

ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Ложкина Н. Г.¹, Максимов В. Н.², Куимов А. Д.¹, Рагино Ю. И.², Воевода М. И.²

¹Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Росздрава (ГОУ ВПО НГМУ Минздрава), Красный пр., 52, 630091, e-mail: terapia@mail.ru

²Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН (НИИ терапии СО РАМН), ул. Б. Богаткова, 175/1, 630089

Изложен анализ научного материала из периодических изданий и монографий по проблеме прогнозирования ближайших и отдаленных исходов острого коронарного синдрома. Авторами показана эволюция различных подходов моделирования исходов заболевания, а также преимущества и недостатки как отдельных факторов, так и наиболее распространенных и популярных прогностических систем, применяемых в кардиологии. Наиболее значимой причиной несоответствия данных прогноза и реальной клинической практики является тот факт, что эти шкалы разработаны на основе европейской и американской популяции и не учитывают специфические для России факторы, влияющие на прогноз больных ОКС. Подчеркнута необходимость создания нового инструмента рискметрии, учитывающего специфические для российской популяции факторы. Авторы считают, что создание прогностических систем на основе данных российских регистров острого коронарного синдрома продиктовано необходимостью оптимизации ведения больных, выбора технологии лечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), ближайший и отдаленный прогноз, исходы.

PREDICTION OF OUTCOME OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Lozhkina N. G.¹, Maksimov V. N.², Kuimov A. D.¹, Voevoda M. I.²

¹Novosibirsk State Medical University 630091, Novosibirsk, Krasny prospect str., 52

²Institute Internal Medicine, Siberian Branch of RAMS, 630089, Novosibirsk Bogatkova str., 175/1

An analysis of scientific material from periodicals and monographs on the prediction of early and late outcome in patients with acute coronary syndrome has been provided. Advantages and drawbacks of the most popular prognostic systems used in cardiology practice have been demonstrated. Many predictive systems are very difficult, demand the accounting of a large number of factors, sharply reduces number of users these rules. The need for a novel risk-scoring tool specific for Russia's population has been emphasized. The authors consider that creation of the predictive systems based on data of the Russian registers of acute coronary syndrome is dictated by need of optimization of maintaining patients, a choice of technology of treatment.

Keywords: acute coronary syndrome (ACS), short-term and long-term prognosis, outcomes.

Смертность от острого коронарного синдрома (ОКС) в мире и России продолжает оставаться одной из самых высоких, что обуславливают актуальность изучения данной проблемы. 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) [26].

Прогнозирование исходов какого-либо явления представляет собой определение вероятности и сроков возникновения какого-либо события. О важности прогноза говорит еще Гиппократ [2].

Длительное время прогнозирования носило субъективный характер. В дальнейшем при определении прогноза стали основываться на мнении экспертов различного уровня.

Постепенно внедрялись математические методы прогнозирования [1, 7, 19], многофакторный анализ течения болезни и в дальнейшем – построение многофакторной её модели [3].

Одной из первых прогностических систем, использующих математические методы, стала система S. Schnur [41], созданная в 1953 году. Система создана на основании данных обследования 1390 больных, содержит 22 признака, характеризующие течение инфаркта, данные анамнеза, сопутствующие заболевания, которые на основании опыта автора оценены в баллах. Прогноз становится критическим при сумме баллов более 80.

Другую прогностическую систему предложил A. Peel et al. [36] в 1962 году. Вычисленный на основании данных острого периода ИМ прогностический индекс системы позволит предвидеть благоприятное или неблагоприятное развитие заболевания в течение 28 суток с начала заболевания.

J. Willemsetal. [44] использовали для прогноза исхода ИМ дискриминантный анализ. В дискриминантную функцию вошло 11 клиничко-анамнестических параметра. База данных, собранная автором, насчитывала 1724 пациента. Точность прогноза для пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) составила 78 %, для пациентов без ИМ – 92 %.

