

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА, ТРОМБОГЕННЫХ СВОЙСТВ КРОВИ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ИСХОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Задионченко В.С., Миронова М.А., Яковлева М.С., Шехян Г.Г., Порывкина О.Н.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Такая форма ИБС как острый инфаркт миокарда (ИМ) занимает первое место среди всех летальных исходов, обусловленных кардиологической патологией (Annual WHO Report, 2001). Несмотря на широкое применение реперфузионной терапии, реваскуляризации, совершенствование фармакотерапевтических подходов к лечению, уровень смертности в течение года после ИМ остается высоким [8]. Этим объясняется неослабевающий интерес исследователей к проблеме стратификации риска смерти постинфарктных пациентов и к поиску новых предикторов неблагоприятного прогноза.

Для выявления пациентов с высоким риском смерти и определения тактики их лечения существует ряд методик. К ним относятся оценка систолической и диастолической функции левого желудочка, регистрация сигнал-усредненной ЭКГ с выделением поздних потенциалов желудочков, анализ вариабельности сердечного ритма и желудочковых аритмий. Но не все они обладают одинаково высокой чувствительностью и специфичностью. В последнее время в патогенезе кардиологических заболеваний важную роль отводят эндотелиальной дисфункции, расстройствам микроциркуляции, нарушению реологических и коагуляционных свойств крови [11,15]. Однако до конца не определена роль этих факторов в течение раннего и отдаленного периодов ИМ.

Определена роль метаболических факторов (МФ) — таких, как дислипидемия, дисгликемия, ожирение в формировании и прогрессировании ИБС [1,2,4,6,12]. Однако мало сведений об особенностях течения ИМ у больных с метаболическими нарушениями. Не изучено их влияние, особенно при сочетании нескольких МФ, на отдаленный прогноз ИМ.

Целью данного исследования явилось выявление дополнительных прогностических маркеров неблагоприятного исхода инфаркта миокарда по результатам годового проспективного наблюдения.

#### Материал и методы

Обследовано 82 больных ИМ. Все больные были разделены на две группы в зависимости от исходов ИМ к концу 1 года наблюдения. Первую группу составили 63 пациента с благоприятным исходом ИМ, вторую группу — 19 пациентов с неблагоприятным

исходом. При этом неблагоприятным исходом считались смерть и повторный ИМ. За указанный период у 11 пациентов была зарегистрирована смерть (в 4 случаях имела место внезапная смерть, у 3 пациентов причиной летального исхода стала острая левожелудочковая недостаточность, у 3 человек развился повторный фатальный ИМ). Повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8 человек.

Все больные ИМ в госпитальном периоде и в дальнейшем получали адекватную медикаментозную терапию.

В исследование не включались больные с сахарным диабетом в анамнезе, постоянной формой мерцательной аритмии, пороками сердца, выраженным атеросклеротическим поражением магистральных и периферических артерий, поражением периферических нервов различного генеза — заболеваниями, значительно влияющими на прогноз.

Обследование пациентов проводилось при поступлении, перед выпиской из стационара и через 6 месяцев от начала заболевания. О судьбе больных в конце 1 года узнавали по телефону. На всех визитах проводилось комплексное обследование пациентов, включающее эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с анализом вариабельности ритма сердца (ВРС) и сигнал-усредненной ЭКГ. Также оценивалось состояние микроциркуляторного русла (методом лазерной доплеровской флуометрии), определялась активность фактора Виллебранда (ФВб), агрегационная активность тромбоцитов, реологические свойства крови и показатели коагулограммы. В итоге, в оценке прогноза учитывались 9 клинических признаков и 11 инструментальных показателей, полученных при стабилизации состояния больного перед выпиской из стационара. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «STATISTICA 6» производства StatSoft Russia, 1999. При сравнительном анализе групп использовался точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера.

