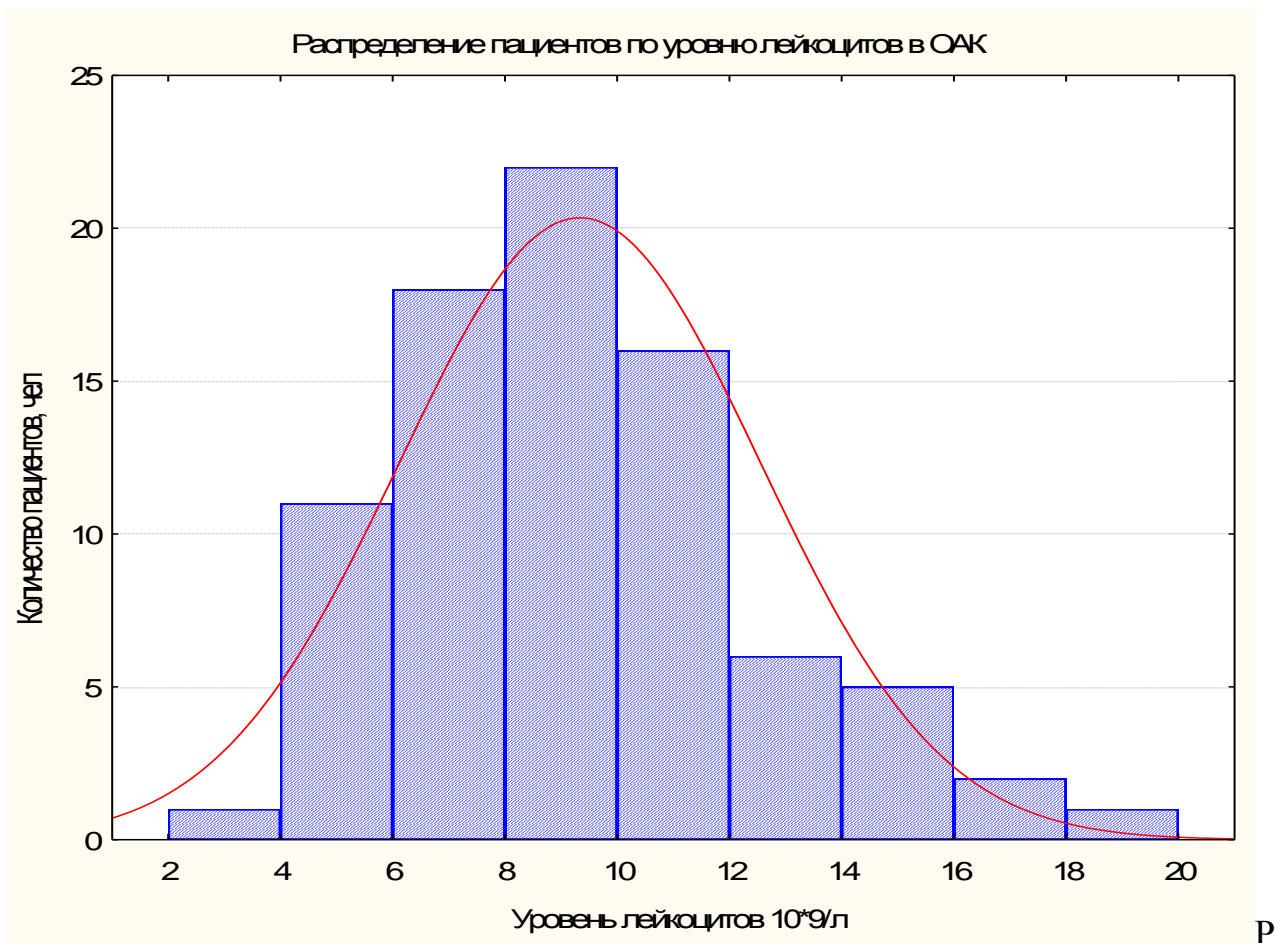


Рисунок 4. Распределение уровня лейкоцитов в исследуемой группе пациентов (ME=9,3 $10^9/\text{л}$, CO $\pm 3,32$ 25% - 6,12 $\cdot 10^9/\text{л}$, 75% - 12,95 $\cdot 10^9/\text{л}$)

Различий между исходными клинико-демографическим данными пациентов обеих групп не наблюдалась (таблица 3.4.).

Таблица 3.4

Характеристика обследованных больных в зависимости от уровня лейкоцитов

| Параметр | Кол-во больных, n (%) | Пациенты без лейкоцитоза, n (%) | Пациенты с лейкоцитозом, n (%) |
|---|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Кол-во пациентов | 206 | 135 (65,6) | 71 (34,4) |
| Мужчин | 153 (74,3) | 97 (71,8) | 56 (78,9) |
| Женщин | 53 (25,7) | 38 (28,2) | 15 (21,1) |
| Возраст | 62,25 ± 13,43 | 63,1 ± 10,98 | 60,64 ± 11,25 |
| Инфаркт миокарда | 166 (80,6) | 99 (73,3) | 67 (94,4) |
| ИМБП ST | 28 (17) | 20 (20,2) | 8 (12) |
| ИМП ST | 138 (83) | 79 (79,8) | 59 (88) |
| Передний ИМ | 79 (47,5) | 54 (54,5) | 25 (37,3) |
| Задний ИМ | 87 (52,4) | 45 (45,5) | 42 (62,7) |
| Нестабильная стенокардия | 40 (19,4) | 36 (26,7) | 4 (5,6) |
| Курение | 98 (47,6) | 58 (43) | 40 (56,3) |
| Ожирение | 106 (51,4) | 73 (54) | 33 (46,4) |
| Наследственность | 47 (22,8) | 31 (23) | 16 (22,5) |
| Артериальная гипертония | 146 (70,8) | 92 (68,1) | 54 (76) |
| Сахарный диабет, в том числе впервые выявленный | 25 (12,1) | 20 (14,8) | 5 (7) |
| Ранее перенесенный инфаркт миокарда | 54 (26,2) | 40 (29,6) | 14 (19,7) |
| Гипергликемия | 45 (21,8) | 23 (17) | 22 (31) |
| ХСН | 87 (42,2) | 58 (43) | 29 (40,8) |
| Средний уровень лейкоцитов | 10,13 ± 4,66 | 7,65 ± 1,55 | 12,97 ± 2,9 |
| Уровень глюкозы | 5,35 ± 1,57 | 5,31 ± 1,69 | 5,49 ± 1,33 |
| Уровень D-димера | 1726,01 ± 1723,53 | 1382,08 ± 1521,97 | 2379,97 ± 1898,26 |
| Уровень Натрийуретического пептида | 231,96 ± 334,59 | 236,47 ± 374,43 | 223,38 ± 243,65 |

Пациенты, имевшие при поступлении большой лейкоцитоз, были моложе, имели большую продолжительность симптомов. В данной группе чаще регистрировался инфаркт миокарда.

Выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем лейкоцитов чаще развивались жизнеугрожающие осложнения в период госпитализации.

В группе пациентов с лейкоцитозом отмечено повышение частоты случаев острой сердечной недостаточности III-IV класса по Killip (4,4%

процентов при нормальном уровне по сравнению с 15,5%), статистически достоверное повышение частоты развития острой сердечной недостаточности IV класса по T.Killip (ОШ 5,2 [95%; ДИ 1,7-15,8] $p=0,001$), фибрилляции желудочков (ОШ 8,5 [95%; ДИ 1,9-38,3] $p=0,0008$) и случаев смерти во время госпитализации (ОШ 2,47 [95%; ДИ 1,87-38,4] $p=0,03$) (таблица 3.5).

У пациентов с лейкоцитозом отмечался более высокий уровень тропонина I (Ме 13,5 [0,82;31]) по сравнению с больными с нормальным уровнем лейкоцитов (Ме 2,0 [0,04;21,5]), $p=0,01$.

Таблица 3.5

Госпитальные осложнения

| Параметр | Пациенты без лейкоцитоза (n=135) n (%) | Пациенты с лейкоцитозом (n=71) n (%) | ОШ [95% ДИ] | p |
|----------------------------|---|---|-------------------|--------|
| Желудочковая тахикардия | 4 (3) | 5 (7) | 2,37 [0,7-8,6] | |
| Фибрилляция желудочков | 1 (0,7) | 4 (5,6) | 7,6 [0,9-66,9] | 0,0008 |
| ОСН II класса по Killip | 26 (19,2) | 11 (15,5) | 0,8 [0,4-1,5] | |
| ОСН III класса по Killip | 3 (2,2) | 3 (4,2) | 1,9 [0,4-9,1] | |
| ОСН IV класса по Killip | 3 (2,2) | 7 (9,8) | 4,43 [1,21-16,17] | 0,001 |
| Аневризма левого желудочка | 7 (5,2) | 2 (2,8) | 0,5 [0,1-2,5] | |
| Рецидив ИМ | 4 (3) | 9 (12,7) | 4,27 [1,36-13,4] | |
| Смерть в стационаре | 1 (0,7) | 4 (5,6) | 7,6 [0,9-66,9] | 0,03 |

Примечание: ОСН – острая сердечная недостаточность; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

За годовой период наблюдения были зафиксированы осложнения: в группе больных без лейкоцитоза: 5 летальных исходов (1 госпитальный и 4 в течение последующего года), 25 случаев нестабильной стенокардии и 7 повторных инфарктов миокарда в течение следующих 12 месяцев; в группе пациентов с лейкоцитозом 8 летальных исходов (4 госпитальных и 4 в течение последних 12 месяцев), 18 случаев нестабильной стенокардии и 3 повторных инфаркта миокарда в течение последующего года. Таким образом, уровень лейкоцитов в

крови у пациентов с острым коронарным синдромом в момент госпитализации не оказывает значимого влияния на отдалённый прогноз.

У пациентов с лейкоцитозом и без лейкоцитоза не отмечалось статистически достоверных различий в частоте развития осложнений в течение 12 месяцев (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Конечные точки в течение года

| | Пациенты без лейкоцитоза (n=85) n (%) | Пациенты с лейкоцитозом (n=45) n (%) | ОШ [95% ДИ] | p |
|----------------------------|---|--|------------------|---|
| Смерть от различных причин | 4 (4,7) | 4 (8,8) | 1,9 [0,49-7,2] | |
| Повторная госпитализация | 26 (30,6) | 17 (37,7) | 1,23 [0,75-2,02] | |
| Инфаркт миокарда | 7 (8,2) | 3 (6,6) | 0,8 [0,21-2,98] | |
| Нестабильная стенокардия | 25 (29,4) | 18 (40) | 1,36 [0,83-2,21] | |
| Сердечная недостаточность | 2 (2,3) | 2 (4,4) | 1,9 [0,27-12,98] | |

Как отмечалось выше, к настоящему времени накоплен достаточно данных о том, что повышение уровня лейкоцитов может рассматриваться как независимый прогностический фактор у больных острым коронарным синдромом [Haim M., Boyko V., Goldbourt U. et al., 2004; Madjid M., Awan I., Willerson J.T. et al., 2004; Collier B.S., 2005; Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K., 2009; Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011]. Наше исследование показало, что уровень лейкоцитов, определённый при поступлении в стационар, можно, вероятно, использовать при проведении стратификации риска пациентов с ОКС в период госпитализации. В нашем исследовании пациенты с уровнем лейкоцитов при поступлении более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ имеют повышенный относительный риск развития фибрилляции желудочков, кардиогенного шока и смерти в период госпитализации, чем пациенты, уровень лейкоцитов у которых был ниже, что хорошо согласуется с данными, полученными Menon V. [Menon V., Lessard D., Yarzebsk J. et al., 2003] и рядом других исследователей [Collier B.S., 2005;

Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011].

В тоже время, в отличие, например, от C. Muller et al. [Mueller C., Neumann F.J., Perruchoud A.P. et al., 2003], M.J. Hung et al [Hung M.J., Cherng W.J., 2003], и ряда других исследователей [Coller B.S., 2005; Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011], мы не обнаружили существенной разницы в исходах заболевания в течение года у больных с разным уровнем лейкоцитов.

Возможно, что сказалось различие в подходах к оценке уровня лейкоцитов. Нами больные были разделены на две группы, пороговым значением был принят уровень лейкоцитов $10 \cdot 10^9/\text{л}$ [Coller B.S., 2005; Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011], т.к. нам кажется, что это удобнее в случае использования в практическом здравоохранении, в то время как в литературе описана стратификацию пациентов по квартилям в зависимости от уровня лейкоцитов, а так же сравнения групп пациентов с уровнем лейкоцитов менее $8 \cdot 10^9/\text{л}$ и даже $5 \cdot 10^9/\text{л}$ и более $15 \cdot 10^9/\text{л}$ [Coller B.S., 2005; Asadollahi K., Beeching N.J., Gill G.V., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011].

Вероятно, худший прогноз на госпитальном больных с острым коронарным синдромом, у которых при поступлении количество лейкоцитов было больше $10 \cdot 10^9/\text{л}$ обуславливается большим объёмом некроза миокарда, по сравнению с пациентами с уровнем содержания лейкоцитов менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$, что находит отражение в достоверно более высоком уровне тропонина I.

Таким образом, уровень лейкоцитов крови при поступлении в стационар может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов стратификации риска у больных с ОКС и ассоциируется с достоверным повышением относительного риска развития кардиогенного шока, фибрилляции желудочков и смерти в период госпитализации.

Глава 4.

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И Д-ДИМЕР

4.1. Оценка влияния мозгового натрийуретического пептида на кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом

Изучение мозговых натрийуретических пептидов как маркеров прогноза при остром коронарном синдроме привлекает все большее внимание, что обусловлено той важной ролью, которую играет нейрогормональная активация в развитии ОКС [Копица Н. П., Титаренко Н. В., Белая Н. В. И соавт., 2011]. Мозговой натрийуретический пептид – единственный нейрогормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца в ответ на нагрузку объемом и давлением [Smiseth O.A., Tendera M., 2008; Lina S., Yokoyama H., Rac V.E. et al., 2012; Fard A., Maisel A., 2013] и может служить диагностическим маркером сердечной недостаточности, а также по мнению некоторых ученых – маркером распространенности ишемии, которая приводит к нарушению подвижности миокарда и повышению напряжения стенки миокарда, что вызывает в свою очередь быструю, в течение нескольких часов, активацию гена МНП [Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., 2010]. В ряде исследований выявлено, что у пациентов с ИМ уровень натрийуретических пептидов выше, чем с нестабильной стенокардией, так же как у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST концентрация гормона больше, чем у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, что, возможно, отражает степень миокардиального некроза и коронарный риск у данной группы пациентов [Galvani M., Ferrini D., Ottani F., 2004]. МНП - высокочувствительный показатель ишемического повреждения, по некоторым данным, превосходящий тропонин [Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., 2010]. Данное утверждение основано на том, что в ишемическом каскаде гибель кардиомиоцитов – последнее звено, тогда как одним из начальных этапов в этом процессе является перерастяжение клеток

вследствие избыточного напряжения и перегрузки объемом [Bassan R., Potsch A., Maisel A., et al., 2005]. Результаты проведенных исследований показывают, что транзиторная ишемия миокарда может вызвать синтез и высвобождение натрийуретических пептидов пропорционально тяжести ишемии. Так, повышенные уровни натрийуретических пептидов были обнаружены у больных с ОКС в отсутствие некроза миокарда [Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. et al., 2000]. По мнению T. Jernberg и соавт., у пациентов с НС без возрастания уровня тропонина I (ТnI) степень повышения МНП сохраняет прогностическую важность [Jernberg T., James S., Lindahl B. et al., 2005].

Также было продемонстрировано, что уровень МНП временно повышается после неосложненной коронарной ангиопластики [Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M. et al., 2000] при стабильной гемодинамике, а также после индуцированной ишемии у стабильных пациентов с ССЗ [De Lemos J.A., Morrow D.A., 2002].

По данным проведенного немецкого исследования AtheroGene, включавшего 1085 больных со стабильной стенокардией, в ходе наблюдения в течение 2,5 лет, было показано, что уровень МНП коррелирует с развитием ОКС. Авторы пришли к выводу, что при исходном уровне МНП более 100 пг/мл значительно увеличивается риск развития ОКС [Schnabel R., Lubos E., Rupprecht H. et al., 2006].

M. Richards и соавт. в результате исследования, включавшем 1049 пациентов со стабильной стенокардией, было показано, что уровень МНП не только сильно коррелировал с возрастом, фракцией выброса ЛЖ, клиренсом креатинина, но и явился сильнейшими независимыми прогностическими факторами внезапной смерти [Richards M., Nicholls M., Espener E. et al., 2006].

Имеются данные, что повышенный уровень натрийуретических пептидов ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и летальным исходом среди пациентов не имеющих клинических доказательств наличия ССЗ, стенокардии [Welsh P., Doolin O., Willeit P. et al., 2013]. Рядом ученых в ходе проведенных небольших исследований было показано, что

уровень мозгового натрийуретического пептида выше у пациентов с нестабильной стенокардией, чем у здоровых людей и больных со стабильным течением ИБС [Kikuta K., Yasue H., Yoshimura M. et al., 1996; Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. et al., 2000; Godkar D., Bachu K., Dave V. et al., 2008]. Tateishi J и соавт в результате проведенного исследования пришли к выводу, что величина подъема концентрации МНП коррелирует с наличием локального нарушения сократимости по данным эхокардиографии, но не с показателями гемодинамики, полученными при одновременной катетеризации сердца [Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M. et al., 2000]. После медикаментозной стабилизации нарушения подвижности стенки левого желудочка регрессировали, а уровень мозгового натрийуретического пептида существенно снижался.

Имеются данные о пользе определения МНП при прогнозировании риска внезапной сердечной смерти у пациентов после перенесенного ИМ. Так, по мнению Berger R. и соавт., по данным проведенного исследования с участием 452 амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ левого желудочка (<35%) показали, что повышенный уровень МНП с высокой точностью предсказывал развитие внезапной сердечной смерти. Так, в этом исследовании 1% пациентов с уровнем МНП <130 пг/мл скоропостижно скончался по сравнению с 19% умерших с уровнем гормона >130 пг/мл [Berger R., Huelsman M., Strecker K. et al., 2002].

В другом исследовании с участием 521 пациента с ИМ уровень МНП являлся самым сильным предиктором внезапной смерти даже после исключения некоторых клинических показателей, таких как сниженная фракция ЛЖ [Tapanainen J., Lindgren K., Makikallio T. et al., 2004].

Очевидно, ишемия миокарда повышает синтез и секрецию МНП даже в отсутствие некроза миокарда и без предшествующей дисфункции левого желудочка [Копица Н.П., Титаренко Н.В., Белая Н.В. и соавт., 2012]. По мнению Sarullo F обратимая ишемия может вызвать временное состояние избыточного напряжения в стенке ЛЖ, что, вероятно, является достаточным

для повышения уровня гормона [Sarullo F.M. Gristina T., Brusca I. et al. 2007] и, возможно, обуславливает отличие нейрогормональной активации в качестве прогностического фактора от аналогичной роли некроза кардиомиоцитов. Это утверждение было доказано De Lemos и соавт. в ходе исследования, целью которого было выяснение прогностической точности уровня МНП в определении исходов у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [De Lemos J.A., 2001]. Было выявлено, что исходный уровень гормона коррелировал с риском летального исхода, развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда через 30 дней и спустя 10 месяцев после ОКС. Не было замечено связи между отсроченным риском смерти и уровнем МНП от изменений на ЭКГ, уровня тропонина Т, функционирования почек и наличия клинических признаков застойной СН.

Однако до конца не ясна роль данных маркеров в прогнозе развития после ОКС новых сосудистых событий [Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Крикунова О.В. и соавт., 2013]. В связи с изложенным можно предположить, что уровень МНП может служить как диагностическим (для установления диагноза сердечной недостаточности и наличия ишемии) маркером [Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al., 2001; Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al., 2002; Maisel A., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al., 2002; Lainchbury J.G., Campbell E., Frampton C.M. et al., 2003; Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. et al., 2004; Januzzi J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S. et al., 2005; Meisel S.M., Januzzi J.L., Medvedovski M. et al., 2012], так и фактором прогноза у больных с ОКС [Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al., 2003; White H.D., French J.K., 2003; Galvani M., Ferrini D., Ottani F., 2004; Eren N.K., Ertaş F., Yuksek U., 2009].

Интерпретация полученных измерений натрийуретических пептидов в ранние сроки от начала заболевания, в частности ОКС, может быть затруднена, так как уровни гормона могут значительно варьировать в зависимости от последующего диагноза [Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al., 2003] и концентрация данных гормонов может непрерывно расти в течение первых 24

часов после начала ишемии [Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. et al., 2000]. Также, концентрация натрийуретического гормона зависит от дисфункции почек [Luchner A., Hengstenberg C., Lowel H. et al., 2005], отмечается обратная корреляция с ожирением [Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al., 2004; Das S.R., Drazner M.H., Dries D.L. et al., 2005]. Плазменные концентрации МНП естественным образом увеличивается с возрастом и выше у женщин, чем у мужчин [Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., 2009].