А. Л. Сыркин и И. М. Гельфанд выделили типы течения острого периода ИМ и выяснили дальнейшее течение заболевания в зависимости от выделенного типа [5]. В зависимости от принадлежности пациента к определенному типу прогнозируется возникновение постинфарктной стенокардии, хронической сердечной недостаточности (СН) или внезапной смерти (ВС).

Более достоверные данные могут быть получены в рамках регистра ОКС, основанного на сплошном исследовании всех больных, госпитализированных с подозрением на ИМ или нестабильной стенокардии (НС). Например, по результатам регистра GRACE ИМ методом регрессионного анализа получена прогностическую модель, включающая 8 переменных: возраст, класс СН по классификации Killip, уровень систолического АД (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, динамика сегмента ST, остановка сердца [19, 27].

За исключением шкалы риска GRACE [38] другие прогностические модели были выполнены в рамках рандомизированных клинических исследований, либо с использованием баз данных медицинской документации по уже подтвержденным случаям ИМ [30].

Российский регистр ОКС начал функционировать с 1 октября 2008 г. По количеству включенных больных российский регистр ОКС уступает только польскому регистру и

регистру GRACE, а по числу центров, принимающих участие в его работе, этим же регистром, а также регистром EuropeanHeartSurvey ACS I и II (EHS ACS I и II). Средний возраст больных во всех регистрах существенно не различался: наименьший средний возраст оказался в мексиканском регистре (62 года), наибольший – в испанском (69 лет), а в российском – 64 года. Соотношение больных с ОКС с подъемом сегмента ST/ОКС без подъема сегмента ST (ОКСпST/ОКСбпST) на момент поступления в стационар в российском регистре ОКС составило 39,6 %/52,8 % (7,6 % – другие диагнозы) и было максимально близко по данному параметру к регистру EHS ACS I (42,3 %/51,2 %; 6,5 % – другие диагнозы). Наименьшая доля больных с ОКСпST имела место в австралийском (22 %) и польском (26 %) регистрах ОКС. Доля мужчин в выборках больных с ОКСпST/ОКСбпST в российском регистре ОКС максимально близка по своим значениям (64 %/58 %) к данным польского регистра (66 %/58 %) и несколько меньше, чем в международных регистрах GRACE (71 %/66 %), EHS ACS I (72 %/64 %) и EHS ACS II (74 %/67 %).

Шкала риска по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) учитывает семь основных факторов риска: возраст старше 65 лет; наличие как минимум 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ); ранее выявленный 50 % и более стеноз коронарной артерии; отклонение сегмента ST; два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 часа; прием аспирина в течение последних семи суток; повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови. Каждый из факторов оценен в один балл. После математической обработки составлена шкала риска смерти и ИМ в ближайшие две недели [21]. При увеличении количества баллов (факторов риска) риск увеличивается с 4,7 до 40,9 %. Шкала создана на базе клинических исследований, в которые включались пациенты, поступившие в первые 6 часов острого ИМ (ОИМ) с подъемом сегмента ST и пролеченные тромболитическими препаратами – тканевыми активаторами плазминогена (альтеплаза, ланотеплаза). Данная модель оказалась полезной в оценке 30-дневной и годичной смертности больных с ОКС, включая НС и ИМ без подъема сегмента ST.

Модель риска PURSUIT, основанная на результатах одноименного исследования (Platelet GlycoproteinIIb/IIIa In Unstable Angina Suppression Using Integrilin Therapy) и разработанная Voersma [7], является другим полезным инструментом, помогающим в принятии клинических решений при госпитализации больного. В данном трайле оценивался риск 30-дневной смертности, первичного или повторного ИМ с учетом возраста, ЧСС, САД, наличия или отсутствия подъема сегмента ST, сердечной недостаточности (СН) и кардиальных биомаркеров.

Еще одним аспектом прогнозирования исходов ОКС является стратификация постгоспитального риска таких больных. Как и в случае с краткосрочным прогнозом исследования в этом направлении также велись в рамках регистров ОКС и по результатам клинических исследований.