#### Результаты исследования

При сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным течением ИМ, такие клинические пока-

Таблица 1

## Зависимость неблагоприятных предикторов от времени наступления исходов

| Показатель                                     | P (F критерий Кокса) | Относительный риск (95% ДИ*) |
|------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Ранняя постинфарктная стенокардия              | 0,02                 | 3,07 (1,30;6,61)             |
| 3-4 ФК сердечной недостаточности по NYHA       | 0,001                | 4,66 (1,97;10,42)            |
| SDNN<50 мс                                     | 0,0001               | 5,81 (2,90;10,21)            |
| Наличие ППЖ                                    | 0,0003               | 3,70 (1,75;7,60)             |
| Псевдонормальный тип ДД ЛЖ                     | 0,003                | 4,02 (2,01;7,62)             |
| ФВ ЛЖ <40%                                     | 0,001                | 3,2 (1,52;6,43)              |
| Сочетание 2-3 МФ                               | 0,01                 | 2,65 (1,10;7,13)             |
| - активность ФВб                               | 0,001                | 3,5 (1,94;6,51)              |
| Застойные и стазически-застойные явления в МЦР | 0,01                 | 3,21 (1,47;6,88)             |
| - агрегация тромбоцитов                        | 0,004                | 3,75 (1,58;8,71)             |
| - фибриноген                                   | 0,006                | 3,9 (1,82;8,21)              |

**Примечание:** \* доверительный интервал для относительного риска вычислялся по методу Katz.

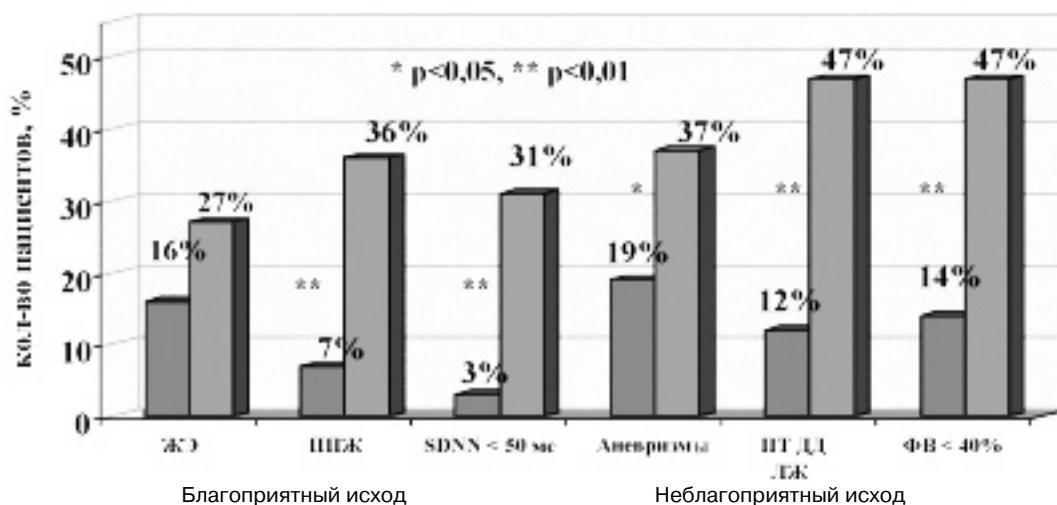
затели как локализация ИМ, глубина поражения миокарда, наличие ИМ в анамнезе, статистически значимого влияния на годовой прогноз ИМ не оказывали. Не получено достоверных результатов по частоте выявления отдельно взятых метаболических факторов (МФ) (гипергликемия, ожирение, дислипидемия), однако при сочетании 2-х и 3-х МФ частота развития неблагоприятного исхода статистически значимо возрастала с относительным риском (ОР)=2,65 (79% случаев в группе с неблагоприятным исходом и 52% — в группе с благоприятным исходом,  $p<0,05$ ). Получены статистически значимые результаты зависимости неблагоприятного исхода от таких показателей, как ранняя постинфарктная стенокардия (63% и 28% соответственно,  $p<0,01$ ), и 3-4 ФК класс NYHA (68% и 21%,  $p<0,01$ ).

