

Отделенческая клиническая больница
на станции Омск-Пассажирский
открытого акционерного общества
«Российские железные дороги»

СТЕНОКАРДИЯ ПОКОЯ КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Нестабильная стенокардия (НС) является самым частым из всех клинических проявлений острого коронарного синдрома без подъема сегмента *ST* и составляет около 75-80% всех эпизодов острой коронарной недостаточности в широком смысле этого слова. Несмотря на прилагаемые усилия, количество осложнений НС (смерть/ИМ) продолжает удерживаться на довольно высоком уровне и составляет по разным данным от 2 до 25%. Поэтому особое внимание клиницистов, ученых и смежных специалистов приковано к стратификации риска у таких пациентов и прогнозированию течения заболевания с целью своевременного выбора тактики дальнейшей терапии. В настоящем исследовании предпринята попытка акцентировать внимание на таком клиническом синдроме, как стенокардия покоя.

Введение. В основу деления НС на классы в классификации *E. Braunwald* положено наличие или отсутствие стенокардии покоя (СП) [1,2]. Острой СП считается наличие приступов стенокардии в покое в течение предшествующих 48 часов (III класс). Однако следует отметить, что до настоящего времени нет единого понимания механизмов, четкого определения и критериев СП. Сам *E. Braunwald* также не дает определения последней. *A. Masseri et al.* (1976) установили, что стенокардия в покое в подавляющем количестве случаев больше связана с нарушением кровоснабжения миокарда, нежели с повышенной потребностью в кислороде, и нарушения эти связаны со спазмом коронарных артерий (КА) [3]. В настоящее время не существует и общепринятого определения, что такое спазм коронарной артерии. Термин «спазм» в физиологии гладких мышц обычно относится к сильному длительному сокращению, которое мешает нормальной работе органа [4]. А вот отношение к спазму коронарных артерий как одному из основных патогенетических механизмов развития ИБС менялось до противоположного в течение длительного времени [4].

В нескольких исследованиях установлена достоверная связь между морфологией атеросклеротической бляшки (сложные повреждения: эрозии, разрывы, интракоронарный тромбоз) и острой СП или *IIIB(C)* классом НС по классификации *E. Braunwald* [5,6,7,8,9]. По данным *C. Hamm, E. Braunwald* (2000), частота развития смерти и ИМ в классе *IIIB* может составлять от 2% до 15-20% в течение 30 дней и от 5% до 25% в течение ближайших шести месяцев [2]. Столь широкий разброс осложнений НС связан с большой неоднородностью указанной группы больных. Ввиду малочисленности исследований, позволяющих оценить роль СП в определении исхода и течения НС, особенно в отдаленные сроки, автор предпринял попытку увеличить сроки наблюдения за больными НС. Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования явилось изучение влия-

ния острой СП у больных с НС на исход заболевания в ближайшем и отдаленном периодах.

Материалы и методы. В исследование были включены 144 больных с НС, поступивших в палату реанимации и интенсивной терапии ОКБ на ст. Омск-Пассажирский ОАО «РЖД» в 2002-2003 гг. Критерии включения (наличие любого): наличие затяжного (> 15 мин) приступа ангинозной боли в покое; впервые возникшая стенокардия (в предшествующие 28-30 дней) или дестабилизация ранее существовавшей стабильной стенокардии с появлением характеристик, присущих, по крайней мере, III классу стенокардии по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества и/или приступов боли в покое (прогрессирующая стенокардия, стенокардия крещендо); появившиеся или предположительно появившиеся в связи с симптомами обострения ИБС изменения на ЭКГ (депрессия сегмента *ST* на 100 мкВ или более; инверсия зубца *T* на 100 мкВ и более или псевдонормализация ранее отрицательных зубцов *T*, по меньшей мере, в двух соседних отведениях без патологического зубца *Q*).