Шкала PREDICT была построена на основе ретроспективного анализа больных 24–75 лет с ИМ и НС (с 1970 по 1990 г.). Учитывались возраст, САД, ЧСС, ЭКГ-признаки, признаки сердечной недостаточности, мочевины, индекс коморбидности. По мнению ученых, большая точность шкалы PREDICT объясняется учетом сопутствующей патологии.

В рандомизированных исследованиях по изучению эффективности сибрафибана SYMPHONY, SYMPHONY2 включались стабилизированные в течение 7 дней пациенты с ИМ и НС. Прогнозирование исходов на ближайшие 3 месяца осуществлялось на основании 15 переменных.

Модель GRACE наряду с госпитальным риском осложнений ОКС позволяет также оценить вероятность отдаленного неблагоприятного прогноза.

При анализе информативности отдельных прогностических показателей было установлено, что наибольшее значение имеют маркеры некроза миокарда, многососудистый характер поражения коронарного русла, стойкая элевация сегмента ST на ЭКГ при поступлении больного в стационар, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек.

Практически во всех моделях оценочных шкал острого ОИМ, НС (TIMI, GUSTO, GRACE) в качестве прогностического фактора используются миокардиальная фракция креатинкиназы и тропонины I и T [16]. Последние считаются «золотым стандартом» в диагностике ОИМ. Повышение уровня тропонинов при ОИМ отмечается уже в течение 3–12 часов после начала заболевания и сохраняется намного дольше, чем КФК – 10–14 дней. Прямого соответствия между уровнем тропонинов и размером ИМ нет, однако имеется прямая взаимосвязь между уровнем тропонина I и смертностью при ОКС [9].

Одним из относительно новых биомаркеров ранней диагностики инфаркта миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты (основной энергетический субстрат кардиомиоцитов), который обладает рядом преимуществ. Во-первых, он высоко кардиоспецифичен вследствие максимальной концентрации его в кардиомиоцитах (0,5 мг/г). Во-вторых, сердечный белок, связывающий жирные кислоты (кардиоБСЖК), в отличие от других биомаркеров острого ИМ, имеет низкий молекулярный вес (15 кДа), свободно расположен в цитоплазме кардиомиоцитов и при их некрозе быстро попадает в кровоток. У пациентов с ИМ можно определить диагностически значимое повышение уровня

кардиоБСЖК уже через 2–3 ч после развития клинических симптомов заболевания. В работах, посвященных изучению кардиоБСЖК при ОКС, была показана его высокая диагностическая значимость в первые часы после появления признаков заболевания [6, 14, 25]. Однако до сегодняшнего момента не было работ, оценивших вклад этого биомаркера в отдаленный прогноз острого коронарного синдрома.

Пациенты с элевацией сегмента ST при поступлении имеют больший риск смерти и других осложнений в раннем периоде острого коронарного синдрома [17, 20]. У пациентов с ангинозными болями без подъема сегмента ST (НС или ИМ с сегментом ST) более низкий риск ранней смерти и ишемических коронарных событий в острой фазе, и он остается таким в течение шести месяцев после нее. В течение года, напротив, при НС и ИМ без подъема ST смертность может быть выше, чем при ИМ с подъемом сегмента ST [10, 34]. Данный феномен объясняется тем, что в подгруппу без подъема сегмента ST чаще попадают пациенты более старшего возраста, женщины, с повторными ОИМ, СД, «микрососудистой стенокардией» [11, 23, 41].

Сниженная функция левого желудочка, оцениваемая, как правило, по фракции выброса, является сильным ФР неблагоприятного отдаленного прогноза [8]. В некоторых крупных исследованиях учитывались клинические проявления ХСН. Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) и его N-терминального фрагмента (NT-проМНП) как маркера напряжения стенки ЛЖ [24] также связан с риском смерти у больных ОКС, особенно в отдаленном периоде.

Множественные коронарные и экстракардиальные сосудистые поражения (периферических и сонных артерий, аорты) коррелируют с «большими сердечно-сосудистыми» событиями в госпитальном и отдаленном постгоспитальном периоде ОКС.

Наличие перенесенного ИМ в анамнезе связано не только с высоким риском повторных очагово-некротических поражений, но и с наличием у таких больных многососудистых поражений коронарного русла.

