

Захарова Валерия Андреевна

**Выявление лиц с высоким риском отдаленных
кардиоваскулярных исходов у пациентов с острым
коронарным синдромом**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в отделе фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Драпкина Оксана Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель главного врача
по медицинской части ГБУЗ «Самарский
областной клинический кардиологический
диспансер им. В.П. Полякова»

Дупляков Дмитрий Викторович

доктор медицинских наук,
заведующая Региональным сосудистым
центром ГБУЗ «Городская клиническая
больница им. Ф.И. Иноземцева
Департамента здравоохранения г. Москвы»

Тавлуева Евгения Валерьевна

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г в __ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читательском зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр. 3) и на сайте www.gniscrm.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертония
вчСРБ	- высокочувствительный С-реактивный белок
вчТн	- высокочувствительный тропонин
вчТнI	- высокочувствительный тропонин I
ДВ	- доверительный интервал
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМбпST	- инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST	- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КАГ	- коронароангиография
КТ	- конечная точка
ЛИС	- Люберецкое исследование смертности
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»	- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической меди-
Минздрава России	цины» Минздрава России
НС	- нестабильная стенокардия
НУП	- натрийуретический пептид
ОКС	- острый коронарный синдром
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	- отношение рисков
ОШ	- отношение шансов
ПИКС	- постинфарктный кардиосклероз
ПРОФИЛЬ-ИМ	- проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших инфаркт миокарда
РЕКВАЗА	- РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний
СД	- сахарный диабет
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССС	- сердечно-сосудистые события
сБСЖК	- сердечный белок, связывающий жирные кислоты
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	- чрескожное коронарное вмешательство
BNP	- мозговой натрийуретический пептид
ЧТКА	- чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
GRACE	- Global Registry of Acute Coronary Events- шкала риска смерти, острого ин- фаркта миокарда на госпитальном этапе и 6- месячном этапе у пациентов после острого коронарного синдрома.
HeartScore	- Heart Systematic Coronary Risk Evaluation.
PURSUIT	- The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy – шкала оценки риска неблагоприятных коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.
SYNTAX Score	- Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery- шкала оценки тяжести поражения коронарного русла.
TIMI	- Thrombolysis In Myocardial Infarction – шкала оценки риска смерти, ин- фаркта миокарда, тяжелой ишемии в течение 14 дней после острого коро- нарного синдрома.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. ССЗ по-прежнему являются главной причиной смертности во всем мире, согласно данным Росстата, в 2018 г. летальность от ССЗ составила около 47 % от общего числа причин смерти в РФ. Одной из самых важных для здравоохранения и экономики форм ИБС, характеризующейся высокой летальностью и инвалидизацией, является ИМ (Округин С.А. и соавт., 2018). В общей структуре заболеваемости ИБС частота ИМ составляет около 3 %, но в структуре причин смерти от ИБС на долю ИМ приходится уже от 10,1 % до 11,6 % (Глущенко В. А. и соавт., 2019). По данным российского регистра ПРОФИЛЬ-ИМ, несмотря на высокое качество вторичной медикаментозной профилактики, прогноз жизни пациентов после перенесенного ИМ остается неблагоприятным (Марцевич С.Ю. и соавт., 2020). Согласно данным регистра ЛИС почти половина больных, выживших после острой стадии заболевания, в условиях существующей практики умирает в течение первых трех лет после перенесенного ИМ (Гинзбург М.Л. и соавт., 2012).

Для стратификации риска неблагоприятного прогноза больных ОКС без подъема сегмента ST широко применяются такие шкалы, как: GRACE, PURSUIT, HeartScore (Backus B. et al., 2014), которые имеют определенные ограничения. В частности, шкалы GRACE и PURSUIT не учитывают наличие периферического атеросклероза. На сегодняшний день в литературе не представлен анализ сравнительной эффективности прогностических шкал, позволяющий выявить оптимальную модель прогнозирования исходов для больных ОКС с подъемом сегмента ST после процедур реваскуляризации.

В настоящее время непрерывно идет поиск дополнительных параметров, в том числе – лабораторных, способных повысить качество прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов. На сегодняшний день имеются данные об использовании помимо маркеров некроза кардиомиоцитов, иных лабораторных параметров, имеющих разную патофизиологическую основу: вчСРБ, BNP, что позволит уточнить оценку риска у больных ОКС.

Данные регистра РЕКВАЗА свидетельствуют, что около 63 % включенных в него пациентов имели три и более ССЗ, что, безусловно, указывает на высокую распространенность коморбидной патологии (Бойцов С.А. и соавт., 2014). Крайне серьезной представляется проблема сочетания СД и ИБС. Распространенность СД 2 типа в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии мирового масштаба (Дедов И.И. и соавт., 2013). Известно, что наличие гипергликемии у пациентов с

ОКС ассоциируется с более высоким риском и неблагоприятным прогнозом заболевания (Morgan KP, et al., 2004), что подтверждается и отечественными исследованиями (Голиков А.П. и соавт., 2017). Согласно шкале TIMI, наличие СД, наряду с АГ и стенокардией в анамнезе, увеличивает риск смерти в течение ближайших 30 суток (Зыков М.В. и соавт., 2012). В настоящее время не разработан унифицированный подход к алгоритму выявления лиц высокого риска среди пациентов с различными формами ОКС. Несмотря на множество разработанных шкал прогнозирования развития неблагоприятных исходов, смертность как на госпитальном, так на отдаленном этапе ОКС остается крайне высокой.