Признаки электрической нестабильности миокарда — такие, как выявление поздних потенциалов желудочков, низкие значения ВРС (SDNN<50мс) и показатели, отражающие постинфарктное ремоделирование ЛЖ — формирующаяся аневризма, диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу (ДД ЛЖ ПН типа), а также фракция выброса (ФВ)

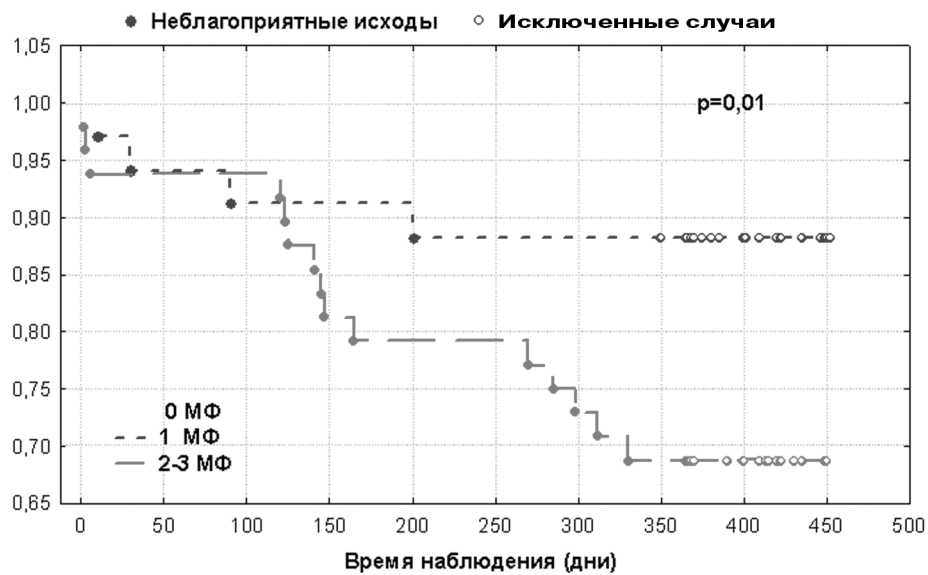
менее 40% — достоверно ухудшали течение ИМ с развитием неблагоприятных исходов. Важно отметить, что высокие градации желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по Lown, выявленные на 23-25-й день ИМ, не оказывали статистически значимого влияния на годовой исход ИМ (рис. 1).

Выявлено, что стазические и застойные явления в микроциркуляторном русле достоверно чаще регистрировались в группе больных с повторным ИМ и летальным исходом (63% против 39% в группе с благоприятным исходом,  $p<0,05$ ). Также на исход ИМ оказывали статистически значимое влияние повышенный уровень фибриногена > 4г/л (58% и 16% соответственно,  $p<0,01$ ), повышенная активность фактора Виллебранда >150% (78% и 22%,  $p<0,01$ ), повышенная агрегационная активность тромбоцитов (68% и 27%,  $p<0,01$ ).

Проанализировано влияние вышеперечисленных признаков на время возникновения неблагоприятного исхода методом Каплана-Мейера. Были выявлены показатели, имеющие связь с развитием повторного инфаркта миокарда и сердечной смерти: ранняя постинфарктная стенокардия, 3-4 ФК СН по



**Рис. 1.** Характеристика показателей постинфарктного ремоделирования ЛЖ и электрической нестабильности миокарда у больных ИМ в зависимости от исхода.



**Рис 3.** Время возникновения неблагоприятных исходов в зависимости от количества МФ.

NYHA, SDNN<50мс, наличие поздних потенциалов желудочков, псевдонормальный тип диастолической дисфункции, ФВ< 40%, сочетание 2-х и более МФ, повышенная активность фактора Виллебранда, застойные и стазически-застойные явления в МЦР, повышенный уровень фибриногена, наличие повышенной агрегационной активности тромбоцитов (табл. 1).