У лиц пожилого возраста, как правило, сочетаются мультифокальный характер атеросклеротического поражения сосудов, повторный ИМ, сниженная фракция выброса левого желудочка и другие факторы риска [39].

Пациенты молодого возраста с ожирением имеют более низкий краткосрочный риск смерти при ОКС. На ангиографии у них, как правило, отсутствуют критические стенозы коронарных сосудов, но заболевание в последующем имеет более агрессивное течение в сравнении с больными с нормальной массой тела. В результате тучные пациенты имеют более высокий долгосрочный риск смерти [31].

Сахарный диабет и метаболический синдром ассоциируются с мультифокальными проявлениями атеросклероза, а также с высоким уровнем воспалительного ответа [22].

Ухудшение функции почек было признано дополнительным фактором высокого риска, особенно у пациентов с ОКС. При этом чем выраженнее почечная дисфункция в анамнезе, тем выше риск кровотечений. Также эти больные имеют более высокую частоту возникновения сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений ритма и меньший эффект от проведенной терапии [29].

Прогностическая роль маркеров воспаления в отношении исходов ОКС является несомненным фактом [15, 18, 31, 33, 36]. Среди механизмов, объясняющих рост воспалительных маркеров при ОКС, можно выделить, по крайней мере, три. Во-первых, после прямого воздействия инфекции на эндотелий сосудов, в частности, *Chlamydia pneumoniae*, возбудителей пародонтоза, цитомегаловирусов, *Helicobacter pylori*, энтеровирусов и аденовирусов [35]. Во-вторых, собственная активность атеросклероза: окисленные ЛПНП активно захватываются МФ, что приводит к формированию пенистых клеток – морфологическому маркеру атеросклеротического очага [22]. Второй механизм более выражен у пациентов с СД и метаболическим синдромом (МС). Третьим механизмом, провоцирующим рост уровня маркеров воспаления в крови при остром коронарном синдроме, является некроз и ишемия миокарда. Действительно, было получено подтверждение этой гипотезы в исследовании [26], где также было выявлено, что успешная реперфузия может снизить воспаление миокарда после инфаркта за счет уменьшения размера некротизированного участка. Однако данное объяснение не соответствует наблюдавшемуся факту того, что ответ со стороны СРБ после ОИМ позволяет прогнозировать клинический исход, включая 6-месячную смертность, независимо от размера инфаркта [28].

Чувствительность повышения уровней острофазовых белков в плазме различна [22]. Максимально чувствительным признаком воспалительной реакции считают повышение в плазме уровней СРБ и сывороточного амилоида А. Предсказательная ценность СРБ [27] была изучена в нескольких рандомизированных исследованиях. Мета-анализ нескольких исследований PhysiciansHealthStudy, FRISCI, MIRACL, CAPTURE, Фремингемского проспективных исследований показал, что у лиц с изначально высоким уровнем СРБ в плазме (0,24 мг/100 мл) суммарный риск осложнений ИБС был повышен в среднем в 1,7 раза по сравнению с лицами, чей уровень СРБ плазмы не превышал такового в общей популяции (< 0,10 мг/100 мл). Этот риск не зависел от уровня тропонинов и других маркеров некроза миокарда [32, 41].

Несмотря на наличие довольно большого количества способов оценки риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома, зачастую наблюдается их

несоответствие с реальной клинической практикой [1, 4]. Многие прогностические системы весьма сложны, требуют учета большого количества факторов, резко снижают число пользователей этими правилами. Также зачастую невозможно учитывать вновь получаемые данные, возникающие по мере развития заболевания. Данный факт, по нашему мнению, может быть связан с тем, что эти шкалы разработаны на основе европейской и американской популяции и не учитывают специфические для нашей популяции факторы, влияющие на прогноз больных ОКС.

Важность моделирования исходов ОКС продиктована необходимостью оптимизации ведения больных, выбора технологии лечения.