Все это диктует необходимость определения натрийуретических пептидов в тесной связи с клиническими данными [Jaffe A.S., Babuin L., Apple F.S., 2006]. Следует отметить, что референсные значения, используемые для определения степени риска у пациентов с ОКС, существенно ниже, чем те, которые используются при дифференциальной диагностике одышки и хронической сердечной недостаточности.

Существует мнение, что по результатам одного только измерения нельзя судить, отражает ли нейрогормональная активация острый (отправной) эпизод или предшествующую дисфункцию левого желудочка, в связи с чем более важным представляется определение данного маркера в динамике. Так, Heeschen и соавторы в своем исследовании, включавшем 1791 пациента с ОКС без подъема сегмента ST, что повышение уровня МНП более 250 пг/мл при динамическом определении является предиктором высокой смертности в течение 6 месяцев [Heeschen C., Hamm C.W., 2004].

В настоящее время имеется достаточное количество данных о том, что повышение уровня МНП у пациентов с ОКС с сохраненной функцией левого желудочка существенно ухудшает прогноз. Так, T Jenberg и соавт., при оценке прогностического значения однократно определения уровня МНП на начальном этапе обследования с участием 755 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST пришли к выводу, что средний уровень исследуемого гормона являлся независимым фактором риска развития летального исхода в течение последующих 40 месяцев. Авторы предположили, что измерение уровня МНП на ранних этапах диагностики существенно улучшает раннюю стратификацию

риска пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al., 2002]. Omland и соавторы [Omland T., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al., 2002] в исследовании TIMI II B показали, что среди 405 больных с повышенным уровнем МНП через несколько дней от начала развития ОКС без подъема ST в ходе длительного наблюдения отмечалась высокая смертность, при этом высокий уровень МНП выступал в качестве независимого предиктора кардиальной смертности наряду с классом острой сердечной недостаточности по Киллипу, возрастом пациента, ФВЛЖ, в том числе и у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью. De Lemos [De Lemos J.A., 2001] в ходе наблюдения за 2525 пациентами в рамках испытания OPUS-TIMI 16 установили, что исходный повышенный уровень МНП, определенный в первые несколько суток от начала заболевания, являлся сильным независимым предиктором смерти в течение 10 месяцев после ОКС.

Ogawa A. и др. в своем исследовании сравнивали прогностическую значимость МНП и тропонина у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией и без элевации сегмента ST [Ogawa A., Seino Y., Yamashita T. et al., 2006] и пришли к выводу, что МНП является ранним чувствительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ранние сроки заболевания.

По результатам многих исследований удалось подтвердить первоначальные предположения о роли мозгового натрийуретического пептида в качестве независимого прогностического признака по отношению выживаемости и вероятности развития сердечной недостаточности у больных с ОКС [De Lemos J.A., 2001; Wong G.C., Morrow D.A., Murphy S. et al., 2002; James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. et al., 2003; Bazzino O., Fuselli J.J., Botto F. et al., 2004; Galvani M., Ferrini D., 2004; Heeschen C., Hamm C.W., 2004; Jernberg T., James S., Lindahl B. et al., 2004;]. По мнению Kavsak A.P. и соавт., изучающих прогностическую значимость МНП и факторов воспаления (интерлейкин 6, 8) у 216 пациентов с ОКС выявили, что повышенный уровень данных показателей является независимым предиктором смерти, формирования СН в долгосрочном периоде [Kavsak P.A., Ko D.T., Newman A.M. et al., 2007]

По результатам целого ряда проведенных исследований была показана возможность использования в качестве дополнительного маркера распространенности ишемии у пациентов с ОКС, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозом в отношении выживаемости, развития сердечной недостаточности [Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al., 2002; James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. et al., 2003; Tapanainen J.M., Lindgren K.S., Makikallio T.H., et al., 2004; Sun T., Wang L., Zhang Y., 2006].

Однако, в настоящее время нет убедительных данных о том, что использование МНП имеет высокую прогностическую значимость в отношении риска развития повторных коронарных событий, что определяет актуальность исследований в этом направлении [Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., 2010].

В нашем исследовании все пациенты с ОКС были разделены на группы в зависимости от уровня гормона в момент госпитализации: пациенты с нормальным уровнем мозгового натрийуретического пептида (≤ 100 пг/мл; группа 1 – 100 человек) и пациенты с повышенным уровнем гормона (≥ 101 пг/мл; группа 2 – 106 человек). Пациенты второй группы в зависимости от наличия признаков сердечной недостаточности (ОСН и/или ХСН) разделены на подгруппы: без признаков сердечной недостаточности (группа 2^а – 38 человек) и пациенты с клиническими проявлениями СН (группа 2^б – 68 человек).

На определение концентрации данного гормона не влияет техника взятия крови, нет необходимости в соблюдении температурного режима, что делает этот тест простым и быстрым, воспроизводимым непосредственно у постели больного.

Повышенный уровень МНП при поступлении ≥ 101 пг/мл наблюдался у 106 (51,5%), из них у 38 (18,5%) пациентов на момент госпитализации не было клинических проявлений СН. Пациенты с повышенным уровнем МНП по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией гормона были старше, 39,6% из них составляли женщины, среди них ОКС у 90,5% пациентов реализовался в ИМ и только 9,5% в НС, в то время как среди пациентов с нормальным уровнем гормона женщин было всего 11% и ОКС в 70% был

реализован в ОИМ и в 30% случаев в НС. Наибольшее число пациентов с ожирением (53,8%), артериальной гипертензией (74,5%), постинфарктным кардиосклерозом (33%), отягощенной наследственностью (35,8%) в анамнезе выявлено в группе с повышенным уровнем МНП. Клинико-анамнестические характеристики пациентов с учетом всех сформированных групп представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Характеристика обследованных больных в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида

| Параметр | Группа 1 (n=100) n (%) | Группа 2 (n=106) n (%) | Группа 2 ^a (n=38) n (%) | Группа 2 ^б (n=68) n (%) |
|---|------------------------------|------------------------------|--|--|
| Кол-во пациентов | 100 (48,5) | 106 (51,5) | 38 (18,5) | 68 (33) |
| Мужчин | 89 (89) | 64 (60,4) | 28 (73,7) | 36 (53) |
| Женщин | 11 (11) | 42 (39,6) | 10 (26,3) | 32 (47) |
| Возраст | 58,39±10,53 | 65,84±11,03 | 62,31±10,26 | 67,91±10,05 |
| Инфаркт миокарда | 70 (70) | 96 (90,5) | 37 (97,4) | 59 (86,8) |
| ИМБП ST | 9 (12,8) | 19 (19,8) | 10 (27) | 9 (15,2) |
| ИМП ST | 61 (87,2) | 77 (80,2) | 27 (63) | 50 (84,8) |
| Передний ИМ | 26 (37) | 53 (55,2) | 18 (48,6) | 35 (59,3) |
| Задний ИМ | 44 (63) | 43 (44,8) | 19 (51,4) | 24 (40,7) |
| Нестабильная стенокардия | 30 (30) | 10 (9,5) | 1 (2,6) | 9 (13,2) |
| Курение | 66 (66) | 32 (30,2) | 11 (29) | 21 (30,9) |
| Ожирение | 49 (49) | 57 (53,8) | 21 (55,2) | 36 (53) |
| Наследственность | 9 (9) | 38 (35,8) | 13 (34,2) | 25 (36,8) |
| Артериальная гипертензия | 67 (67) | 79 (74,5) | 23 (60,5) | 56 (82,3) |
| Сахарный диабет, в том числе впервые выявленный | 13(13) | 12 (11,3) | 2 (5,3) | 10 (1,5) |
| Ранее перенесенный инфаркт миокарда | 19 (19) | 35 (33) | 4 (10,5) | 31 (45,6) |
| Уровень глюкозы | 5,42 ± 1,91 | 6,93 ± 2,91 | 4,93 ± 0,91 | 5,48 ± 1,27 |
| Лейкоцитоз | 10,57 ± 13,84 | 8,95 ± 3,75 | 9,5 ± 2,38 | 9,81 ± 3,48 |
| D-димер | 1270,55 ± 1497,43 | 2155,69 ± 1817,02 | 1763,18 ± 1806,91 | 2375,04 ± 1798,57 |

Распределение уровня мозгового натрийуретического пептида носило неправильный характер (Рисунок 5).

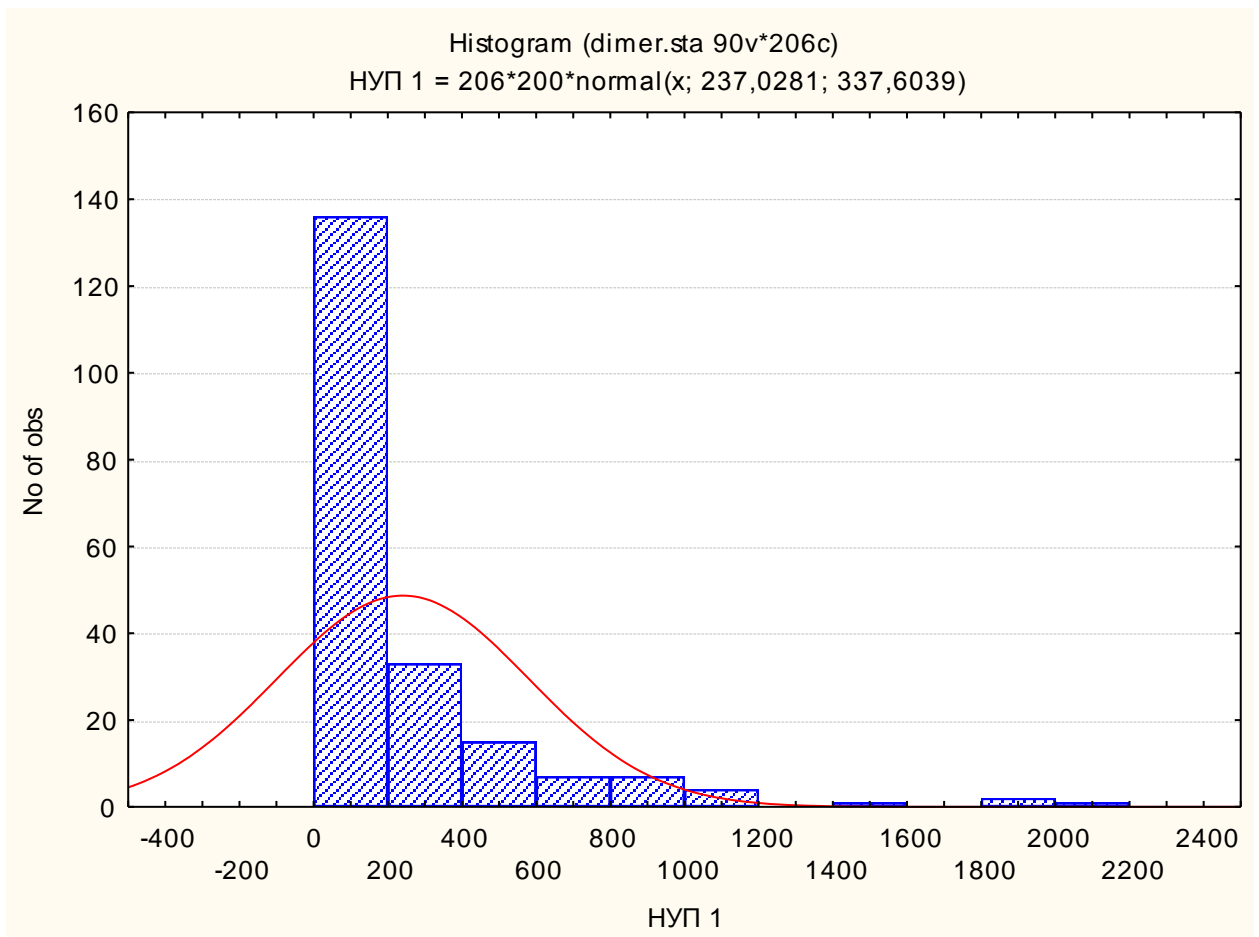


Рисунок 5. Характер распределения уровня МНП

При этом стоит отметить, что форма распределения уровня МНП в группах пациентов с имеющейся сердечной недостаточностью и без таковой схожа (рисунок 6 и 7).

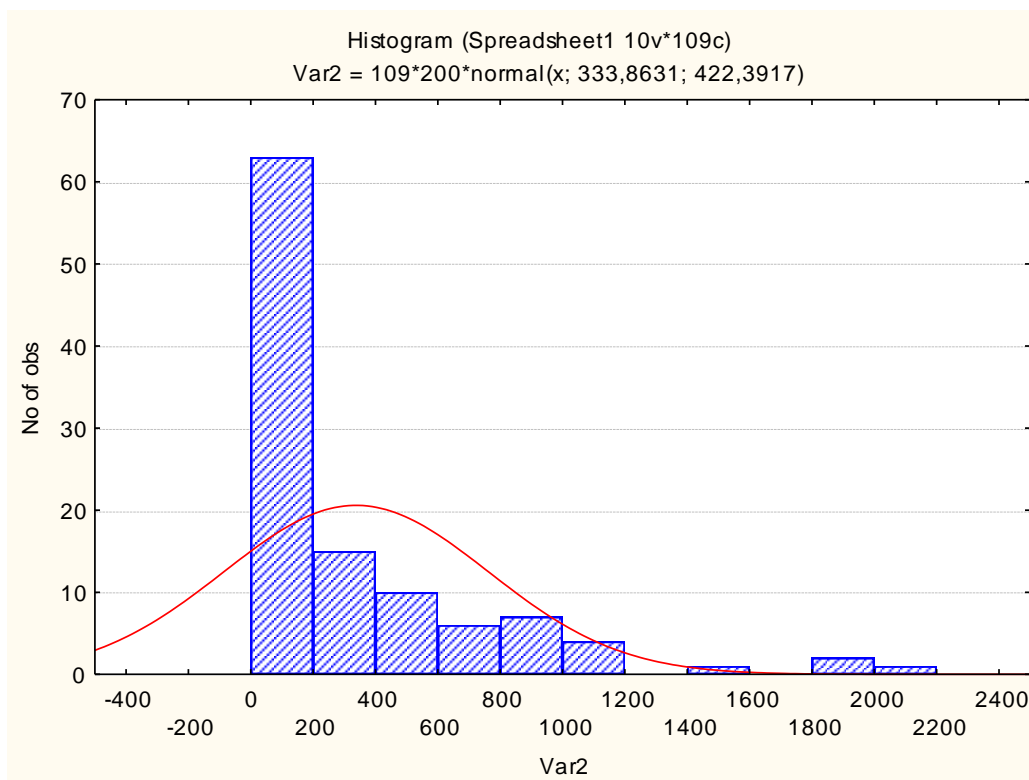


Рисунок 6. Характер распределения уровня МНП среди пациентов без признаков ОСН и/или ХСН в момент госпитализации

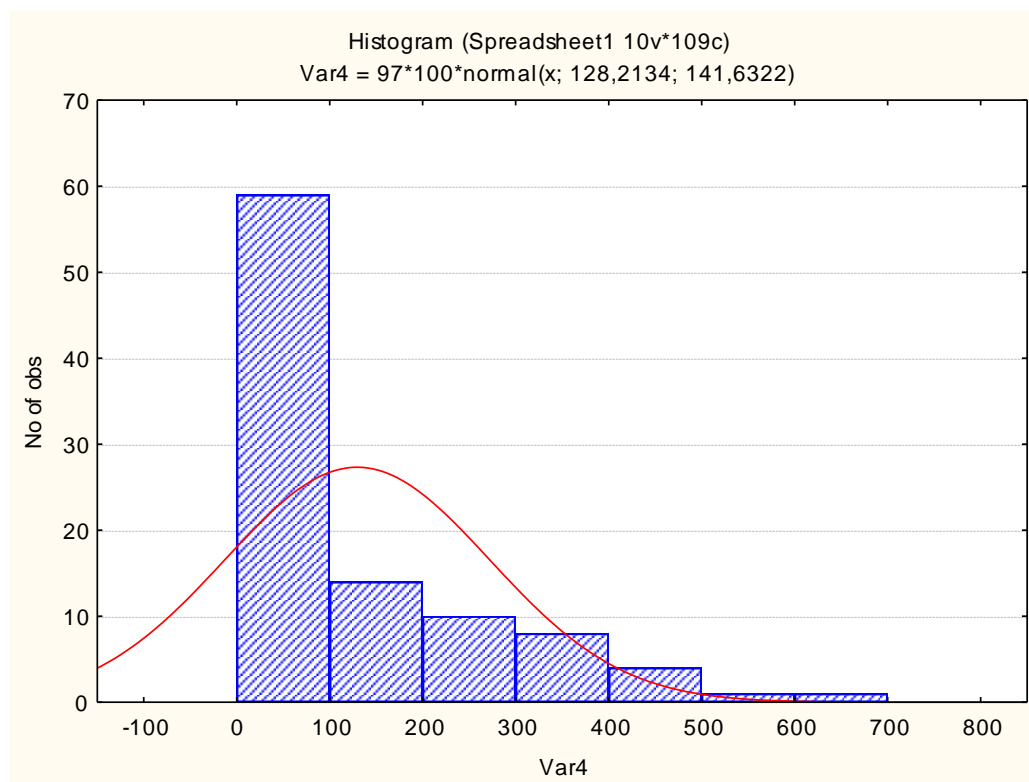


Рисунок 7. Характер распределения уровня МНП среди пациентов, имеющих ОСН и/или ХСН в момент госпитализации

В госпитальном периоде среди пациентов с повышенным уровнем МНП и наличием признаков сердечной недостаточности (группа 2^б) отмечалось статистически достоверное увеличение частоты рецидивов инфаркта миокарда по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень гормона и без признаков ОСН и/или ХСН (ОР 4,41 [95%; ДИ 0,91-21,25] p=0,05) (группа 1), а также статистически достоверно выявлено увеличение частоты развития кардиогенного шока (ОР 5,88 [95%; ДИ 1,28-26,91] p=0,05) По частоте прочих анализируемых осложнений статистических различий между выделенными группами пациентов в период госпитализации не выявлено.

Таблица 4.2

Госпитальные осложнения в выделенных группах в зависимости от уровня МНП и наличия симптомов сердечной недостаточности

| | 2 и 1 группа ОШ [95% ДИ] | 2 ^а и 1 группа ОШ [95% ДИ] | 2 ^б и 1 группа ОШ [95% ДИ] | 2 ^б и 2 ^а группа ОШ [95% ДИ] |
|----------------------------|-----------------------------|--|--|---|
| Желудочковая тахикардия | 0,47 [0,12-1,83] | 0,43 [0,05-3,52] | 0,49 [0,1-2,35] | 1,11 [0,1-11,94] |
| Фибрилляция желудочков | 1,41 [0,24-8,3] | 1,31 [0,12-14,11] | 1,47 [0,21-10,2] | 1,11 [0,1-11,94] |
| ОСН II класса по Killip | 1,23 [0,68-2,23] | н/д | 1,93 [1,08-3,42] | н/д |
| ОСН III класса по Killip | н/д | н/д | н/д | н/д |
| ОСН IV класса по Killip | 3,77 [0,82-17,37] | н/д | 5,88 [1,28-26,91]* | н/д |
| Рецидив ИМ | 5,18 [1,17-22,87] | 6,57 [1,33-32,55] | 4,41 [0,91-21,25]* | 0,67 [0,21-2,05] |
| Аневризма левого желудочка | 1,88 [0,48-7,35] | н/д | 2,94 [0,76-11,37] | н/д |
| Смерть в стационаре | н/д | н/д | н/д | 2,23 [0,26-19,1 9] |

Примечание: * различие статистически достоверно (p≤0.05).

В долгосрочном прогнозе (таблица 4.3) отмечалась статистически достоверно большая частота повторных госпитализаций среди пациентов с повышенным уровнем гормона (группа 2) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гормона (группа 1) (ОШ 2,07 [95%; ДИ 1,19-3,6] p=0,029), с высокой достоверностью при сравнении данных групп выявлено увеличение частоты летальности (ОШ 6,28 [95%; ДИ 0,8-49,82] p=0,0001) и

развития нестабильной стенокардии (ОШ 3,93 [95%; ДИ 1,97-7,82] $p=0,00007$) (рисунок 8) среди пациентов группы 2. Наличие повышенного уровня МНП сопровождалось достоверным повышением риска развития НС в долгосрочном периоде по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гормона вне зависимости от наличия симптомов сердечной недостаточности при поступлении.