В связи с этим, актуальным является научный поиск новых факторов и их комбинаций, влияющих на ближайший и отдаленный прогноз для категорий пациентов с ОКС, в том числе, имеющих коморбидную патологию.

Цель исследования

Выявить факторы, ассоциированные с высоким риском отдаленных кардиоваскулярных исходов после острого коронарного синдрома у пациентов в условиях инвазивного подхода и с хорошей приверженностью к медикаментозной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на госпитальном, годовом и трехлетнем этапах наблюдения у пациентов после перенесенного ОКС.
2. Сравнить исходные клиничко-анамнестические характеристики, уровни лабораторных показателей и данные инструментальных исследований при различном годовом и трехлетнем прогнозах у больных, перенесших ОКС.
3. Выявить факторы, ассоциированные с развитием смертельного исхода от кардиоваскулярных причин в течение года наблюдения после ОКС.
4. Разработать модель прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных исходов на основе анализа клиничко-анамнестических, инструментальных и лабораторных параметров.

Научная новизна. Впервые выполнена оценка трехлетнего прогноза развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов после перенесенного ОКС при инвазивном подходе к раннему лечению заболевания и с хорошей приверженностью к медикаментозной терапии, в том числе с контролем в динамике вЧТnI и вЧСРБ.

Впервые разработаны модели прогнозирования смертельных исходов для пациентов с НС, включающая наличие ПИКС и уровень вЧСРБ $> 4,0$ мг/л при поступлении. Для пациентов с ОКС и ФВ ЛЖ ≤ 50 % предикторами сердечно-сосудистой смер-

ти на протяжении 12 мес. наблюдения явились: снижение ФВ ЛЖ $\leq 43,5$ % и уровень вчСРБ $> 4,15$ мг/л при поступлении.

Теоретическая и практическая значимость. Выявление ассоциации клинико-анамнестических параметров (ПИКС) и лабораторных маркеров (вчСРБ) с возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных после ОКС. Показано, что при наличии СД 2 типа смертельный исход от кардиоваскулярных причин в течение года наблюдения после ОКС ассоциируется с повышением уровня BNP, снижением ФВ ЛЖ и СКФ на госпитальном этапе.

Результаты исследования позволили уточнить структуру осложнений госпитального и отдаленного этапов наблюдения у пациентов с ОКС с сердечно-сосудистой коморбидностью, что позволяет оптимизировать лечение и профилактические мероприятия по результатам трехлетнего наблюдения.

Возраст, повышенные уровни BNP, вчСРБ и креатинина, сниженная СКФ, выявленные на госпитальном этапе, а также риски, рассчитанные по шкалам GRACE и SYNTAX и положительный качественный тест на сБСЖК, ассоциированы с увеличением частоты развития смертельного исхода в течение 12 мес. наблюдения за пациентами после ОКС без СД 2 типа, что необходимо учитывать при стратификации риска в данной группе пациентов.

Предложенные модели прогнозирования неблагоприятных исходов при определенной комбинации клинических и лабораторных параметров позволяют выявить пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов на отдаленном этапе наблюдения после ОКС, что будет способствовать снижению смертности и инвалидизации данной группы пациентов, а также позволит оптимизировать финансовые затраты на лечение и реабилитацию.

Методология и методы исследования. Методологической и теоретической основой диссертационной работы послужили данные исследований по выявлению предикторов неблагоприятного прогноза, в частности смертельного исхода, у пациентов с ОКС. Объектом настоящей работы явились пациенты, госпитализированные в отделение неотложной кардиологии с различными клиническими вариантами ОКС и наличием коморбидной патологии.

Для решения поставленных задач использовались методы: аналитический, статистический, клинический, включая оценку лабораторных и инструментальных параметров. Основными методами исследования являлись КАГ, трансторакальная эхокардиография, методы лабораторной диагностики: для оценки некроза миокарда в сыворотке крови определялись значения вчТн, сБСЖК; для оценки маркеров неспецифического воспаления и сердечной недостаточности – уровень BNP и вчСРБ. Эффек-

тивность моделей оценивалась при годичном и трехлетнем проспективном наблюдении пациентов после перенесенного ОКС.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка 36-месячного прогноза у пациентов с ОКС продемонстрировала значимое преобладание лиц с неблагоприятными исходами в подгруппе больных с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$, а оценка 12-месячного прогноза пациентов с ОКС, страдающих СД 2 типа – значимо более частое развитие ОНМК по сравнению с пациентами без СД.

2. Оценка динамики уровня лабораторных показателей на госпитальном этапе демонстрирует для пациентов с ОКС в сочетании с СД 2 типа значимо более высокие показатели BNP. Неблагоприятный госпитальный прогноз для пациентов с ИМ ассоциируется с более высоким показателем вЧСРБ при поступлении и на 2-3 сут. по сравнению с пациентами с НС.

3. Эффективность прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 36 мес. наблюдения повышается при анализе уровня вЧСРБ и наличия перенесенного ИМ у пациентов с НС; ФВ ЛЖ и уровня вЧСРБ – у пациентов с ОКС с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$.

4. Развитие смертельного исхода от кардиоваскулярных причин в течение года наблюдения после индексного ОКС ассоциировано у пациентов с СД 2 типа с повышенным уровнем BNP на госпитальном этапе $>33,69$ пмоль/л, снижением СКФ < 55 мл/мин и ФВ ЛЖ $< 51\%$, в то время как у пациентов без СД – с повышенными уровнями на госпитальном этапе BNP $> 59,66$ пмоль/л, креатинина >105 мкмоль/л, вЧСРБ $> 4,1$ мг/л, снижением СКФ <46 мл/мин, положительным тестом на сБСЖК, показателями по шкалам GRACE > 139 баллов и SYNTAX > 12 баллов, возрастом > 65 лет.

