

ЛД Лечебное дело

5(45) / октябрь 2015

Научно-практический терапевтический журнал
www.lech-delo.by



магнерот® — БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО МАГНИЙ!

Лекарственное средство. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Имеются противопоказания. Возможно развитие побочных эффектов. Применение при беременности возможно, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Представительство компании «Вёрваг Фарма ГмХ и Ко. КГ» (Германия) в Республике Беларусь: 220004, г. Минск, ул. Раковская, д. 12, офис 201, тел./факс: (017) 203-59-42, (017) 203-07-51

РУ МЗ РБ Магнерот® №10197/14 от 04.01.2014 до 04.01.2019
Информация носит рекламный характер



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДВЕРГШИХСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Н.П. Митьковская¹, И.С. Абельская², Т.В. Статкевич¹, С.С. Галицкая²,
А.С. Постоялко², И.А. Козич³

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск

³4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, Минск

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, чрескожное интервенционное вмешательство, стратификация риска

Статья посвящена изучению клинического состояния и лабораторных характеристик пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий после интервенционных вмешательств. В исследование включены 140 пациентов, которым в соответствии с протоколом ведения было выполнено первичное чрескожное интервенционное вмешательство. В зависимости от развития рецидивирующих коронарных событий после выполнения реперфузии в остром периоде инфаркта миокарда выделены группа с рецидивирующими коронарными событиями (исследуемая группа, n = 50) и без (группа сравнения, n = 90). Выявлены клинические и лабораторные особенности, характерные для пациентов с рецидивирующими коронарными событиями на этапе интервенционных вмешательств, что позволяет выделять пациентов высокого риска на этапе реперфузии.

KEYWORDS

acute coronary syndrome segment elevation ST, percutaneous interventions, risk stratification

The article is dedicated to the study of laboratory and clinical peculiarities in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome and recurrent coronary events following effective percutaneous interventions. We enrolled 140 patients who underwent primary percutaneous interventions and divided them into two groups: with recurrent coronary events (study group, n = 50) and without recurrent coronary events (comparison group, n = 90). We revealed laboratory and clinical peculiarities characteristic of patients with recurrent coronary events, which allows us distinguish patients of high risk during percutaneous interventions.

Введение. В лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST приоритетной задачей является восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА). В настоящее время чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является предпочтительным методом реперфузии при ОКС с подъемом сегмента ST [1, 6]. Преимуществами ЧКВ являются:

- определение анатомии и особенностей поражения коронарных артерий, оценка степени риска;
- более полное восстановление кровотока в ИСА;
- устранение резидуальных стенозов;
- меньшая частота ретромбозов, рецидива ишемии;
- меньший риск тяжелых геморрагических осложнений;

возможность применения метода у пациентов с противопоказаниями к ТЛТ.

Несмотря на активное внедрение методов реперфузионной терапии, совершенствование методик, проведение большого числа крупных исследований и создание на их основе международных и национальных рекомендаций по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, сохраняется проблема развития осложнений инфаркта миокарда (ИМ).

Осложнения ИМ весьма часто являются не только непосредственной причиной летального исхода,

но и существенно отягощают течение заболевания. Тяжесть ИМ связана с высокой летальностью от осложнений как в остром, так и в отдаленном периоде болезни. Медиана летальности при ИМ приходится на 90-ю минуту от начала заболевания [5]. Большинство авторов, изучающих проблему отдаленных исходов ИМ, сходятся на том, что в первый год после перенесенного ИМ смертность наиболее высока и составляет 10–15 % [10]. Во второй и каждый последующие годы умирают 3–5 %.

Учитывая активное внедрение методов реперфузионной терапии при остром ИМ, особый интерес представляет изучение у пациентов риска развития рецидивирующих коронарных событий (РКС), т. е. осложнений, связанных с рецидивирующей ишемией, ретромбозом либо резидуальным стенозом в ИСА. Патогенетически к данной группе осложнений относятся рецидивирующая ишемия, ретромбоз ИСА, рецидивирующий ИМ и ранняя постинфарктная стенокардия. Прогноз у пациентов с РКС существенно ухудшается, на фоне пролонгированной ишемии миокарда повышен риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма [7, 12, 14].

Ряд исследований посвящен поиску возможных предикторов неблагоприятного течения ИМ. Наличие



метаболического синдрома является предиктором сердечно-сосудистой смертности после ОКС [11]. У пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST с метаболическим синдромом выявлена большая частота феномена no-reflow (феномен невосстановленного кровотока) по сравнению с пациентами без признаков метаболического синдрома (43,7 и 13,7 % соответственно, $p < 0,001$) [13].