Таблица 4.3

Конечные точки в течение года среди обследованных пациентов в зависимости от уровня МНП и наличия сердечной недостаточности

| Параметр | 2 и 1 группа ОШ [95% ДИ], р | 2а и 1 группа ОШ [95% ДИ], р | 2б и 1 группа ОШ [95% ДИ], р | 2б и 2а группа ОШ [95% ДИ], р |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Смерть от различных причин | 6,28 [0,8-49,82] 0,0001 | 5,16 [0,49-54,51] 0,05 | 4,13 [0,44-38,5] 0,02 | 0,8 [0,14-4,46] 0,1 |
| Повторная госпитализация | 2,07 [1,19-3,6] 0,029 | 1,58 [0,75-3,34] 0,39 | 2,33 [1,32-4,11] 0,015 | 1,46 [0,77-2,78] 0,29 |
| Инфаркт миокарда | 2,09 [0,56-7,76] 0,56 | 1,72 [0,3-9,69] 0,77 | 2,29 [0,57-9,13] 0,55 | 1,33 [0,27-6,37] 0,87 |
| Нестабильная стенокардия | 3,93 [1,97-7,82] 0,00007 | 3,22 [1,44-7,02] 0,03 | 4,3 [2,14-8,66] 0,00006 | 1,33 [0,77-2,29] 0,33 |
| Сердечная недостаточность | н\д | н\д | н\д | н\д |

Статистически достоверно большая частота повторных госпитализаций среди больных с повышенным уровнем гормона с наличием симптомов ОСН и/или ХСН (группа 2^б) по сравнению с больными с нормальным уровнем МНП (группа 1), вероятно, связана с развитием у них острой сердечной недостаточности III-IV класса и/или наличия ХСН, что значительно ухудшает прогноз. По частоте анализировавшихся осложнений статистических различий между группами 2^а и 2^б в годовом прогнозе не выявлено (таблица 4.3).

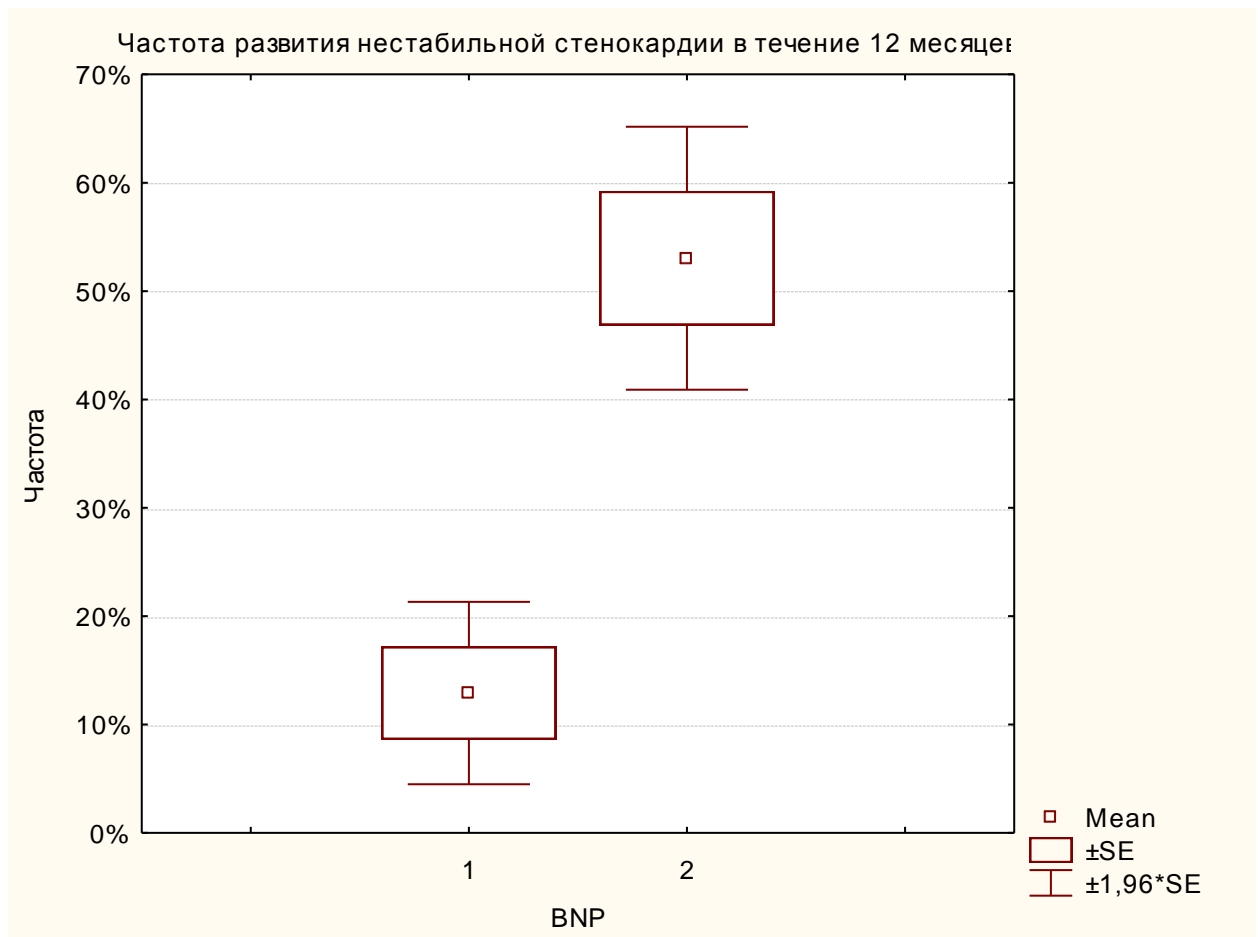


Рисунок 8. Частота развития НС в течение 12 месяцев в группах с нормальным уровнем МНП (1) и повышенным (2)

В нашем исследовании чувствительность изолированного определения уровня МНП оказалась недостаточной для выявления пациентов с высоким риском развития повторного инфаркта миокарда (рисунок 9), хронической сердечной недостаточности через 1 год после ОКС, что, вероятно, может быть связано с небольшим количеством пациентов в исследовании, однако, выявлено статистически достоверное увеличение риска развития нестабильной стенокардии, летального исхода и повторной госпитализации в годовом прогнозе у пациентов с повышенным уровнем МНП в отсутствие ОСН и/или ХСН в момент госпитализации (рисунок 10).

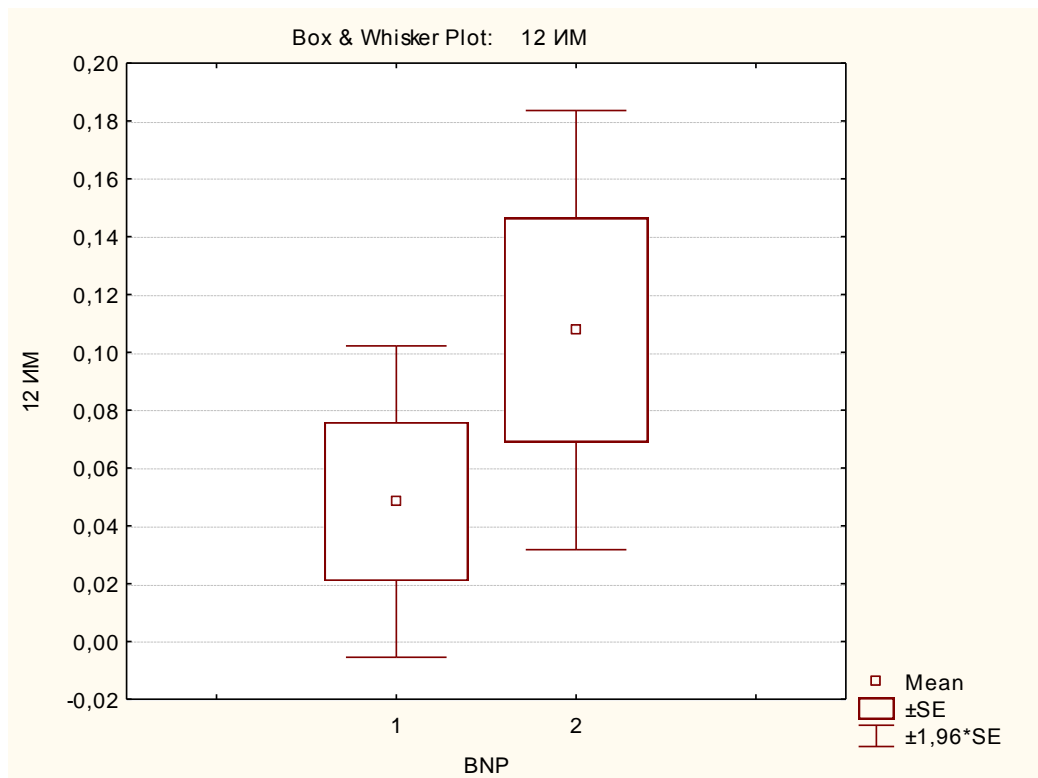


Рисунок 9. Частота развития ИМ в течение 12 месяцев в группах с нормальным уровнем МНП (группа 1) и повышенным (группа 2)

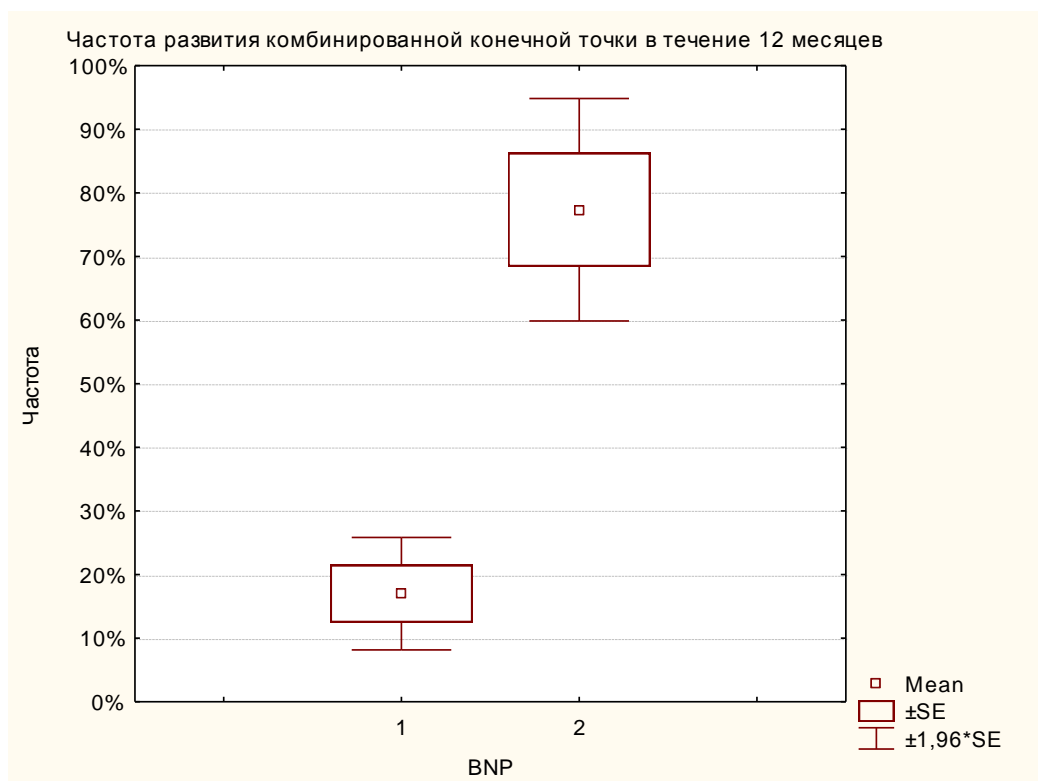


Рисунок 10. Частота комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев в группах с нормальным уровнем МНП (группа 1) и повышенным (группа 2)

Как видно из рисунка 11 наибольшее число неблагоприятных событий наблюдается у пациентов с недостаточностью кровообращения и повышенным уровнем гормона. При этом очевидно, что наличие или отсутствие симптомов сердечной недостаточности играет меньшую роль в прогностическом значении по сравнению с уровнем МНП. Наибольшее число неблагоприятных исходов лежит в области пациентов с повышенным уровнем гормона >101 пг/мл.

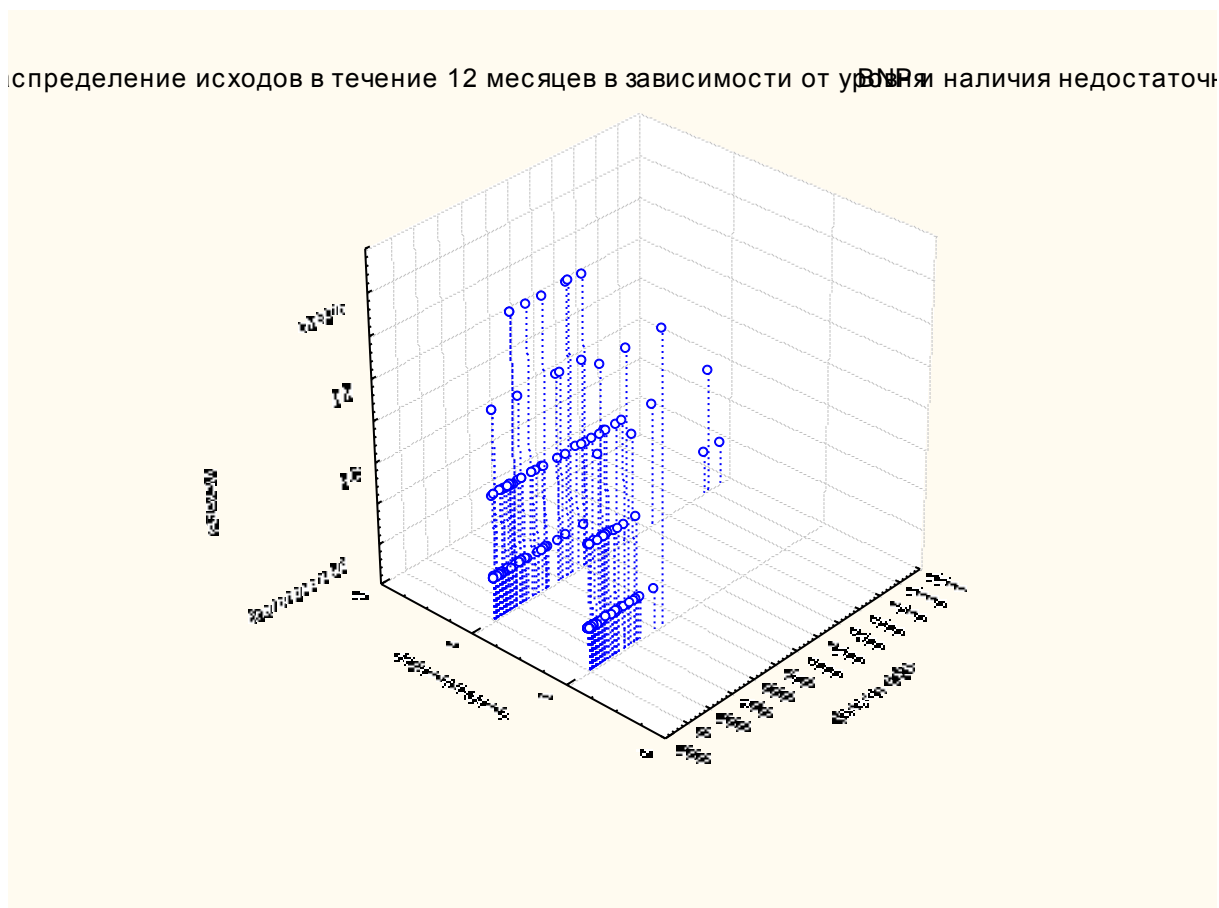


Рисунок 11. Неблагоприятные события в выделенных группах пациентов

Таким образом, в нашем исследовании повышенный уровень гормона при поступлении у пациентов с ОКС в госпитальном периоде ассоциировался с увеличением частоты развития рецидива инфаркта миокарда у пациентов без симптомов сердечной недостаточности, а в годовом прогнозе у данной группы пациентов выявлена статистически большая частота летального исхода, повторных госпитализаций и нестабильной стенокардии, причем риск развития последней не зависел от наличия симптомов ОСН и/или ХСН.

Прогностическое значение уровня МНП при остром коронарном синдроме не вызывает сомнения. Оно обусловлено, с одной стороны, тем, что уровень натрийуретических пептидов отражает коморбидные состояния: возраст, наличие сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета), которые сами по себе ассоциируются с худшим прогнозом ОКС, с другой — выраженность дисфункции левого желудочка, которая является важным предиктором неблагоприятного исхода.

Очевидно, больные ОКС при отсутствии клинических проявлений ОН и/или ХСН, но с повышенным уровнем натрийуретического пептида при поступлении должны быть отнесены к группе высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений.

4.2. Риск развития повторных тромботических событий у больных острым коронарным синдромом с высоким уровнем Д-димера в плазме крови

Считается доказанным, что уровень Д-димера в плазме крови непосредственно отражает наличие атеросклеротического поражения сосудов, а его количественное значение коррелирует с выраженностью атеросклероза. Индивидуальные отличия в уровне повышения Д-димера у некоторых больных могут быть объяснены разной степенью активности системы фибринолиза [Tataru M.C., Heinrich J., Junker R. et al., 1999].

Существуют данные, что определение уровня Д-димера плазмы крови может иметь определенное значение для оценки риска инфаркта миокарда в популяции относительно здоровых людей [Ridker P.M., Hennekens C.H., Cerskus A. et al., 1994; Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H. et al., 1999; Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. 2001; Yarnell J., McCrum E., Rumley A. et al., 2005] и даже свидетельствовать о наличии ишемической болезни сердца [Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J. et al. 1999; Koenig W., Rothenbacher D., Hoffmeister A. et al. 2001]. Повышенный уровень Д-димера может определяться также у родственников (первой степени родства) больных с верифицированной

ишемической болезнью сердца [Yarnell J., Sweetnam P.M., Rumley A. et al., 2000; Mills J.D., Mansfield M.W., Grant P.J., 2002].

В ряде работ продемонстрировано, что повышенный уровень Д-димера у больных, перенесших острый коронарный синдром, ассоциируется с повышенным риском осложнений и развития повторных тромботических событий [Granger C.B., Becker R., Tracy R.P. et al., 1998; Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J. et al., 1999; Oldgren J., Linder R., Grip L. et al., 2001; Fiotti N., Chiara D.A., Altamura N. et al., 2002; Lowe G.D., Rumley A., Mahon A.D. et al., 2004].

Однако окончательно вопрос о полезности определения уровня Д-димера у больных, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, не решен. Обладая средними значениями чувствительности и специфичности, Д-димер может быть полезным в диагностике риска тромбоэмболических осложнений у госпитализированных больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но требуется дальнейшее накопление данных [Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и соавт., 2011].

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых осложнений. В патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма – ИБС, ишемического мозгового инсульта, гангрены конечностей и других нарушений кровоснабжения органов и тканей – значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей системы и нарушение реологических параметров крови. При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит формирование тромба и, вследствие этого, критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие (частичная или полная окклюзия) [Панченко Е.П., Добровольский А.Б., 1999].

В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов –

наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия, с развитием эндотелиальной дисфункции, и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии – коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб [Панченко Е.П., 2005].

Формирующийся в кровеносных сосудах тромб стабилизируется за счет перехода фибриногена в нерастворимый фибрин. В то же время, активируется система фибринолиза, в частности фермент плазмин, который способен лизировать фибриновый каркас тромба. При расщеплении молекул фибрин-полимера образуются более мелкие фрагменты – тримеры, Д-димеры. Д-димер может считаться показателем кругооборота фибрина в крови. У здоровых людей концентрация Д-димера не превышает 500 нг/мл. Избыток Д-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [Баркаган З.С., Момот А.П., 1999].

При атеросклерозе и ИБС происходит формирование внутрисосудистых тромбов, поэтому очень часто у больных ИБС отмечается повышенный уровень факторов свертывания крови (протромбин, фибриноген, фактор vWF, активатор плазминогена) [Andreotti F., Becker R.C., 2005]. В то же время, при условии нормального функционирования фибринолитической системы, постоянно должны идти и процессы разрушения фибрина и образования фрагментов фибрин-полимера.

Так в исследовании Cardiovascular Health Study (CHS) анализировалось влияние показателей активации фибринолиза (д-димер, ингибитор активации плазминогена, комплекса плазмин-антиплазмин) на риск развития инфаркта миокарда. На основе наблюдения за группой здоровых людей старше 65 лет (5201 обследованных, период наблюдения 2,4 года), удалось установить, что

повышенный уровень Д-димера являлся независимым предиктором развития инфаркта миокарда или внезапной коронарной смерти [Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H. et al., 1999]. Повышение уровня Д-димера больше 120 пг/мл увеличивало риск инфаркта миокарда/ внезапной смерти в 2,5 раза.

