

КОВАЛЬЧУК Евгений Юрьевич

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА
ПРИ ПОСТИНФАРКТНЫХ РАЗРЫВАХ СЕРДЦА

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2016

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Научный руководитель:

Сорока Владимир Васильевич - доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Столов Сергей Валентинович - доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Хирманов Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии, главный терапевт Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

Защита состоится « 23 » мая 2016 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 по защите кандидатских и докторских диссертаций при ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации по адресу: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и на официальном сайте академии.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы наиболее распространенной причиной смерти в мире стали хронические неинфекционные заболевания, прежде всего - сердечно-сосудистые (Adeyi O. et al., 2007; Fuster V., Kelly V.V., 2010; Go A.S. et al., 2013). Среди последних превалирует ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным ВОЗ, число летальных исходов по причине сердечно-сосудистой патологии с 1990 по 2005 г. возросло с 14,4 до 17,5 млн. случаев, при этом доля ИБС составляет 43,4 %. Согласно прогнозу R.Beaglehole, R.Vonita (2008), к 2030 г. летальность от ИБС в странах с невысоким уровнем доходов на душу населения будет превышать совокупную смертность от инфекционных заболеваний, плохих условий материнства и детства, а также недоедания. В экономически развитых странах ИБС также остается главной причиной инвалидизации и летальности. В группе лиц старше 35 лет около трети смертей происходит по причине ишемической болезни сердца (Rosamond W. et al., 2008; Lloyd-Jones D. et al., 2010).

Крайнее проявление ишемической болезни сердца - инфаркт миокарда. В США ежегодно регистрируется 600 случаев инфаркта миокарда на 100000 населения (Parikh N.I. et al., 2009); в Великобритании, по разным оценкам, - от 213 до 230 случаев (Aso S. et al., 2011; Davies A.R. et al., 2011; Smolina K. et al., 2012) в Испании - 250 случаев (Medrano M.J. et al., 2006; Gabriel R. et al., 2009); в Японии - всего 27 случаев (Sekikawa A. et al., 2007; Takii T. et al., 2010). Острый инфаркт миокарда становится непосредственной причиной смерти более, чем в 30 % случаев (Aso S. et al., 2011), при этом от двух третей до трех четвертей фатальных исходов происходит на догоспитальном этапе (Norris R., 2007; Saczynski J.S. et al., 2008; Park Y.H. et al., 2012). Постоянное совершенствование принципов организации медицинской помощи и методов лечения больных с инфарктом миокарда позволило добиться существенного сокращения летальности. Согласно отчету Health at a Glance "In-hospital mortality following acute myocardial infarction" (2011), в период с 2000 по 2009 г. смертность в течение 30 дней с момента госпитализации в среднем по 16 анализируемым странам снизилась почти вдвое - с 8,1

до 4,3 %.

Одно из наиболее грозных и в подавляющем большинстве случаев фатальных осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) - разрыв сердца. X.H.Wehrens, P.A.Doevendans (2004) называют его наиболее часто встречающимся осложнением инфаркта, однако чаще его ставят на второе место после сердечной недостаточности (Гордеев И.Г. с соавт., 2006; Зелтынь-Абрамов Е.М., 2011; Ekim H. et al., 2009). В цифрах частота его развития оценивается по-разному. Если специалисты из экономически развитых стран говорят о 2,8-7,3 % (Buena H. et al., 2005; Shiozaki A.A. et al., 2007; Figueras J. et al., 1998; 2008), то отечественные - о 7,5-30,0 % (Трусов В.В. с соавт., 2008; Белавина Н.И., 2009; Радзевич А.Э., Зелтынь-Абрамов Е.М., 2010). Благоприятные исходы разрыва сердца крайне редки.

Оценка прогноза постинфарктного разрыва сердца на сегодняшний день базируется на множестве разрозненных факторов, четкие критерии прижизненной его диагностики отсутствуют.

Таким образом, актуальность проблемы определяется широкой распространенностью ишемической болезни сердца, высокой летальностью от инфаркта миокарда, в том числе значительной частотой разрывов миокарда, сложностями их ранней диагностики, неразработанностью эффективных способов их профилактики.

Цель исследования: определить роль маркеров системного воспалительного ответа и других факторов, в наибольшей степени влияющих на вероятность развития постинфарктного разрыва сердца, и, на этой основе, разработать шкалу оценки риска данного осложнения.

Задачи исследования

1. Провести исследование эпидемиологии и клиники острых инфарктов миокарда и постинфарктных разрывов сердца за период с 2008 по 2012 г. (по ма-

териалам НИИ СП им. И.И.Джанелидзе) и выявить наиболее информативные маркеры риска развития разрыва сердца.

2. Провести сравнительный анализ значимости выявленных при библиографическом поиске и в собственном исследовании факторов риска постинфарктного разрыва сердца.

3. Определить наиболее информативные предикторы постинфарктного разрыва сердца.

4. Предложить шкалу оценки риска развития постинфарктного разрыва сердца.

Научная новизна исследования

Впервые изучена информативность и значимость синдрома системного воспалительного ответа с традиционными клиническими, лабораторными и анамнестическими данными у пациентов с постинфарктным разрывом миокарда. Доказана высокая информативность содержания фибриногена и С-реактивного белка, а также степени тяжести синдрома системного воспалительного ответа, определенных при поступлении пациентов в стационар, как предикторов постинфарктного разрыва сердца. Структурированы другие известные предикторы постинфарктного разрыва миокарда. На основе полученных данных и данных библиографического поиска впервые создана двухуровневая шкала ранней диагностики разрыва сердца при инфаркте миокарда.