Средний возраст пациентов составил $55,06 \pm 10,04$ года (размах 31 — 76 лет). Мужчин было несколько больше, чем женщин, и их количество составило 76 (52,8%) человек. Старше 65 лет оказалось 23 (16%) человека, включенных в исследование. Средняя длительность ИБС составила $25,46 \pm 19,95$ месяца. Количество лиц с хронической сердечной недостаточностью (не тяжелее IIA стадии ФК II по классификации ХСН ОССН 2002 [10]) составило 32 (22,2%). Средние сроки госпитализации составили $14,81 \pm 0,70$ дня.

Критерии исключения: повышение уровня *TnI* более 0,1 нг/мл на момент поступления либо при повторном определении через 12 часов; подъем сегмента *ST*; вновь возникший зубец *Q* или зубец *Q* в тех же отведениях, где имелись диагностически значимые изменения *ST-T*; впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса; перенесенная чрескожная транслюминальная коронароангио-пласти-

ка (ЧТКА) или аортокоронарное шунтирование (АКШ), выполненные в предшествующие 3 месяца; неконтролируемая артериальная гипертензия или гипотензия; злокачественные образования; хроническая сердечная недостаточность тяжелее IIa стадии ФК II; документированные пороки сердца; инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный в предшествующие 2 месяца.

Всем пациентам были проведены стандартные клинические, биохимические и функциональные исследования. Дополнительно проводился динамический мониторинг ЭКГ (с помощью централизованной системы мониторингирования), АД, ЧСС. Уровень сердечного ТнИ определяли с помощью экспресс-теста (TROPONIN I-CHECK-1) «VEDA.LAB». Все пациенты получали стандартную терапию согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [11].

В зависимости от наличия или отсутствия у пациентов СП в предшествующие госпитализации 48 часов, все исследуемые были разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты с НС IIIb класса по классификации E. Braunwald ($n=58$), а во вторую группу больные с НС IB, IIb класса ($n=86$) [1]. Наблюдение всех пациентов осуществлялось в течение 12 месяцев. Регистрировались: эпизоды развития нефатального ИМ, фатального ИМ, смерти от ИБС, повторные госпитализации по поводу НС.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере IBM Pentium-III с помощью прикладных программ Statistica 6,0 и SPSS 13,0. Сравнение количественных показателей в независимых совокупностях проводилось: при нормальном распределении и равенстве дисперсий — с помощью критерия Стьюдента (t), при отсутствии нормальности — с помощью критерия Манна-Уитни (z). Сравнение относительных показателей в независимых совокупностях производилось с помощью критерия χ^2 со степенью свободы ($df=1$), при ожидаемых частотах менее 5, с поправкой Йейтса на непрерывность Yates corrected (χ^2_{Yates}). Коэффициент корреляции (R) определялся с помощью рангового метода Спирмена. Регрессионный анализ в исследовании проведен посредством построения регрессионной модели Кокса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Данные в исследовании представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты. В таблице 1 представлены основные клиничко-анамнестические показатели в группах на момент включения в исследование. Мужчин в первой группе оказалось 33 (56,9%), а во второй — 43 (50,0%) ($\chi^2=0,66$; $p=0,42$). Не было достоверных различий в группах и по возрастной категории «старше 65 лет» ($\chi^2=1,10$; $p=0,29$). Однако достоверно чаще в первой группе имело место нестабильное течение ИБС (повторные госпитализации по поводу НС в течение предшествующего календарного года более двух раз), и их доля составила 39,7% против 17,4% во второй группе ($\chi^2=8,80$; $p=0,003$). Количество лиц с явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) составило 22,4% в первой и 20,9% во второй группе ($\chi^2=0,05$; $p=0,83$). Предшествующий стенокардитический анамнез имел место у 39 (67,2%) в первой группе и у 50 (58,1%) во второй ($\chi^2=1,22$; $p=0,27$), а также 19 (32,8%) пациентов из первой группы и 19 (22,1%) из второй перенесли ИМ ($\chi^2=2,03$; $p=0,15$).