При этом в исследуемой группе уровень Д-димера никак не был связан с другими факторами риска (в частности с маркерами воспаления), не имелось половых различий в его распределении [Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H. et al., 1999].

В исследовании Physicians Health Study (PHS), при наблюдении за группой здоровых молодых мужчин в течение 60,2 месяцев, повышенный уровень Д-димера ≥ 107 пг/мл ассоциировался с увеличением риска будущего инфаркта миокарда в 2,02 раза, что дало авторам исследования основание предположить, что уровень Д-димера может являться независимым предиктором развития тромботических событий [Final report on the aspirin..., 1989].

В ходе проведенных исследований практически здоровых лиц (в возрасте от 40 до 67 лет), было установлено, что риск развития ИБС был в 2-4 раза выше при исходном уровне Д-димера, соответствующем верхним интервалам распределения по сравнению с нижним.

В ходе Caerphilly Study [Yarnell J.W.G., Sweetnam P.M., Rumley A. et al., 2000] было установлено, что все изучаемые гемостатические показатели (Д-димер, тканевой активатор плазминогена (ТАП), ингибитор активатора плазминогена -1, фактор Виллебранда, фибриноген, вязкость, количество тромбоцитов) отражают в той или иной степени риск развития ИБС у практически здоровых людей.

При этом уровень Д-димера являлся независимым предиктором ИБС. Повышение уровня ТАП также ассоциируется с более высоким риском ИБС, что объясняется связью уровня ТАП с липидным профилем. Все остальные показатели тоже коррелируют с риском ИБС и их уровень повышается с возрастом, при курении, избыточной массе тела. Было отмечено, что у

бросивших курить лиц повышенный уровень Д-димера несколько снижается, однако сохраняется на более высоком уровне, по сравнению с некурящими, что объяснялось авторами уже имеющимися в сосудах атеросклеротическими изменениями. Кроме этого, отмечалось повышение уровня Д-димера при недостаточной физической активности, у хронических больных.

Авторами сделан вывод, что уровень Д-димера может являться независимым предиктором развития ИБС, так как не было обнаружено корреляции ни с одним другим из изучаемых показателей.

В Speedwell Study [Lowe G.D.O., Yarnell J.W.G., Rumley A. et al., 2001] изучалась взаимосвязь между процессами воспаления и фибринообразования.

Впервые, было показано, что уровень Д-димера положительно коррелирует с уровнем С-реактивного белка (маркера воспаления). А положительная диагностическая значимость определения уровня Д-димера сохранялась при учете и других классических факторов риска ИБС.

ARIC Study показало наибольшую прогностическую роль Д-димера в оценке риска ИБС. Так, повышенный уровень Д-димера ассоциировался с увеличением в 4,2 раза риска ИБС, а повышенный уровень плазминогена - лишь в 2,4 раза. Уровень протромбиновых фрагментов 1+2 (F1+2) не коррелировал с риском ИБС [Folsom A.R., Aleksic N., Park E. et al., 2001].

Koenig и соавт. [Koenig W., Rothenbacher D., Hoffmeister A. et al., 2001], в ходе исследования случай-контроль установил, что у больных ИБС отмечается более высокий уровень показателя Д-димера по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом, опять же подчеркивалось независимость уровня Д-димера от других показателей крови.

В мета-анализе Danesh и соавт. [Danesh J., Whincup P., Walker M. et al., 2001], на основе изучения накопленных к этому времени результатов исследований, показал, что у пациентов с повышенным уровнем Д-димера увеличивается риск ИБС в 1,67 раза. При включении в аналитическую модель других классических факторов риска (курение, вес, возраст) и социоэкономического статуса, степень риска несколько увеличивается до 1,79.

При этом уровень Д-димера положительно коррелировал с уровнем СРП, но никак не был связан с курением, липидным профилем, артериальным давлением.

В 2004 году были опубликованы результаты крупного исследования MONICA, в ходе которого было обследовано 4800 пациентов в нескольких исследовательских центрах [Yarnell J., McCrum E., Rumley A. et al., 2005].

В ходе исследования была сделана попытка выявить дополнительные факторы риска ИБС, помимо широко известных: гиперхолестеринемия, гипертония, курение, избыточная масса тела. Были проанализированы результаты 10-летнего наблюдения за пациентами, оценивалась частота развития тромботических событий.

По результатам исследования было показано, что уровень vWF, фибриногена (у мужчин), Д-димера (у женщин) могут быть использованы для оценки риска сосудистых событий.

При этом, высказываются предположения, что эти биохимические показатели отражают степень риска в большей степени, нежели уровень общего холестерина или факт курения.

Несмотря на то, что прогностическая значимость уровня Д-димера была показана только у женщин, следует отметить, что в ряде других серьезных и крупных исследованиях была показана независимость данного показателя от половой принадлежности.

A.J. Moss и соавт. [Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J. et al., 1999], обобщив данные 4 летнего наблюдения за 1045 пациентами перенесшими инфаркт миокарда, оценили возможность использования биохимических показателей и показателей системы гемостаза (Д-димер, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1, VII и VIIa факторы свертывания крови, аполипопротеин-А, аполипопротеин-В, холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, инсулин) для оценки степени риска повторных тромботических состояний.

Было обнаружено, что только уровень Д-димера и аполипопротеинов отражают степень риска повторных коронарных событий. Подчеркивалось, что каждый фактор имел независимый от других анализируемых факторов уровень, при этом сочетание повышенных уровней нескольких факторов приводило к значительному увеличению степени риска - вплоть до 8,4 раз.

J. Oldgren и соавт. [Oldgren J., Linder R., Grip L. et al., 2001], при наблюдении больных ОКС без подъема сегмента ST, показал, что исходные уровни молекулярных маркеров коагуляционной активности (F1+2, фибрин, комплекс тромбин-антитромбин, Д-димер) могут помогать выявлять пациентов с повышенной тромботической активностью. Длительное наблюдение за пациентами (в среднем в течение 29 месяцев) выявило, что повышенный уровень Д-димера был связан с более высокой смертностью этих пациентов.

Положительная динамика в снижении исходного уровня маркеров коагуляционной активности на фоне терапии антикоагулянтами отражала эффективность лечения и положительно сказывалась на госпитальной летальности.

В настоящее время считается доказанным, что причиной развивающегося острого коронарного синдрома является внутрикоронарный тромбоз, возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью [Theroux P., Willerson J.T., Armstrong P.W., 2000; Довгалецкий, П.Я., Фурман Н.В., 2004]. В этой связи становится востребованным внедрение в клиническую практику методов раннего выявления больных с повышенным риском тромбообразования. Существуют маркеры активации тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4, бета-тромбоглобулин) и маркеры активации коагуляционного каскада. К последним относят продукт протеолиза протромбина, тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), фибрин-мономер, фибринопептид А и Д-димер [Мертил Б., 2012]. Однако, для urgentных ситуаций, когда время для постановки диагноза ограничено, пригодны далеко не все из этих маркеров. Так, например, определение маркеров активации тромбоцитов требует использования

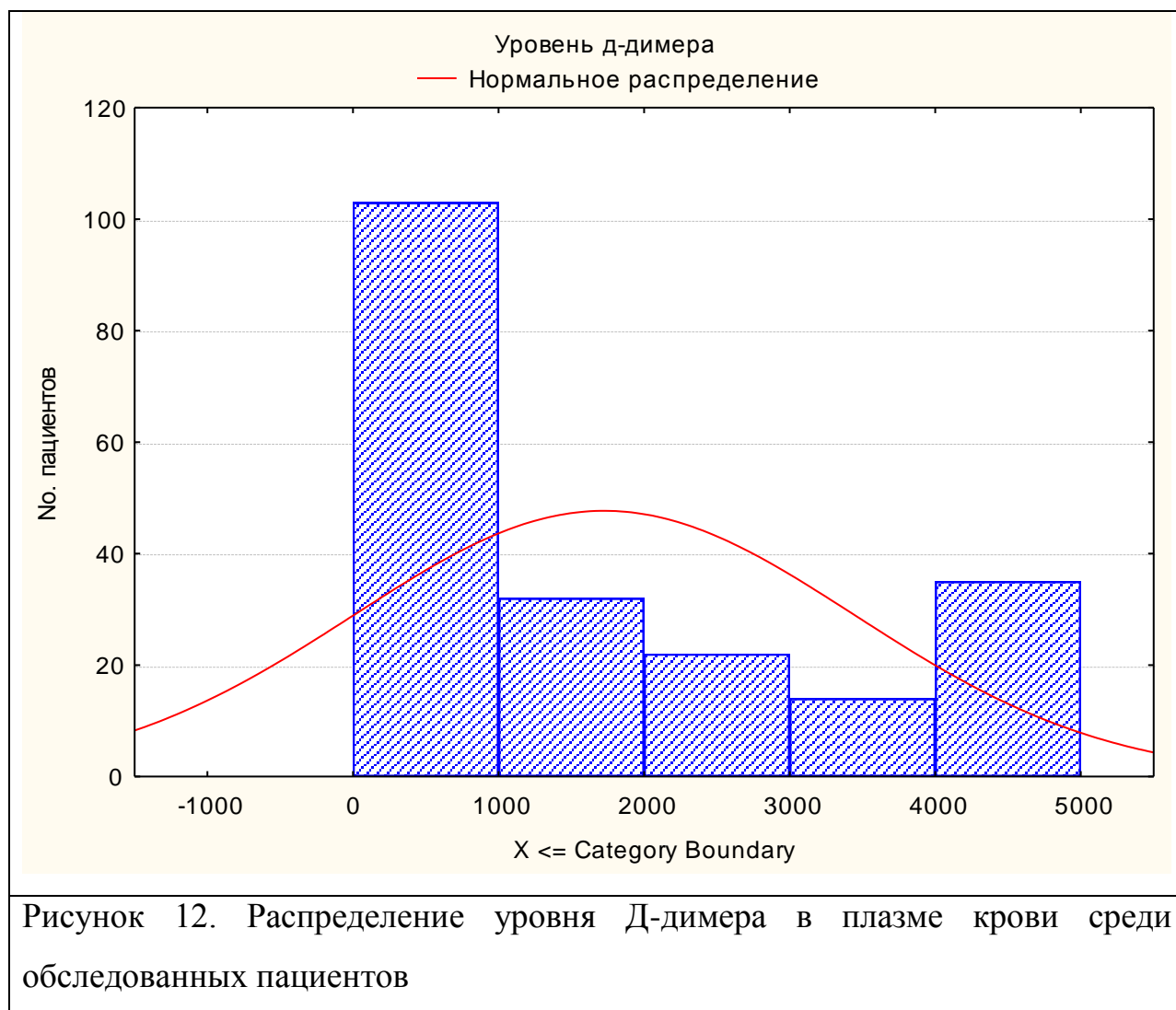
специфических ингибиторов и обработки крови при температуре +4°C, исследование фибринопептида А сопряжено со специфической обработкой исследуемой плазмы для удаления всего перекрестно реагирующего фибриногена. Другие маркеры, такие как фибрин-мономер, ТАТ, Д-димер могут быть определены непосредственно в стандартных образцах цитратной плазмы. Однако на определение практически всех из них, за исключением Д-димера, могут оказывать влияние техника взятия крови, примесь тромбоцитов, что также является осложняющим фактором для получения адекватных и воспроизводимых результатов. Определение Д-димеров - продуктов деградации поперечно-сшитого фибрина плазмином в этом отношении является исключением. На результаты их исследования практически не влияют вышеперечисленные условия, что и определило значимость оценки данного маркера в клинической практике для диагностики тромбоза. Кроме того, из всех перечисленных маркеров активации гемостаза Д-димеры имеют наиболее длительный период жизни, около 6 часов, что позволяет проводить их определение с наибольшей степенью точности.

Д-димер является специфическим высокочувствительным лабораторным маркером, так как будучи одним из главных показателей глобальной активации системы гемостаза, характеризует как синтез фибрина, так и его деградацию [Wakai A., Gleeson A., Winter D., 2003]. Изменение уровня Д-димера является статистически значимым диагностическим признаком гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции, способно характеризовать интенсивность патологических процессов, протекающих с фибринолизом.

Возвращение повышенного уровня Д-димера плазмы крови у пациентов с острым инфарктом миокарда к нормальному уровню, как спонтанное, так и достигнутое в результате фармакологического вмешательства, ассоциируется со снижением риска повторных тромботических событий [Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2006]. А у пациентов с сохраняющимся повышенным уровнем Д-димера, по-видимому, целесообразно проведение более мощной антитромботической терапии. Во всех исследованиях подчеркивалось, что

существует необходимость в проведении дальнейших исследований прогностической роли уровня Д-димера в развитии тромботических осложнений.

В нашем исследовании распределение уровня д-димера в плазме крови среди обследуемых пациентов носило неправильный характер (Рисунок 12).



Считается, что в норме уровень Д-димера не превышает 500 пг/мл, в связи с чем пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня Д-димера в момент госпитализации: ≤ 500 пг/мл и ≥ 500 пг/мл.

Характеристика всех обследованных больных в зависимости от уровня Д-димера представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Характеристика обследованных больных в зависимости от уровня Д-димера

| Параметр | Кол-во больных, n (%) | Пациенты с уровнем Д-димера ≤ 500 пг/мл, n (%) | Пациенты с уровнем Д-димера ≥ 501 пг/мл, n (%) |
|---|-----------------------|---|---|
| Кол-во пациентов | 206 | 72 (35) | 134 (65) |
| Мужчин | 153 (74,3) | 62 (86) | 91 (68) |
| Женщин | 53 (25,7) | 10 (14) | 43 (32) |
| Возраст | 62,25 \pm 13,43 | 59,88 \pm 10,72 | 63,52 \pm 11,15 |
| Инфаркт миокарда | 166 (80,6) | 47 (65,3) | 119 (88,8)* |
| ИМБП ST | 28 (17) | 23 (49)* | 5 (4,2) |
| ИМП ST | 138 (83) | 24 (51) | 114 (95,8)* |
| Передний ИМ | 79 (47,5) | 24 (51) | 55 (46,2) |
| Задний ИМ | 87 (52,4) | 23 (49) | 64 (53,8) |
| Нестабильная стенокардия | 40 (19,4) | 25 (34,7)* | 15 (11,2) |
| Курение | 98 (47,6) | 24 (33,3) | 74 (55,2) |
| Ожирение | 106 (51,4) | 29 (40,2) | 77 (57,4) |
| Наследственность | 47 (22,8) | 14 (19,4) | 33 (24,6) |
| Артериальная гипертония | 146 (70,8) | 50 (70) | 96 (71,6) |
| Сахарный диабет, в том числе впервые выявленный | 25 (12,1) | 8 (11,1) | 17 (12,7) |
| Ранее перенесенный инфаркт миокарда | 54 (26,2) | 17 (23,6) | 37 (27,6) |
| Гипергликемия | 45 (21,8) | 10 (14) | 35 (26)* |
| ХСН | 87 (42,2) | 26 (36) | 61 (45,5) |
| Средний уровень лейкоцитов | 10,13 \pm 4,66 | 8,25 \pm 2,29 | 11,14 \pm 5,11 |
| Уровень глюкозы | 5,35 \pm 1,57 | 5,14 \pm 0,98 | 5,46 \pm 1,8 |
| Уровень D-димера | 1726,01 \pm 1723,53 | 202,87 \pm 129,17 | 2544,41 \pm 1624,51* |
| Уровень Натрийуретического пептида | 231,96 \pm 334,59 | 204,31 \pm 376,20 | 246,82 \pm 310,43 |

Примечание: * различие статистически достоверно ($p \leq 0.05$).

Повышенный уровень Д-димера при поступлении ≥ 501 пг/мл наблюдался у 134 (65%) пациентов. Пациенты с повышенным уровнем Д-димера по сравнению с пациентами с нормальным уровнем были старше, 32% из них составляли женщины, в то время как среди пациентов без повышения Д-димера женщин было всего 14%. Наибольшее число пациентов с ожирением (57,4%), отягощенной наследственностью (24,6%), постинфарктным

кардиосклерозом (27,6%), застойной ХСН (45,5%) в анамнезе, курящих пациентов (55,2%) выявлено в группе среди пациентов с повышенным уровнем Д-димера. В группе больных с повышенным уровнем Д-димера инфаркт миокарда диагностирован у 119 пациентов (88,8%), причем на долю ИМПСТ приходится 95,8%, нестабильная стенокардия выявлена лишь у 15 больных (11,2%), в то время как среди пациентов с нормальным уровнем Д-димера у 47 (65,3%) человек выявлен острый ИМ, причем с минимальными различиями в распределении между ИМБПСТ и ИМПСТ (23 (49%) и 24 (51%) пациента соответственно) и 25 (34,7%) больным выставлен диагноз нестабильной стенокардии.

У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST достоверно чаще регистрировался повышенный уровень Д-димера плазмы крови, по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Повышенный уровень Д-димера плазмы крови у пациентов с подъемом сегмента ST, по-видимому, связан, во-первых, с большим объемом тромбообразования, а во-вторых - с проведением эффективной тромболитической терапии, вследствие быстрого лизиса тромба, которая могла приводить к повышению уровня Д-димера [Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2006].

Средний уровень Д-димера среди всех обследованных пациентов составил $1726,01 \pm 1723,53$ пг/мл, в группе пациентов с нормальным уровнем Д-димера – $202,87 \pm 129,17$ пг/мл; в группе с повышенным уровнем Д-димера – $2544,41 \pm 1624,51$ пг/мл.

В течение госпитализации среди пациентов с повышенным уровнем Д-димера (группа 2) чаще регистрировался летальный исход по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Д-димера (группа 1), что, вероятно, было связано со значительной большей частотой развития в группе 2 жизнеугрожающих нарушений ритма, ОН III-IV класса по Т. Killip, рецидивирующего течения инфаркта миокарда, однако, различия были статистически недостоверны (таблица 4.5).

Госпитальные осложнения

| Параметр | Пациенты с уровнем Д-димера ≤ 500 пг/мл, (n=72) n (%) | Пациенты с уровнем Д-димера ≥ 501 пг/мл, (n=134) n (%) |
|-----------------------------|---|--|
| Желудочковая тахикардия | 1 (1,38) | 8 (6) |
| Фибрилляция желудочков | 0 | 5 (3,7) |
| ОСН II класса по Т. Killip | 12 (16,6) | 25 (18,7) |
| ОСН III класса по Т. Killip | 0 | 6 (4,8) |
| ОСН IV класса по Т. Killip | 0 | 10 (7,5) |
| Аневризма левого желудочка | 5 (7) | 4 (3) |
| Рецидив ИМ | 3 (4,2) | 10 (7,5) |
| Смерть в стационаре | 0 | 5 (3,7) |

В годовом прогнозе отмечено повышение частоты госпитализаций, эпизодов нестабильной стенокардии, а также увеличение летальности в группе с уровнем Д-димера более 500 пг/мл (группа 2), однако различия статистически не достоверны. В группе 2 статистически достоверно чаще регистрировались повторные инфаркты миокарда в течение года после ОКС (ОШ 2,75 [95% ДИ; 0,6-12,47] $p=0,04$) (таблица 4.6).

Конечные точки в течение года

| Параметр | Пациенты с уровнем Д-димера менее 500 пг/мл, (n=53) n (%) | Пациенты с повышенным уровнем Д-димера, (n=77) n (%) |
|----------------------------|--|---|
| Смерть от различных причин | 2 (3,8) | 6 (7,8) |
| Повторная госпитализация | 15 (28,3) | 28 (36,3) |
| Инфаркт миокарда | 2 (3,8) | 8 (10,4)* |
| Нестабильная стенокардия | 19 (36) | 24 (31) |
| Сердечная недостаточность | 1 (1,9) | 3 (3,9) |

Примечание: * различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$)

Также, принимая во внимание неправильное распределение Д-димера, нами проанализирована частота неблагоприятных событий в разных квартилях (25% - 258 пг/мл, ME=1012 пг/мл, 75% - 2950 пг/мл). Следует отметить, что 1-ый квартиль преимущественно составили пациенты с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

При анализе госпитальных осложнений (таблица 4.6) выявлено, что частота жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) в различных квартилях сопоставима, и не зависит от уровня Д-димера плазмы крови. У пациентов с уровнем Д-димера, соответствующему 4-ому квартилю, достоверно чаще (ОШ 4,55 [95% ДИ; 1,33-15,54] $p=0,05$) наблюдалось развитие явлений кардиогенного шока и рецидивирующего течения ИМ (ОШ 1,89 [95% ДИ; 0,65-5,52] $p=0,05$).

