

## **ВЫДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ**

**Ложкина Н.Г., Глебченко Е.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Куимов А.Д.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: terapia@mail.ru*

В статье проанализирован научный материал из периодических изданий и монографий по проблеме выделения факторов риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе лечения. Авторами показаны различные подходы оценки риска госпитальных исходов заболевания, а также преимущества и недостатки как отдельных факторов, так и наиболее распространенных и популярных прогностических систем, применяемых в кардиологии. Обоснована перспективность поиска новых прогностических маркеров: воспалительных, метаболических, функциональных и других, способствующих персонализированному подходу оценки риска неблагоприятных исходов. Моделирование исходов ОКС будет способствовать оптимальному ведению больных, выбору тактики и объема медикаментозной терапии, выявлению и устранению модифицируемых факторов риска, определению частоты инструментальных и лабораторных методов исследования.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), госпитальный прогноз, исходы.

## **RISK FACTORS OF THE LETHAL OUTCOME IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME ON STATIONARY STAGE**

**Lozhkina N.G., Glebchenko E.A., Khasanova M.H., Kozik V.A., Kuimov A.D.**

*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: terapia@mail.ru*

An analysis of scientific materials from periodicals and monographs on the evaluation of risk factors for death in patients with acute coronary syndrome on stationary stage has been provided. The authors showed different approaches to assessment of short-term outcomes and advantages or drawbacks of both separate factors and the most popular predictive systems which are used in cardiology practice. It is promising to find out new predictive markers like inflammatory, metabolic, functional and others which are promoting to personalized approach in the evaluation of the risks for an adverse outcome. Acute coronary syndrome outcomes' modeling would help to achieve the optimal patient management and treatment technology choosing. Also it would assist in the identification and elimination of modifiable risk factors, determination of the frequency of patient surveys.

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

Острым коронарным синдромом обозначают опасное *acute coronary syndrome* (ACS), short-term prognosis, outcomes для жизни состояние, могут развиваться у больных с ИБС в любой момент времени. Эти синдромы включают ряд патологических состояний, от нестабильной стенокардии до обширного инфаркта миокарда, т.е. до необратимого некроза сердечной мышцы [12].

Стратификация риска считается одним из индикаторов качества оказания помощи больным ОКС. Для ее проведения у больных применяются различные стратификационные шкалы.

Наиболее часто, в клинической практике, используются шкалы риска TIMI, GRACE, PURSUIT, CADILLAC, РЕКОРД.

Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) была предложена Antman и соавторами в 2000 году и основана на данных двух известных крупномасштабных

исследований TIMI-11B и ESSENCE. На основании метаанализа данных исследований был разработан комплексный подход по определению риска смерти, инфаркта миокарда, рецидива стенокардии или необходимости неотложной реваскуляризации у больных с ОКС без подъема ST [10,11,14,26].

TIMI риск включает 6 независимых предикторов: возраст, факторы риска ИБС, стенозы коронарных артерий, приём аспирина, количество ангинозных приступов, смещение сегмента ST на ЭКГ, повышения уровня кардиоспецифичных маркеров (таблица 1).

Таблица 1

Предиктор	Баллы
Возраст 65 лет	1
Три фактора риска ИБС (холестерин, ИБС в семье, АГ, диабет, курение)	1
Известная ранее ИБС (стенозы >50 % при КАГ)	1
Аспирин в ближайшие 7 дней	1
Два эпизода боли (24 часа)	1
Смещение ST	1
Наличие сердечных маркеров (КФК-МФ или тропонин)	1

*Базовый уровень риска при отсутствии указанных факторов – 4,7 %. Максимальный результат 7 баллов соответствует риску 40,9 %. К группе высокого риска относят пациентов со значением 5 и более баллов.*

Данная шкала оценивает вероятность развития инфаркта или ишемии со срочной реваскуляризацией за 14 суток.

Шкала TIMI для оценки риска у пациентов с подъемом ST имеет несколько иной вид (таблица 2) [16, 19, 24].

Таблица 2

Предиктор	Баллы
Возраст старше 75 лет	3
Возраст 65–74	2
Сахарный диабет, ГБ или стенокардия	1
САД меньше или равно 100 мм рт. ст.	3
ЧСС больше или равна 100 ударов в минуту	2
ОСН KillipII-IV	2
Масса тела меньше или равна 67 кг	1
Передняя локализация ИМ или БЛНПГ	1

Начало реперфузионной терапии более или равно 4 часа	1
------------------------------------------------------	---

Оценка риска, основанная на исследовании EARLYII, позволяет оценить риск смерти в течение 30 суток, однако необходимо помнить, что в данное исследование включались пациенты с проведенной тромболитической терапией тканевыми активаторами плазминогена [27].