Важной является оценка клинического состояния пациента при первичном медицинском контакте. В исследовании, включавшем 1475 пациентов, подвергшихся первичному ЧКВ, продемонстрировано, что уровень систолического артериального давления (САД) при поступлении 141–158 мм рт. ст. коррелирует с лучшим госпитальным прогнозом, в то время как уровень САД при поступлении < 105 мм рт. ст. ассоциируется с риском госпитальной летальности [15]. В исследовании R. Veinart и соавт. [19] предиктором тромбоза стента, наряду с другими, стала сердечная недостаточность > 2 класса по Killip (OR 2,9; 95 % ДИ 1,3–6,6, $p = 0,008$).

Повышение маркеров повреждения миокарда обладает не только высокой диагностической, но и прогностической ценностью. Установлено, что измеренные при поступлении и пиковые концентрации креатинфосфокиназы (КФК) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) у пациентов с ИМ имеют доказанную связь с последующим развитием неблагоприятных коронарных событий и летальностью [16]. Степень повышения уровня тропонина также имеет прямую связь с развитием неблагоприятных исходов, включая летальность и развитие застойной сердечной недостаточности [8].

Изучается также значение уровня лейкоцитов [18], стрессовой гипергликемии [9], высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) [17], интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2] в прогнозировании неблагоприятных исходов ОКС.

Особый интерес вызывает изучение прогностической роли маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки и молекул межклеточной адгезии в развитии повторных ишемических событий при остром ИМ. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) представляет собой цинксодержащие эндопroteазы, которые играют важную роль не только в дестабилизации бляшки, но и в обеспечении баланса жизнедеятельности внеклеточного матрикса миокарда. ММП-9 известна как желатиназа, осуществляет деградацию коллагена IV типа, содержащегося в базальной мембране, и участвует в процессе повреждения атеросклеротической бляшки. При оценке прогноза повторных сердечно-сосудистых событий в период пребывания в стационаре у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST уровни ММП-9 у лиц с неблагоприятным исходом на 1-е сутки оказались выше на 19,4 % ($p = 0,04$), на 12-е – на 48,8 % ($p = 0,03$), чем у пациентов с благоприятным прогнозом [4].

Селектины относятся к молекулам межклеточной адгезии, лектинподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. sP-селектин представляет собой гликопротеид плотных

гранул тромбоцитов. Согласно имеющимся данным, sP-селектин можно использовать не только для оценки риска развития ОКС, но и для оценки риска развития осложнений после ЧКВ [3].

Цель исследования – изучить клинические и лабораторные характеристики пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий после интервенционных вмешательств.

Материал и методы. В исследование включены 140 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в возрасте от 39 до 85 лет, которым в соответствии с протоколом ведения было выполнено первичное ЧКВ. В зависимости от развития РКС после выполнения реперфузии в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) были выделены группа с РКС (исследуемая группа, $n = 50$) и без РКС (группа сравнения, $n = 90$). В рамках РКС в остром периоде ИМ после проведения реперфузионной терапии рассматривали рецидив ИМ, раннюю постинфарктную стенокардию, ретромбоз инфаркт-связанной артерии, т. е. тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистых причин.

Использовались клинические, антропометрические, лабораторные методы исследования.

Для определения уровня С-реактивного белка использовался набор фирмы DRG International, Inc. (США), предназначенный для количественного определения данного реактива в исследуемых образцах методом ELISA. Минимальная определяемая концентрация в образцах – около 0,02 мг/мл. Общепринятой является следующая интерпретация результатов в отношении риска развития ССЗ:

значения СРБ < 1 мг/л – низкий риск ССЗ;

значения СРБ 1,0–2,9 мг/л – промежуточный риск ССЗ;

значения СРБ $> 3,0$ мг/л – высокий риск ССЗ.

Для определения уровня ИЛ-6 использовался набор фирмы DRG International, Inc. (США), предназначенный для количественного определения данного реактива в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа, основанным на принципе сэндвича. Референсные значения для ИЛ-6 составляли 0–5 пг/мл.

Для определения уровня матриксной металлопротеиназы-9 использовался набор фирмы DRG International, Inc. (США), предназначенный для количественного определения данного реактива в исследуемых образцах методом ELISA. Референсные значения для ММП-9 составляли 2–139,4 нг/мл.

Для определения уровня sP-селектина использовался набор фирмы DRG International, Inc. (США), предназначенный для количественного определения данного реактива в исследуемых образцах методом ELISA. Референсные значения для sP-селектина составляли 67–233 нг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 10.0, Excel. Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Проанализированы основные кардиоваскулярные факторы риска (мужской





пол, возраст, курение, наличие артериальной гипертензии, семейный анамнез ранней ишемической болезни сердца, индекс массы тела (ИМТ), наличие сахарного диабета) в исследуемых группах. В группе пациентов с развившимися в остром периоде инфаркта РКС отмечены более высокие среднегрупповые значения ИМТ по сравнению с группой пациентов с неосложненным течением ИМ. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Исследуемые группы достоверно не различались по возрастному и половому составу, медикаментозному лечению на догоспитальном и стационарном этапах лечения, срокам проведения коронароангиографии.