Таблица 4.6

Частота развития неблагоприятных событий в госпитально периоде

| Параметр | 4й квартиль | 3й квартиль | 2й квартиль | 1й квартиль |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Всего | 51 | 52 | 51 | 52 |
| Желудочковая тахикардия | 5 (9,8) | 0 | 4 (7,8) | 0 |
| Фибрилляция желудочков | 3 (5,9) | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 0 |
| ОСН II по Т. Killip | 13 (25,5)* | 9 (17,3) | 7 (13,7) | 8 (15,4) |
| ОСН III по Т. Killip | 2 (3,9) | 2 (3,8) | 2 (3,9) | 0 |
| ОСН IV по Т. Killip | 6 (11,7)* | 1 (1,9) | 3 (5,9) | 0 |
| Аневризма левого желудочка | 2 (3,9) | 1 (1,9) | 4 (7,8) | 2 (3,8) |
| Рецидив ИМ | 5 (9,8)* | 3 (5,7) | 3 (5,9) | 2(3,8) |
| Смерть в стационаре | 2 (3,9) | 1 (1,9) | 2 (3,9) | 0 |

Примечание: * различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$)

Также нами проанализировано распределение неблагоприятных событий в течение 12 месяцев и их зависимость от уровня Д-димера плазмы крови во время госпитализации (Таблица 4.7). Было выявлено, что у пациентов с

повышенным уровнем Д-димера достоверно чаще (ОШ 1,58 [95% ДИ; 0,44-5,65] $p=0,05$) наблюдалось развитие повторного инфаркта миокарда (7,7% в 3-м квинтиле против 5,9% - во 2-ом и 3,8% в 1-ом квинтилях), эпизодов нестабильной стенокардии (25,5% в 4-квинтиле против 13,5% в 3-ем и 19,6% во 2-ом квинтилях) (ОШ 1,54 [95% ДИ; 0,81-2,92] $p=0,05$). Пациенты с высоким уровнем Д-димера (соответствующим 4 квинтилю) имели сравнительно наибольший показатель летальности (5,9% против 1,9% в 3-ем, 3,9% во 2-ом и 3,8% в 1-ом квинтиле) (ОШ 1,82 [95% ДИ; 0,45-7,37] $p=0,05$).

Таблица 4.7

Частота развития неблагоприятных событий в годовом периоде

| Параметр | 1й квинтиль | 2й квинтиль | 3й квинтиль | 4й квинтиль |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Смертность | 2 (3,8) | 2 (3,9) | 1 (1,9) | 3 (5,9)* |
| Повторная госпитализация | 12 (23) | 12 (23,5) | 12 (23) | 7 (13,7) |
| Инфаркт миокарда | 2 (3,8) | 3 (5,9) | 4 (7,7)* | 1 (1,9) |
| Нестабильная стенокардия | 13 (25) | 10 (19,6) | 7 (13,5) | 13 (25,5)* |
| Сердечная недостаточность | 1 (1,9) | 0 | 2 (3,8)* | 1 (1,9) |

Примечание: * различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$)

Таким образом, было выявлено, что у пациентов, относящиеся к 2-м верхним квинтилям, чаще развивались тромботические осложнения (рецидив ИМ и эпизоды НС) – 19,5%, по сравнению с пациентами, отнесенным к нижним квинтилям – 13,8%, (ПОР 0,06 [ДИ 95% 0,05-0,07]). При этом у 27,8 % пациентов с уровнем Д-димера, укладывающимся в 3-й квинтиль, регистрировались атеротромботические осложнения (чаще, чем у пациентов, отнесенных к нижним квинтилям, ПОР 0,14 [ДИ 95% 0,11-0,18]). В тоже время, у пациентов, отнесенных к 4-ому квинтилю, частота осложнений составила 13%, что, возможно, объясняется ранним пиком уровня Д-димера у этой подгруппы больных вследствие успешности тромболитической терапии [Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2006]., и сопоставимо с 1-квинтилем уровень тромботических осложнений. В нашем исследовании ОШ развития повторных тромботических событий у больных с повышенным уровнем Д-димера был

несколько меньше, чем в более крупных исследованиях. [Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J., et al. 1999; Oldgren J., Linder R., Grip L., et al., 2001], однако различия в частоте наступления повторных тромботических осложнений (событий) было статистически достоверным.

Следует учитывать, что, по-видимому, прогностическое значение уровня Д-димера у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, целесообразно оценивать отдельно, учитывая проведённое лечение (тромболитическая терапия, возможно, ангиопластика), которое может приводить к более выраженному повышению уровня Д-димера в ранние сроки, что отражает лизис тромба, но не связано с прогнозом. Вероятно, у этой группы пациентов полезным может оказаться серийное определение Д-димера с целью определения значения динамики Д-димера для прогнозирования повторных тромботических событий

Таким образом, все выбранные изучаемые клинические лабораторные и биохимические показатели обладали независимой предсказательной способностью у больных с ОКС. Одни показатели имели отношение к прогнозу у больных на госпитальном этапе, другие – в период годового наблюдения, ряд показателей имели высокое прогностическое значение как на госпитальном периоде наблюдения, так и в течение следующего года после события.

Глава 5.

МНОГОМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ИБС С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ОСНОВЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ

Выявленные различия между больными с неблагоприятным и благоприятным исходами по биохимическим показателям: гликемии крови, МНП, Д-димера, уровню лейкоцитов – свидетельствуют о потенциальной возможности оценки вероятностного исхода в ранние сроки госпитализации.

Тем не менее, необходимо уточнить значение указанных биохимических показателей для вероятностного исхода у больных с ОКС, относительно других общепринятых клинических критериев оценки клинического статуса пациентов.

Изучение многомерных ассоциаций между вероятностным исходом течения у больных с ОКС и различными изучаемыми клиническими и биохимическими показателями (в том числе уровнем МНП, Д-димера, уровня гликемии и лейкоцитов) проводилось на основе дискриминантного анализа.

В качестве входных переменных для данного анализа использовались различные клинические и инструментальные показатели: пол, возраст, диагноз, биохимические показатели крови, показатели общего анализа крови.

Подобное разнообразие изучаемых показателей при построении модели обусловлено необходимостью дополнительной оценки значения каждого из них для оценки вероятного исхода заболевания, а также косвенного сопоставления их между собой.

Такие клинические характеристики пациента как пол, возраст и диагноз (основной, сопутствующий и осложнения), фракция выброса и другие описывают основу клинического статуса пациента с ишемической болезнью сердца. Поэтому необходимость сравнительное изучение их значимости в оценке вероятного исхода заболевания не вызывает сомнений.

Фильтрация входных данных для построения многомерной математической модели проводилась по принципу включения их в дискриминантную функцию до достижения достаточного уровня статистической и классификационной значимости полученной модели.

Была получена многомерная математическая модель на основе следующих параметров: уровень Д-димера плазмы крови, уровень мозгового натрийуретического пептида, уровень лейкоцитов и уровень глюкозы плазмы крови, позволяющая с высокой степенью достоверности разделять пациентов с ОКС по группам возможных неблагоприятных осложнений ($\chi^2=109,5$, $p<0,001$). Процент корректно классифицированных наблюдений в каждой группе на основе полученных дискриминантных функций приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Процент корректно классифицированных наблюдений дискриминантной моделью, построенной на основе биохимических показателей крови во время госпитализации

| Параметр | % |
|-------------------------|--------------------|
| Благоприятное течение | 96,26% |
| Неблагоприятное течение | 30,98% |
| лямбда Уилкса | 0,872 ($p<0,05$) |

Полученные данные показывают, что комплексное использование данных показателей обеспечивает достаточный уровень классификации пациентов в две группы по течению заболевания.

Анализ результатов описания значения переменных в модели изучения указанных параметров (таблица 5.2) показал, что значение каждой из переменных в отдельности для улучшения качества классификации (частная

лямбда Уилкса) довольно высокое и исключение их по одной из модели дискриминации значительно может влиять на качество модели в целом (лямбда Уилкса для каждой переменной). При этом избыточность изучаемых переменных (анализируется по значениям толерантности для каждого из показателей в модели), относительно других включенных в модель показателей, можно считать приемлемой для данного прикладного уровня задачи.

Таблица 5.2

Описание переменных в дискриминантной модели на основе уровня лейкоцитов и глюкозы крови, мозгового натрийуретического пептида, Д-димера

| Переменная | лямбда Уилкса | частная лямбда Уилкса | p-уровень | толерантность |
|---------------|---------------|-----------------------|-----------|---------------|
| Д-димер | 0,84 | 0,99 | 0,606 | 0,97 |
| МНП | 0,94 | 0,88 | 0,000036 | 0,96 |
| Лейкоциты | 0,83 | 0,99 | 0,99 | 0,97 |
| Глюкоза крови | 0,86 | 0,96 | 0,05 | 0,85 |
| СД | 0,84 | 0,98 | 0,56 | 0,83 |

Учитывая важную роль выбранных биохимических маркеров в оценке клинического состояния пациентов с ОКС вполне объяснима их роль в созданной многомерной математической модели для оценки прогноза данной когорты пациентов.

Выявленное же достоверное ($p \leq 0,05$) значение показателей уровня мозгового натрийуретического гормона (BNP) и уровень гликемии крови (Glu) для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС подтверждает их важную роль для практической кардиологии.

Таким образом, построенная дискриминантная модель на основе выбранных биохимических показателей крови обеспечивает достижение поставленной задачи оценки степени риска развития ранних и поздних осложнений у пациентов с ОКС.

Классификация наблюдений по подгруппам в зависимости от прогноза осложнений производится построением функций классификации. Имеется столько же функций классификации, сколько исследуемых групп. Каждая функция позволяет Вам для каждого образца и для каждой совокупности вычислить Веса классификации по формуле:

$$S_i = c_i + w_{i1} * x_1 + w_{i2} * x_2 + \dots + w_{im} * x_m,$$

где индекс i обозначает соответствующую совокупность, а индексы $1, 2, \dots, m$ обозначают m переменных; c_i являются константами для i -ой совокупности, w_{ij} - веса для j -ой переменной при вычислении показателя классификации для i -ой совокупности; x_j - наблюдаемое значение для соответствующего образца для j -ой переменной. Величина S_i является результатом показателя классификации.

В таблицах 5.3 и 5.4 представлены значения коэффициентов классификационных функций для выделенных групп пациентов в зависимости от уровней исследуемых биохимических показателей.

Таблица 5.3

Веса переменных классификационных функций дискриминантной модели на основе изучаемых клиничко-лабораторных и биохимических показателей крови

| Переменная | благоприятный | НС | ИМ | Смерть |
|---------------|---------------|----------|----------|----------|
| Д-димер | 0,00057 | 0,00053 | 0,0004 | 0,0008 |
| Глюкоза крови | 2,36620 | 2,40502 | 2,5779 | 2,9980 |
| Лейкоциты | 0,05883 | 0,05419 | 0,0632 | 0,0583 |
| МНП | 0,00139 | 0,00367 | 0,0032 | 0,0043 |
| СД | -3,20254 | -3,25437 | -2,3525 | -4,6273 |
| c_i | -7,35218 | -8,98272 | -11,8292 | -14,8636 |

Таблица 5.4

Веса переменных классификационных функций дискриминантной модели на основе изучаемых клинико-лабораторных и биохимических показателей крови в случае объединенной конечной точки

| Переменная | Благоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
|---------------------|-----------------------|-------------------------|
| Д-димер (D-dimer) | 0,0002 | 0,0001 |
| Глюкоза крови (Glu) | 2,07882 | 2,1874 |
| Лейкоциты (Leu) | 0,68753 | 0,7523 |
| МНП(BNP) | 0,0019 | 0,0043 |
| СД | -2,33139 | -2,3658 |
| c_i | -9,27286 | -11,6727 |

Таким образом, в результате проведенного дискриминантного анализа получена система классификационных уравнений для оценки прогноза у пациентов с ОКС следующего вида:

$$S_{\text{благоприятный}} = 0,0002 * D\text{-dimer} + 2,07882 * Glu + 0,68753 * Leu + 0,0019 * BNP - 2,33139 * SD - 9,27286;$$

$$S_{\text{неблагоприятный}} = 0,0001 * D\text{-dimer} + 2,1874 * Glu + 0,7523 * Leu + 0,0043 * BNP - 2,3658 * SD - 11,6727.$$

Наблюдение считается принадлежащим той совокупности, для которой получено наивысшее значение показателя классификации.

Чувствительность (Se) созданной математической модели классификации составила 73% (95% ДИ: 62-92%), специфичность 68%.

Таким образом, можно утверждать, что оценка возможного развития неблагоприятных событий у пациентов с ОКС возможна на основании биохимических показателей крови: Д-димера, глюкозы крови, мозгового натрийуретического пептида и уровня лейкоцитов крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прогресс, достигнутый в последнее десятилетие в области изучения патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома, показатели инвалидизации и летальности при этом заболевании остаются чрезвычайно высокими [Провоторов В.М., Шевченко И.И., 2012]. Летальность при ОКС не носит линейного характера, являясь максимальной в первые часы, сутки заболевания [Bedetti G., Gargani L., Sicari R. et al., 2010], чем и объясняется важность стратификации риска данной категории больных в ранние сроки [Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al., 2007; Scirica V.M., 2010].

Тем более, что по мнению ряда ученых характер течения болезни в первые часы и дни во многом определяет и отдаленный прогноз у данной категории больных [Чернецов В.А., 2000; Раббани Л.Е., 2002; Бобровская Е.Е., Бурова Н.Н., Кон В.Е. 2009].

Также, оценка риска неблагоприятного исхода у пациента, поступившего с подозрением на острый коронарный синдром, необходима для выбора стратегии лечения – первично инвазивная, фармакоинвазивная или неинвазивная (медикаментозная) и места его проведения – палата интенсивной терапии, специализированное кардиологическое отделение или поликлиника (если диагноз ОКС снят) [Goodacre S., Thokala P., Carroll C. et al., 2013].

Существующие в настоящее время стратификационные модели риска ОКС, при использовании которых возможно выделить группы риска и исходя из степени риска планировать тот или иной метод лечения [Scirica V.M., 2010;

Flather M.D., Babalis D., Booth J. et al., 2011; Мальцева О.В., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В., 2012], имеют ряд ограничений, ввиду которых они не находят широкого распространения в повседневной практике российских стационаров. В основном ограниченное использование стратификационных моделей риска основано на малой изученности в популяции российских больных, ограничении возраста пациентов, невозможности быстрого определения всех составляющих шкалы, а также неудобен подсчет большого

количества баллов с помощью компьютерной программы. В связи с вышесказанным продолжается поиск новых способов стратификации пациентов с ОКС, который был бы удобен в использовании и хотя бы сравним в прогностической точности с уже известными способами стратификации риска.

Общепризнанным предикторами неблагоприятного прогноза у таких пациентов являются стойкая элевация сегмента ST на ЭКГ при поступлении больного в стационар, пожилой возраст, нарушение сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40 %), инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек, низкая вариабельность ритма сердца, поражение ствола левой коронарной артерии, наличие резидуальных стенозов и многососудистое поражение по данным коронароангиографии.

Однако, ранними предикторами летального исхода и осложнений при ОКС могут служить уровни биохимических маркеров [Cann C.J., Glover B.M., Menown I.V. et al., 2009; Eggers K.M., Kempf T., Venge P. et al., 2010].

Рутинные лабораторные исследования по выявлению биохимических показателей, ассоциированных с высоким риском неблагоприятного течения ОКС, проводились достаточно долго в историческом аспекте [Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и соавт., 2009]. Так, тропонины используются практически во всех моделях оценочных шкал ОКС (TIMI, GUSTO, GRACE) в качестве прогностического фактора.

Доказано, что пациенты с повышенным содержанием в сыворотке крови тропонинов имеют неблагоприятный кратко- и долгосрочный прогноз по сравнению с больными без такого повышения [Haaf P., Reichlin T., Twerenbold R. et al., 2014]. У больных с ОКС повышение в крови маркеров некроза миокарда сопряжено с высоким риском развития ИМ и смерти, причем риск осложнений и размеры очага некроза пропорциональны степени повышения

содержания тропонинов в крови [Weber M., Bazzino O., Estrada J.L.N. et al., 2011; Liebetau C., Nef H.M., Hamm C.W., 2014].

Однако, в настоящее время, по мнению ряда исследователей, наиболее качественным и точным в определении вероятности развития осложнений при ОКС является многомаркерный анализ. Причем, использование большего числа маркеров, имеющих разную патофизиологическую основу, дополняет биомаркеры некроза при оценке риска у больных с ОКС [Scirica V.M., 2010]. Это объясняется тем, что связь между отдельными биомаркерами и конкретными конечными показателями, а также вклад каждого конкретного биомаркера в прогнозировании течения и исхода заболевания может быть разным (например, для риска смерти и для риска повторного ИМ, нарушений ритма и сердечной недостаточности в связи с развитием ремоделирования миокарда), а следовательно, интегральный показатель, основанный на совокупности данных маркеров повышает точность стратификации риска пациентов с ОКС. По мнению Гайковой Л.Б. и соавт., тщательная оценка новых маркеров в сравнении с должным применением существующих диагностических средств является необходимой, чтобы определить возможность их включения в число средств, применяемых в клинической практике [Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и соавт., 2009].

В ряде работ были изучены стратегии, предусматривающие использование двух и большего числа маркеров в дополнение к тропонину [Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. 2002; Mockel M., Muller R., Vollert J.O. et al., 2007]. В основном сведения по данному вопросу касаются новых биомаркеров в сочетании с тропонином, СРБ, мозговым натрийуретическим пептидом [Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. 2002; Mockel M., Muller R., Vollert J.O. et al., 2007; Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и соавт., 2009; Cann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al., 2009].

Несмотря на наличие довольно большого количества новых биомаркеров, предлагаемых для использования с целью оценки риска неблагоприятных

исходов острого коронарного синдрома, зачастую не все из них доступны в рутинной практике. По нашему мнению, данный факт связан не только с какими-либо объективными причинами (например, уровень финансирования), но и, зачастую, из-за недостаточной осведомленности врачей, поэтому остается актуальной проблема поиска мультимаркера, с одной стороны обладающего высокой прогностической точностью, а с другой, требующего минимальных экономических и временных затрат, т.е. быть легкодоступным и быстровоспроизводимым, а также не вызывать сложностей в трактовке полученных результатов.

Нашей целью было определение прогностического значения гипергликемии и уровня лейкоцитов в момент госпитализации пациентов с ОКС в условиях реальной клинической практики, т.к. уровень данных показателей крови определяется практически всем больным при поступлении в стационар, входит в стандарты обследования больных, в связи с чем нам кажется, что можно использовать эти параметры для прогнозирования риска больных ОКС в отсутствие дополнительных экономических затрат, связанных с капиталовложениями в новую инфраструктуру или тесты, а лишь только привлекая внимание врачей к рутинно выполняемому анализу, результаты которого до настоящего времени зачастую остаются без внимания [Conaway D.G., O Keefe J.H., Reid K.J., 2005]. Это простые тесты, которые являются общедоступными и считаются одними из наиболее часто выполняемых анализов в экстренной практике. Они могут быть выполнены у постели больного, с этими анализами хорошо знаком каждый лаборант, а их интерпретация обычна в клинической практике врача.

В дополнение к данным скрининговым показателям нами было изучено прогностическое влияние уровня мозгового натрийуретического пептида и д-димера у пациентов с ОКС. Данные показатели возможно определить при помощи современных методик в течение 15 минут, у постели больного. Также проста интерпретация полученных результатов (диагностика «cut off»), что позволяет снизить общее время для лабораторной диагностики, принять

быстрое решение о сортировке больных и назначении адекватной терапии, улучшить прогноз заболевания и обеспечить экономическую эффективность.

Таким образом, биохимические маркеры являются неотъемлемой частью современной диагностической стратегии при ОКС, которая позволяет определять степень риска у пациентов с острым коронарным синдромом, выделяя пациентов как с высоким, так и с низким риском развития осложнений и летального исхода, что имеет важное значение для определения группы больных, которым показана наиболее агрессивная стратегия лечения, включая реваскуляризирующие вмешательства [Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., 2009].

К настоящему времени в доступной литературе нет данных, что использование подобной комбинации биомаркеров имеет прогностическую ценность в отношении риска развития повторных атеротромботических событий у больных с острым коронарным синдромом, что определяет актуальность проведенных исследований.