Впервые по результатам патологоанатомического исследования пациентов с постинфарктным разрывом сердца уточнена картина их коморбидного фона.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенная двухуровневая шкала оценки риска постинфарктного разрыва сердца, позволяющий прогнозировать вероятность развития этого грозного осложнения и в кратчайшие сроки начать профилактику, что позволит снизить частоту развития данного осложнения и летальность. Главными достоинствами шкалы, помимо надежности, является простота исполнения и отсутствие необхо-

димости в дополнительных исследованиях.

Методология и методы исследования

Исследование носит ретроспективный характер. Оно включает:

- эпидемиологический анализ 81 случая постинфарктных разрывов сердца, которые развились у пациентов с Q-позитивным инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST;

- сравнительный анализ частоты встречаемости ряда факторов риска, выделенных при библиографическом поиске, в группах пациентов с Q-позитивным инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, у которых развился и не развился разрыв сердца.

Были проанализированы анамнез пациентов, результаты их физикального обследования, данные инструментальной и лабораторной диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Предикторами постинфарктного разрыва сердца являются: первый, Q-положительный, острый инфаркт миокарда, который сопровождается подъемом сегмента ST, рецидивирующими болями и осложнен острой сердечной недостаточностью класса KILLIP II-IV.

2. К числу наиболее надежных маркеров постинфарктного разрыва сердца при наличии у пациента перечисленных предикторов относятся: наличие синдрома системного воспалительного ответа, повышенный уровень фибриногена и С-реактивного белка, определенные при поступлении пациента в стационар.

3. Использование предложенной шкалы оценки риска постинфарктного разрыва сердца позволит выявлять пациентов с высоким риском развития данного осложнения уже при их поступлении в стационар и обеспечивать мониторинг их состояния.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов подтверждена в ходе их статисти-

ческой обработки, выполненной с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Результаты анализа считались достоверными, если $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва 2011), международном курсе "Nexus Medicus" (Ульяновск, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014) и Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 - в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Личный вклад автора

Автором лично выполнен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме. Автор лично участвовал в лечении большинства пациентов, сборе, обобщении и анализе информации о результатах клинических, инструментальных и патологоанатомических исследований. На основании проведенного исследования, анализа литературных данных и собственного клинического опыта автором были выделены наиболее значимые предикторы и разработана двухуровневая шкала оценки риска постинфарктного разрыва сердца.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 210 страницах (из них машинописного текста - 135 стр.), состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений, иллюстрирована 42 таблицами и 26 рисунками. Библиографический указатель содержит 63 наименования отечественных авторов и 320 - зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе Санкт-Петербургского ГБУ НИИ СП им. И.И.Джанелидзе. Всего за период с 2009 по 2012 г. В ГБУ НИИ СП поступило 3209 пациентов с острым инфарктом миокарда, из которых у 81 развился постинфарктный разрыв сердца. Средний возраст пациентов с острым инфарктом миокарда составил 67,4 года, пациентов с постинфарктным разрывом сердца - 75,3 года. Среди первых преобладали мужчины (52,9 % против 47,1 %), среди вторых - женщины (86,4 % против 13,6).

На первом этапе исследования был проведен эпидемиологический, клинический и патоморфологический анализ 81 случая смерти от постинфарктного разрыва сердца.

На втором этапе для достижения главной цели исследования - определения наиболее значимых предикторов риска разрыва сердца - из числа этих пациентов была сформирована основная группа. В нее вошли 52 пациента. Критерием исключения стала IV стадия острой сердечной недостаточности по классификации Т.Killip, J.T.Kimball (1967), поскольку состояние данных пациентов было крайне тяжелым, с высоким риском летального исхода, и проведение полноценного динамического наблюдения и обследования было невозможно. В группу сравнения были включены 50 больных с осложненным Q-позитивным инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST из числа выживших.

При библиографическом поиске был выделен ряд предикторов, имеющих, по мнению различных авторов, наибольшее значение при определении прогноза клинического течения осложненного Q-позитивного инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST и, в частности, вероятности развития разрыва сердца. К числу таких предикторов были отнесены: женский пол; возраст старше 65 лет; отсутствие в анамнезе предшествующей стенокардии; подъем систолического артериального давления выше 150 мм рт.ст. в первые 10-24 часа развития острого коро-

нарного синдрома; первый острый инфаркт миокарда; сроки от начала заболевания до поступления в стационар; поздний старт тромболитической терапии; тяжелой рецидивирующий характер болей; глубина поражения миокарда (Q-положительный инфаркт); нарушения ритма; нарушения проводимости; подъем сегмента ST более 2 мм; локализацию инфаркта; наличие M-комплекса на стандартной ЭКГ; эхокардиографические признаки дилатации левого желудочка; лейкоциты периферической крови не менее $12 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево; уровень тропонина сыворотки крови не менее 2 нг/мл; КФК не менее 1500 МЕ/л; уровень фибриногена свыше 4 г/л; мочевины сыворотки крови свыше 8,5 ммоль/л; креатинин сыворотки крови свыше 120 ммоль/л; уровень глюкозы крови свыше 6,6 ммоль/л; уровень С-реактивного белка не менее 5 мг/л; II-IV стадия сердечной недостаточности по классификации Killip; синдром системного воспалительного ответа (SIRS 2-4).

При сборе анамнеза выясняли: время начала симптомов; характер и длительность ангинозных болей; проводили оценку лекарственной терапии до прибытия скорой помощи; стаж ишемической болезни сердца и состав лекарственной терапии; длительность и степень артериальной гипертензии и состав лекарственной терапии; наличие коморбидных заболеваний, длительность и состав связанной с ними лекарственной терапии. Физикальное исследование включало: осмотр, аускультацию, перкуссию, определение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела).