В исследуемых группах проводилась сравнительная оценка данных объективного обследования пациентов при первичном медицинском контакте (уровень систолического, диастолического артериального давления (САД, ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), класс острой сердечной недостаточности по Killip).

Клиническая картина ИМ в подгруппе пациентов с развившимися РКС характеризовалась более тяжелым течением, с большим удельным весом лиц с III и IV классами острой сердечной недостаточности по классификации Killip, чем в группе сравнения (34 % (n = 17) и 12,2 % (n = 11) соответственно, $\chi^2 = 9,5$, $p < 0,01$).

Среднегрупповые значения САД, ДАД и ЧСС, измеренные при первичном медицинском контакте с пациентом, достоверно различались в исследуемых группах (табл. 2). Группа пациентов с РКС характеризовалась более высокими значениями ЧСС и более низкими значениями уровня артериального давления при первичном медицинском контакте по сравнению с группой пациентов без РКС.

Проанализированы результаты основных лабораторных исследований, выполняемых при поступлении пациента в стационар. При анализе данных общеклинического анализа крови в группе пациентов с РКС наблюдались более высокие значения уровня лейкоцитов крови при поступлении (12,9 (10,2; 6,5) и 10,1 (8,3; 12,2) $\times 10^9$ /л соответственно, $p < 0,05$).

При анализе уровня биохимических маркеров некроза миокарда при поступлении в стационар в группе пациентов с развившимися РКС наблюдались более высокие значения по сравнению с группой пациентов без РКС (КФК-МВ – 136 (47; 236) и 33 (21; 63) ЕД/л соответственно, $p < 0,05$; тропонин I – 15,1 (1,44; 26,6) и 1,52 (0,27; 5,13) нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

В группе пациентов с РКС отмечены более высокие значения мочевины и креатинина сыворотки при поступлении по сравнению с пациентами группы без РКС (табл. 3).

Среднегрупповые значения гликемии в плазме крови при поступлении оказались достоверно выше в группе пациентов с РКС в сравнении с группой с неосложненным течением заболевания (8,95 (7,2; 11,1) и 7,1 (6,2; 9,3) ммоль/л соответственно, $p < 0,05$).

В группе пациентов с РКС наблюдались более высокие значения сывороточной концентрации

провоспалительных цитокинов, в частности высокочувствительного С-реактивного белка – 10 (10; 10,6) и 1,68 (1,08; 10) мг/л соответственно, $p < 0,05$, а также интерлейкина-6 – 10 (5,9; 18,5) и 2,2 (1,2; 40) пг/мл соответственно, $p < 0,05$).

При анализе уровня ММП-9 отмечены более высокие значения в группе пациентов с развившимися РКС после выполнения ЧКВ (213 (200; 226) нг/мл) по сравнению с пациентами без РКС (183 (150; 206) нг/мл, $p < 0,05$). При изучении уровня sP-селектина имели место более высокие значения в группе пациентов с РКС (280 (240; 330) нг/мл) по сравнению с группой пациентов без РКС (210 (150; 235) нг/мл, $p < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп		
Показатель	Группа с РКС (n = 50)	Группа без РКС (n = 90)
Возраст, лет; M \pm m	63,5 \pm 1,4	59,8 \pm 1,12
Мужской пол, % (n)	85 (46)	77,9 (67)
Курение, % (n)	48 (26)	45,3 (39)
АГ, % (n)	88,9 (54)	86 (74)
Семейный анамнез ИБС, % (n)	24,1 (13)	24,4 (21)
Сахарный диабет, % (n)	16,7 (9)	11,6 (10)
ИМТ, кг/м ² ; M \pm m	29 (27; 32,5)*	26 (23; 30)

*Достоверность различий показателей при сравнении с группой без РКС при $p < 0,05$.

Таблица 2

Среднегрупповые значения САД, ДАД, ЧСС в исследуемых группах		
Показатель	Группа с РКС (n = 50)	Группа без РКС (n = 90)
САД, мм рт. ст.; Me (25%; 75%)	120 (100; 145)*	150 (135; 165)
ДАД, мм рт. ст.; Me (25%; 75%)	80 (63,5; 95)*	90 (80; 105)
ЧСС, мин ⁻¹ ; Me (25%; 75%)	90 (70; 101)*	78 (72; 84)

*Достоверность различий показателей при сравнении с группой без РКС при $p < 0,05$.

