

## **ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ФИБРИНОЛИЗА**

*П.Г.Кравчун, д-р мед. наук; О.А.Ефремова, канд. мед. наук; Е.П.Позурельская  
Харьковский государственный медицинский университет*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Смертность при обострении течения ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, остром инфаркте миокарда (ОИМ), остается относительно высокой [1,2]. Применение общепринятой медикаментозной терапии ОИМ, включающей нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, антитромбоцитарные средства, антикоагулянты, не всегда дает желаемый эффект. Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов восстановления проходимости инфарктоусловливающей венечной артерии – фибринолитической терапии (ФЛТ), механического (чрескожной баллонной коронароангиопластики – ЧБКА) вмешательства – позволяют существенно улучшить результат лечения больных с ОИМ [1, 3]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца [1] тромболитическую терапию определяют как средство выбора для всех больных с ИМ, госпитализированных в течение 6–12 ч от его начала и не имеющих противопоказаний к тромболитизису. Вместе с тем, даже при использовании методов ранней реваскуляризации миокарда, результаты лечения не всегда удовлетворяют клиницистов. Высокая стоимость этих препаратов, а также ряд побочных эффектов ограничивают их применение. Перед практическим врачом нередко стоит задача целесообразности применения фибринолитиков у конкретного больного. В связи с этим возникла необходимость разработки методов своевременной, достоверной, доступной и, желательно, неинвазивной оценки их эффективности в первые часы заболевания.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Задачей этой работы явилось определение наиболее информативных показателей клиничко-функционального состояния больных с ИМ как критериев неблагоприятного прогноза в сроки наблюдения до 4 недель в целях создания прогностической модели.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проанализирован госпитальный этап болезни у 135 больных (45 женщин и 90 мужчин, возраст женщин – 65,2±9,8 лет, средний возраст мужчин – 61,3±12,1 лет ( $M \pm \sigma$ )) с крупноочаговым и трансмуральным ИМ, госпитализированных в отдел реанимации и интенсивной терапии в сроки до 12ч от момента возникновения заболевания (из них 84 % – в сроки до 6 ч). Диагноз ОИМ устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ и верифицировали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев. ФЛТ проводилась при поступлении в стационар стрептазой в дозе 1,5 млн. ЕД в/в капельно по схеме в течение 60 минут. Кроме того, 84,4% пациентам назначали гепарин, 93,7% – бета-блокаторы, 95,3% – нитраты, 90,6% – аспирин, 76,6% – ингибиторы АПФ. Конечной точкой исследования считали исход заболевания в конце госпитального периода. При этом больные были разделены на две группы: неосложненное течение ИМ (благоприятный исход) отмечалось у больных 1-й группы (33 пациента) и течение ИМ, осложнившееся после проведения ФЛТ в течении госпитального периода (неблагоприятный исход), - у 2-й группы (63 пациента). В качестве конечных точек неблагоприятного течения определены следующие: смерть, рецидив ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия, острая

левожелудочковая недостаточность кровообращения (ОЛЖН), возникновение жизнеугрожающих аритмий, кровотечения, аневризмы левого желудочка, острого нарушения мозгового кровообращения.