Таблица 1 свидетельствует и о большой распространенности факторов риска ИБС в обеих группах. Тем не менее, по возрасту (как фактору риска) обе группы достоверно не различались, соответственно, мужчины старше 45 лет и женщины старше 55 лет в первой группе оказалось 43 (74,1%), а во второй — 56 (65,1%) ($\chi^2=1,31$; $p=0,25$). Не было достоверных различий в группах и по таким факторам риска, как: наследственность ($\chi^2=0,85$; $p=0,36$); артериальная гипертензия ($\chi^2=0,85$; $p=0,36$); сахарный диабет ($\chi^2=1,85$; $p=0,17$); курение ($\chi^2=0,73$; $p=0,39$). У 50 (86,2%) пациентов первой группы и 75 (87,2%) второй ($\chi^2=0,03$; $p=0,86$) была выявлена избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) более 25,0 кг/м²), и ИМТ составил соответственно $28,20 \pm 0,44$ и $26,38 \pm 0,35$ кг/м² ($t=2,36$; $p=0,02$).

Таким образом, сформированные группы оказались достаточно однородными, но пациенты первой группы чаще характеризовались нестабильным течением ИБС, чаще имели уровень общего холестерина более 5,0 ммоль/л и характеризовались более высоким ИМТ.

В табл. 2 представлены неблагоприятные исходы (НИ) течения НС по группам. В первой группе за время наблюдения произошло всего 34 (58,6%) НИ (см. табл. 2), что оказалось достоверно выше результатов во второй группе 9 (10,5%) ($\chi^2=38,35$; $p<0,001$). Из них развитие фатального ИМ за истекший период имело место только в первой группе — 7 (12,1%) случаев ($\chi^2_{Yates}=8,46$; $p=0,001$). Нефатальный ИМ также чаще развивался в первой группе 14 (24,1%), чем во второй 3 (3,5%) ($\chi^2=14,19$; $p<0,001$). При детальной оценке клинических исходов по группам, все время наблюдения было разбито на два периода — госпитальный и отдаленный. Таким образом, в госпитальный период в первой группе произошло 9 (15,5%) НИ, а во второй всего 2 (2,3%) ($\chi^2_{Yates}=6,78$; $p=0,005$). Из них нефатальный ИМ достоверно чаще встречался в первой группе — 6 (10,3%) против 2 (2,3%) во второй ($\chi^2_{Yates}=2,85$; $p=0,047$). И хотя все случаи развития фатального НИ 3 (5,2%) имели место только в первой группе, различия были статистически недостоверны ($\chi^2_{Yates}=2,36$; $p=0,06$).

На рис. 1 представлены конечные диагнозы по окончании госпитального периода. Так, НС имела место в 49 (84,5%) случаях в первой группе и в 84 (97,7%) во второй ($\chi^2_{Yates}=6,78$; $p=0,005$). По количеству развившихся во время госпитализации не-Q-ИМ (8,6% в первой и 2,3% во второй) группы достоверно не различались ($\chi^2_{Yates}=1,76$; $p=0,09$). Зато все Q-ИМ в стационаре произошли только в первой группе 4 (6,9%), что оказалось достоверно больше, чем во второй ($\chi^2_{Yates}=3,81$; $p=0,03$). Среднее время до развития НИ в госпитальном периоде в первой группе составило $6,78 \pm 1,34$ дня. Во второй же группе оба события произошли у пациентов на третий день ($z=1,18$; $p=0,24$).