Внедрение. Сформулированные в диссертации научные положения и практические рекомендации внедрены в работу клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница им М.Е.Жадкевича ДЗМ».

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 18 марта 2021 г.

Основные положения диссертации доложены на конгрессах и конференциях: Ежегодной конференции молодых ученых МГМСУ (Москва, 2017, 2018), VIII Международном Форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и входящих в междуна-

родную базу цитирования Scopus, 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 11 тезисов.

Личный вклад автора заключался в организации и участии в проведении специальных методик исследования, а также лечении больных, заполнении индивидуальных карт пациентов, вводе результатов обследований в электронную базу с последующей обработкой данных и проведением статистического анализа, подготовке статей, докладов и тезисов по материалам исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 168 страницах компьютерной верстки, содержит введение, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и используемой литературы, включающий 274 источника (179 отечественных и 95 иностранных источников). Работа иллюстрирована 44 таблицами и 22 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное наблюдательное исследование включены пациенты, госпитализированные в отделение неотложной кардиологии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича ДЗМ» с направительным диагнозом ОКС в период с марта 2014 г. по январь 2017 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича ДЗМ».

Критериями включения в исследование являлись: возраст ≥ 18 лет; ОКС, развившийся в течение 24 ч до госпитализации; подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: ОКС, осложнившийся ЧКВ; оперативные вмешательства на сердце в течение 3 мес. до индексной госпитализации; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; декомпенсированная почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования; психические расстройства. Из исследования исключались пациенты, которым по результатам КАГ было рекомендовано проведение коронарного шунтирования.

Также из исследования исключались пациенты с низкой приверженностью к медикаментозной терапии, критерием исключения служил отказ пациента от одной и более групп лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/ сартанов, β -блокаторов, статинов, антиагрегантов.

Этапы исследования.

Госпитальный этап. В стационаре проводилось комплексное клиническое обследование, включая сбор жалоб и анамнеза. Лабораторные методы исследования

включали определение таких параметров, как: уровни вчТн, BNP, глюкозы, креатинина, прокальцитонина, СКФ, вчСРБ и других параметров. Проводился качественный анализ на содержание в крови сБСЖК. Инструментальное обследование было проведено в течение первых суток с момента госпитализации и включало методы электрокардиографии (аппарат Nikon Kohden ECG-1250), эхокардиографии (аппарат Toshiba AplioMX), КАГ (ангиографическая установка InfinixVC-I (Toshiba)).

Оценка отдаленных исходов. Отслеживание неблагоприятных кардиоваскулярных событий проводилось в следующих группах пациентов: с НС, с ОКС в целом, с исходно сниженной ФВ ЛЖ, а также у пациентов с ОКС и наличием/отсутствием СД 2 типа. КТ являлось развитие у пациента:

- в течение госпитального этапа: сердечно-сосудистой смерти, рецидива ИМ для пациентов с ИМ и ИМ для пациентов с НС, ОНМК.

- в течение 36 ± 3 мес. после индексного события: сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ для пациентов с ИМ и ИМ для пациентов с НС, ОНМК, госпитализации вследствие декомпенсации ХСН и НС с проведением чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Прогноз через 36 ± 3 мес. с момента индексного события был проанализирован у 101 (98,1 %) из 103 выживших пациентов с ИМ, и у 94,3 % – с НС ($n=100$). Связаться с 8 пациентами не удалось в связи с изменением номера телефона и/или места проживания. Сведения о смерти пациентов были получены при контакте с родственниками, а также по данным единой медицинской информационной аналитической системы.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с помощью программ STATISTICA 8.0 (StatSoft, США) и MedCalc 16.2.1 (Softwa, Бельгия). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). При сравнении групп по качественному показателю использовалось построение таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Определение порогового значения для лабораторных показателей проводилось с помощью ROC-кривых, для показателя оценивались оптимальные значения чувствительности и специфичности. Модель считалась достоверной при $p < 0,05$. Прогностические модели строились с помощью регрессии Кокса, оценка модели и поиск оптимального порога отсечения проводилась с помощью ROC-кривых по принципам, описанным выше для количественного показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 222 пациента: 69 чел. имели диагноз ИМпСТ и 153 чел. – диагноз ОКСбпСТ, из них 106 (69,3 %) пациентов с НС и 47 (30,7 %) пациентов с ИМбпСТ.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов с различными формами ОКС

Показатель	ИМ, n=116	НС, n=106	p
Мужчины, n (%)	75 (64,7)	21 (19,8)	<0,001
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	78 [66,5; 82]	66 [56; 78]	0,092
ХСН в анамнезе, n (%)	17 (14,7)	15 (14,2)	0,915
Стенокардия в анамнезе, n (%)	62 (53,4)	65 (61,3)	0,237
ПИКС в анамнезе, n (%)	35 (30,2)	48 (45,3)	0,021
ОНМК в анамнезе, n (%)	18 (15,5)	7 (6,6)	0,060
АГ в анамнезе, n (%)	80 (68,9)	94 (88,7)	<0,001
СД в анамнезе, n (%)	32 (27,6)	29 (27,4)	0,970
ЧКВ в анамнезе, n (%)	18 (15,5)	27 (25,5)	0,066
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	1 (0,9)	7 (6,6)	0,016
Курение, n (%)	22 (18,9)	37 (34,9)	0,008
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	51 [40; 56]	57 [45; 59]	0,028