Шкала GRACE является наиболее распространенной шкалой для оценки риска. Шкала основана на исследовании Global Registry of Acute Coronary Events. Исследование проводилось в 14 странах Европы, Северной и Южной Америке, Австралии, Новой Зеландии. С помощью данной шкалы оценивается риск внутрибольничной летальности, смертности и развития инфаркта миокарда в течение полугода. Включает 8 параметров (таблица 3) [7,15,22].

Таблица 3

Клинические признаки		
Возраст, лет	до 30	0
	30-39	8
	40-49	25
	50-59	41
	60-69	58
	70-79	75
	80-89	91
	более 90	100
ЧСС	менее 50	0
	50-59	3
	60-89	9
	90-109	15
	110-149	24
	150-199	38
	более 200	46
САД	менее 80	58
	80-99	53
	100-119	43
	120-139	34

	140-149	24
	150-199	10
	более 200	0
Креатинин	0-35,3	0
	35,4-70	4
	71-105	7
	106-140	10
	141-176	13
	177-353	21
	более 354	28
Класс ОЧН	I	0
	II	20
	III	39
	IV	59
Остановка сердца	Нет	0
	Да	39
Девияция ST	Нет	0
	Да	28
Тропонин	Нет	0
	Да	14

*Низкий риск – менее 109 баллов (смертность менее 1 %). Средний риск – 109–140 (смертность 1–3 %). Высокий риск – более 140 баллов (смертность более 3 %).*

Шкала PURSUIT основана на исследовании Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy, 2000. Оценивает риск смерти/инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST (таблица 4) [18].

Таблица 4

Возраст	50-59 лет	8
	60-69 лет	9
	70-79 лет	11
	> 80 лет	12
Мужчина		1
Стенокардия III-IV ФК за предшествующие 6 недель		2
Сердечная недостаточность (хрипы более 1/3 легочных полей)		2
ST-депрессия на ЭКГ		1

*Низкий риск – менее или равно 12 баллов (смертность <10% за 30 суток). Средний риск – 13-14 баллов (смертность 10-19% за 30 суток). Высокий риск – более 14 баллов (смертность более 19% за 30 суток).*

Шкала CADILLAC, основанная на исследовании Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications шкала CADILLAC разработана для краткосрочного и долговременного прогнозирования смертельного исхода у больных ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ. Помимо клинических, данная шкала учитывает лабораторные ПФ (уровень гемоглобина крови и скорость клубочковой фильтрации) и ангиографические особенности коронарного русла (кровооток в ССА после процедуры и трехсосудистое поражение коронарных артерий) (таблица 5) [9].

Таблица 5

	Баллы
Фракция выброса менее 40 %	4
СКФ менее 60 мл/мин	3
ОСН Killip II-III	3
Послепроцедурный кровооток по TIMI 0-2	2
Возраст старше 65 лет	2
Анемия	2
Трехсосудистое поражение коронарных артерий	2

*Низкий риск – 0–2 балла. Промежуточный риск – 2–5 баллов. Высокий риск – 6 и более баллов.*

Регистр РЕКОРД включал 796 больных с ОКС как с подъемом сегмента ST, так и без подъема. По результатам исследования определены факторы, связанные со смертельным исходом, которые были объединены в одноименную шкалу (таблица 6) [4].

Таблица 6

Предиктор	Баллы
ОСН Killip II-III	1
Подъем ST 1 и более мм.	1
САД меньше или равно 100 мм рт. ст.	1
Гемоглобин менее 110 г/л	1
Возраст 65 лет и старше	1
СД в анамнезе	1

Данная шкала учитывает риск летального исхода за время нахождения в стационаре. Высокому риску соответствует 2 балла и более (16,9 %).

Перечисленные шкалы являются удобными в использовании, не требуют применения дорогостоящих лабораторных тестов, сложных математических расчетов. Однако, несмотря на наличие довольно большого количества шкал оценки риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома, зачастую наблюдается их несоответствие с реальной клинической практикой [1,2,3]. Одной из причин, по нашему мнению, является та, что данные шкалы учитывают не все факторы, которые для ряда пациентов могут иметь решающее значение.