Таблица 3

Среднегрупповые показатели уровня мочевины и креатинина сыворотки при поступлении у пациентов исследуемых групп		
Показатель	Группа с РКС (n = 50)	Группа без РКС (n = 90)
Уровень мочевины, ммоль/л	6,75 (5,8; 8,2) *	5,65 (4,7; 6,7)
Уровень креатинина, мкмоль/л	126,9 \pm 7,89*	103,4 \pm 2,49

*Достоверность различий показателей при сравнении с группой без РКС при $p < 0,05$.



Полученные результаты соотносятся с данными, полученными в ряде современных исследований, по прогностической роли отдельных показателей в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Необходима комплексная оценка клинического состояния пациента, результатов лабораторных и инструментальных исследований для раннего выделения пациентов с высоким риском рецидивирующей ишемии.

Выводы:

1. Группа пациентов с развившимися в остром периоде инфаркта миокарда РКС характеризовалась более высокими среднегрупповыми значениями ИМТ. Клиническая картина инфаркта в группе пациентов с РКС отличалась более тяжелыми проявлениями, чем в группе сравнения – более низкие среднегрупповые значения САД и ДАД и более высокие среднегрупповые значения ЧСС при первичном медицинском кон-

такте, больший удельный вес лиц с III и IV классами острой сердечной недостаточности по Killip.

2. Для пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST с развившимися РКС характерно течение заболевания на фоне более высоких значений уровня лейкоцитов крови при поступлении, более высоких значений биохимических маркеров некроза, более высокого уровня гликемии, мочевины и креатинина при поступлении, более высоких значений сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (вч СРБ и ИЛ-6). При оценке эндотелиальной функции в группе с ОКС с подъемом сегмента ST с РКС выявлены более высокие значения sP-селектина и ММП-9, чем в группе сравнения, что позволяет использовать выделенные показатели для комплексной оценки и стратификации риска у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на этапе интервенционного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганюков В.И. Доказательная база приоритетной роли первичного чрескожного коронарного вмешательства в реваскуляризации больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 1: 24–34.
2. Использование биомаркеров – цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда / М.В. Зыков [и др.]; КемГМА Минздравсоцразвития, Ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; под общ. ред. М.В. Зыкова. Кемерово, 2011. 24 с.
3. Прогностические факторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ОКС / Е.А. Шмидт [и др.] // *Международ. журн. интервенционной кардиологии*. 2008; 14: 19.
4. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре / Т.Б. Печерина [и др.] // *Кардиология*. 2013; 6: 18–24.
5. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А.Г. Мрочек [и др.]. Минск: Бел. наука, 2011. 341 с.
6. Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Bunch T.J., Hohnloser S.H., Gersh B.J. Mechanisms of sudden cardiac death in myocardial infarction survivors insights from the randomized trials of implantable cardioverter-defibrillators // *Circulation*. 2007; 115: 2451–2457.
8. Comparison of the prognostic value of peak creatine kinase-MB and troponin levels among patients with acute myocardial infarction: a report from the acute coronary treatment and intervention outcomes network registry-get with the guidelines / Chee Tang Chin [et al.] // *Clin. Cardiol*. 2012; 35 (7): 424–429.
9. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis / S. Lavi [et al.] // *Int. J. Cardiol*. 2008; 123: 117–122.
10. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction / P.M. Ho [et al.] // *Arch. Int. Med*. 2006; 166: 1842–1847.
11. Impact of metabolic syndrome on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome / T. Dohi [et al.] // *Circulation*. 2009; 73: 1454–1458.
12. Matsuda H. Short-term and long-term prognosis of postinfarction angina in the reperfusion era // *Japan. J. Clin. Med*. 2003; 61 (Suppl. 5): 650–655.
13. Metabolic syndrome is a predictor for an ECG sign of no-reflow after primary PCI in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / Z. Tartan [et al.] // *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2008; 18: 441–447.
14. Peterson E.D., Shaw L.J., Califf R.M. Risk stratification after myocardial infarction // *Ann. Int. Med*. 1997; 126: 561–582.
15. Prognostic impact of systolic blood pressure at admission on in-hospital outcome after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / J. Shiraishi [et al.] // *J. Cardiol*. 2012; 60: 139–144.
16. Prognostic importance of creatine kinase and creatine kinase-MB after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / B. Mark Nienhuis [et al.] // *Am. Heart J*. 2008; 155 (4): 673–679.
17. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease // *Circulation*. 2001; 103: 1813–1818.
18. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction in-hospital mortality: findings from the National Registry of Myocardial Infarction / M. Grzybowski [et al.] // *Acad. Em. Med*. 2004; 11 (10): 1049–1060.
19. The incidence and clinical predictors of early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome / R. Beinart [et al.] // *Am. Heart J*. 2010; 159: 118–124.

Поступила 11.06.2015