В отдаленном периоде (см. табл. 2) сохранилась наблюдаемая тенденция — большее количество НИ в первой группе. Так, НИ в первой группе имели место в 25 (43,1%) случаях и только в 7 (8,1%) случаях, — во второй ($\chi^2=24,50$; $p<0,001$). Фатальные НИ в отдаленном периоде также имели место только в первой группе — 4 (6,9%) ($\chi^2_{Yates}=3,81$; $p=0,03$). Нефатальный ИМ в отдаленном периоде развивался в 8 (13,8%) случаях в первой группе и только в 1 (1,2%) случае — во второй ($\chi^2_{Yates}=7,40$; $p=0,003$). Результаты окончательных диагнозов в отдаленном периоде представлены на рис. 2. Большим в первой группе оказалось количество не-Q-ИМ (10,3% против 1,2%; $p=0,02$), Q-ИМ

Таблица 1

Основные клиничко-анамнестические данные по группам

Показатель	1 группа (n = 58)		2 группа (n = 86)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Мужчины	33	56,9	43	50,0	0,42
Старше 65 лет	7	12,1	16	18,6	0,29
Стенокардия напряжения	39	67,2	50	58,1	0,27
Нестабильное течение ИБС	23	39,7	15	17,4	0,003
Перенесенный ИМ	19	32,8	19	22,1	0,15
ХСН	13	22,4	18	20,9	0,83
Возраст (муж > 45 лет; жен > 55 лет)	43	74,1	56	65,1	0,25
Артериальная гипертензия	41	70,7	59	68,6	0,80
Сахарный диабет	14	24,1	13	15,1	0,17
Курение	25	43,1	31	36,0	0,39
Избыточная масса тела	50	86,2	75	87,2	0,86
Гиперхолестеринемия	52	89,7	62	72,1	0,01
Наследственность	16	27,6	18	20,9	0,36

Таблица 2

Клинические исходы в группах в различные периоды наблюдения

Показатель	1 группа (n=58)		2 группа (n=86)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Госпитальный период					
Фатальный ИМ	3	5,2	-	-	0,06
Нефатальный ИМ	6	10,3	2	2,3	0,045
Всего	9	15,5	2	2,3	0,003
Отдаленный период					
Фатальный ИМ	4	6,9	-	-	0,02
Нефатальный ИМ	8	13,8	1	1,2	0,03
Рецидивы НС	13	22,4	6	7,0	0,007
Всего	25	43,1	7	8,1	<0,001
Итого					
НИ всего	34	58,6	9	10,5	<0,001
Фатальный ИМ	7	12,1	-	-	<0,001
Нефатальный ИМ	14	24,1	3	3,5	<0,001

($p = 0,004$) и НС (22,4% против 7,0%; $p = 0,007$). Среднее время, прошедшее до развития НИ в отдаленном периоде в первой группе, составило $140,85 \pm 13,80$ и во второй $127,33 \pm 30,41$ дня ($z = 0,29$; $p = 0,77$).

На рис. 3 представлены различия в группах по общему количеству фатальных ИМ и нефатальных ИМ. Так, всего за время наблюдения в первой группе произошло 7 (12,1%) фатальных ИМ, во второй же группе таковых не случилось вообще ($\chi^2_{Yates} = 8,46$; $p = 0,002$). Нефатальных ИМ также имело место достоверно больше в первой группе — 14 (24,1%), нежели во второй — 3 (3,5%) ($\chi^2 = 14,19$; $p < 0,001$).

Таким образом, пациенты первой группы (с острой СП) характеризовались большим количеством НИ как за период госпитализации, так и в отдаленном периоде, причем разница во времени, прошедшем до развития событий в обеих группах, оказалась статистически не значимой.

На рис. 4 отображены корреляционные связи СП и некоторых клинических, электрокардиографических и лабораторных показателей. Связь средней силы была выявлена между СП и суммарной длительностью депрессии сегмента ST ($R = 0,59$; $p = 0,001$) и между СП и глубиной депрессии сегмента ST ($R = 0,49$; $p = 0,009$). Корреляционная связь СП с