В группе пациентов с ИМ преобладали мужчины, в то время как в группе пациентов с НС – женщины. Клиника стенокардии ранее прослеживалась у 62 (53,4 %) пациентов с ИМ и у 65 (61,3 %) пациентов с НС, ЧКВ перенесли 18 (15,5 %) и 27 (25,5 %) пациентов соответственно. Пациенты с ИМ чаще переносили ОНМК ($p=0,060$), а также имели меньшую ФВ ЛЖ ($p=0,028$). Пациенты с НС по сравнению с пациентами с ИМ чаще курили ($p=0,008$), имели в анамнезе АГ ($p<0,001$), характеризовались более неблагоприятным коронарным анамнезом: чаще имели ПИКС ($p=0,021$) и подвергались

хирургической реваскуляризации миокарда ($p=0,016$). Из 222 включенных в исследование пациентов 61 (27,5%) пациент имел СД 2 типа.

Анализ структуры и частоты возникновения неблагоприятных ССС у пациентов с различными клиническими вариантами ОКС на госпитальном этапе представлен в таблице 2. Пациенты с индексным ИМ характеризовались бóльшим количеством КТ по сравнению с пациентами с НС (12,9 % против 0,9 %, $p < 0,001$). Некоторые пациенты имели 2 и более КТ.

Таблица 2

Структура и частота развития неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС на госпитальном этапе, n (%)

Показатель	ИМ (n=116)	НС (n=106)	p
Смерть	13 (11,2)	0	-
Рецидивирующий ИМ	3 (2,6)	-	0,346
ИМ	-	1 (0,9)	
Количество пациентов с КТ	15 (12,9)	1 (0,9)	<0,001

Отдаленные исходы у пациентов через год (12 ± 3 мес.) после индексного ОКС были проанализированы у 101 (98,1 %) из 103 выживших пациентов с ИМ, и у 100 (94,3 %) пациентов с НС. На данном этапе наблюдения пациенты обеих групп по количеству КТ были сопоставимы (таблица 3).

Таблица 3

Структура и частота развития неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС на годовом этапе наблюдения, n (%)

Исходы	ИМ (n=101)	НС (n=100)	p
Смерть	15 (14,8)	11 (11,0)	0,416
ИМ	11 (10,9)	8 (8,0)	0,646
НС+ ЧКВ	19 (18,8)	9 (9,0)	0,072
ОНМК	7 (6,9)	9 (9,0)	0,779
Декомпенсация ХСН	5 (4,9)	6 (6,0)	0,744
Количество пациентов с КТ	41 (40,6)	30 (30,0)	0,117

Прогноз по прошествии 36 ± 3 мес. с момента индексного события был оценен у того же количества пациентов, что и на годовом этапе. Пациенты с перенесенным ИМ отличались от пациентов с НС большим количеством госпитализаций по поводу НС с

проведением ЧКВ ($p=0,004$). По остальным КТ обе группы были сопоставимы (таблица 4).

Таблица 4

Структура и частота развития неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС на трехлетнем этапе наблюдения, n (%)

Исходы	ИМ (n=101)	НС (n=100)	p
Смерть	18 (17,8)	17 (17,0)	0,930
ИМ	16 (15,8)	9 (9,0)	0,230
НС + ЧКВ	28 (26,7)	11 (11,0)	0,004
ОНМК	8 (7,9)	11 (11,0)	0,582
Декомпенсация ХСН	8 (7,9)	10 (10,0)	0,754
Количество пациентов с КТ	58 (57,4)	45 (45,0)	0,106

Далее были проанализированы клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные параметры, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным исходом у больных ОКС. Пациенты с НС, умершие в течение первого года наблюдения, по сравнению с выжившими были старше ($p=0,012$), имели больший уровень прокальцитонина при поступлении ($p=0,0001$), вчСРБ при поступлении ($p=0,012$), а также на 4-5 сут. ($p=0,021$) и характеризовались меньшим уровнем гемоглобина ($p=0,004$).

Пациенты с НС и неблагоприятным годовым исходом (наличие КТ) по сравнению с пациентами с благоприятным исходом (отсутствие КТ) были старше ($p=0,006$), характеризовались более высоким уровнем систолического АД ($p=0,012$), имели больший уровень прокальцитонина при поступлении ($p=0,003$), вчСРБ при поступлении ($p=0,032$), креатинина ($p=0,034$), меньший уровень гемоглобина ($p=0,005$) и СКФ ($p=0,001$).

Умершие за трехлетний период наблюдения пациенты с НС были старше ($p=0,004$), имели более высокий риск по шкале GRACE ($p=0,045$), характеризовались большими уровнями BNP на 4-5 сутки ($p=0,004$), вчСРБ при поступлении ($p=0,002$) и меньшими показателями гемоглобина ($p=0,001$) и СКФ ($p=0,002$).

Неблагоприятный трехлетний исход ассоциировался у пациентов с НС с более старшим возрастом ($p=0,0001$), большими уровнями BNP при поступлении ($p=0,018$), на 2-3 сут. ($p=0,001$) и 4-5 сут. ($p=0,0001$), вчСРБ при поступлении ($p=0,045$), сниженными уровнями гемоглобина ($p=0,0001$), СКФ ($p=0,0001$) и ФВ ЛЖ ($p=0,044$) по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов с благоприятным трехлетним исходом.