Список литературы

1. Блужас И. Н. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда балльными системами и методом последовательной процедуры // Эпидемиология, диагностика, клиника, лечение и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний. – Каунас, 1984. – С. 64–65.
2. Гиппократ. Сочинения / Пер. В. И. Руднева. – Медгиз, 1936.
3. Лапко А. В., Новиков О. М., Поликарпов Л. С. Статистические методы моделирования и принятие решений в развивающихся медико-биологических системах. – Новосибирск: Наука, 1991. – 221 с.
4. Сайгитов Р. Т., Глезер М. Г., Семенцов Д. П., Малыгина Н. А. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 1. – С. 63–70.
5. Сыркин А. Л., Гельфанд И. М., Розенфельд Б. И. [и др.]. Типы клинического течения острого периода инфаркта миокарда и их прогностическое значение // Кардиология. – 1986. – № 9. – С. 9–12.
6. Трифонов И. Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 334 с.
7. Шальнова А. С., Деев Д. А., Оганов Г. Р. [и др.]. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 45–50.
8. Babarskiene M. R., Vencloviene J, Luksiene D. [et al.]. Prognostication of late left ventricular systolic dysfunction in patients with acute coronary syndrome during the acute period // Medicina (Kaunas). – 2007; 43(5):366–75.

9. Bodí V., Sanchis J., Llàcer A. [et al.]. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine / *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Feb 15; 98(2):277–83.
10. Bodí V., Sanchis J., Llàcer A. [et al.]. Prognostic markers of non-ST elevation acute coronary syndromes / *Rev. Esp. Cardiol.* – 2003. – Sep; 56(9):857–64.
11. Bodí V., Sanchis J., Llàcer A. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes // *Am. Heart. J.* – 2005. – Feb; 149(2):268–74.
12. Bogaty P., Boyer L., Simard S. [et al.]. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Jun. 17;51(24):2339–46.
13. Bosch X., Thérout P. Left ventricular ejection fraction to predict early mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Am. Heart. J.* – 2005. – Aug; 150(2):215–20.
14. Bruins Slot M. H., Reitsma J. B., Rutten F. H. [et al.]. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Heart.* – 2010. 96(24): 1957–1963.
15. Brunetti N. D., Munno I., Pellegrino P. L. [et al.]. Inflammatory cytokines imbalance in the very early phase of acute coronary syndrome: correlations with angiographic findings and in-hospital events // *Inflammation.* – 2011. – Feb; 34(1):58–66.
16. Califf R. M. The GUSTO trial and the open artery theory *European Heart Journal* (1997) 18 (Supplement F), F2–F10.
17. Carmo P., Ferreiro J., Aguiar C. [et al.]. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? // *Ann. Noninvasive. Electrocardiol.* – 2011. – Jul; 16(3):239–49.
18. Comparative analysis of cardiovascular disease risk factors influencing nonfatal acute coronary syndrome and ischemic stroke / *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Apr 26. S0002–9149(13)00900–4.
19. Correia L. C., Andrade B. B., Borges V. M. [et al.]. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Apr. 2; 411(7–8):540–5.
20. Damman P., Holmvang L., Tijssen J. G. [et al.]. Usefulness of the admission electrocardiogram to predict long-term outcomes after non-ST-elevation acute coronary syndrome (from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials) // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Jan. 1;109(1): 6–12.
21. Damman P., Woudstra P., Kuijt W. J., Kikkert W. J., van de Hoef T. P., Grundeken M. J., Harskamp R. E., Henriques J. P., Piek J. J., Tijssen J. G., de Winter R. J. Short- and long-term

prognostic value of the TIMRisk score after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Interv. Cardiol.* – 2013. – Feb;26(1):8–13.

22. Espinola-Klein C., Rupprecht H. J., Bickel C. [et al.]. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2008. – Jun; 15(3):278–84.

23. Fernández Portales J., García Roble J. A., Jiménez Candil J. [et al.]. Risk stratification using combined ECG, clinical, and biochemical assessment in patients with chest pain without ST-segment elevation. How long should we wait? // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2003. – Apr; 56(4):338–45.

24. Fuente R. L., Naesgaard P. A., Nilsen S. T. [et al.]. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2011. – 11: 57.