Из методов инструментальной диагностики применялись: ЭКГ в 12 стандартных отведениях; рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях; эхокардиография по стандартному протоколу.

Лабораторные исследования включали оценку: показателей красной крови (уровень лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, цветного показателя); биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины, общий белок, общий холестерин); показателей коагулограммы; С-реактивного белка (СРБ).

. Синдром системного воспалительного ответа оценивался согласно критериям включающим:

- лейкоцитоз свыше $12 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ или количество незрелых форм, превышающее 10 %;
- частота сердечных сокращений - выше 90 уд./мин;
- частота дыхания более 20 в мин. или $P_a\text{CO}_2$ 32 мм рт.ст. (у больных, находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких)
- температура тела выше 38 или ниже 36 градусов по Цельсию.

Диагноз синдром системного воспалительного ответа правомочен при наличии 2 и более критериев. Степень тяжести синдрома определяется количеством диагностируемых у пациента критериев.

Патологоанатомические исследования были выполнены в 81 случае постинфарктного разрыва сердца. На секции уточняли: сроки от госпитализации до разрыва сердца; вид разрыва сердца (наружный, внутренний, отрыв папиллярной мышцы); локализацию линии разрыва (между здоровой и некротизированной тканью, в центре очага некроза); стадию острого инфаркта миокарда (некроза, миомаляции, рубцевания).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m), медианы (Me) - для показателей, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков, имеющих дискретные значения. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона.

Анализ зависимости между признаками (показателями) проводили с помощью r-критерия Пирсона, r_s -критерия Спирмена, а также χ^2 -критерия Пирсона. Для оценки совокупного влияния анализируемых признаков использовали множественный регрессионный анализ и линейный дискриминантный анализ.

Результаты проведенных исследований

В период с 2009 по 2012 г. в отделение кардиологической реанимации ГБУ НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе поступило 4697 больных с предварительным диагнозом Острый коронарный синдром. Диагноз Острый инфаркт миокарда подтвердился у 2892 пациентов (61,6 %). Еще у 317 пациентов острый инфаркт миокарда развился, когда они проходили лечение в ГБУ НИИ СП по поводу других заболеваний. Все они были переведены в отделение кардиологической реанимации. Таким образом, в наше исследование вошли 3209 пациентов с острым инфарктом миокарда. У 900 из них развились осложнения, ставшие непосредственной причиной смертельного исхода в течение первых 30 суток от начала заболевания. В 51,6 % случаев это была острая сердечная недостаточность. На втором месте - тромбоэмболические осложнения (34,2 %). На третьем месте - постинфарктные разрывы сердца (9,0 %).

В таблице 1 приведены основные результаты обследования пациентов общего пула с острым инфарктом миокарда и пациентов с постинфарктным разрывом сердца.

Таблица 1

Результаты обследования пациентов при поступлении в стационар

| Показатели | | Пациенты с инфарктом миокарда (n = 3209) | | Пациенты с разрывом сердца (n = 81) | |
|------------------------------|--------------|--|------|-------------------------------------|-------|
| | | абс. | % | абс. | % |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Результаты опроса пациентов | | | | | |
| Пол | - мужской | 1697 | 52,9 | 11 | 13,6 |
| | - женский | 1512 | 47,1 | 70 | 86,4 |
| Средний возраст | | 67,4 года | | 75,1 года | |
| Средние сроки госпитализации | | 5 час. 9 мин. | | 7 час. 2 мин. | |
| Вариант клинического течения | - ангинозный | 2800 | 87,3 | 73 | 90,1 |
| | - прочие | 409 | 12,7 | 8 | 9,9 |
| Острый инфаркт миокарда: | - первый | 2251 | 70,1 | 81 | 100,0 |
| | - повторный | 958 | 29,9 | - | - |