Факторами, ассоциированными со смертельным исходом на годовом этапе наблюдения, для пациентов с ИМ являлись: женский пол ($p=0,0001$), более старший возраст ($p=0,014$) и ОНМК в анамнезе ($p=0,005$). Клинико-лабораторные параметры не продемонстрировали взаимосвязи с годовой выживаемостью. На наступление в течение 12 мес. наблюдения после индексного ИМ неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в целом влияло наличие у пациента АГ ($p=0,030$), повышенного уровня вчСРБ на 4-5 сут. госпитализации ($p=0,046$) и сниженной ФВ ЛЖ ($p=0,043$).

Среди пациентов после индексного ИМ, умерших на трехлетнем этапе наблюдения, преобладали женщины ($p=0,022$), они были достоверно старше ($p=0,0001$), чаще имели в анамнезе стенокардию напряжения ($p=0,042$), нарушения ритма сердца ($p=0,001$), переносили до индексной госпитализации ОНМК ($p=0,021$), характеризовались бóльшим риском по шкале GRACE ($p=0,037$) по сравнению с выжившими пациентами.

Пациенты с неблагоприятным трехлетним прогнозом по сравнению с пациентами без КТ в течение 36 ± 3 мес. демонстрировали меньшее количество значимых отличий: они чаще имели АГ в анамнезе ($p=0,006$) и большее значение вчСРБ ($p=0,049$) на 4-5 сут. госпитализации.

На следующем этапе исследования был проведен анализ факторов, ассоциированных с развитием смертельного исхода в течение 12 мес. после индексного ОКС у больных с наличием СД 2 типа и без такового.

В подгруппе СД 2 типа умершие пациенты характеризовались достоверно более высокими уровнями вчТн I ($p=0,015$), креатинина ($p=0,004$), BNP при поступлении, а также на 2–3 и 4–5 сут. ($p=0,003$, $p=0,0001$, $p=0,008$ соответственно) и достоверно более низкими уровнями СКФ ($p=0,01$) и ФВ ЛЖ ($p=0,032$) по сравнению с аналогичными показателями выживших пациентов. Далее с помощью ROC-кривых были определены пороговые значения показателей, повышающих вероятность наступления смерти. Установлено, что для BNP пороговыми значениями в 1-е сут. ОКС явился уровень $> 33,69$ пмоль/л, на 2–3 сут. $> 96,85$ пмоль/л, на 4–5 сут. $> 50,2$ пмоль/л, для СКФ < 55 мл/мин, для ФВ ЛЖ $< 51\%$.

В подгруппе без СД 2 типа умершие пациенты характеризовались достоверно более высокими уровнями вчСРБ ($p=0,005$), креатинина ($p=0,027$), BNP при поступлении ($p=0,00001$), более высоким риском по шкалам GRACE ($p=0,0003$) и SYNTAX Score ($p=0,006$), и достоверно более низким уровнем СКФ ($p=0,0006$) по сравнению с аналогичными показателями выживших пациентов. Далее с помощью ROC-кривых установлено, что для BNP пороговыми значениями в первые сутки ОКС явился уровень $> 59,66$ пмоль/л, для креатинина – > 105 мкмоль/л, для СКФ – < 55 мл/мин, для

GRACE – > 139 баллов, для SYNTAX Score > 12 баллов, для вчСРБ – > 4,1 мг/л, для возраста – > 65 лет.

В ходе проведения однофакторного анализа были выявлены факторы, ассоциированные со смертельным исходом в течение года наблюдения, определенные у пациентов с ОКС в сочетании с СД 2 типа (таблица 5) и без СД 2 типа (таблица 6). При проведении многофакторного анализа предикторов смертельных исходов в изучаемой выборке пациентов выявлено не было, что не позволило разработать модель их прогнозирования.

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с развитием смертельного исхода в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с СД 2 типа, перенесших ОКС, по данным однофакторного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ
BNP 1-е сут. > 33,69 пмоль/л	4,17	1,41–9,30
BNP 2–3 сут. > 96,85 пмоль/л	3,87	1,11–6,73
BNP 4–5 сут. > 50,2 пмоль/л	7,52	2,87–21,80
СКФ < 55 мл/мин	6,84	3,11–17,24
ФВ ЛЖ < 51 %	2,99	1,13–4,51

Таблица 6

Факторы, ассоциированные с развитием смертельного исхода в течение 12 мес. наблюдения у пациентов без СД 2 типа, перенесших ОКС, по данным однофакторного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ
BNP 1-е сут. > 59,66 пмоль/л	4,11	1,63–8,32
вчСРБ > 4,1 мг/л	2,90	1,13–6,05
СКФ < 55 мл/мин	3,89	2,11–9,05
Креатинин > 105 мкмоль/л	4,87	3,16–9,51
GRACE > 139 баллов	3,99	2,88–7,65
SYNTAX Score > 12 баллов	1,97	1,11–3,11
Возраст > 65 лет	2,78	1,78–5,29

Кроме того, умершие пациенты без СД 2 типа достоверно чаще имели положительный сБСЖК при поступлении, на 2-3 сут., на 4-5 сут. и на 6-7 сут. ($p=0,034$, $p=0,033$, $p=0,01$, $p=0,033$ соответственно) по сравнению с аналогичным показателем в группе выживших пациентов.

На следующем этапе работы проведена разработка модели прогнозирования развития смертельных исходов в разных группах пациентов с ОКС в отдаленном периоде (36 ± 3) мес. С помощью ROC-кривых были получены пороговые значения для количественных показателей, ассоциированных со смертельным исходом в группе пациентов с НС (таблица 7).