Таким образом, по мере появления новых маркеров и терапевтических подходов парадигма, предусматривающая использование сочетания нескольких биомаркеров для оценки риска и принятия клинических решений, создала потенциал для дальнейшего улучшения клинических исходов у больных с ОКС.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (как с подъёмом, так и без подъема сегмента ST) в первые часы госпитализации повышение Д-димера выше 500 пг/мл встречается в 65%, повышение уровня мозгового натрийуретического пептида более 100 пг/мл при отсутствии клинических проявлений сердечной недостаточности в 18,5%, лейкоцитоз (уровень лейкоцитов в периферической крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ в 34,4% и уровень глюкозы крови более 6,1 ммоль/л (при отсутствии сахарного диабета) в 13,6% случаев.
2. При госпитализации в стационар пациентов с ОКС, не страдающих сахарным диабетом, гипергликемия (уровень глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л) может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений. Больные с ОКС без СД, у которых отмечалась гипергликемия при поступлении в стационар, имели повышенный риск летального исхода в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД и с нормогликемией (ОШ 4,6 [95% ДИ 0,8-26,1] $p=0,078$), однако различия статистически недостаточно значимы. Наличие СД у больных с ОКС сопровождалось достоверным повышением риска смерти в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД вне зависимости от уровня глюкозы при поступлении (ОШ 6,6 [95%; ДИ 1,75-24,5] $p=0,0052$), так же как и любое нарушение углеводного обмена (СД или гипергликемия при поступлении в стационар) по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом (ОШ 6,76 [95% ДИ 1,85-24,7] $p=0,0038$). В течение 12 месяцев не отмечалось статистически достоверных различий в частоте развития осложнений у пациентов выделенных групп.
3. Лейкоцитоз (уровень лейкоцитов крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$) у пациентов с ОКС, определенный при поступлении в стационар, может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений. Лейкоцитоз при

поступлении в стационар у больных с ОКС ассоциируется с достоверным повышением относительного риска развития кардиогенного шока (ОР 5,2 [95%; ДИ 1,7-15,8] $p=0,001$), фибрилляции желудочков (ОР 8,5 [95%; ДИ 1,9-38,3] $p=0,0008$) и смерти в период госпитализации (ОР 2,47 [95%; ДИ 1,87-38,4] $p=0,03$), однако в течение 12 месяцев статистически достоверных различий в частоте развития осложнений не отмечалось.

4. Уровень мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ОКС без клинических признаков СН, определенный при поступлении в стационар, может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений. В госпитальном периоде среди пациентов с повышенным уровнем МНП (более 100 пг/мл) не имеющих клинических проявлений сердечной недостаточности отмечалось статистически достоверное увеличение частоты рецидивов инфаркта миокарда по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень МНП и без клинических признаков ОСН и/или ХСН (ОШ 6,57 [1,33-32,55] $p = 0,05$). В течение 12 месяцев у пациентов с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (группа 2) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем (группа 1) выявлена статистически достоверно большая частота случаев повторной госпитализации (ОШ 2,07 [95%; ДИ 1,19-3,6] $p=0,029$), развития нестабильной стенокардии (ОШ 3,93 [95%; ДИ 1,97-7,82] $p=0,00007$) и летальности (ОШ 6,28 [95%; ДИ 0,8-49,82] $p=0,0001$). Наличие повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида сопровождалось достоверным повышением риска развития НС в долгосрочном периоде по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гормона вне зависимости от наличия симптомов сердечной недостаточности при поступлении.
5. Уровень Д-димера плазмы крови может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром. Повышенный уровень Д-димера плазмы крови (более 500 нг/мл)

достоверно чаще ассоциируется с увеличением повторных инфарктов миокарда в течение года у пациентов после ОКС (ОШ 2,75 [95% ДИ; 0,6-12,47] $p=0,05$). При анализе частоты неблагоприятных событий в разных квартилях (25% - 258 пг/мл, ME=1012 пг/мл, 75% - 2950 пг/мл) было выявлено, что у пациентов, относящихся к 2 верхним квартилям, чаще развивались тромботические осложнения (рецидива ИМ и эпизоды НС) – 19,5%, по сравнению с пациентами, отнесённым к нижним квартилям – 13,8%, (ПОР 0,06 [ДИ 95% 0,05-0,07]). При этом у 27,8 % пациентов с уровнем Д-димера, укладывающимся в 3-й квартиль, регистрировались атеротромботические осложнения (чаще, чем у пациентов, отнесённых к нижним квартилям, ПОР 0,14 [ДИ 95% 0,11-0,18]).

- б. Для оценки прогноза больных с ОКС может использоваться дискриминантная модель, включающая сведения об уровне лейкоцитов, глюкозы, Д-димера и МНП, определённых при поступлении в стационар. Построенная модель позволяет выделить пациентов с благоприятным прогнозом, у которых, вероятно, может быть сокращён срок пребывания в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ОКС рутинно определяемые при поступлении в стационар уровни глюкозы крови, лейкоцитов, и, при возможности, мозгового натрийуретического пептида и Д-димера целесообразно учитывать для определения прогноза заболевания на госпитальном этапе.
2. Больные ОКС имеют относительно благоприятный прогноз и в случае неосложненного течения заболевания могут рассматриваться в качестве кандидатов на сокращение сроков госпитализации в случае если у них определяются при поступлении уровни глюкозы крови менее 6,1 ммоль/л (при условии отсутствия СД), лейкоцитов менее $10 \cdot 10^9$ /л, МНП менее 101 пг/мл (у пациентов с ОКС без признаков ХСН в анамнезе и в период госпитализации) и Д-димера менее 500 пг/мл.
3. Для повышения эффективности прогноза пациентов с ОКС, выделения пациентов с низким риском повторных атеротромботических осложнений в клинической практике целесообразно использовать предложенную модель, включающую все вышеперечисленные показатели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О.В. Доказательные и практические аспекты выбора низкомолекулярного гепарина при острых коронарных синдромах / О.В. Аверков // Фарматека. 2007. Т.9, № 8. С. 10-15.
2. Агапов, А.А. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Редакция 2003 / А.А. Агапов, Р.С. Акчурин, Б.Г. Алесян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 1-42.
3. Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. 2010. № 6. С. 88-91.
4. Александров, А.А. Инфаркт миокарда и сахарный диабет: «Мюнхенский сговор» / А.А. Александров // Болезни сердца и сосудов. 2007. Т. 2, №2. С. 4–11.
5. Алешкин, В.А. Белки острой фазы и их клиническое значение / А.В. Алешкин, Л.И. Новикова, А.Г. Мотов [и др.] // Клин. мед. 1988. Т. 66, № 8. С. 39-48.
6. Арутюнов, Г.П. Тенектеплаза. Первый опыт применения в Российской Федерации / Г.П. Арутюнов, А.В. Розанов // Сердце. 2006. Т. 6, № 5. С. 284-286.
7. Барбараш, О.Л. Место мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения острого коронарного синдрома / О.Л. Барбараш, Е.Н. Усольцева // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. №4. С. 74-78.
8. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. М. : «Ньюдиамед – АО», 1999. 224 с.
9. Бацигов, Х.А. Стрессовая гипергликемия в оценке степени тяжести и прогноза течения инфаркта миокарда / Х.А. Бацигов, Р.Г. Сайфутдинов, С.В. Козлов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 4. С. 46-48.

10. Бацигов, Х.А. Прогностическое значение лейкоцитоза при инфаркте миокарда / Х.А. Бацигов, Р.Г. Сайфутдинов, Д.Р. Тагирова [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91, № 3. С. 328-330.
11. Бацигов, Х.А. Лейкоцитоз при инфаркте миокарда / Х.А. Бацигов, Р.Г. Сайфутдинов // Казанский медицинский журнал. 2010 . Т. 91, № 3. С. 398-400.
12. Бобровская, Е.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда / Е.Е. Бобровская, Н.Н. Бурова, В.Е. Кон // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 5. С. 539-542.
13. Бойцов, С.А. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включённых в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС / С.А. Бойцов, О.В. Кривонос, Е.В. Ощепкова [и др.] // Менеджер Здравоохранения. 2010. № 5. С. 19-29.
14. Братусь, В.В. Вплив хронічного навантаження глюкозою на залежність між станом вуглеводного гомеостазу та факторами атерогенезу / В.В. Братусь, Т.В. Талаєва, І.В. Третяк [и др.] // Ендокринологія. 2002. Т. 7, № 2. С. 187-195.
15. Васюк, Ю.А. Мозговой натрийуретический пептид сыворотки крови: его значение у больных с острым коронарным синдромом с разными типам митохондриальной дисфункции / Ю.А. Васюк, К.Г. Куликов, О.В. Крикунова [и др.] // Клиническая медицина. 2013. № 3. С. 25-27.
16. Вёрткин, А.Л. Экспресс-диагностика неотложных состояний в кардиологии на догоспитальном этапе / А.Л. Вёрткин, И.С. Родюкова, Е.В. Адонина // Врач скорой помощи. 2009. №8. С. 29-37.
17. Вёрткин, А.Л. Особенности течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. 2013. № 2. С.19-24 .

18. Воробьева, Н.М. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов / Н.М. Воробьева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева [и др.] // Кардиологический Вестник. 2011. Т. 2. С. 10-15.
19. Гайковая, Л.Б. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова [и др.] // Вестник аритмологии. 2009. № 58. С. 52-59.
20. Герасименко, В.А. Оценка концентрации Д-димера в клинико-лабораторной практике / В.А. Герасименко, Н. А. Оганесян // Справочник заведующего КДЛ. 2011. № 5. С. 47-53.
21. Гильманов, А.Ж. D-димер. Что? Как? У кого? С какой целью? / А.Ж. Гильманов // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. Т. 31, № 6. С. 38-46.
22. Гиляров, М.Ю. Биохимические маркеры при остром коронарном синдроме / М.Ю. Гиляров, Н.А. Новикова // Ишемическая болезнь сердца. 2009. №5. С. 12-17.
23. Давид, Л.А. Нарушение толерантности к глюкозе и долгосрочный прогноз у больных острым инфарктом миокарда / Л.А. Давид, А.А. Гросу // Кардиология. 2013. №9. С. 15-20.
24. Дедов, И.И. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: на пути к Мюнхену-2008 / И.И. Дедов, АА. Александров // Рац фармакотер в кардиол. 2008. № 2. С. 58—65.
25. Джукаева, Х.Р. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики острого инфаркта миокарда в зависимости от перенесенного хронического тонзиллита / Х.Р. Джукаева, Ю.Г. Шварц // Фундаментальные исследования. 2012. №5. Р. 286-290.
26. Добровольский, А.Б. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии / А.Б. Добровольский, Титаева Е.В. // Атеротромбоз. 2009. Т. 2, № 1. С. 2-14.

27. Довгалецкий, П.Я. Стабилизация атеросклеротической бляшки – основа лечения острого коронарного синдрома / П.Я. Довгалецкий, Н.В. Фурман // Атмосфера Кардиология. 2004. № 3. С. 6-10.
28. Довгалецкий, П.Я. Значение определения уровня D-димера плазмы крови для диагностики тромбоэмболии легочной артерии / П.Я. Довгалецкий, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С. 37-40.
29. Драпкина, О.М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова / Артериальная гипертензия // 2011. Т. 17, №4. С. 305-315
30. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. Казань. : ФЭН, 2000. 364 с.
31. Иванов, Е.А. Прогностическое значение высокого лейкоцитоза при инфаркте миокарда / Е.А. Иванов // Сов. мед. 1988. № 7. С. 79-81.
32. Иркин, О.И. Острая сердечная недостаточность при нарушенной и сохраненной систолической функции левого желудочка / О.И. Иркин, А.М. Буртняк, А.А. Степура // Медицина неотложных состояний. 2012. №3 (42). С. 88-91.
33. Какорин, С.В. Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена / С.В. Какорин, Л.С.Шашкова, А.М.Мкртумян [и др.] // Кардиосоматика. 2013. №1(4). С. 11-16.
34. Капкаева, А.Я. Иммунологическое изучение острофазовых белков в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда / А.Я. Капкаева // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. — М., 1992. — С. 236-240.
35. Кардаков, Н.Л. Структура первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в Российской Федерации / Н.Л. Кардаков // Российский кардиологический журнал. 2007. № 2. С. 87-90.

36. Каретникова, В.Н. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена [Электронный ресурс] / В.Н. Каретникова // Международный эндокринологический журнал. 2010. № 7. Режим доступа: <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-14592/article-14643/>.
37. Каретникова, В.Н. Уровень гликемии как маркер прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.Н. Каретникова, Ю.А. Беленькова, М.В. Зыков [и др.] // Кардиология. 2012. №1. С. 26-31.
38. Кобалава, Ж.Д. Гипергликемия у пациентов с острым коронарным синдромом: современное состояние проблемы. Научные рекомендации Комитета по сахарному диабету Американской ассоциации сердца / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева / Кардиология. 2009. № 3. С. 77-85.
39. Копица, Н.П. Прогностическая ценность мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом / Н.П. Копица, Н.В. Титаренко, Н.В. Белая [и др.] // Международный медицинский журнал. 2011. № 1. С. 54-57.
40. Копица, Н.П. Прогностическая модель выявления осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом / Н.П. Копица, Н.В. Титаренко, Н.В. Белая [и др.] // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. 2012. № 1024. С. 23-31.
41. Корочкин, И.М. Клинико-прогностическая значимость мониторинга белков острой фазы у больных инфарктом миокарда / И.М. Корочкин, И.В. Орлова, А.В. Алёшкин [и др.] // Кардиология. 1990. № 12. С. 20-23.
42. Кремнева Л.В. Гипергликемия у больных острым коронарным синдромом / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Атеротробоз. 2009. Т. 2, №1. Р. 86-94.
43. Крыжановский, В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда / В.А. Крыжановский. Киев. : Феникс, 2001. 451 с.
44. Куимов, А.Д. Гендерные различия эффективности чрезкожного коронарного вмешательства у больных с острым коронарным синдромом / А.Д. Куимов, Н.Г. Ложкина, Т.В. Ермаченко [и др.] // Проблемы женского здоровья. 2008. Т. 3, № 4. С. 67-69.

45. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Украинский кардиологический журнал. 2004. №1. С. 22-34.
46. Мальцева, О.В. Использование дифференцированного подхода в стратификации риска у больных ОКСБП ST с применением различных прогностических моделей / О.В. Мальцева, З.М. Сафиуллина, С.В. Шалаев // Уральский мед. журн. 2011. № 10. С. 17-21.
47. Мальцева, О. В. Сравнительный анализ моделей оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Мальцева. – Тюмень, 2011. 23с.
48. Мальцева, О.В. Прогностическая мощность различных моделей в определении уровня коронарного риска у больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST / О.В. Мальцева, З.М. Сафиуллина, С.В. Шалаев // Кардиология. 2012. № 4. С. 4-9.
49. Маньковский, Б.Н., Соколова, Л.К. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете / Б.Н. Маньковский, Л.К. Соколова // Український медичний часопис. 1999. Т. 9, № 1. С. 5-15.
50. Маньковский, Б.Н. Постпрандиальная гипергликемия и подходы к ее коррекции у больных сахарным диабетом / Б.Н. Маньковский // Журнал практичного лікаря. 2000. № 6. С. 34-39.
51. Маньковский, Б.Н. Актуальные вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом / Б.Н. Маньковский // Мистецтво лікування. 2003. № 1. С. 21-26.
52. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14, № 7 (81). С. 379-472.
53. Мертил, Б. Концентрация D-димера при нормальной беременности / Б. Мертил // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 2. С. 26-27.

54. Митьковская, Н.П. Гипергликемия в остром периоде инфаркта миокарда / Н.П. Митьковская, Л.И. Данилова, Т.В. Статкевич [и др.] // Медицинский журнал. 2009. № 4. С. 67-70.
55. Морроу, Д. Руководство Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при ОКС и СН / Д. Морроу, П.К. Кэннон, Р.Л. Джесс [и др.] // Лабораторная диагностика. 2008. № 1 (17). С. 13-32.
56. Негмаджонов, У.У. Повторные инфаркты миокарда: факторы риска, клиника, лечение [Электронный ресурс] / У.У. Негмаджонов, А.Д. Куимов // Медицина и образование в Сибири. 2011. № 6. Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/archive/index.php?number=39>.
57. Никитин, А.В. Тромбоэмболия легочной артерии и тромбофилии: оптимизация диагностики и лечения / А.В. Никитин, П.В. Ипатов, А.Н. Фурсов А.Н. [и др.] // Клиническая медицина. 2006. №6. С. 21-24.
58. Оганов, Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме / Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова [и др.] // Российский журнал фармакологии в кардиологии. 2007. № 5. С. 15-19.
59. Палеев, Ф.Н. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец [и др.] // Кардиология. 2009. № 9. С. 59-65.
60. Панченко, Е.П. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский // Кардиология. 1996. №5. С. 4-10.
61. Панченко, Е.П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский. М. : Спорт и культура, 1999. 464 с.
62. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно – сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической

- терапии / Е.П. Панченко // Русский медицинский журнал. 2005. Т 13, №7. С. 433-440.
63. Папаян, Л. П. Д-димер в клинической практике: пособие для врачей / Л.П. Папаян, Е.С. Князева. М. : ООО «Инсайт полиграфик», 2002. 20 с.
64. Пархоменко, А.Н. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай // Медицина неотложных состояний. 2011. Т. 38-39, №7-8. С. 46-54.
65. Пигаревский, П.В. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты /П.В. Пигаревский, С.В. Мальцева, В.А. Снегова // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12, № 1. С. 5–12.
66. Пономарь, Е.Г. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е.Г. Пономарь, А.Л. Сыркин, Д.Е. Гусев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. № 6. С 10-15.
67. Провоторов, В.М. Долговременные тренды и предикторы течения и исхода острого коронарного синдрома / В.М. Провоторов, И.И. Шевченко // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 97, № 5. С. 40-45.
68. Пузин, С.Н. Инвалидность как геронтологическая проблема / С.Н. Пузин, Л.П. Гришина, И.С. Храмов. М. : Медицина, 2003. 207 с.
69. Раббани Л.Е. Острые коронарные синдромы — не только некроз миоцитов / Л.Е. Раббани // Международный медицинский журнал. 2002. № 1. С. 25-27.
70. Рагино, Ю.И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений / Ю.И. Рагино // Атеросклероз. 2012. Т. 8, №1. С. 61-64.
71. Руда, М.Я. Инфаркт миокарда / М.Я. Руда, А.П. Зыско. М. : Медицина, 1977. 248 с.
72. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [Электронный ресурс] / сост. М.Я. Руда, С.П.

- Голицын, Н.А. Грацианский [и др.]. М., 2007. Режим доступа: www.cardiosite.ru.
73. Рыбакова, Т.В. Клинический случай течения острого коронарного синдрома на фоне тяжелой анемии / Т.В. Рыбакова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013. Т 3, № 3. С. 768-768.
74. Сайгитов, Р.Т. Гипергликемия как фактор риска у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом / Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. 2007. Т. 2, №2. С. 14-19.
75. Сапрыгин, Д.Б. Значение тропонинов I и T, креатининкиназы MB и миоглобина в диагностике острого инфаркта миокарда / Д.Б. Сапрыгин, М.Ю. Романов // Лабораторная медицина. 2000. № 3. Р. 13-17.
76. Суворова, С.А. Анемический синдром у стационарных больных ишемической болезнью сердца: маркер воспаления или фактор патогенеза? / С.А. Суворова, Е.В. Пархонюк, Ю.Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 596-600.
77. Фурман, Н.В. Повышенный уровень D-димера в плазме крови как маркер высокого риска артериальных тромбозов // Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян, О.М. Ансимова [и др.] // Рац фармакотер в кардиол. 2008. №4. С. 80-84.
78. Харченко, В.И. Смертность от болезней кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации / В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2005. № 2. С.5-7.
79. Чарная, М.А. Тромбозы в клинической практике / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. М. : ГЭОТАР Медиа, 2009. 224 с.
80. Чернецов, В.А. Раннее прогнозирование осложнений инфаркта миокарда / В.А. Чернецов // Врач. 2000. № 2. С. 25-26.
81. Чукаева, И.И. Инфаркт миокарда и воспаление / И.И. Чукаева, О.Т. Богова, И.М. Корочкин [и др.] // Медицина неотложных состояний. 2007. Т 11, №4. С. 19-23.