Необходимо отметить, что, несмотря на достоверно более частое выявление стазических явлений в неблагоприятной группе, статистически значимых различий во времени возникновения исходов при сравнении с пациентами без явлений стаза и застоя не получено. Однако присоединение к застою застойного компонента существенно усугубляет прогноз больных в течение года, уменьшая время до возникновения неблагоприятных событий (ОР = 3,21 (1,47;6,88),  $p=0,01$ ).

При детальном анализе влияние метаболических нарушений на кумулятивную долю больных в зависимости от времени до наступления неблагоприятного события выявлено, что у пациентов без МФ случаев неблагоприятного исхода не было. У пациентов с 1 МФ в течение года зарегистрировано 4 случая. При сочетании 2-х или 3-х МФ количество повторных ИМ и сердечной смерти статистически значимо возрастает, при этом уменьшается время до наступления неблагоприятного исхода (ОР=2,65,  $p=0,01$ ), (рис. 3) [1, 10; 7, 13].

Проанализировано также влияние постинфарктного ремоделирования ЛЖ, электрической нестабильности миокарда и тромбогенных свойств крови на время наступления неблагоприятных исходов. Время их возникновения было обратно пропорционально выраженности постинфарктного ремоделиро-

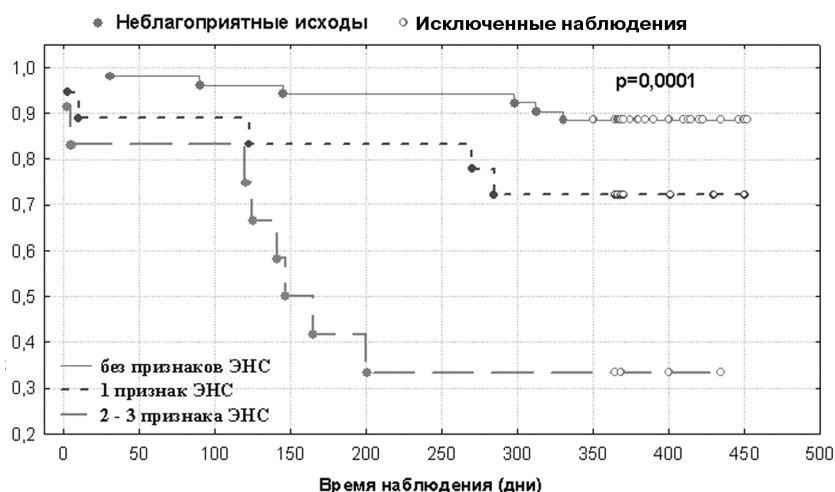
вания ЛЖ ( $p=0,0007$ ); количеству признаков электрической нестабильности миокарда, а именно, ЖНР 3-4 градации по Lown, SDNN<50мс и наличие ППЖ ( $p=0,0001$ ), (рис.4). Выявлена высоко достоверная зависимость времени развития повторного ИМ или сердечной смерти с повышенными тромбогенными свойствами крови (повышенные агрегационная активность тромбоцитов, активность фактора Виллебранда и повышенный уровень фибриногена) ( $p=0,0001$ ), (рис. 5).

### Обсуждение

В результате анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера были выделены неблагоприятные предикторы годового прогноза ИМ, такие как ранняя постинфарктная стенокардия, 3-4 ФК СН по NYHA, SDNN<50мс, регистрация поздних потенциалов желудочков, псевдонормальный тип диастолической дисфункции, ФВ ЛЖ<40%, сочетание 2-х и более МФ, повышенная активность ФВб, застойные и стазически-застойные явления в МЦР, повышенный уровень фибриногена и наличие повышенной агрегационной активности тромбоцитов.

Полученные нами данные о связи неблагоприятных исходов с ранней постинфарктной стенокардией и 3-4 ФК СН согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований [5,7,20].

Также определена роль низких показателей ВРС (SDNN<50мс) и поздних потенциалов желудочков в формировании осложнений в постинфарктном периоде [9,10,16,19]. При этом выявлено что ППЖ и SDNN<50 мс являются независимыми предикторами аритмических осложнений после ИМ, а SDNN — еще и предиктором осложнений вследствие прогрессирования СН.