25. Glatz J. F. C., Van der Voort D., Hermens W. T. Fatty Acid-binding protein as the Earliest Available Plasma Marker of Acute Myocardial Injury // *J. Clinical. Ligand. Assay.* – 2002. – 25: 167–177.

26. Goodacre S., Thokala P., Carroll C. [et al.]. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome / *Health. Technol. Assess.* – 2013. – Jan;17(1):1–188.

27. He L. P., Tang X. Y., Ling W. H. [et al.]. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies // *Heart.* – 2010. – Mar; 96(5):339–46.

28. Kastorini C. M., Georgousopoulou E., Vemmos K. N., Nikolaou V., Kantas D., Milionis H. J., Goudevenos J. A., Panagiotakos D. B. The Epidemiology of Acute Coronary Syndrome in Oman: Results from the Oman-RACE study / *Sultan.Qaboos. Univ. Med. J.* – 2013. – Feb;13(1):43–50.

29. Kilgore K. S. The complement system in myocardial ischemia/reperfusion injury / K. S. Kilgore, G. S. Friedrichs, J. W. Homeister, B. R. Lucchesi. – *Cardiovasc. Res.* – 1994; 28:437–444.

30. Killip T., Kimball J. T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a 2 year experience with 250 patients // *Am. J. Cardiol.* – 1967. – N 20. – P. 457–464.

31. Koenig W., Sund M., Fröhlich M. [et al.]. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men / Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. – *Circulation.* – 1999. – 99: 237–242.

32. Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E., Wallentin L. 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 // *Lancet.* – 2006. – 368:998–1004.

33. López-Cuenca A., Manzano-Fernandtz S., Lip G. Y. [et al.]. Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein for the Prediction of Outcomes in non ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / *Rev Esp. Cardiol.* – 2012. – Dec. 7.
34. Mal'tseva O. V., Safiullina Z. M., Shalaev S. V. Prognostic power of various models in determination of level of coronary risk in patients with non ST-elevation acute coronary syndrome / *Kardiologija.* – 2012. – 52(4):4–9.
35. Melnick S. L. Past infection by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) // S. L. Melnick, E. Shahar, S. R. Folsom [et al.] // Study Investigators. *Am. J. Med.* – 1993. – N 95. – P. 499–504.
36. Peel A. A., Semple T., Wang I., Lancaster W. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction // *M. Br. Heart. J.* – 1962. – November; 24(6): 745–760.
37. Pussinen P. J., Sarna S., Puolakkainen M. [et al.]. The balance of serum matrix metalloproteinase-8 and its tissue inhibitor in acute coronary syndrome and its recurrence // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Jan. 16.
38. Raposeiras-Roubín S., Abu-Assi E., Cabanas-Grandio P. [et al.]. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2012. – Nov; 5(11):1117–25.
39. Rich M. W., Bosner M. S., Chung M. K. [et al.]. Is age an independent predictor of early and late mortality in patients with acute myocardial infarction? // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 92, N 1. – P. 7–13.
40. Schnur S. Mortality rates in acute myocardial infarction. The normal yearly variation, and the effect of hospital admission policy // *Ann Intern. Med.* – 1953. – Nov; 39(5):1014–7.
41. Scirica B. M., Sabatine M. S., Jarolim P. [et al.]. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Mar; 32(6):697–705.
42. Shimada K. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease / K. Shimada [et al.] // *Diabetes care.* – 2004. – Vol. 27, N 3. – P. 843–844.
43. Waters D., Schwartz G., Olsson A. Myocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? // *Curr Control. Trials. Cardiovasc. Med.* – 2001. – 2(3): 111–114.

44. Willems J. L., Pardaens J., De Geest H. Early risk stratification using clinical findings in patients with acutemyocardial infarction // Eur Heart J. – 1984. – Feb;5(2):130–9.

Рецензенты:

Зенин С.А., д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, руководитель Областного Центра по хирургической и интервенционной аритмологии сердца, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, г. Новосибирск.

Яхонтов Д.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГОУ ВПО НГМУ 630091, г. Новосибирск.