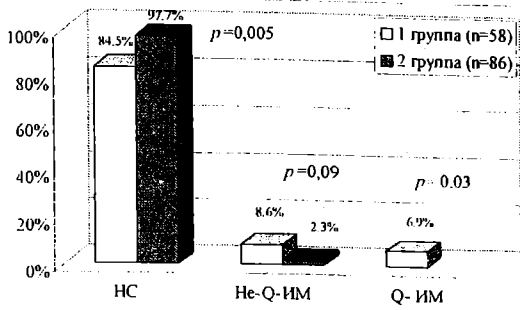


Рис. 1. Неблагоприятные исходы по группам в госпитальный период

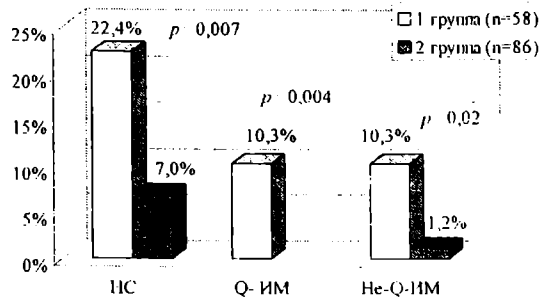


Рис. 2. Неблагоприятные исходы по группам в отдаленном периоде

другими показателями оказалась слабее, но статистически значимой (см. рис. 4). В целом СпТ имела достаточной силы связь с НИ ($R = 0,52$; $p < 0,001$). Обращает на себя внимание и тот факт, что корреляционная связь СпТ и НИ госпитальными была слабее ($R = 0,24$; $p = 0,003$), нежели с НИ в отдаленном периоде ($R = 0,41$; $p < 0,001$). Таким образом, наличие острой СП было связано с развитием осложнений у больных НС как во время госпитализации, так и в период так называемой стабилизации НС.

Результаты однофакторного регрессионного анализа выявили семикратный риск развития НИ у пациентов с СП в госпитальном периоде (ОР = 7,56; ДИ 95% 1,63-35,00; $p = 0,01$) и несколько меньшие цифры для отдаленного периода (ОР = 6,59; ДИ 95% 2,84-15,26; $p < 0,001$). Для пациентов обеих групп были построены кривые Каплана-Мейера (см. рис. 5, 6). На графиках по оси ординат расположена кумулятивная доля пациентов без НИ, а по оси абсцисс — дни наблюдения. Количество пациентов с СП без событий резко снизилось к тринадцатому дню нахождения пациентов в стационаре (см. рис. 5) ($\text{Log-rank statistic} = -3,06$; $p = 0,002$). Аналогичная тенденция просматривается и у пациентов с СП в отдаленном периоде (см. рис. 6) ($\text{Log-rank statistic} = -4,97$; $p < 0,001$).

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что наличие острой СП (в предшествующие 48 часов) связано с неблагоприятным прогнозом течения НС как в госпитальном периоде, так и после выписки пациента из стационара. За время госпитализации в группе пациентов с СП чаще возникали коронарные события ($p = 0,003$). У таких больных гораздо чаще развивается нефатальный ИМ ($p < 0,001$) и фатальный ИМ ($p = 0,002$). У пациентов с СП чаще рецидивирует острый коронарный синдром после выписки из ЛПУ ($p < 0,001$). Наличие СП имеет прямую достоверную корреляционную связь с уровнем ОХС ($p < 0,001$), с частыми обострениями ИБС ($p = 0,003$), со стажем ИБС ($p = 0,01$), с суммарным количеством распространенных факторов риска ($p = 0,01$).

Если механизмы развития осложнений течения НС в остром периоде (48-72 часа) достаточно понятны с этиопатогенетической точки зрения, то факт развития неблагоприятных исходов в более поздние сроки течения заболевания требует дальнейшего изучения. В особенности хотелось бы уделить внимание роли спазма КА в патогенезе развития и прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза. Гипотеза о том, что спазм коронарных артерий способен сам по себе вносить вклад в инициацию атерогенеза, была выдвинута вследствие выявления повреждения эндотелия и скопления тромбоцитов в участках спазма в экспериментальных системах