Таблица 7

Пороговые значения показателей, связанных с повышенным риском развития смертельного исхода у пациентов с НС в течение 36 мес.

Показатель	Значение	AUC	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Возраст, лет	> 66,5	0,732	0,012	72,7	61,4
BNP, 4-5 сут., пмоль/л	> 55,5	0,679	0,184	80,0	66,7
СКФ, мл/мин	< 65	0,35	0,105	54,5	59,8
Гемоглобин, г/л	< 123	0,229	0,004	72,7	60,4
вчСРБ, мг/л	> 4,0	0,844	0,001	88,9	78,3

Далее был проведен многофакторный анализ (регрессия Кокса). Независимыми предикторами развития смертельного исхода в течение 36 мес. наблюдения у пациентов с НС, оказались: ПИКС в анамнезе и уровень вчСРБ > 4 мг/л (таблица 8).

Таблица 8

Независимые предикторы развития смертельного исхода в течение 36 мес. наблюдения у пациентов, перенесших НС

Фактор	ОР	95 % ДИ	Коэффициент	Se	p
ПИКС	1,936	1,611–4,761	1,970	0,604	0,049
вчСРБ > 4 мг/л	9,623	1,097–88,45	3,250	0,718	0,001

Se-стандартная ошибка регрессии

Уравнение регрессии можно представить следующим образом:

$y = A \times 1,97 + B \times 3,25$, где A – ПИКС (есть – 1; нет – 0), B – вчСРБ (>4 мг/л – 1; < 4 мг/л – 0);

С помощью ROC-кривой определен «порог отсечения» – значение p , выше которого повышается риск развития смертельных исходов в зависимости от наличия ПИКС и уровня вчСРБ. Процент правильной классификации модели развития смертельного исхода составил 82,17 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,897; ($p < 0,001$), чувствительность 77,8 %, специфичность – 91,5 % (рисунок 1).

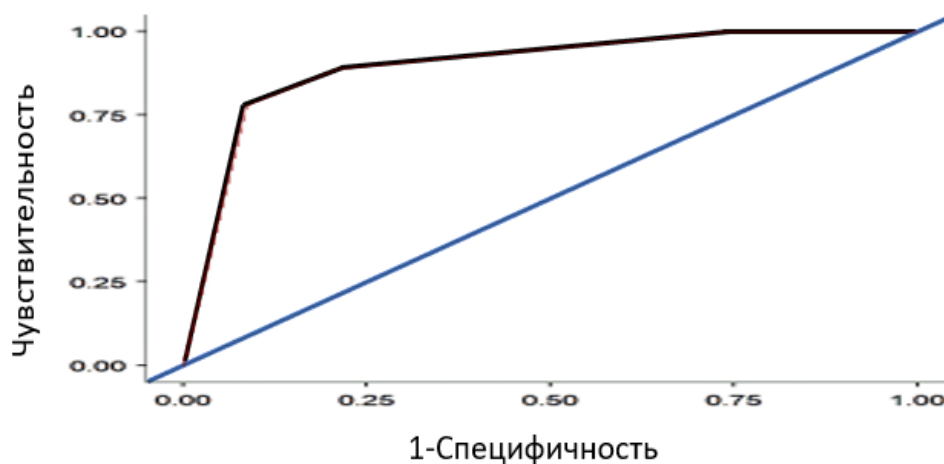


Рис.1 Модель прогноза развития смертельных исходов в течение 36 мес. наблюдения у пациентов после НС (AUC=0,897, $p < 0,001$)

Аналогичным способом модель прогнозирования была разработана и для пациентов с ОКС и исходно сниженной ФВ ЛЖ. В таблице 9 представлены пороговые значения количественных показателей, связанных со смертельным исходом.

Таблица 9

Пороговые значения показателей, связанных с повышенным риском развития смертельного исхода в течение 12 мес. у пациентов с ОКС и исходно сниженной ФВ ЛЖ

Показатель	Значение	AUC	p	Чувствительность %	Специфичность%
Возраст, лет	> 58	0,723	0,022	70	64,5
СКФ, мл/мин	< 74,5	0,626	0,049	55,6	64,5
вчСРБ при поступлении, мг/л	> 4,15	0,691	0,043	83,3	61,5
ФВ ЛЖ, %	< 43,5	0,699	0,040	70	51,3

Факторами, вошедшими в регрессию и влияющими на развитие смертельного исхода в течение 12 мес. наблюдения у пациентов, перенесших ОКС с исходно сни-

женной ФВ ЛЖ, оказались: уровень вчСРБ $> 4,15$ мг/л и ФВ ЛЖ $< 43,5$ % (таблица 10).

Таблица 10

Независимые предикторы развития смертельного исхода в течение 12 мес. наблюдения у пациентов, перенесших ОКС с исходно сниженной ФВ ЛЖ

Показатель	ОР	95 % ДИ	Коэффициент	Se	p
ВчСРБ $> 4,15$ мг/л	5,02	2,79–34,65	3,30	0,779	0,017
ФВ ЛЖ $< 43,5$ %	9,03	1,08–24,56	2,04	0,491	0,042

Se-стандартная ошибка регрессии

Уравнение регрессии можно представить следующим образом:

$y = A \times 3,3 + B \times 2,04$, где A – вчСРБ ($> 4,15$ мг/л – 1; $< 4,15$ мг/л – 0); B – ФВ ЛЖ ($< 43,5$ % – 1; $> 43,5$ % – 0);