**Рис. 4.** Время возникновения неблагоприятных исходов в зависимости от количества признаков электрической нестабильности миокарда.

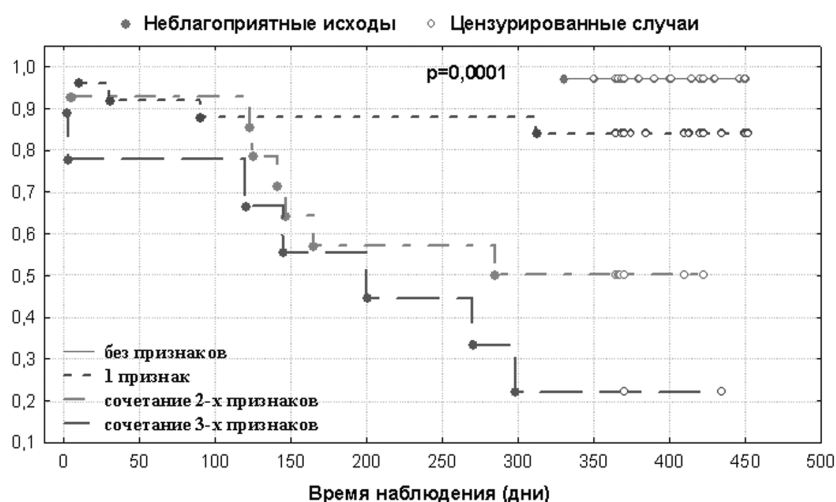
Признаки, отражающие постинфарктное ремоделирование (ФВ ЛЖ < 40%, выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ) как неблагоприятные факторы у больных ИМ, также нашли отражение в работах разных авторов. Однако, если ФВ ЛЖ < 40% признана многими исследователями как независимый предиктор сердечной смерти [17,18], то в отношении диастолической дисфункции по псевдонормальному типу указывалось лишь на её взаимосвязь с неблагоприятными событиями у больных ИБС [7,13,14]. По результатам нашего исследования псевдонормальный тип ДД ЛЖ увеличивает риск повторного ИМ и сердечной смерти в среднем в 4,02 раза, что даже несколько выше относительного риска ФВ ЛЖ < 40% (ОР=3,2) и сопоставимо с относительным риском 3–4 ФК СН (ОР=4,66).

Мы не нашли данных о прогностической значимости сочетания нескольких метаболических факто-

ров по сравнению с изолированными метаболическими нарушениями у больных ИМ. По нашим данным, у пациентов с сочетанием 2–3 МФ, таких как дислипидемия, дислипидемия, ожирение, достоверно увеличивается риск развития неблагоприятных исходов в среднем в 2,65 раз по сравнению с пациентами, имеющими не более 1 МФ.

Нам не встретилось работ с прогностической оценкой изменений микроциркуляции (МЦР) у постинфарктных больных. По результатам нашего исследования выявлено, что наличие застойных и стазически-застойных явлений в МЦР увеличивает риск неблагоприятных событий в 3,2 раза и является важным фактором в оценке прогноза постинфарктных больных.

Также определена прогностическая значимость повышенных «тромбогенных» факторов, выявляемых



**Рис. 5.** Время возникновения неблагоприятных исходов в зависимости от повышенных агрегационной активности тромбоцитов, ФВб и уровня фибриногена.

на госпитальном этапе: повышенная агрегационная активность тромбоцитов увеличивала риск развития неблагоприятного исхода в среднем в 3,75 раз, повышенный уровень фибриногена — в 3,9 раз, повышенная активность фактора Виллебранда — в 3,5 раз. Известно, что все эти факторы коррелируют с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС [3,11]; также получены данные о взаимосвязи агрегационной активности тромбоцитов и фактора Виллебранда с неблагоприятными событиями у больных нестабильной стенокардией [3], однако сведений об их влиянии на течение и исход ИМ нами не обнаружено.