| Клинико-инструментальные показатели | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|------|------|----|-------|
| Температура тела | - до 38 ⁰ С | 2905 | 90,5 | 66 | 81,5 |
| | - выше 38 ⁰ С | 304 | 9,5 | 15 | 18,5 |
| Частота дыхания | - до 20 в 1 мин. | 2237 | 69,7 | 5 | 6,2 |
| | - выше 20 в 1 мин. | 972 | 30,3 | 76 | 93,8 |
| Частота сердечных сокращений | - до 100 в 1 мин. | 1500 | 46,7 | 9 | 11,1 |
| | - выше 100 в 1 мин. | 1709 | 53,3 | 72 | 88,9 |
| Артериальное давление | - гипотония | 266 | 8,3 | 24 | 29,6 |
| | - норма | 535 | 16,7 | 27 | 33,3 |
| | - гипертония | 2408 | 75,0 | 30 | 37,1 |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ЭКГ-показатели | | | | | |
| Глубина поражения | - Q-инфаркт | 1861 | 58,0 | 81 | 100,0 |
| | - не Q-инфаркт | 1348 | 42,0 | - | - |
| Нарушения ритма | - нет | 2279 | 71,0 | 36 | 44,4 |
| | - есть | 930 | 29,0 | 45 | 55,6 |
| Нарушения проводимости | - нет | 2631 | 82,0 | 26 | 32,1 |
| | - есть | 578 | 18,0 | 55 | 67,9 |
| Наличие М-комплекса | - нет | 3200 | 99,7 | 72 | 88,9 |
| | - есть | 9 | 0,3 | 9 | 11,1 |
| Подъем сегмента ST | - отсутствует | 1221 | 38,0 | - | - |
| | - менее 2 мм | 1426 | 44,4 | - | - |
| | - от 2 до 5 мм | 432 | 13,5 | 21 | 25,9 |
| | - более 5 мм | 130 | 4,1 | 60 | 74,1 |
| Локализация ОИМ | - передняя | 1919 | 59,8 | 66 | 81,5 |
| | - задняя | 1050 | 32,7 | 11 | 13,6 |
| | - другая | 240 | 7,5 | 4 | 4,9 |
| Лабораторные показатели | | | | | |
| Лейкоциты, x10 ⁹ /л | - до 12 | 2535 | 79,0 | 25 | 30,9 |
| | - выше 12 | 659 | 20,5 | 56 | 69,1 |
| | - ниже 4 | 15 | 0,5 | - | - |
| Палочкоядерный сдвиг, % | - до 6 | 2764 | 86,1 | 67 | 82,7 |
| | - выше 6 | 397 | 12,4 | 14 | 17,3 |
| | - сдвиг до юных | 48 | 1,5 | - | - |
| Фибриноген, г/л | - до 4 | 2310 | 72,0 | 17 | 21,0 |
| | - от 4 до 10 | 784 | 24,4 | 64 | 79,0 |
| | - выше 10 | 115 | 3,6 | - | - |
| КФК, ед/л | - норма | 1170 | 36,5 | - | - |
| | - до 1000 | 1382 | 43,1 | 14 | 17,3 |
| | - выше 1000 | 657 | 20,4 | 67 | 82,7 |
| МВ фракция КФК, ед/л | -диагностически значимый титр | 601 | 18,7 | 78 | 96,3 |
| | - диагностически незначимый титр | 2608 | 81,3 | 3 | 3,7 |

| | | | | | |
|-------------------------|-----------------|------|-------|----|-------|
| Креатинин, моль/л | - норма | 2488 | 77,5 | 37 | 45,7 |
| | - повышен | 721 | 22,5 | 44 | 54,3 |
| Мочевина крови, ммоль/л | - норма | 2410 | 75,1 | 73 | 90,1 |
| | - повышена | 799 | 24,9 | 8 | 9,9 |
| Тропонин Т, нг/л | - положительный | 3209 | 100,0 | 81 | 100,0 |
| | - отрицательный | - | - | - | - |
| Сахар крови, ммоль/л | - нормогликемия | 2357 | 73,4 | 17 | 21,0 |
| | - гипергликемия | 852 | 26,6 | 64 | 79,0 |

По результатам обследования определялись интегральные показатели степень тяжести SIRS и класс Killip (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести SIRS и класса Killip

| | Пациенты с инфарктом миокарда (n = 3209) | | Пациенты с разрывом сердца (n = 81) | |
|-----------------------------|--|-------|-------------------------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Степень тяжести SIRS | | | | |
| SIRS отсутствует | 2237 | 69,7 | 7 | 8,6 |
| SIRS-2 | 298 | 9,3 | 9 | 11,1 |
| SIRS-3 | 370 | 11,5 | 44 | 54,3 |
| SIRS-4 | 304 | 9,5 | 21 | 25,9 |
| Всего | 3209 | 100,0 | 81 | 100,0 |
| Класс Killip | | | | |
| I | 1472 | 45,9 | 4 | 4,9 |
| II | 945 | 29,4 | 21 | 26,0 |
| III | 411 | 12,8 | 47 | 58,0 |
| IV | 381 | 11,9 | 9 | 11,1 |

Изучение эпидемиологии и клиники постинфарктных разрывов сердца позволило выделить ряд факторов риска его развития, из числа которых в дальнейшем была сформирована система предикторов.

Получено несколько констант - каждый из 81 пациента с разрывом сердца имел: элевацию сегмента ST 2 мм и более; наличие Q-зубца; наличие M-комплекса; отсутствие острых инфарктов миокарда в анамнезе.

Большинство из пациентов составляли женщины - 70 человек (86,4 %)

старше 65 лет (91,4 %), поступившие в отделение кардиологической реанимации в сроки от 3 часов и более (81,4 %). У 91,4 % из них был ангинозный вариант течения острого инфаркта миокарда с обширным поражением и выраженным, рецидивирующим болевым синдромом. У большинства пациенток (92,8 %) имел место синдром системного воспалительного ответа организма не ниже 2 степени тяжести: SIRS-2 - у 10,0 %, SIRS-3 - у 57,1 %, SIRS-4 - у 25,7 %. В 67 случаях из 70 (95,7 %) инфаркт осложнился острой сердечной недостаточностью класса KILLIP II-IV.

Все случаи постинфарктного разрыва сердца были подтверждены результатами патологоанатомического исследования.

Случаи разрыва сердца в подавляющем своем большинстве (97,5 %) произошли в течение первых 3 суток от момента госпитализации, и лишь у 2 пациентов разрывы произошли в более поздние сроки - на 6 и 14 сутки.

В таблице 3 представлены данные о распределении постинфарктных разрывов сердца в зависимости от их вида и морфологической характеристики.