82. Шамес, А.Б. Стратификация риска смерти, развития кардиальных, тромбогеморрагических осложнений и оптимизация антитромботической терапии при чрескожных коронарных вмешательствах у больных острым инфарктом миокарда / А.Б. Шамес // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. № 6. С. 4-11.
83. Шахнович, Р.М. Маркеры воспаления, NT-proBNP и инфекционный фактор у больных с острым коронарным синдромом и значение их определения для прогноза исходов заболевания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Р.М. Шахнович. М., 2010. 44 с.
84. Шведова, А.И. Клиническое значение лабораторных показателей в определении тяжести течения инфаркта миокарда у пациентов с гипергликемией / А.И. Шведова, В.А. Перчаткин, И.В. Максимов, В.А. Марков // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, №1. С. 43-48.
85. Эрлих А.Д. Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский и участники регистра РЕКОРД // Атеротромбоз. 2009. № 1 (2). С. 105-119.
86. Эрлих, А.Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский от имени участников регистра РЕКОРД // Кардиология. 2009. № 7–8. С. 4-12.
87. Эрлих, А.Д. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский и участники регистра РЕКОРД // Кардиология. 2010. № 7. С. 8–14.
88. 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) / А.Д. Эрлих // Кардиология. 2010. № 10. С. 11-16.

89. Эрлих, А.Д. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра РЕКОРД / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 97, № 5. С. 12-16.
90. Явелов, И.С. Применение низкомолекулярных гепаринов в кардиологии / И.С. Явелов // Фарматека. 2002. № 7/8. С. 60-73.
91. Ярлыкова, Е.И. С-реактивный белок как возможный ранний прогностический маркер стенозирования протезов коронарных артерий / Е.И. Ярлыкова, Н.В. Кучкина, Е.И. Воробьева // Кардиология. 2002. № 2. С. 54.
92. Adlbrecht, C. Polymorphonuclear leukocytes and high endothelin concentrations in acute coronary thrombi / C. Adlbrecht, D. Bonderman, J. Jakowitsch // Eur Heart J. 2003. Vol. 24. P. 323.
93. Agmon, Y. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study / Y. Agmon, W. Markiewicz, D. Aronson // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 754-760.
94. Alpert, J. Myocardial Infarction Redefined / J. Alpert, K. Thygesen // J Am Coll Cardiol. 2000. Vol. 36. P. 959-969.
95. Anderson J.L. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / J.L. Anderson, C.D. Adams, E.M. Antman [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2007. Vol. 50. P. 652-726.
96. Anderson J.L. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / J.L. Anderson, C.D. Adams, E.M. Antman [et al.] // *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 803-877.

97. Andreotti, F. Atherothrombotic disorders. New insights from hematology / F. Andreotti, R.C. Becker // *Circulation*. 2005. T. 111. P. 1855-1863.
98. Antman, E.M. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes / E.M. Antman, M. Tanasijevic, B. Thompson [et al.] // *N Engl J Med*. 1996. Vol. 336. P. 1342-1349.
99. Antman, E.M. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial / E.M. Antman, C.H. Cabe, E.P. Gurfinkel [et al.] // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1593-1601.
100. Antman, E.M. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E.M. Antman, E.M.M. Cohen, P.J.L.M. Bernink [et al.] // *JAMA*. 2000. T. 284, №7. P. 835-842.
101. Antman, E.M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) / E.M. Antman, D.T. Anbe, P.W. Armstrong [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44. P. 1-211.
102. Appendix, M.I. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary 11 Events (GRACE) / M.I. Appendix, M.D. Furman // *Am Heart J*. 2004. Vol. 147. P. 42.

103. Armstrong, E. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: Introduction and cytokines / E. Armstrong, D. Morrow, M. Sabatine // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 72–75.
104. Fard, A. Natriuretic peptides, novel biomarkers, and the prediction of future events / A. Fard, A. Maisel // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 419-421.
105. Asadollahi, K. Hyperglycaemia and mortality / K. Asadollahi, N. Beeching, G. Gill // *J R Soc Med*. 2007. Vol. 100. P. 503-507.
106. Asadollahi, K. Leukocytosis as a predictor for non-infective mortality and morbidity / K. Asadollahi, N.J. Beeching, G.V. Gill // *Q J Med*. 2010. Vol. 103. P. 285-292.
107. Bakker, W. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Eringa, P. Sipkema [et al.] // *Cell Tissue Res*. 2009. Vol. 335. P. 165-189.
108. Barra, S. ACHTUNG-Rule: a new and improved model for prognostic assessment in myocardial infarction / S. Barra, R. Providencia, L. Paiva [et al.] // *Eur Heart J*. 2012. T. 1, № 4. P. 320–336.
109. Bartnik, M. Euro Heart Survei Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe / M. Bartnik, L. Ryden, R. Ferrari [et al.] // *Eur Heart J*. 2004. Vol. 25. P. 1880-1890.
110. Bassan, R. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation / R. Bassan, A. Potsch, A. Maisel [et al.] // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26. P. 234-240.
111. Bassand, J.-P. Guidelines for the diagnosis and treatment of Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. The task forces for the diagnosis and treatment non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of European Society of Cardiology / J.-P. Bassand, C.W. Hamm, D. Ardissino [et al.] // *Eur Heart J*. 2007. Vol. 28. P. 1598-1660.
112. Bayes-Genis, A. D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain / A. Bayes-Genis, J. Mateo, M. Santalo [et al.] // *Am Heart J*. 2000. Vol. 140. P. 379–384.

113. Bazzino, O. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes / O. Bazzino, J.J. Fuselli, F. Botto [et al.] // *Eur Heart J.* 2004. Vol. 25, № 10. P. 859-866.
114. Bedetti, G. Comparison of prognostic value of echo graphic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome / G. Bedetti, L. Gargani, R. Sicari [et al.] // *Am J Cardiol.* 2010. Vol. 106, № 12. P. 1709-1716.
115. Berger, R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure / R. Berger, M. Huelsman, K. Strecker [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 2392-2397.
116. Bentzon, J.F. Coronary plaques calling for action? Why, where and how many? / J.F. Bentzon, E. Falk // *Eur Heart J.* 2001. Vol. 3. P. 3-9.
117. Bertrand, M.E. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendation of task force of European Society of Cardiology / M.E. Bertrand, M.L. Simoons, K.A.A. Fox [et al.] // *Eur Heart J.* 2000. Vol. 21. 1406-1432.
118. Bhadriraju, S. Association between blood glucose and long term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 Trial / S. Bhadriraju, C.P. Cannon, A.C. de Franco [et al.] // *Circulation.* 2003. Vol. 108. 1475.
119. Bianchi, C. Primary prevention of cardiovascular disease in people with dysglycemia / C. Bianchi, R. Miccoli, G. Penno, P.S. Del // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31, № 2. P. 208-214.
120. Biasucci, L. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease / L. Biasucci, G. Liuzzo, C. Collizi [et al.] // *Ital Heart J.* 2001. Vol. 2. P. 164–171.
121. Boersma, E. Predictors of out-come in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of

- 9461 patients. The PURSUIT Investigators / E. Boersma, K.S. Pieper, E.W. Steyerberg [et al.] // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 2557-2567.
122. Cann, C.J. Prognostic Value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain / C.J. Cann, B.M. Glover, I.B. Menown [et al.] // *Am J Cardiol*. 2009. Vol. 103. P. 22-28.
123. Capes, S.E. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview / S.E. Capes, D. Hunt, K. Malmberg K [et al.] // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 773–778.
124. Ceriello, A. Acute hyperglycaemia: a ‘new’ risk factor during myocardial infarction / A. Ceriello // *Eur Heart J*. 2005. T. 26, №4. P. 328-331.
125. Ceriello, A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings / A. Ceriello // *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2008. Vol. 5, № 4. P. 260-268.
126. Chan, M.Y.T. Recalibration of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in a multiethnic Asian population / M.Y.T. Chan, B.R.T Shah, F.T. Gao [et al.] // *Am Heart J*. 2011. Vol. 162. P. 291-299.
127. Charles, C.J. Clearance receptors and endopeptidase: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep / C. J. Charles, E.A. Espiner, M.G. Nicholls [et al.] // *Am J Physiol*. 1996. Vol. 271. P. 373–380.
128. Cheung, N.W. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction / N.W. Cheung, V.W. Wong, M. Lean // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 765–770.
129. Christersson, C. Early decrease in coagulation activity after myocardial infarction is associated with lower risk of new ischaemic events: observations from the ESTEEM trial / C. Christersson, J. Oldgren, A. Bylock [et al.] // *Eur Heart J*. 2007. Vol. 28. P. 692–698.
130. Cohen, M. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease / M. Cohen, C. Demers, E.P. Gurfinkel [et al.] // *N Engl J Med*. 1997. Vol. 337. P. 447-452.

131. Coller, B.S. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: is it time to intervene? / B.S. Coller // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. Vol. 25. P. 658-670.
132. Comparan-Nunez, A. Leukocytosis associated with higher incidence of adverse cardiovascular events in myocardial infarcts / A. Comparan-Nunez, J.M. Palacios, C.D. Jerjes-Sanchez // *Arch Cardiol Mex.* 2005. Vol.75, № 3. P. 61-68.
133. Conaway, D.G. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome / D.G. Conaway, J.H.O. Keefe, K.J. Reid // *Am J Cardiol.* 2005. Vol. 96. P. 363-365.
134. Cushman, M. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly : the cardiovascular health study / M. Cushman, R.N. Lemaitre, L.H. Kuller // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999. Vol. 19. P. 493-498.
135. Daly, C. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina / C. Daly, F. Clemens, J. L. Lopez-Sendon [et al.] // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27. P.1298-1304.
136. Danesh, J. Fibrin D-dimer and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker [et al.] // *Circulation.* 2001. T. 103. P. 2323-2327.
137. Dao, Q. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting / Q. Dao, P. Krishnaswamy, R. Kazanegra [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2001. Vol. 37. P. 379-385.
138. Das, S.R. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study / S.R. Das, M.H. Drazner, D.L. Dries [et al.] // *Circulation.* 2005. T. 112, № 14. P. 2163-2168.
139. David, V. Prognostic value of first fasting glucose measurement compared with admission glucose level in patients with acute coronary syndrome / V. David, J.C. Garcia-Rubira, J.J. Gonzalez-Ferrer [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* 2008. T. 61, №5. P. 458-464.

140. DECODE study group, European Diabetes Epidemiology group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria // *Lancet*. 1999. Vol. 354. P. 617-621.
141. Deedwania, P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism / P. Deedwania M. Kosiborod, E. Barrett E. [et al.] // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1610-1619.
142. Dokainish, H. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures. A comparison of tissue doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters / H. Dokainish, W.A. Zoghbi, F.A. Al-Bakshy // *Circulation*. 2004. Vol. 109, №20. P. 2432-2439.
143. Donnelly, R. Cardiac troponin: IT upgrade for the heart / R. Donnelly, M.W. Millar-Craig // *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 537-539.
144. Eggers, K.M. Risk prediction by multiple biomarker testing in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome / K.M. Eggers, H. Garmo, B. Lagerqvist B. [et al.] // *Eur Heart J*. 2008. Vol. 29. P. 263.
145. Eggers K.M. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers / K.M. Eggers, T. Kempf, P. Venge [et al.] // *Am Heart J*. 2010. Vol. 160. P. 88-94.
146. Eren, N.K. Additive prognostic value of NT-proBNP over TIMI risk score in intermediate-risk patients with acute coronary syndrome / N.K. Eren, F. Ertas, U. Yuksek [et al.] // *Arch Turk Soc Cardiol*. 2009. T. 37, №1. P. 1-8.
147. Fancher, T.L. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review / T.L. Fancher, R.H. White, R.L. Kravitz // *B M J*. 2004. Vol. 329. P. 821-824.
148. Fiotti, N. Coagulation indicators in chronic stable effort angina and unstable angina: relationship with acute phase reactants and clinical outcome / N. Fiotti, A. di Chiara, N. Altamura [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002. T. 13. P. 247-255.

149. Flather, M.D. Cluster-randomized trial to evaluate the effects of a quality improvement program on management of non-ST-elevation acute coronary syndromes: The European Quality Improvement Programme for Acute Coronary Syndromes (EQUIP-ACS) / M.D. Flather, D. Babalis, J. Booth [et al.] // *Am Heart J*. 2011. Vol. 162. P. 700–707.
150. Folsom, A.R. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A.R. Folsom, N. Aleksic, E. Park E. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001. Vol. 21. P. 611-617.
151. Foo, K. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes / K. Foo, J. Cooper, A. Deaner [et al.] // *Heart*. 2003. Vol. 89. P. 512–516.
152. Fox, K.A.A. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K.A.A. Fox, O.H. Dabbous, R.J. Goldberg [et al.] // *B M J*. 2006. Vol. 333. P. 1091-1094.
153. Franklin, K. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events / K. Franklin, R.J. Goldberg, F. Spenser [et al.] // *Arch Intern Med*. 2004. Vol. 164. P. 1457-1463.
154. Fuentes, B. The Prognostic Value of Capillary Glucose Levels in Acute Stroke The GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) Study / B. Fuentes, J. Castillo, S.B. Jose [et al.] // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 562–568.
155. Galvani, M. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes / M. Galvani, D. Ferrini, F. Ottani // *Eur J Heart Fail*. 2004. Vol. 6. P. 327-333.
156. Giraldez, R.R. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / R.R. Giraldez, R.M. Clare, R.D. Lopes [et al.] // *Am Heart J*. 2013. Vol. 165. P. 918-925.

157. Gibbons, R.J. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) / R.J. Gibbons, J. Abrams, K. Chatterjee [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2003. Vol. 41. P. 159-168.
158. Godkar, D. B-type natriuretic peptide (BNP) and proBNP : role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders / D. Godkar, K. Bachu, B. Dave B [et al.] // Am J Ther. 2008. Vol. 15. P.150–156.
159. Goldberg, R. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction / R. Goldberg, V. Menon, D. Lessard [et al.] // Am J Cardiol. 2003. Vol. 92. P. 368-372.
160. De Goncalves, A.P. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS / P. De A. Goncalves, J. Ferreira, C. Aguiar [et al.] // Eur Heart J. 2005. Vol. 26. P. 865-872.
161. Goodacre, S. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome / S. Goodacre, P. Thokala, C. Carroll [et al.] // Health Technol Assess. 2013. Vol. 17, № 1. P. 1–188.
162. Gorog, A.D. Prognostic value of plasma fibrinolysis activation markers in cardiovascular disease / A.D. Gorog // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 2701-2709.
163. Goyal, A. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study / A. Goyal, K.W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // Eur Heart J. 2006. Vol. 27. P. 1289-1297.
164. Granger, C.B. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) study group / C.B. Granger, R.M. Callif, S. Young [et al.] // J Am Coll Cardiol. 1993. Vol. 21, №4. P. 920-925.

165. Granger, C.B. Thrombin generation, inhibition and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-I Trial. GUSTO-I hemostasis substudy group. Global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries / C.B. Granger, R. Becker, R.P. Tracy [et al.] // J Am Coll Cardiol. 1998. T. 31. P. 497-505.
166. Guasti, L. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization. A systematic review on more than 34,000 subjects / L. Guasti, F. Dentali, L. Castiglioni [et al.] // Thromb Haemost. 2011. Vol. 106. P. 591-599.
167. Guire, D.K. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO-IIb Investigators / D.K. Guire, H. Emanuelsson, C.B. Granger [et al.] // Eur Heart J. 2000. Vol. 21. P. 1750-1758.
168. Haaf, P. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays / P. Haaf, T. Reichlin, R. Twerenbold [et al.] // Eur Heart J. 2014. Vol. 35. P. 365-375.
169. Haim, M. Predictive value of elevated white cell count in patients with preexisting coronary heart disease / M. Haim, V. Boyko, U. Goldbourt [et al.] // Arch Intern Med. 2004. Vol. 164. P. 433-439.
170. Halkin, A. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: The CADILLAC Risk Score / A.Halkin, A. M. Singh, E. Nikolsky [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2005. Vol. 45. P. 1397-1405.
171. Hama, N. Rapid ventricular induction of BNP gene expression in experimental AMI / N. Hama // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 1558-1564.
172. Hamm, C.W. A classification of unstable angina revisited / C.W. Hamm, E. Braunwald // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 118-122.
173. Hamm, C.W. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The

Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology / C.W. Hamm, J.P. Bassand, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32. P. 2999-3054.

174. Harrison, A. Evaluation and management of the acutely dyspneic patient: the role of biomarkers / A. Harrison, S. Amundson // *The American journal of emergency medicine*. 2005. Vol. 23. P. 371-378.
175. Hatmi, Z.N. Multiple inflammatory prognostic factors in acute coronary syndromes: a prospective inception cohort study / Z.N. Hatmi, A.K. Saeid, M.A. Broumand [et al.] // *Acta Medica Iranica*. 2010. T. 48, №1. P. 51-57.
176. Heeschen, C. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of triofiban / C. Heeschen, C.W. Hamm, B. Goldman [et al.] // *Lancet*. 1999. Vol. 354. P. 1757- 1762.
177. Heeschen, C. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes / C.Heeschen, C.W. Hamm // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 3206-3212.
178. Heidenreich, P. The prognostic value of troponin in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis / P. Heidenreich, T. Alloggiamento, V. Hagan [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2000. Vol. 35, № 2. P. 267.
179. Holmvang, L. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia (TRIM) Substudy) / L. Holmvang, M. Luscher, P. Clemmensen [et al.] // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 2004-2009.
180. Hung, M.J. Comparison of white cell count in acute myocardial infarction patients with significant and insignificant coronary artery disease / M.J. Hung, W.J. Cherng // *Am J Cardiol*. 2003. Vol. 91. P. 1339–13342.
181. [http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/acs_risk/acs_risk_content.html].

182. Ishihara M. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction / M. Ishihara, I. Inoue, T. Kawagoe [et al.] // Am Heart J. 2003. Vol. 146. P. 674-678.
183. Jaffe, A.S. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future / A.S. Jaffe, L. Babuin, F.S. Apple // J Am Coll Cardiol. 2006. Vol. 48. P. 1-11.
184. Januzzi, J.L. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study / J.L. Januzzi, C.A. Camargo, S. Anwaruddin [et al.] // Am J Cardiol. 2005. Vol. 95. P. 948-954.
185. James, S.K. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / S.K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 275-281.
186. Jernberg, T. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation / T. Jernberg, M. Stridsberg, P. Venge [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2002. T. 40, № 3. P. 437-445.
187. Jernberg, T. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials / T. Jernberg, S. James, B. Lindahl [et al.] // Eur J Heart Fail. 2004. T 6, № 3. P. 319-325.
188. Jernberg, T. NT-ProBNP in non-ST-elevation ACS / T. Jernberg, S. James, B. Lindahl [et al.] // J Card Fail. 2005. Vol. 11. P. 54-58.
189. Kadri, Z. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study / Z. Kadri, N. Danchin, L. Vaur [et al.] // Heart. 2006. Vol. 92. P. 910-915.
190. Kavsak, P.A. Risk stratification for heart failure and death in an acute coronary syndrome population using inflammatory cytokines and N-terminal pro-brain

- natriuretic peptide / P.A. Kavsak, D.T. Ko, A.M. Newman [et al.] // *Clinical Chemistry*. 2007. T. 53, № 12. P. 2112-2118.
191. Kikuta, K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina / K. Kikuta, H. Yasue, M. Yoshimura [et al.] // *Am Heart J*. 1996. T. 132, №1. P. 101-107.
192. Koenig, W. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease results of a large case-control study / W. Koenig, D. Rothenbacher, A. Hoffmeister A. *Arterioscler [et al.] // Thromb Vasc Biol*. 2001. Vol. 21. P. 1701-1705.
193. Komarov, A. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease / A. Komarov, E. Panchenko, A. Dobrovolsky [et al.] // *Eur Heart J*. 2002. Vol. 23. P. 1309-1316.
194. Kosiborod, M. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes / M. Kosiborod, S.S. Rathore, S.E. Inzucchi [et al.] // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 3078 –3086.
195. Kosiborod, M. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk / M. Kosiborod, S.E. Inzucchi, H.M. Krumholz [et al.] // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1018-1027.
196. Kosuge, M. Present hyperglycemia is associated with left ventricular dysfunction in patients with AMI / M. Kosuge, K. Kimura, J. Ishikawa // *Circ. J*. 2005. Vol. 69. P. 23-28.
197. Krinsley, J.S. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes / J.S. Krinsley // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009. T. 3, №6. P. 1292-1301.
198. Laaskoo, M. Understanding patient needs. Diabetology for cardiologists / M. Laaskoo, J. Kuusisto // *Eur Heart J*. 2003. №5. P. 5-13.
199. Lagerqvist, B. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a

- follow-up study / B. Lagerqvist, S. Husted, F. Kontny [et al.] // *Lancet*. 2006. Vol. 368. P. 998-1004.
200. Lainchbury, J.G. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath / J.G. Lainchbury, E. Campbell, C.M. Frampton [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2003. Vol. 42. P. 728-735.
201. Lavi, S. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis / S. Lavi, M. Kapeliovich, L. Gruberg [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2008. Vol. 123. P. 117-122.
202. De Lemos, J. A. The prognostic value of BNP in patients with ACS / J.A. de Lemos // *N Engl J Med*. 2001. T. 345, № 14. P. 1014-1021.
203. De Lemos, J.A. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? / J.A. de Lemos, D.A. Morrow // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 2868-2870.
204. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // *Circulation*. 2002. T. 105, №9. P. 1135-1143.
205. Libby, P. Inflammation: a common pathway in cardiovascular diseases / P. Libby // *Dialog Cardiovascular Med*. 2003. Vol. 8. P. 59-73.
206. Libby, P. Leducq Transatlantic Network on atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *J Am Coll Cardiol*. 2009. Vol. 54. P. 2129-2138.
207. Liebetrau C. Troponin: more lessons to learn / C. Liebetrau, H.M. Nef, C.W. Hamm // *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35. P. 338-340.
208. Lina, S. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review / S. Lina, H. Yokoyama, V.E. Rac [et al.] // *Resuscitation*. 2012. Vol. 83. P. 684-691.
209. Lindahl, B. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease / B. Lindahl, P. Venge, L. Wallentin // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1651-1657.