На рисунке 2 представлена модель прогнозирования смертельных годовых исходов в группе пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ. Процент правильной классификации модели развития общего неблагоприятного исхода составил 84 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,892; ($p < 0,0001$), чувствительность 85,7 %, специфичность – 92,6 %

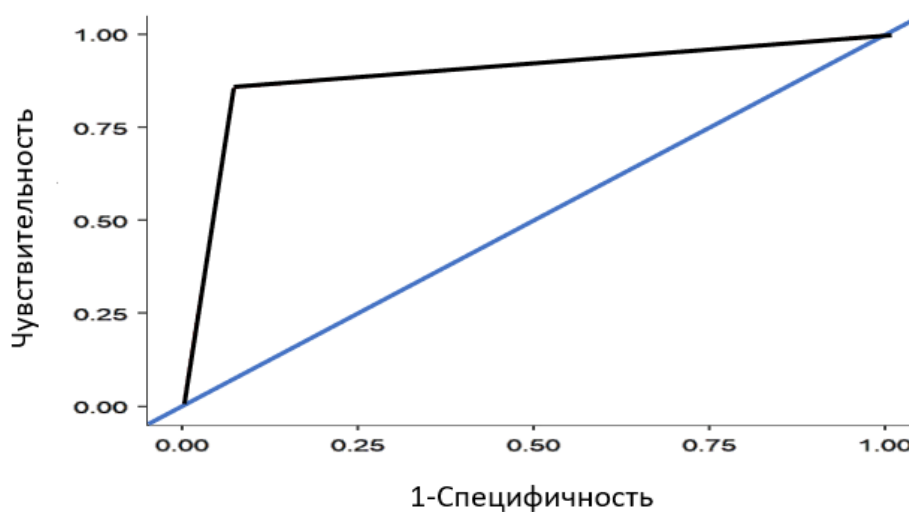


Рис.2 Модель прогноза развития смертельного исхода в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ (AUC=0,892, $p < 0,0001$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ частоты и структуры неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС как на госпитальном, так и на отдаленном этапе. Пациенты с ИМ caracteriza-

лись закономерно бóльшим количеством КТ на госпитальном этапе по сравнению с пациентами с НС, однако, на годовом и трехлетнем этапах наблюдения группы, сравниваемые по частоте КТ, были сопоставимы. Выявлены анамнестические факторы, а также лабораторные и инструментальные параметры, ассоциированные с развитием неблагоприятного исхода в течение 36 мес. после индексного события. В группе пациентов СД 2 типа получены пороговые значения лабораторных параметров, располагающих к развитию смертельного исхода в течение 12 мес. наблюдения.

Дана оценка динамики BNP, вчСРБ, прокальцитонина для пациентов с неблагоприятными исходами после ИМ и НС. С помощью регрессионного анализа Кокса выявлены предикторы неблагоприятных исходов в течение 12 мес. после индексного события в группе пациентов с ОКС и исходно сниженной ФВ ЛЖ и в течение 36 мес. в группе пациентов с НС. Полученные результаты позволяют выделить лиц с высоким риском отдаленных ССС и оптимизировать подходы к вторичной профилактике ССЗ.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с инфарктом миокарда по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией характеризуются большей частотой (12,9 % против 0,9 %, $p < 0,001$) развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на госпитальном этапе, сопоставимой частотой развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на годовом (40,6 % и 30,0 %, соответственно) и трехлетнем (57,4 % и 45,0 %, соответственно) этапах наблюдения.

2. У пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2-го типа на годовом этапе наблюдения чаще развивается острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,026$) по сравнению с пациентами без сахарного диабета. У пациентов с острым коронарным синдромом и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка – на госпитальном этапе чаще ($p < 0,001$) развивается смертельный исход, на трехлетнем этапе – преобладает количество пациентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями (60,5 % против 44,7 %, $p = 0,024$) по сравнению с пациентами с острым коронарным синдромом и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

3. Возникновение неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 12 мес. после перенесенного острого коронарного синдрома ассоциировано: у пациентов после инфаркта миокарда – с наличием артериальной гипертензии ($p = 0,030$), повышенного уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 4-5-е сут. госпитализации ($p = 0,046$) и сниженной фракции выброса левого желудочка ($p = 0,043$); у пациентов после нестабильной стенокардии – с более старшим возрастом ($p = 0,006$), по-

вышенным уровнем систолического артериального давления ($p = 0,012$), прокальцитонина ($p = 0,003$), высокочувствительного С-реактивного белка ($p = 0,032$), креатинина ($p = 0,034$), меньшим уровнем гемоглобина ($p = 0,005$) и скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,001$).

4. Возникновение неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 36 мес. после перенесенного острого коронарного синдрома ассоциировано: у пациентов после инфаркта миокарда – с наличием артериальной гипертензии ($p = 0,006$) и повышенного уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 4-5-и сут. ($p = 0,049$), у пациентов после нестабильной стенокардии – с возрастом ($p = 0,0001$), повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида при поступлении ($p = 0,018$), на 2-3-и сут. ($p = 0,001$) и 4-5-е сут. ($p = 0,0001$), высокочувствительного С-реактивного белка ($p = 0,045$), сниженным уровнем скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,0001$), гемоглобина ($p = 0,0001$), фракции выброса левого желудочка ($p = 0,044$).