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от вида и морфологической характеристики разрыва сердца

| | Мужчины | | Женщины | | Всего | |
|-------------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Вид разрыва сердца | | | | | | |
| Наружный | 9 | 81,8 | 67 | 95,7 | 76 | 93,8 |
| Внутренний | 1 | 9,1 | 3 | 4,3 | 4 | 5,0 |
| Отрыв папиллярной мышцы | 1 | 9,1 | - | - | 1 | 1,2 |
| Итого | 11 | 100,0 | 70 | 100,0 | 81 | 100,0 |
| Стадия ОИМ | | | | | | |
| Стадия некроза | 8 | 72,7 | 52 | 74,3 | 60 | 74,1 |
| Стадия миомалации | 3 | 27,3 | 18 | 25,7 | 21 | 25,9 |
| Стадия рубцевания | - | - | - | - | - | - |
| Итого | 11 | 100,0 | 70 | 100,0 | 81 | 100,0 |

В подавляющем большинстве случаев (93,8 %) у пациентов развился наиболее опасный и скоротечный вид разрыва сердца - наружный. В свою очередь, пре-

валирующее число наружных разрывов миокарда пришлось на линейные разрывы между поврежденной тканью и здоровой - 52 случая, или 64,2 %; разрывы в центре некротизированной массы были обнаружены в 28 случаях, или 34,6 % (рис. 1, 2).

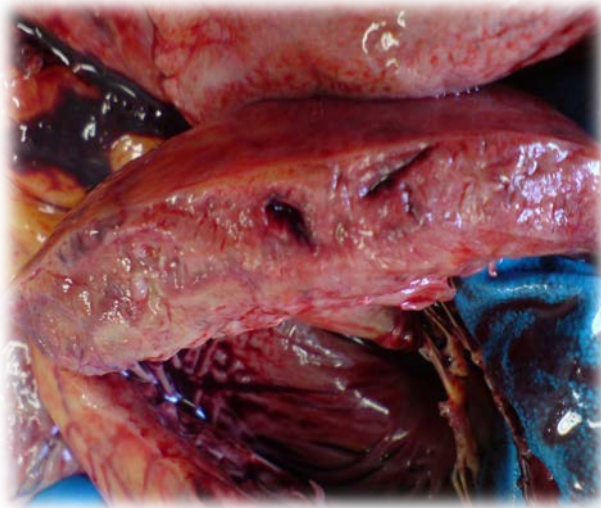


Рис. 1. Линейный разрыв сердца.

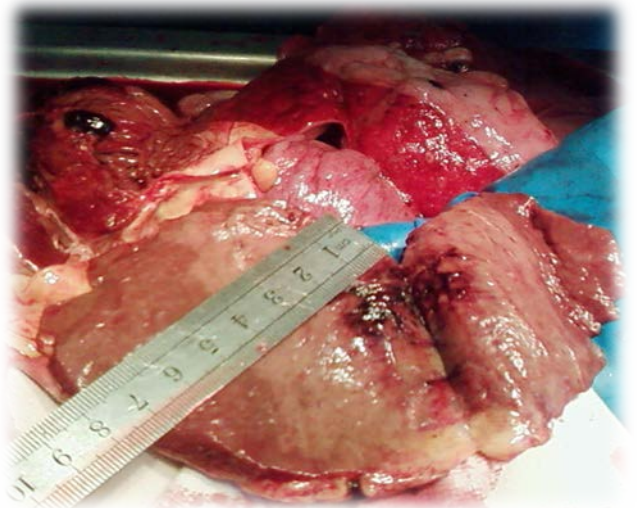


Рис. 2. Разрыв в центре некротизированной массы.

Патологоанатомическое исследование продемонстрировало истинную коморбидность у пациентов. Данные таблицы 4 свидетельствуют о серьезных расхождениях между диагностированной и реальной заболеваемостью практически по всем анализируемым нозологическим формам.

Таблица 4

Частота прижизненного и посмертного выявления хронических неинфекционных заболеваний *

| Нозологические формы | В анамнезе | На секции | Совпадение диагнозов | Гипердиагностика | Гиподиагностика |
|---|------------|-----------|----------------------|------------------|-----------------|
| ИБС | 41 | 81 | 41 | - | 40 |
| Сердечно-сосудистая коморбидная патология | | | | | |
| АГ | 63 | 80 | 63 | - | 17 |
| ХСН | 42 | 36 | 30 | 12 | 6 |
| ПФМ/ТП | 3 | 3 | 3 | - | - |
| ОААНК | 12 | 26 | 12 | | 14 |
| Сопутствующие заболевания других органов и систем | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------|----|----|----|----|----|
| Сахарный диабет | 32 | 37 | 32 | - | 5 |
| ХБП | 57 | 43 | 37 | 20 | 6 |
| ХОБЛ | 9 | 42 | 9 | - | 33 |
| Ожирение | 24 | 24 | 24 | - | - |
| Анемия | 7 | 7 | 7 | - | - |
| ДУЗ | 7 | 16 | 7 | - | 9 |
| Онкология | 1 | 17 | 1 | - | 16 |

* ИБС - ишемическая болезнь сердца; АГ - артериальная гипертензия; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ПФМ/ТП - постоянная форма мерцания / трепетания предсердий; ОААНК - облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ДУЗ - диффузно-узловой зоб.

Верификация диагнозов при патологоанатомическом исследовании показала переоценку заболеваемости хронической сердечной недостаточностью и хроническим заболеванием почек, а также недооценку заболеваемости артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сахарным диабетом, диффузно-узловым зобом, онкологическими заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких. Все пациенты имели как минимум три коморбидных хронических неинфекционных заболевания, причем во многих случаях не зная об этом.

Для оценки значимости предикторов постинфарктного разрыва сердца было сформировано две группы пациентов. В основную группу вошли 52 пациента из 81, у которых острый инфаркт миокарда осложнился разрывом сердца. В контрольную группу включены 50 больных с осложненным Q-позитивным инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST из числа выживших. Нашей задачей на данном этапе было изучить, существуют ли какие-либо закономерности развития и клинического течения инфаркта, ведущие к разрыву сердца, которые можно предусмотреть и предотвратить. Группы сравнимы по половозрастному составу (превалируют женщины старше 65 лет), у каждого из включенных в них пациентов был Q-позитивный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, и этот инфаркт был первым.