210. Lindahl, B. The FRISC experience with troponin T / B. Lindahl, P. Venge, L. Wallentin [et al.] // *Eur Heart J.* 1998. Vol. 19. P. 16-24.
211. Lipska, K.J. Glucose variability and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction / K.J. Lipska, L. Venkitachalam, K. Gosch [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2012. Vol. 5. P. 550-557.
212. Lipton, J.A. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit / J.A. Lipton, R.J. Barendse, R.T. van Domburg [et al.] // *Eur Heart J.* 2013. Vol. 2(4). P. 306–313.
213. Lowe, G.D.O. C-reactive protein, fibrin D-dimer and incident ischemic heart disease in the speedwell study : are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? / G.D.O Lowe, J.W.G. Yarnell, A. Rumley // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001. Vol. 21. P. 603-610.
214. Lowe G.D. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease / G.D. Lowe, A. Rumley, A.D. Mahon [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004. T. 24. P. 1529-1534.
215. Luchner, A. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP / A. Luchner, C. Hengstenberg, H. Lowel [et al.] // *Hypertension.* 2005. T. 46, № 1. P. 118-123.
216. MacRae, A.R. Assessing the Requirement for the 6-Hour Interval between Specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies / A.R. MacRae, P.A., Kavsak, V. Lustig [et al.] // *Lustig Clin Chem.* 2006. Vol. 52. P. 812-818.
217. Madjid, M. Leukocyte count and coronary heart disease. Implications for risk assessment / M. Madjid, I. Awan, J.T. Willerson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 1945–1956.
218. Maisel, A. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A. Maisel, P. Krishnaswamy, R.M. Nowak [et al.] // *N Engl J Med* 2002. Vol. 347. P. 161-167.

219. Maisel, A. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, K. Adams [et al.] // *Eur J Heart Fail.* 2008. Vol. 10. P. 824–839.
220. Mak, K. Influence on diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction / K. Mak, D. Moliterno, C. Granger [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 1997. Vol. 30. P. 171-179.
221. Malmberg, K. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study / K. Malmberg, A. Norhammar, H. Wedel, L. Ryden / *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 2626-2632.
222. Malmberg, K. Waldenstrom for the DIGAMI 2 Investigator Intence metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on and morbidity / K. Malmberg, L. Ryden, H. Wedel [et al.] // *Eur Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 650-651.
223. Mandelzweig, L. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 / L. Mandelzweig, A. Battler, V. Boyko [et al.] // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2285-2293.
224. Mansour, A.A. Acute phase hyperglycemia among patients hospitalized with acute coronary syndrome: prevalence and prognostic significance / A.A. Mansour, H.L. Wanoose // *Oman Medical Journal.* 2011. T. 26, №2. P. 85-90.
225. Margolis, K.L. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women / K.L. Margolis // *Arch Intern Med.* 2005. T. 165, Vol. 14. P.500-508.
226. Mechanik, J.I. Hypoglycemia in the intensive care unit / J.I. Mechanik, Y. Handelsman, Z.T. Bloomgarden // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007. Vol. 10. P. 193-196.
227. Mehta, S.R. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-

- ECLA randomized controlled trial / S.R. Mehta, S. Yusuf, R. Diaz [et al.] // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 437–446.
228. Meier, J.J. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA) / J.J. Meier, S. Deifuss, A. Klamann [et al.] // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 2551–2553.
229. Meisel, S.R. Pre-admission NT-proBNP improves diagnostic yield and risk stratification - the NT-proBNP for Evaluation of dyspnoeic patients in the Emergency Room and hospital (BNP4EVER) study / S.R. Meisel, J.L. Januzzi, M. Medvedovski [et al.] // Eur Heart J. 2012. T. 2, № 1. P. 99-108.
230. Menon, V. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction / V. Menon, D. Lessard, J. Yarzebsk [et al.] // Am J Cardiol. 2003. T. 92, № 4. P. 368-372.
231. Mills, J.D. Tissue plasminogen activator, fibrin D-dimer, and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease / J.D. Mills, M.W. Mansfield, P.J. Grant // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002. Vol. 22. P. 704-709.
232. Mladenovic, V. Influence of admission plasma glucose level on short- and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / V. Mladenovic, V. Zdravkovic, M. Jovic [et al.] // Vojnosanitetski Pregled. 2010. T. 67, №4. P. 291-295.
233. Mockel, M. Lipoprotein associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multimarker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II) / M. Mockel, R. Muller, J.O. Vollert [et al.] // Clin Res Cardiol. 2007. Vol. 96, №9. P. 604-612.
234. Mockel, M. Development of an optimized multimarker strategy for early risk assessment of patients with acute coronary syndromes / M. Mockel, O. Danne, R. Muller [et al.] // Clin Chim Acta. 2008. Vol. 393, № 2. P. 103-109.

235. Moghissi, E. ADA/AACE Consensus Statement on inpatient glycemic control / E. Moghissi, M. Korytkowski, M. di Nardo [et al.] // *Endocr Pract.* 2009. Vol. 15. P. 1-17.
236. Morrow, D.A. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy / D.A. Morrow, E.M. Antman, A. Charlesworth [et al.] // *Circulation.* 2000. Vol. 102, №17. P. 2031-2037.
237. Morrow, D.A. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICSTIMI 18 / D.A. Morrow, J.A. de Lemos, M.S. Sabatine [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. 1264-1272.
238. Morrow, D.A. Future of biomarkers in ACS / D.A. Morrow, E. Braunwald // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 250.
239. Morrow, D.A. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes / D.A. Morrow, C.P. Cannon, R.L. Jesse [et al.] // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 356-375.
240. Morrow, D.A. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18 / D.A. Morrow, M.S. Sabatine, M.L. Brennan [et al.] // *Eur Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 1096–1102.
241. Moss, A.J. Thrombogenic factors and recurrent coronary events / A.J. Moss, R.E. Goldstein, V.J. Marder [et al.] // *Circulation* 1999. Vol. 99. P. 2517–2522.
242. Mueller, C. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization / C. Mueller, F.J. Neumann, A.P. Perruchoud [et al.] // *Heart.* 2003. Vol. 89. P. 389-392.

243. Mueller, C. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea / C. Mueller, A. Scholer, K. Laule-Kilian [et al.] // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 350. P. 647-654.
244. Mukamal, K.J. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction / K.J. Mukamal, R.W. Nesto, M.C. Cohen [et al.] // *Diabetes Care*. 2001. № 24. P. 1422-1427.
245. Napoli, D.M. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients / D.M. Napoli, F. Papa // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1763-1771.
246. Newby, K. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes / K. Newby, H. Cristenson, E.M. Ohman [et al.] // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 1853-1859.
247. Newby, L.K. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatinekinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study / L.K. Newby, A.B. Storrow, W.B. Gibler [et al.] // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 1832–1837.
248. Ng, S.M. Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation / S.M. Ng, P. Krishnaswamy, R. Morrissey [et al.] // *Am J Cardiol*. 2001. Vol. 88. P. 611-617.
249. Ogawa, A. Difference in elevation of NT pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation ACS / A. Ogawa, Y. Seino, T. Yamashita [et al.] // *Circ J*. 2006. Vol. 70. P. 1372–1378.
250. Oger, E. Evaluation of a new, rapid and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism / E. Oger, C. Leroyer, L. Bressollette [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol 158. P. 65-70.
251. Oldgren, J. Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease / J. Oldgren, R. Linder, L. Grip [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001. T. 21. P. 1059-1064.
252. Omland T. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction.

- Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide / T. Omland, A. Aakvaag, V. Bonarjee [et al.] // *Circulation*. 1996. Vol. 1 (93). P. 1963-1969.
253. Omland, T. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / T. Omland, J.A. de Lemos, D.A. Morrow [et al.] // *Am J Cardiol*. 2002. Vol. 89. P. 463-465.
254. Ottani, F. Prognostic role of hemostatic markers in acute coronary syndrome patients / F. Ottani, M. Galvani // *Clin Chim Acta*. 2001 Vol. 311. P. 33-39.
255. Palareti, G. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy / G. Palareti, B. Cosmi, C. Legnani [et al.] // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355. P. 1780-1789.
256. Palmerini, T. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9-month mortality after coronary angioplasty for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis / T. Palmerini, A. Marzocchi, C. Marrozzini [et al.] // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 2332–2338.
257. Palmerini, T. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis / T. Palmerini, A. Marzocchi, C. Marrozzini [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007. Vol. 31. P. 685–690.
258. Palmerini T. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY (ACUITY) trial / T. Palmerini, A. Caixeta, P. Genereux [et al.] // *Am Heart J*. 2012. Vol. 163. P. 383-391.
259. Pasqui, A. Cytokines in acute coronary syndromes / A. Pasqui, M. Renzo, A. Auteri [et al.] // *Internat J Cardiol*. 2005. Vol. 105. P. 355-356.
260. Patel, M.R. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial) / M.R. Patel // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 95. P.614-618.
261. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals

- from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander [et al.] // *Circulation*. 2003; 107:499-511.
262. Pesaro, A.E.P. Influence of leukocytes and glycemia on the prognosis of patients with acute myocardial infarction / A.E.P. Pesaro, J.C. Nicolau, C.V.Jr. Serrano [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009. Vol. 92, № 2. P. 84–89.
263. Pinto, D.S. U — shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST- segment elevation myocardial infarction / D.S. Pinto, A.H. Skolnick, A.J. Kirtane [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 46. P. 178-180.
264. Pradhan, A.D. Tissue plasminogen activator antigen and D-dimer as markers for atherothrombotic risk among healthy postmenopausal women / A.D. Pradhan, A.Z. la Croix, R.D. Langer [et al.] // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 292-300.
265. Prasad, A. Relation between leucocyte count, myonecrosis, myocardial perfusion, and outcomes following primary angioplasty / A. Prasad, G.W. Stone, T.D. Stuckey [et al.] // *Am J Cardiol*. 2007. Vol. 99. P. 1067–1071.
266. Rader, D.L. Inflammatory markers of coronary risk / D.L. Rader // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343. P. 1179-1182.
267. Ramsay, G. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation Q / G. Ramsay, M. Podogrodzka, C. Clure [et al.] // *J Med*. 2007. Vol. 100. P. 11-18.
268. Ray. K.K. Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST- elevation acute coronary syndromes: analyses from OPUS TIMI 16 and TACTICS TIMI 18 / K.K. Ray, C.P. Cannon, D.A. Morrow [et al.] // *Eur Heart J*. 2007. Vol. 28. P. 806-813.
269. Richards, M. Comparison of BNP for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards, M. Nicholls, E. Espener [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2006. Vol. 47. P. 61-64.
270. Ridker, P.M. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy

- men / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, A. Cerskus [et al.] // *Circulation*. 1994. T. 90. P. 2236-2240.
271. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340. P. 115-126.
272. Ryden, L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // *Eur Heart J*. 2007. Vol. 28. P. 88-136.
273. Sabatine, M.S. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, J.A. de Lemos [et al.] // *Circulation*. 2002. Vol. 105, № 15. P. 1760-1763.
274. Sabatine, M.S. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators / M.S. Sabatine // *Am J Cardiol*. 2003. Vol. 92. P. 368-372.
275. Salehi, N. White blood cell count and mortality in acute myocardial infarction / N. Salehi, R. Eskandarian, H. Sanati [et al.] // *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2013. Vol. 3. P. 458-463.
276. Saltzman, H.A. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) / H.A. Saltzman, A. Alavi, R.H. Greenspan [et al.] // *JAMA*. 1990. Vol. 263. P. 2753–2759.
277. Sarullo, F.M. Usefulness of NT-pro-BNP in predicting residual myocardial ischemia in patients with ST elevation acute myocardial infarction / F.M. Sarullo, T. Gristina, I. Brusca [et al.] // *Minerva Cardioangiol*. 2007. Vol. 55. P. 149-155.
278. Scirica, B.M. Acute coronary syndrome. Emerging tools for diagnosis and risk assessment / B.M. Scirica // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55. P. 1403-1415.
279. Scirica, B.M. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36

- Trial / B.M. Scirica , M.S. Sabatine, P. Jarolim [et al.] // Eur Heart J. 2011. Vol. 32. P. 697-705.
280. Schnabel, R. BNP and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study / R. Schnabel, E. Lubos, H. Rupprecht [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 552-558.
281. Silber S. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptors blocker abciximab in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial / S. Silber, P. Albertsson, F. F. Avilers [et al.] // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1915-1924.
282. Sinnaeve, P.S. GRACE Investigators. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes the global registry of acute coronary events / P.S. Sinnaeve, P.G. Steg, K.A.A. Fox, F.V. de Werf [et al.] // Arch Intern Med. 2009. Vol. 169, №4. P. 402-409.
283. Smiseth, O.A. Diastolic heart failure / O.A. Smiseth, M. Tendera – London: Springer-Verlag London Limited, 2008. – 349 p.
284. Stone, G.W. A prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30 day results of the PAMI Stent Pilot Trial / G.W. Stone, B.R. Brodie, J.J. Griffin [et al.] // J Am Coll Cardiol. 1998. Vol. 31. P. 23-30.
285. Stone, G.W. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction / G.W. Stone, C.L. Grines, D.A. Cox [et al.] // N Engl J Med. 2002. Vol. 346. P. 957-966.
286. Stranders, I. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus / I. Stranders, M. Diamant, R.E. van Gelder [et al.] // Arch Intern Med. 2004. Vol. 164. P. 982–988.
287. Straface, A.L. A rapid point-of-care cardiac marker testing strategy facilitates the rapid diagnosis and management of chest pain patients in the emergency

- department / A.L. Straface, H.J. Myers, H.J. Kirchick [et al.] // *Am J Clin Pathol.* 2008. Vol. 129. P. 788-795.
288. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study // *N Engl J Med.* 1989. Vol. 321. P. 129-135.
289. Sudoh, T. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh, K. Kangawa, N. Minamino [et al.] // *Nature.* 1988. Vol. 3, № 332. P. 78-81.
290. Suleiman, M. Fasting glucose is the important risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. A prospective study / M. Suleiman, H. Hammerman, M. Boulos M. [et al.] // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 754-760.
291. Sun T. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome / T. Sun T. L. Wang, Y. Zhang // *Arch Med Res.* 2006. Vol. 37. P. 502-505.
292. Svensson, A.M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events / A.M. Svensson, D.K. Guire, P. Abrahamsson [et al.] // *Eur Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 1255-1261.
293. Talwar, S. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotroponin I are raised in unstable angina / S. Talwar, I.B. Squire, P.F. Downie [et al.] // *Heart.* 2000. Vol. 84. P. 421-424.
294. Talwar, S. Profile of plasma N-terminal pro-BNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction / S. Talwar, I.B. Squire, P.F. Downie [et al.] // *Eur Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 1514-1521.
295. Tapanainen, J. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era / J. Tapanainen, K. Lindgren, T. Makikallio [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 757-763.

296. Tataru, M.C. D-dimer in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction / M.C.Tataru, J. Heinrich, R. Junker [et al.] // *Eur Heart J.* 1999. Vol. 20. P. 1493-1502.
297. Tateishi, J. Transient increase in plasma BNP after percutaneous transluminal coronary angioplasty / J. Tateishi, M. Masutani, M. Ohyanagi [et al.] // *Clin Cardiol.* 2000. Vol. 23. P. 776-780.
298. Tello-Montoliu, A. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels / A. Tello-Montoliu, F. Marin, V. Roldan [et al.] // *Journal of Internal Medicine.* 2007. Vol. 262. P. 651–658.
299. Theroux, P. Progress in the treatment of acute coronary syndromes. A 50-year perspective (1950-2000) / P. Theroux, J.T. Willerson, P.W. Armstrong // *Circulation.* 2000. Vol. 102.–IV-2–IV-13.
300. Thygesen, K. Task force for the universal definition of myocardial infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, S.J. Alpert, S.A. [et al.] // *Eur Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2551-2567.
301. Truong, Q.A. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Index predicts long-term mortality and heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction in the TIMI 2 clinical trial / Q.A. Truong, C.P. Cannon, N.A. Zakai [et al.] // *Am Heart J.* 2009. Vol. 157. P. 673-679.
302. Tsujita, K. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial) / K. Tsujita, E. Nikolsky, A.J. Lansky [et al.] // *Am J Cardiol.* 2010. Vol. 105. P. 1385–1394.
303. Uchiyama, S. Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke / S. Uchiyama, M. Yamazaki, Y. Hara [et al.] // *Semin Thromb Haemostat.* 1997. Vol. 23. P. 535–541.
304. Undas, A. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute

- coronary syndrome / A. Undas, I. Wiek, E. Stepień [et al.] // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, № 8. P. 1590-1595.
305. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunec // *Eur J Heart Fail*. 2004. Vol. 3. P. 261-267.
306. Wahab, N.N. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? / N.N. Wahab, E.A. Cowden, N.J. Pearce [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 40. P. 1748 -1754.
307. Wakai, A. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine / A. Wakai, A. Gleeson, D. Winter // *Emerg Med J*. 2003. Vol. 20. 319-325.
308. Wallentin, L. Low molecular weight heparins: a valuable tool in the treatment of acute coronary syndromes / L. Wallentin // *Eur Heart J*. 1996. Vol. 17. P. 1470-1476.
309. Wang, T.J. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels / T.J. Wang, G. Larson, D. Levy [et al.] // *Circulation*. 2004. Vol. 109, № 5. P. 594-600.
310. Weber, M. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome / M. Weber, O. Bazzino, J.L.N. Estrada [et al.] // *Am Heart J*. 2011. Vol. 162. P. 81-88.
311. Weihrauch, D. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiostatin / D. Weihrauch, N.L. Lohr, B. Mraovic [et al.] // *Circulation*. 2004. Vol. 109, №19. P. 2343-2348.
312. Welsh, P. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS / P. Welsh, O. Doolin, P. Willeit [et al.] // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 443-450.
313. De Werf, F.V. Clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in acute coronary syndromes / F. V. de Werf // *Thromb Haemost*. 1997. Vol. 78. P. 210–213.
314. De Werf, F.V. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the

- European Society of Cardiology / F.V. de Werf, J. Bax, A. Betrio [et al.] // *Eur Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2909-2945.
315. White, H.D. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assessment in non-ST-elevation acute coronary syndromes / H.D. White, J.K. French // *J Am Coll Cardiol.* 2003 Vol. 42. P. 1917-1920.
316. De Winter, R.J. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty / R.J. de Winter, K.T. Koch, J.P. van Straalen [et al.] // *Am J Med.* 2003. Vol. 115. P. 85-90.
317. Wong, G.C. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy: Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction / G.C. Wong, D.A. Morrow, S. Murphy [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 202-207.
318. Wu, A. Biochemical differences between cTn T and cTn I and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes / A.Wu, Y. Feng // *Eur Heart J.* 1998. Vol. 19. P. 25-29.
319. Yan, A.T. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better / A.T. Yan, R. T. Yan, M. Tan [et al.] // *Eur Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 1072–1078.
320. Yan, A.T. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry / A.T. Yan, R.T. Yan, T. Huynh [et al.] // *Arch Intern Med.* 2009. Vol. 169. P. 372–378.
321. Yarnell, J. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease. The caerphilly study / J. Yarnell, P.M. Sweetnam, A. Rumley [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000. Vol. 20. P. 271-279.
322. Yarnell, J. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study / J. Yarnell, E. Crum, A. Rumley [et al.] // *Eur Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 332-342.

323. Zouridakis, E.G. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris / E.G. Zouridakis, X. Garcia-Moll, J.C. Kaski // Am J Cardiol. 2000. Vol. 86. P. 449-451.