У обследованных больных собирался тщательно анамнез, определялась медиана времени, т.е. промежуток от начала симптомов острого ИМ до госпитализации больных. Для оценки состояния плазменного гемостаза и фибринолиза по стандартной методике в плазме крови до лечения, на 1-е, 3-и сутки, у части больных на 10-е, 17-20-е сутки инфаркта миокарда определялись показатели коагулограммы: протромбиновый индекс (ПТИ, %), активированное парциальное (частичное) тромбoplastиновое время (АЧТВ, с), фибриноген (ФГ, г/л) и фибринолитическая активность крови (ФАК, мин) по методу Н. Kowarsiyk и L. Buluk в модификации Г.Ф.Еремина. Применяли иммуноферментные методики определения миокардиальных маркеров - тропонина I в плазме крови (ТрI, нг/мл) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК, Е/л) в сыворотке крови. Были проведены электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета научно-статистических программ (SSP). Определялись среднеарифметическое значение (M), ошибка среднего (m), среднеквадратическое (стандартное) отклонение ( $\sigma$ ). Различия между показателями определяли с помощью критерия Стьюдента (t). Связь между показателями оценивали с помощью ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. В качестве основного алгоритма прогнозирования использован метод прогностической оценки событий Байеса. При выполнении исследования созданы база данных в системе "Access", а также специальная форма введения данных больных, состоявшая из 210 показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во второй группе больных наиболее частыми осложнениями острого периода ИМ были стойкая желудочковая экстрасистолия, которая отмечена у 18 (28,6%) больных, и аневризма левого желудочка - у 15 (23,8%). Ранняя постинфарктная стенокардия (РПС) установлена у 19,05% пациентов. Наиболее часто неблагоприятный исход заболевания был обусловлен возникновением ОЛЖН, которая отмечена у 10 (15,9%) больных, рецидивы ИМ - у 17,5%. За период наблюдения умерло 5 (7,9%) больных 2-й группы. Средний возраст больных 1-й группы составил  $64,2 \pm 10,5$  лет, второй -  $69,3 \pm 8,9$  лет ( $M \pm \sigma$ ), ( $p < 0,005$ ), что достоверно свидетельствует о большей частоте осложнений у лиц пожилого возраста. Из приведенных анамнестических данных обращало внимание то, что в группе с неблагоприятным исходом ОИМ такие факторы риска, как курение, сахарный диабет, стенокардия и инфаркт миокарда, в анамнезе были достоверно чаще. Так, курение в 1-й группе больных было в анамнезе у 11 (33,3%) больных, в группе осложненного ИМ - у 28 (44,4%) больных,  $p < 0,05$ . Артериальная гипертензия в качестве сопутствующего заболевания диагностирована у 72,7% больных 1-й группы и у 87,3% больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ), сахарный диабет - соответственно у 15,15% - первой и у 25,4% - второй ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе при неосложненном течении ИМ стенокардия в анамнезе была у 69,7% больных, при осложненном - у 74,6%,  $p < 0,05$ . Перенесенный ранее ИМ в 1-й группе был у 12,1% больных, во 2-й - у 22,2%,  $p > 0,05$ . При поступлении больных в стационар у 87,8% больных 1-й группы и 90,5% второй ( $p > 0,05$ ) определена сердечная недостаточность (СН) IIА стадии по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко. У остальных больных СН была I стадии.

В проведенном исследовании отмечено, что нарушение режима в остром периоде инфаркта миокарда также достоверно влияло на частоту осложнений ОИМ в госпитальный период. Физическая активность в догоспитальный период имела важное значение. Так, у больных, ведущих малоподвижный образ жизни, инфаркт миокарда чаще осложнялся после фибринолиза. Физически активны были 57,1% больных 2-й группы, в то время как в 1-й группе, где был благоприятный исход ОИМ, активность сохраняли 72,7% больных,  $p < 0,001$ .

При анализе временного фактора, т.е. времени от начала ангинозного приступа до введения фибринолитика, отмечено, что время ожидания ФЛТ в первой группе составило  $3,9 \pm 2,4$  ч, во 2-й -  $5,1 \pm 2,3$  ч ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что больные без осложнений поступали в стационар достоверно в более ранние сроки по сравнению с больными ОИМ, у которых в последующем возникли осложнения. Эти данные несколько выше тех, которые опубликованы в США, где в среднем медиана времени составляет 2,2 часа [4].

Анализ гемодинамических показателей у больных ОИМ при поступлении их в стационар и в динамике наблюдения показал, что достоверные отличия были выявлены в группе больных, леченных стрептазой, по уровню диастолического артериального давления (ДАД). При благоприятном исходе ДАД было достоверно ниже ( $74,2 \pm 12,1$  мм рт. ст.), чем при неблагоприятном исходе ( $85,8 \pm 14,7$  мм рт. ст.), что свидетельствует о повышенной нагрузке на миокард левого желудочка у больных этой группы. При благоприятном исходе в группе больных, получающих стрептазу, ЧСС при поступлении составила  $78,5 \pm 11,6$  уд./мин, во 2-й группе -  $88,4 \pm 15,6$  уд./мин ( $p < 0,05$ ). Достоверно большая частота сердечных сокращений, выявленная нами при поступлении у больных с осложненным течением ИМ, подтверждается проведенными ранее исследованиями [5-7]. При успешной реперфузии отмечен более высокий уровень МВ КФК и АЧТВ в первые сутки госпитализации (рис. 1).