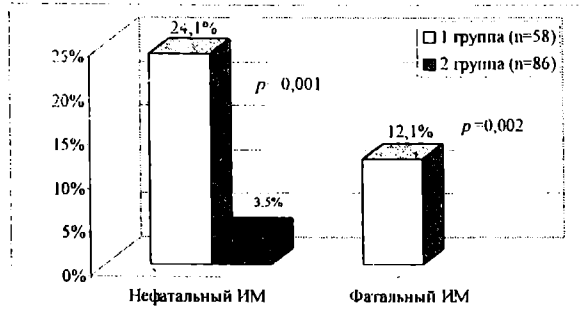


Рис. 3. Количество фатальных и нефатальных ИМ в группах за весь период наблюдения

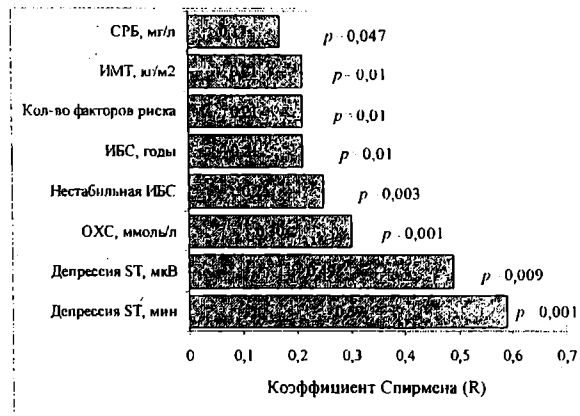


Рис. 4. Корреляционные связи СП с некоторыми клиническими, электрокардиографическими и лабораторными показателями

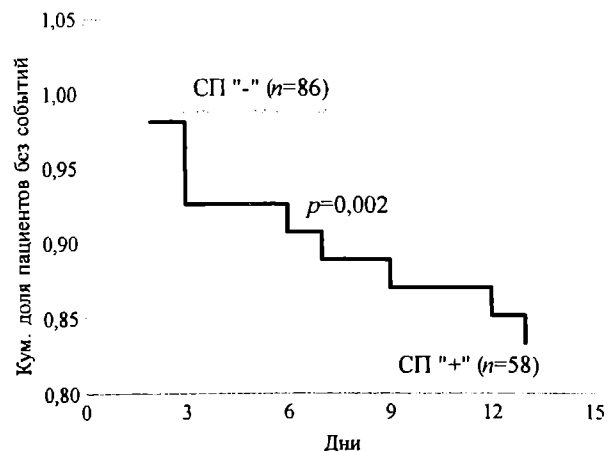


Рис. 5. Кривые Каплана-Мейера для СП и НИ госпитальных

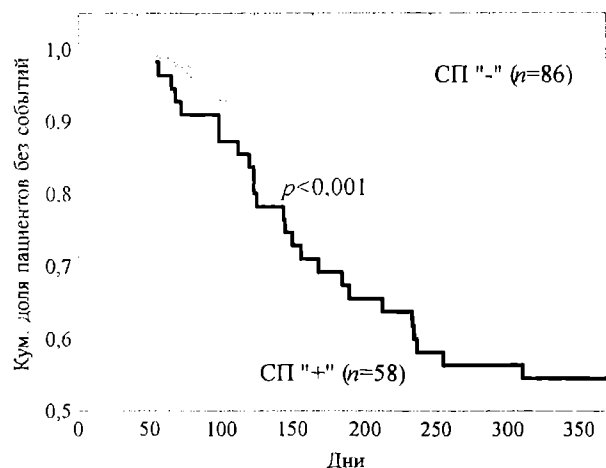


Рис. 6. Кривые Каплана-Мейера для СП и НИ в отдаленном периоде

[12, 13]. Marzilli *et al.* описали случай, когда у больного после спонтанного развившегося спазма коронарной артерии в том же месте через восемь месяцев возник фиксированный стеноз [14]. До сих пор неясно, является ли СП в остром периоде НС результатом спазма КА или клиническим проявлением обратимого тромбоза тромбоцитарным тромбом сосуда-виновника. Одно становится очевидным — феномен появления СП у больных с ИБС свидетельствует о сложных нарушениях сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, повышенной спастической активности КА и высоком риске атеротромботических осложнений не только в ближайшем, но и в отдаленном периодах течения НС.