В настоящее время идет поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, имеющих высокую предсказательную ценность в отношении риска госпитальной летальности. Эти маркеры могут быть дополнением к имеющимся шкалам, а также служить независимыми предикторами риска. К числу таких маркеров относятся: натрийуретические пептиды, уровень альдостерона, гипергликемия, уровень 3-ацилглицерола, цистатин С, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, С-реактивный протеин, фибриноген, сердечные тропонины. Также изучается роль различных генетических факторов, таких как полиморфизм гена липопротеинлипазы HindIII, галектина-3 (Gal-3) и других [5, 6, 13, 21,23].

К числу наиболее изученных предикторов высокого риска является белки острой фазы воспаления С-реактивный протеин (СРБ) и фибриноген. Увеличение содержания острофазных белков в крови служит индикатором острофазового ответа, причём его амплитуда и характер в определённой степени зависит от активности заболевания, размеров зоны инфаркта и т. д. Повышение концентрации СРБ в крови более 5 мг/л может инициировать экспрессию Е-селектина и молекул межклеточной адгезии в эндотелиоцитах [17], что активизирует процессы атерогенеза и вызывает прогрессирование атеросклероза. Следовательно, СРБ является не только значимым фактором воспаления, но и маркером нестабильности атеросклеротической бляшки, склонной к росту или к разрыву [23]. Тем не менее, нельзя не отметить достаточно низкую специфичность СРБ: его базальный уровень повышается при наличии различных метаболических нарушений, СД, АГ, хронических воспалительных заболеваний, с возрастом и у курильщиков. По результатам исследования FRISC (Fragmin during Instability in Coronary artery disease) доказана связь между содержанием фибриногена и кардиальной смертностью. У 314 больных, чей фибриноген не достигал 3,4 г/л, смертность составила 5,4 %, а в группе 300 больных с концентрацией фибриногена 3,4–3,9 г/л кардиальная смертность возросла до 12 % ( $p=0,004$ ) [24].

Концентрации острофазных белков имеет тесные патогенетические связи с повышением концентрации провоспалительных цитокинов. Дисбаланс ректантов воспаления при инфаркте миокарда обуславливает неадекватные процессы формирования некроза, деструкции и репарации и может влиять на течение и прогноз заболевания. На основании

уровней и динамики С-реактивного белка и цитокинов можно прогнозировать течение заболевания, а также его ближайший и отдаленный прогнозы. При осложненном течении инфаркта миокарда обнаружено значительное повышение концентрации С-реактивного белка, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-6 в первые сутки заболевания. Чрезмерно низкие значения ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-6 связаны с неблагоприятным отдаленным исходом, вплоть до летального [25, 26].

Плацентарный фактор роста (PlGF – placenta growth factor) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 46–50 кDa, он вырабатывается эндотелиоцитами сосудов и участвует в регуляции процессов неоангиогенеза. Неоангиогенез при ИБС является защитной реакцией, направленной на улучшение перфузии ишемизированного миокарда за счет увеличения количества и размера артериальных коллатералей. Биологическими стимулами неоангиогенеза служат гипоксия, гемодинамическое напряжение на сосудистую стенку и локальный воспалительный процесс, являющийся важным компонентом формирования атеросклеротических бляшек. В то же время отдельные ангиогенные факторы, такие как PlGF и сосудистый эндотелиальный фактор роста – 1 (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF-1) могут вносить существенный вклад в прогрессирование атеросклероза. Так, в исследовании CAPTURE было показано независимое предикторное значение PlGF в отношении развития острых сердечно-сосудистых событий. Вероятным механизмом является стимулируемая PlGF миграция клеток моноцитарно-макрофагальной системы в атеросклеротическую бляшку [8, 17].

Резюмируя обзор литературы по рискметрии ближайших исходов острых коронарных событий, можно отметить, что существует ряд формул и шкал госпитального прогноза. Многие шкалы, однако, плохо воспроизводимы в реальной клинической практике, что связано, вероятнее всего, с тем, что они разрабатывались на основе данных по пациентам европейской и американской популяции и не учитывают специфические для российской популяции факторы. Перспективен также поиск новых прогностических маркеров: воспалительных, метаболических, функциональных и других, способствующих персонализированному подходу оценки риска неблагоприятных исходов. Моделирование исходов ОКС будет способствовать оптимальному ведению больных и выбору технологии их лечения.