Помимо прогностической значимости каждого предиктора в отдельности, выявлено усиливающееся влияние на прогноз комплекса факторов, связанных едиными патофизиологическими процессами, таких как ремоделирование ЛЖ, электрическая нестабильность миокарда, тромбогенная активность крови, при

этом с увеличением количества неблагоприятных факторов достоверно уменьшается время до наступления неблагоприятных событий, следовательно, ухудшается годовой прогноз у больных ИМ.

Таким образом, на основании комплексного обследования больных ИМ и сопоставления клинических и инструментальных данных в динамике, выявлены особенности течения этого заболевания в зависимости от сопутствующих метаболических нарушений. На основании проспективного наблюдения за больными в течение года, наряду с «традиционными» предикторами, получены новые маркеры неблагоприятного исхода у больных ИМ. Использование полученных данных позволяет выделять группу больных повышенного риска, а практикующий врач получает возможность дифференцированно подбирать соответствующую терапию и предпринять, тем самым, попытку улучшить исходы такого грозного заболевания как острый инфаркт миокарда.

### Литература

1. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии// *Consilium medicum*, 2003, 5 (9): 509-515.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению// *РМЖ*, 2001; 9(2): 56-58.
3. Воскобой И.В., А.В. Семенов А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование)// *Кардиология* 9, 2002: 4-11.
4. Карпов Ю.А. Предупреждение макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией// *РМЖ*, 2003; 11(27): 1524-1527.
5. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Абдуллаев Т.А. Зависимость прогностической значимости результатов неинвазивных методов исследования от сроков их проведения после инфаркта миокарда// *Кардиология*, 2001; 7:156-157.
6. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф// *РМЖ*, 2003; 11 (6): 331-335.
7. Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция миокарда// *М.*; 2001:72.
8. Международное руководство по инфаркту миокарда /Под общей ред. Р.Кемпбелла. М.; 1997: 87.
9. Петрик С.В. Вариабельность ритма сердца в оценке вегетативной регуляции и стратификации риска у больных инфарктом миокарда/ Дисс. канд. мед. наук. Новосибирск; 2001:118.
10. Позднякова Н.В. Электрическая нестабильность сердца: прогностическая значимость/ Автореф. дисс. докт. мед. наук. Самара; 2001:38.
11. Поливода С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы// *Украинский ревматологический журнал* 2000; 1:13-17.
12. Шарма А.М. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний// *Ожирение. Актуальные вопросы*; 2001; 5: 4-6.
13. Шевченко Ю.Л. Диастолическая функция левого желудочка// *Москва*; 2002: 238.
14. Algom M., Schlesinger Z. Serial changes in left ventricular diastolic indexes derived from Doppler echocardiography after anterior wall acute myocardial infarction// *Amer. J. Cardiology*; 1995: 75 (17):1272-1273.
15. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events// *Am. J. Cardiol.* 1995, 76(suppl.C): 24C-33C.
16. Klingenhoben T., Credner S.C., Mauss O., et al. Comparison of measures of autonomic tone and the signal-averaged ECG for risk stratification after myocardial infarction: results of a prospective long-term follow-up trial in 411 consecutive patients// *Eur. Heart J., Abstr. Suppl.*, 1999; 20: 342.
17. Lanza G.A., Guido V., Galeazzi M.M. et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction// *Am. J. Cardiol.* 1998; 82(11): 1323-1328.
18. La Rovere M.T., Mortara A., Bigger J.T., et al. For the ATRAMI Investigators. Prognostic value of autonomic markers on life — threatening arrhythmic events after acute myocardial infarction: results from the ATRAMI study (Abstr)// *Circulation* 1996; 94: I — 625. [e187].
19. Malik M., Hnatkova K., Staunton A. et al. Clinically acceptable measurement of heart rate variability for the assessment of the risk of early death after acute myocardial infarction// *Eur. Heart J.* 1994; 15: 444.
20. Yap Y., Duogn T., Bland M. et al. Left ventricular ejection fraction in the thrombolytic era remains a powerful predictor of long-term but short-analysis of 2828 patients// *Heart* 2000; 83: 55.

Поступила 3/10-2005