Лекарственная терапия на догоспитальном этапе в обеих группах была сопоставима. Все пациенты были доставлены в ГБУ НИИ СП им. И.И.Джанелидзе

машинами скорой помощи. Сроки поступления в основной группе в среднем составили 7,9 часа, в контрольной -7,2.

У пациентов из обеих групп был одинаковый вариант клинического течения острого инфаркта миокарда – ангинозный. И в основной, и в контрольной группе преобладали пациенты с рецидивирующими, требующими неоднократного введения наркотических анальгетиков, болями.

Большинство пациентов из основной и контрольной групп (соответственно, 80,8 и 74,0 %) на момент поступления имели уровень систолического артериального давления выше 160 мм рт.ст., диастолического артериального давления - выше 90 мм рт.ст. (61,7 и 56,0 %). Достоверно значимые различия между группами по уровню артериального давления отсутствуют.

В основной группе достоверно чаще ($p < 0,001$), чем в контрольной, встречался подъем сегмента ST более 5 мм (82,7 % против 28,0 %), то есть данный показатель может рассматриваться как один из ранних предикторов постинфарктного разрыва сердца.

Помимо уровня элевации сегмента ST, у пациентов был выявлен электрокардиографический феномен, называемый M-комплексом. Данный комплекс обнаружен всего у 5 пациентов, но все эти пациенты были в основной группе. Тем самым можно сделать вывод, что M-комплекс также является одним из ранних предикторов - чувствительный, но не специфичный. Других значимых ЭКГ-критериев, которые могли бы послужить предикторами постинфарктного разрыва сердца, мы не выявили.

Такие показатели, как содержание фибриногена, креатинина, мочевины крови и сахара крови, определялись только при поступлении пациентов в стационар, в динамике (при поступлении, через 6, 12, 24 и 36 часов) наблюдали содержание КФК, КФК МВ, тропонина и С-реактивного белка.

Из показателей, которые определялись только при поступлении, достоверными ($p < 0,001$) оказались различия в содержании фибриногена.

В обеих группах уровень КФК прогрессивно увеличивался. Если при поступлении значения данного показателя в обеих группах не имели достоверных

различий, спустя 6 часов различия становятся статистически достоверными ($p < 0,001$). Спустя 12 часов распределения содержания КФК в группах сближаются, однако в дальнейшем, спустя 24 и 36 часов, мы опять наблюдаем значимые различия ($p < 0,001$) значений содержания КФК в группах. Содержание МВ фракции КФК при поступлении, а также спустя 6 и 12 часов после госпитализации, в сравниваемых группах не имело статистически значимых различий. Они появляются лишь спустя 24 и 36 часов ($p < 0,05$).

Динамика уровня тропонина на протяжении всех 36 часов остается однонаправленной и статистически значимых различий не имеет.

Динамика содержания С-реактивного белка в сравниваемых группах имеет одинаковое направление. При этом достоверно значимые различия, которые определяются уже при поступлении пациентов в стационар, сохраняются (и даже увеличиваются) на протяжении 36 часов наблюдения.

В таблице 5 приведены значения интегральных показателей, характеризующих степень тяжести острой сердечной недостаточности и SIRS.

Таблица 5

Распределение пациентов сравниваемых групп в зависимости от класса KILLIP и степени тяжести SIRS

| | Основная группа | | Контрольная группа | | Всего | |
|-----------------------------|--|-------|--------------------|-------|-------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Класс KILLIP | | | | | | |
| II | 14 | 26,9 | 17 | 34,0 | 31 | 30,4 |
| III | 38 | 73,1 | 33 | 66,0 | 71 | 69,6 |
| Итого | 52 | 100,0 | 50 | 100,0 | 102 | 100,0 |
| χ^2 , p; r_s , p | $\chi^2 = 0,32$, p = 0,581; $r_s = 0,06$, p = 0,59 | | | | | – |
| Степень тяжести SIRS | | | | | | |
| SIRS-2 | 5 | 9,6 | 38 | 56,0 | 43 | 42,2 |
| SIRS-3 | 35 | 67,3 | 11 | 22,0 | 46 | 45,1 |
| SIRS-4 | 12 | 23,1 | 1 | 2 | 13 | 12,7 |
| Итого | 52 | 100,0 | 50 | 100,0 | 102 | 100,0 |
| χ^2 , p; r_s , p | $\chi^2 = 47,13$, p < 0,001; $r_s = 0,67$, p < 0,001 | | | | | – |

Частота встречаемости II и III степеней тяжести острой сердечной недостаточности в группах достоверно не различалась. В то же время, у больных из ос-

новной группы достоверно ($p < 0,001$) чаще диагностировали более тяжелые варианты синдрома системного воспалительного ответа - SIRS-3 и SIRS-4.

По результатам сравнительного анализа прогностического значения ряда клинических, инструментальных и лабораторных показателей определены статистически значимые предикторы постинфарктного разрыва сердца. Это уровень фибриногена при поступлении, значение КФК спустя 6, 24 и 36 часов после госпитализации, С-реактивного белка при поступлении, а также спустя 6, 12, 24 и 36 после госпитализации, класс SIRS и элевация сегмента ST выше 5 мм. Для подтверждения значимости полученных результатов выделенные статистически достоверные предикторы постинфарктного разрыва сердца были подвергнуты множественному регрессионному анализу (табл. 6).