### **Список литературы**

1. Каретникова В.Н., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с

нарушениями углеводного обмена // Кардиология. – 2012. – № 2. – С. 20-26.

2. Ложкина Н. Г., Максимов В. Н., Куимов А. Д., Рагино Ю. И., Воевода М.И. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9. – С.25-31.

3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9-20.

4. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом – реальная практика российских стационаров (по результатам регистра РЕКОРД) // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 27-31.

5. Ang, D.S., Kao M.P., Noman A. [et al.] The prognostic significance of early and late anaemia in acute coronary syndrome. QJM. 2012. Vol. 105(5). P. 445-54.

6. Chernomordik F., Sabbag A., Tzur B. [et al.]. Cardiac rehabilitation following an acute coronary syndrome: Trends in referral, predictors and mortality outcome in a multicenter national registry between years 2006-2013: Report from the Working Group on Cardiac Rehabilitation, the Israeli Heart Society. Eur. J. Prev. Cardiol. 2016. Nov. 23.

7. Chotechuang Y., Phrommintikul A., Muenpa R. [et al.]. The prognostic utility of GRACE risk score in predictive cardiovascular event rate in STEMI patients with successful fibrinolysis and delay intervention in non PCI-capable hospital: a retrospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2016. Nov. 8; 16(1):212.

8. 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.

9. Guagliumi G., Stone G.W., Cox D.A. [et al.]. Outcome in Elderly Patients Undergoing Primary Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction Results From the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. Circulation September 21, 2004; 1598-04.

10. Hae C.J., Youngkeun A., Myung H. J.L. [et al.]. Term Clinical Outcomes according to Initial Management and Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score in Patients with Acute Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Yonsei Med J. 2010 Jan. 1; 51(1): 58–68.

11. Hemradj V.V., Ottervanger J.P., van 't Hof A. W. [et al.]. Cardiogenic Shock Predicts Long-term Mortality in Hospital Survivors of STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. Clin Cardiol. 2016 Oct. 24.

12. Kastorini C.M., Georgousopoulou E., Vemmos K.N. [et al.]. 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.

13. Knowlman T., Greenslade J.H., Parsonage W. [et al.]. The association of electrocardiographic abnormalities and major adverse cardiac events in emergency patients with chest pain. *Acad Emerg Med*. 2016 Oct. 31.

14. Kolovou G.D., Katsiki N., Mavrogeni S. Risk Scores After Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2016 Aug. 1.

15. Li S., Liu H., Liu J., Wang H. Improved predictive value of GRACE risk score combined with platelet reactivity for 1-year cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome who underwent coronary stent implantation. *Platelets*. 2016 Nov.; 27(7):650-657.

16. Li X., Sousa-Casasnovas I., Devesa C. [et al.]. Predictors of in-hospital mortality among cardiogenic shock patients. Prognostic and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016 Dec. 1;224:114-118.

17. 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.

18. Matthew W., Scott D. Berkowitz, Rodney S. [et al.]. Clinical Significance of Thrombocytopenia During a Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Experience. McClure et al June 8, 1999; 2892-00.

19. Ozkan B., Uysal O.K., Duran M. [et al.]. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2013; Jul;64(5):371-4.

20. Pan H.C., Sheu W.H., Lee W.J. [et al.]. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study). *Clin Chim Acta*. 2015 May 20; 445:93-100.

21. Potter J.M., Simpson A.J., Kerrigan J. [et al.]. Cross-sectional study of high-sensitivity cardiac troponins T and I in a hospital and community outpatient setting. *Clin Biochem*. 2016 Oct. 22.

22. 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.

23. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R. [et al.]. Epidemiology of coronary heart

disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016. Jul;4(13):256.

24. Scruth E.A., Cheng E., Worrall-Carter L. Risk score comparison of outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2013 Aug.; 12(4):330-6.

25. Sinning C., Zengin E., Waldeyer C. [et al.]. SYNTAX score-0 patients: risk stratification in nonobstructive coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2016 Nov;105(11):901-911; Epub 2016 Jun 30; *J Assoc Physicians India.* 2016 Oct.; 64(10):30-36.

26. Vora A.N., Wang T.Y., Hellkamp A.S. [et al.] Differences in Short- and Long-Term Outcomes Among Older Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Myocardial Infarction With Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016 Sep.; 9(5):513–22.

27. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. [et al.]. Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J. Advance Access published August 29, 2014;* 2-72.