Выводы.

1. Количество неблагоприятных исходов за наблюдаемый период оказалось большим в группе пациентов с острой СП.
2. Наличие острой СП (в предшествующие 48 часов) свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у пациентов с нестабильной стенокардией в течение ближайшего года.
3. Стратификация риска пациентов с НС по наличию или отсутствию острой СП доступна, проста и обладает достаточной эффективностью.

Библиографический список

1. Braunwald E. Unstable angina: a classification / E. Braunwald // *Circulation*. — 1989. — Vol. 80. — P. 410–414.

2. Hamm C.W. A classification of unstable angina revisited / C.W. Hamm, E. Braunwald // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 118–22.

3. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction / A. Maseri, D. Davies, D. Hackett, J.C. Kaski // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — P. 1983–1991.

4. Физиология и патофизиология сердца: в 2 т. / под ред. Н. Сперелакиса. — М.: Медицина, 1988. — Т. 2. — 623 с.

5. Ahmed W.H. Relation between clinical presentation and angiographic findings in unstable angina pectoris, and comparison with that in stable angina / W.H. Ahmed, J.A. Bittl, E. Braunwald // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 544–550.

6. Correlation between clinical and morphologic findings in unstable angina / S. de Servi, E. Arbustini, F. Marsica *et al.* // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 128–132.

7. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina / G. Danges, R. Mehran, S. Wallenstein *et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29. — P. 519–525.

8. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes / C. Depre, W. Wijns, A.M. Robert *et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 694–702.

9. Clinical predictors of unstable coronary lesion morphology / H.J. Rupprecht, H.Y. Sohn, P. Kearney *et al.* // *Eur. Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 1526–1534.

10. Классификация ХСН ОССН 2002 (с комментариями и приложениями) // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 2(18). — с. 88–89

11. Всероссийское научное общество кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации // Кардиология. — 2001. — № 10 (Приложение). — с. 1–23.

12. Endothelial cell damage and thrombus formation after partial arterial constriction: relevance to the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction / S.D. Gerts, G. Urteky, R.S. Wainberg *et al.* // *Circulation*. — 1981. — Vol. 63. — P. 476–486.

13. Gutstein W.H. Role of vasoconstriction in experimental arteriosclerosis / W.H. Gutstein, J.H. Latallade, L. Lewis // *Circulation*. — 1962. — Vol. 10. — P. 925–932.

14. Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: a hypothetical pathogenesis / M. Marzilli, S. Goldstein, M.G. Trivella *et al.* // *Am. J. Cardiol.* — 1980. — Vol. 45. — P. 882–886.

ЖИЛКИН Сергей Николаевич, врач-анестезиолог-реаниматолог палаты реанимации и интенсивной терапии отделения кардиологии.

Статья поступила в редакцию 31.10.06.

© Жилкин С. Н.

Книжная полка

Михайлов А. А., Дворецкий А. И., Чистова В. С. Внутренние болезни. Избранные экзаменационные тестовые задачи и комментарии к ним. — 192 с.

Книга познакомит врачей и студентов медицинских вузов с основными типами задач, применяемых на тестовых экзаменах в вузах и аттестационных комиссиях, поможет им самостоятельно оценить свои знания и сэкономить время, затрачиваемое на подготовку к тестированию.

Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — 544 с. (т. 1) + 608 с. (т. 2).

Новое (14-е) переработанное и дополненное издание этой книги содержит сведения о более чем 15000 отечественных и зарубежных лекарственных средствах, разрешенных к применению в медицинской практике. Приведены данные о химической структуре лекарственных средств, их фармакологических свойствах, механизме действия, показаниях и противопоказаниях к применению, дозах, побочных эффектах и другие сведения, необходимые для проведения рациональной терапии. В настоящее издание включено большое количество новых лекарственных средств, появившихся в нашей стране в последние годы.