Таблица 6

Статистически значимые показатели разрыва миокарда в динамике
(по результатам множественного регрессионного анализа)

| Признак | Поступление (n=102) | 6 часов (n=102) | 12 часов (n=102) | 24 часа (n=84) | 36 часов (n=69) |
|----------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Фибриноген при поступлении | t=16,95 p<0,0001 | t=7,40 p<0,0001 | t=8,41 p<0,0001 | t=23,06 p<0,0001 | t=13,91 p<0,0001 |
| КФК 6 часов | – | t=9,32 p<0,0001 | – | – | – |
| КФК 24 часа | – | – | – | t=62,22 p<0,0001 | – |
| СРБ при поступлении | – | t=3,69 p<0,002 | t=4,43 p<0,0001 | t=18,90 p<0,0001 | – |
| СРБ 12 часов | – | – | t=5,05 p<0,0001 | t=21,49 p<0,00001 | – |
| SIRS при поступлении | – | t=3,20 p<0,001 | t=3,75 p<0,0003 | – | – |
| R ² | 0,74 | 0,86 | 0,85 | 0,99 | 0,74 |
| P | < 0,0001 | | | | |

Из приведенных данных следует, что основными предикторами разрыва сердца, обладающими высокой степенью надежности, являются: фибриноген, определяемый при поступлении пациента в стационар; КФК, определяемая через

6 и 24 часов от поступления; С-реактивный белок, определяемый при поступлении и через 12 часов; SIRS, определяемый при поступлении.

На основании проведенных исследований, а также коллективного опыта отечественных и зарубежных кардиологов, изучавших возможности предикции постинфарктного разрыва сердца, мы предлагаем следующую шкалу оценки риска.

Предикторы первого уровня и их балльная оценка

| Предиктор | | Оценка в баллах |
|--|----------------------|-----------------|
| Женский пол | | 1 |
| Возраст | 55-65 лет | 1 |
| | 65-75 лет | 3 |
| | более 75 лет | 2 |
| Сроки поступления в стационар | от 1 до 3 часов | 1 |
| | более 3 часов | 3 |
| Выполнение тромболитической терапии на догоспитальном этапе в сроки 10 часов и более от момента начала заболевания | | 1 |
| Повышение внутригрудного и внутрибрюшного давления | кашель и насморк | 1 |
| | тошнота и рвота | 1 |
| | склонность к запорам | 1 |
| Нарушение постельного режима | | 1 |
| АГ (систолическое АД, равное или выше 160 мм рт.ст. или диастолическое АД, равное или выше 100 мм рт.ст.) | | 1 |
| Ангинозный вариант течения с рецидивирующими болями | | 1 |
| Первый острый инфаркт миокарда | | 2 |
| Передняя локализация | | 1 |
| М-комплекс * | | 22 |
| Q-положительный инфаркт | | 1 |
| Подъем сегмента ST | от 2 до 5 мм | 2 |
| | более 5 мм | 4 |
| Класс KILLIP | II | 1 |
| | III | 2 |
| | IV | 4 |

* - наличие на электрокардиограмме М-комплекса является достаточным основанием для включения пациента в группу высокого риска постинфарктного разрыва сердца.

Все эти данные определяются при первом осмотре пациента в ОРИТ. При

сумме 11 и выше баллов риск развития постинфарктного разрыва должен рассматриваться как высокий, и следует провести оценку предикторов второго уровня, по результатам которой делается заключительное определение степени риска развития постинфарктного разрыва сердца.

Предикторы второго уровня и их балльная оценка

| | |
|--|---|
| Уровень фибриногена более 6 г/л | 1 |
| Уровень С-реактивного белка более 15 мг/л | 1 |
| Синдром системного воспалительного ответа (SIRS-2- SIRS-4) | 1 |

При получении минимум 2 баллов в совокупности с высоким риском развития по оценке первого уровня предикторов составляет высокий уровень развития постинфарктного разрыва сердца. Если 1 балл - риск развития постинфарктного разрыва миокарда следует расценивать как низкий даже при наличии высокого риска по результатам оценки предикторов первого уровня.

ВЫВОДЫ

1. Все пациенты, у которых острый инфаркт миокарда осложнился разрывом сердца, имели элевацию сегмента ST 2 мм и более; Q-зубец; М-комплекс; отсутствие острых инфарктов миокарда в анамнезе. Большинство пациентов были женского пола (86,4%) и имели рецидивирующие боли (91,4 %) и острую сердечную недостаточность класса KILLIP II-IV (95,7 %). Так же предикторами постинфарктного разрыва сердца являются: возраст старше 65 лет (91,4 %) и сроки госпитализации более 3 часов от момента начала заболевания (81,4 %).

2. В число статистически значимых предикторов постинфарктного разрыва сердца вошли: синдром системного воспалительного ответа, повышенный уровень фибриногена (не менее 6 г/л) и С-реактивного белка (не менее 15 мг/л), определенных при поступлении в стационар, а также уровня С-реактивного белка (не менее 40 мг/л), определенного спустя 12 часов после госпитализации.

3. Предложенная шкала оценки риска постинфарктного разрыва сердца обладает следующими операционными характеристиками: чувствительность - 100,0 %; специфичность - 98,0 %; предсказательная ценность положительного результа-

та (разрыв) - 98,1 %; предсказательная ценность отрицательного результата - 100,0 %; точность предсказания - 99,0 %.

4. Помимо высокой надежности предложенная шкала оценки риска разрыва сердца проста в применении и включает клинические, инструментальные и лабораторные показатели, которые могут быть выполнены даже в условиях неспециализированного стационара.