5. Факторами, ассоциированными с развитием смертельного исхода от кардиоваскулярных причин в течение года наблюдения после острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа, являются: повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида исходно, на 2-3 сут. и 4-5 сут., сниженная скорость клубочковой фильтрации и сниженная величина фракции выброса левого желудочка. Факторами, ассоциированными с развитием смертельного исхода у больных без сахарного диабета 2 типа, являются: повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка, креатинина, сниженный уровень скорости клубочковой фильтрации, наличие высокого риска по шкалам GRACE и SYNTAX Score, положительный тест на сердечный белок, связывающий жирные кислоты при поступлении и в динамике до 7 сут., возраст > 65 лет.

6. Прогностическая модель смертельных годовых исходов у больных после острого коронарного синдрома с фракцией выброса левого желудочка ≤ 50 % включает: снижение фракции выброса левого желудочка $\leq 43,5$ % и уровень высокочувствительного С-реактивного белка $> 4,15$ мг/л при поступлении (чувствительность 85,7 %, специфичность – 92,6 %, $p < 0,0001$). Прогностическая модель смертельных исходов в течение 36 мес. наблюдения у больных после нестабильной стенокардии включает: наличие постинфарктного кардиосклероза и уровень высокочувствительного С-реактивного белка $> 4,0$ мг/л при поступлении (чувствительность 77,8 %, специфичность – 91,5 %, $p < 0,001$)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления групп высокого риска смертельного исхода от кардиоваскулярных причин в течение года наблюдения после индексного острого коронарного синдрома, целесообразно на госпитальном этапе определять:

у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – уровень мозгового натрийуретического пептида в динамике, скорость клубочковой фильтрации и величину фракции выброса левого желудочка;

у пациентов без сахарного диабета 2 типа – уровень мозгового натрийуретического пептида, креатинина, высокочувствительного С-реактивного белка, скорость клубочковой фильтрации, риски по шкалам GRACE, SYNTAX Score и качественный тест на сердечный белок, связывающий жирные кислоты.

2. С целью повышения точности прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 36 мес. наблюдения после острого коронарного синдрома на госпитальном этапе рекомендовано дополнительно к стандартным обследованиям определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus

1. Драпкина О.М., **Захарова В.А.** Роль прокальцитонина в госпитальном прогнозе у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т.17, №3. – С. 456-461. doi:10.20996/1819-6446-2021- 06-14
2. Бернс С.А., **Захарова В.А.**, Шмидт Е.А., Лынев В.С., Зверев К.В. Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 30–34. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-30-34

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК

3. Бернс С.А., **Захарова В.А.**, Шмидт Е.А., Голикова А.А., Лынев В.С., Зверев К.В. Предикторы отдаленного неблагоприятного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 22–27. doi : 10.18821/0869-2106-2019-25-1-22-27
4. Бернс С.А., **Захарова В.А.**, Лынев В.С., Зверев К.В., Пасечник И.Н., Бернс А.С. Частота и структура неблагоприятных годовых исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от наличия са-

харного диабета второго типа. Медицинский алфавит. Кардиология. – 2018. – Т. 2, № 16. – С. 30–34.

Материалы конгрессов, конференций:

5. Berns S., **Zacharova, V.** Clinical and laboratory parameters in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus. Book of abstracts of the 33rd World congress of internal medicine WCIM. –22-25 August 2016. Bali, Indonesia. P. 434–435.
6. Berns S., **Zacharova V.** Clinical and laboratory parameters in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus. Book of abstracts of 15th European Congress of Internal Medicine. 2-3 September 2016. Amsterdam, Netherlands. P. 109.
7. Бернс С.А., **Захарова В.А.** Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов, 23–25 ноября 2016. Москва. С. 19–20.
8. **Захарова В. А.** Клинические и лабораторные показатели больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. Сборник материалов XXXIX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – М.: МГМСУ 3-5 апреля 2017. Москва. С. 184–186.
9. **Захарова В. А.** Роль кардиоБСЖК в оценке годового прогноза у пациентов с ОКСбпST в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Сборник научных трудов XXXX Итоговой научной конференции общества молодых ученых. – М.: МГМСУ, 2-4 апреля 2018. – С. 190–191.
10. Бернс С. А., **Захарова В.А.** Роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом в отдаленном прогнозе. Актуальные вопросы современной науки: сборник статей по материалам XI международной научно-практической конференции. – Томск: Изд-во Дендра, 24 апреля 2018. – Ч. 2(2). – С. 194–198.
11. Бернс С. А., **Захарова В.А.,** Лынев В.С. КардиоБСЖК в оценке годового прогноза у пациентов с ОКСбпST в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа Новые технологии – в практику здравоохранения: материалы Российского национального конгресса кардиологов. 25-28 сентября 2018. Москва. С. 805.
12. Бернс С.А., **Захарова В.А.** Значимость положительного теста сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, для отдаленного прогноза пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Сборник материалов X Межвузовской конфе-

ренции молодых врачей-исследователей 21 февраля 2019 г. на базе МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – 2019. Москва. С. 45–46.

13. Бернс С.А., **Захарова В.А.** Предикторы отдаленного неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Сборник материалов Российского национального конгресса кардиологов. 24-26 сентября 2019. Екатеринбург. С.614.
14. Бернс С.А., **Захарова В.А.**, Шмидт Е.А. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным годовым прогнозом у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Сборник материалов Российского национального конгресса кардиологов. 29 сентября- 1 октября 2020. Казань. С.467.
15. Драпкина О.М., Бернс С.А., **Захарова В.А.** Динамика лабораторных маркеров некроза миокарда, сердечной недостаточности и неспецифического воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. Сборник материалов XXVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 5-8 апреля 2021г. Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1S):С.26.