5. Наиболее часто встречающимися коморбидными заболеваниями являются: артериальная гипертензия (98,8 %), хроническая болезнь почек (53,1 %), хроническая обструктивная болезнь легких (51,6 %), сахарный диабет (45,7 %), хроническая сердечная недостаточность (44,4 %) и ожирение (29,6 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выявлении у пациентов высокого риска развития постинфарктного разрыва сердца (согласно предложенной шкалы) следует незамедлительно начинать профилактические мероприятия:

1. Ужесточать, а при необходимости - и продлевать постельный режим с обязательным разъяснением пациенту настоящей необходимости ограничения любых физических нагрузок, даже самых незначительных.

2. Предотвращать повышение внутригрудного и внутрибрюшного давления за счет мер профилактики насморка, кашля, рвоты и запоров.

3. Поддерживать систолическое артериальное давление в пределах 100-135 мм рт.ст., диастолическое - в пределах 60-85 мм рт.ст. с помощью стандартных гипотензивных препаратов, а при необходимости применять управляемую гипотонию с помощью постоянного внутривенного введения препаратов через инфузomat.

4. Отказываться от назначения НПВС (за исключением аспирина в стандартной дозировке), системных глюкокортикостероидных препаратов, поскольку при применении данных препаратов частота постинфарктных разрывов миокарда увеличивается в разы.

5. При выборе тактики восстановления кровотока отдавать предпочтение

выполнению чрезкожного коронарного вмешательства, поскольку тромболитическая терапия у этой категории пациентов значительно увеличивает риск развития постинфарктного разрыва миокарда.

6. Снижать выраженность системного воспаления за счет назначения препаратов группы статинов и антагонистов рецепторов ангиотензина II, которые обладают, помимо основных группоспецифичных эффектов, и противовоспалительным действием.

Помимо вышеперечисленных мер профилактики разрыва миокарда необходимо проводить просветительскую работу, направленную на знание пациентами симптомов инфаркта миокарда и простейших правил поведения при их появлении. Данная работа должна начинаться с выявления любого хронического неинфекционного заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.). Пациенты с данной патологией должны знать о риске развития у них острого инфаркта миокарда. Это позволит значительно сократить срок от развития первых симптомов инфаркта миокарда до госпитализации, что повлечет за собой снижение частоты развития осложнений инфаркта миокарда (в том числе постинфарктного разрыва сердца) и летальности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Стратификация риска разрыва сердца при инфаркте миокарда / Рос. Национальный конгресс кардиологов: Сб. презентаций и тезисов. - М., 2011. - С. 123 (соавт. В.В.Сорока).
2. С-реактивный белок как ранний предиктор постинфарктного разрыва сердца / Международ. курс "Nexus Medicus": Сб. презентаций и тезисов. - Ульяновск, 2013. - С. 172 (соавт. В.В.Сорока).
3. Предикторы постинфарктного разрыва миокарда / Скорая мед. помощь. - 2015. - № 2. - С. 53-57 (соавт. В.В.Сорока).
4. Современный клинико-эпидемиологический портрет пациента с острым инфарктом миокарда (по материалам регионального сосудистого центра) / Ученые записки. - 2015. - Т. XXII, № 2. - С. 56-60 (соавт. В.В.Сорока).

5. Модификация сердечно-сосудистого континуума на основе представлений о коморбидности и метавоспалении / Medline.ru. - 2015. - Т. 16. - С. 596-608 (соавт. В.А.Костенко., В.В.Сорока, О.В.Алексеевко).

6. Постинфарктные разрывы сердца: эпидемиология и клиника (по материалам НИИ СП им. И.И.Джанелидзе) / Вестн. Сев.-Зап. Мед. ун-та им. И.И.Мечникова. - 2015. - Т. 7, № 2. - С. 69-73 (соавт. В.В.Сорока, А.В.Рысев).

7. Постинфарктный разрыв сердца / Вестн. Сев.-Зап. Мед. ун-та им. И.И.Мечникова. - 2015. – Т. 7, № 2. - С. 143-147 (соавт. А.В.Рысев).

8. Гипергликемия при остром инфаркте миокарда: прогностическое значение, показания и подходы к коррекции / Медицинский алфавит. - 2015. - Т. 1. - С. 38-42 (О.В.Алексеевко, В.М.Луфт).

9. Хроническая обструктивная болезнь легких как один из предикторов постинфарктного разрыва миокарда / Рос. Национальный конгресс кардиологов: Сб. материалов. - М., 2015. - С. 330 (соавт. В.В.Сорока).

Список сокращений, использованных в автореферате

| | |
|------------|---|
| АГ | - артериальная гипертензия |
| АД | - артериальное давление |
| ГБУ НИИ СП | - Государственное бюджетное учреждение научно- исследовательский институт скорой помощи |
| ДУЗ | - диффузно-узловой зоб |
| ИБС | - ишемическая болезнь сердца |
| НПВС | - нестероидные противовоспалительные средства |
| ОААНК | - облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей |
| ОИМ | - острый инфаркт миокарда |
| ПФМ/ТП | - постоянная форма мерцания / трепетания предсердий |
| СД | - сахарный диабет |
| СРБ | - С-реактивный белок |
| ССВО | - синдром системного воспалительного ответа |
| ТЛТ | - тромболитическая терапия |

| | |
|-------|--|
| ЧД | - частота дыхания |
| ЧКВ | - чрескожное коронарное вмешательство |
| ЧСС | - частота сердечных сокращений |
| ХА | - хронический алкоголизм |
| ХОБЛ | - хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХБП | - хроническая болезнь почек |
| ХСН | - хроническая сердечная недостаточность |
| SIRS | - systemic inflammatory response syndrome |
| STEMI | - ST-elevation myocardial infarction |