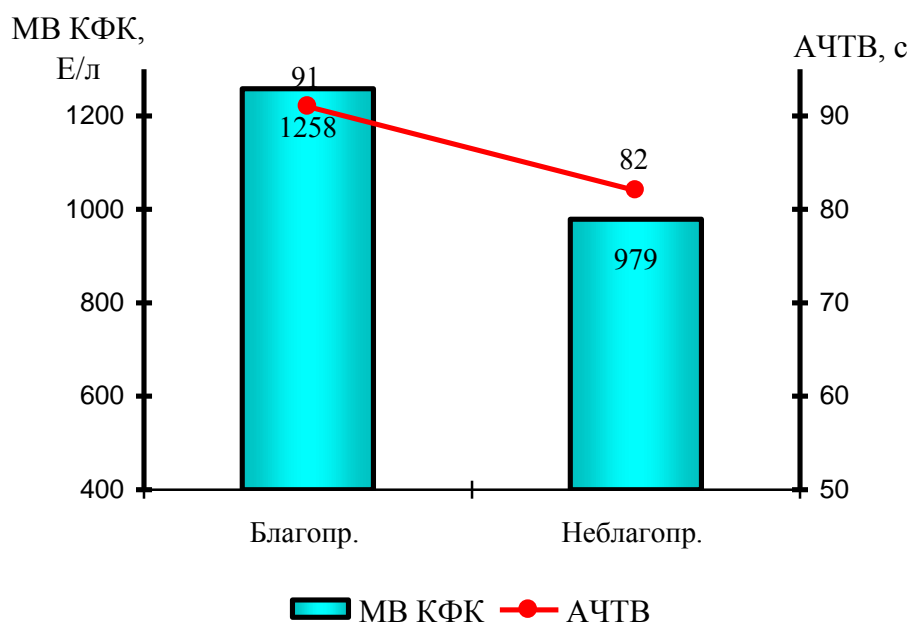


Рисунок 1 - Уровни МВ КФК и АЧТВ у больных ОИМ в динамике лечения стрептазой в зависимости от исхода заболевания (1-е сутки наблюдения)

Как видно из рисунка, уровень МВ КФК был достоверно выше при неосложненном течении ИМ ( $1258,5 \pm 209,9$  Е/л, тут и далее по тексту  $M \pm m$ ) по сравнению с 1-й группой,  $p < 0,1$ . Некоторое снижение уровня МВ КФК ( $p > 0,05$ ) при неблагоприятном исходе -  $978,3 \pm 90,2$  Е/л - можно объяснить истощением энергетических запасов, выраженной гипоксией миокарда. Также отмечался высокий уровень ТрI при поступлении больных в стационар. В динамике наблюдения уровни кардиоспецифических ферментов на 3-4-е сутки резко снижались, приближаясь к нормальным показателям при успешной

реперфузии и длительное время (8-10 суток) оставались высокими при осложненном течении ИМ. В результате проведенного исследования подтверждена высокая чувствительность миокардиальных ферментов (тропонина I и КФК-МВ) в диагностике реперфузии вследствие их более ранних увеличений [7-9].

Идентичная картина наблюдалась при исследовании уровня АЧТВ у больных острым ИМ в первые сутки заболевания. При неблагоприятном результате АЧТВ было достоверно меньше ( $82,2 \pm 3,2$  с), чем при благоприятном ( $90,9 \pm 3,4$  с,  $p < 0,05$ ).

Исследование фибринолитической активности крови показало, что при благоприятном исходе кривые уровней ФАК и в первой, и во второй группах больных были достаточно равномерны, причем в 1-й группе уровень ФАК был выше. При неблагоприятном исходе наблюдался выраженный размах показателей ФАК в динамике наблюдения, что свидетельствует о неустойчивости регулирующих эту систему механизмов. При поступлении больных в стационар, во время фибринолиза, а также в последующие двое-трое суток отмечалось значительное повышение активности свертывающей системы и, как ответная компенсаторная реакция, повышение противосвертывающей системы. Причем если активность свертывающей системы повышалась на 35-40%, то активность противосвертывающей возрастала в 2-2,5 раза. В 22% случаев это приводило к гипокоагуляции [3, 10]. К 3-6-м суткам у большинства пациентов значительно повысилась активность свертывающей системы на фоне снижения противосвертывающей системы крови. С точки зрения некоторых авторов, факторы, способствующие образованию тромба или замедляющие его лизис, могут существенно повлиять на результат тромболитической терапии и клинический исход [3].

Еще более важно прогностическое значение динамики ЭКГ для оценки эффективности проводимой реперфузионной терапии. В проведенном исследовании отмечено, что осложнения ОИМ достоверно чаще возникали у больных с ИМ передней локализации (31,7%) по сравнению с группой неосложненного инфаркта (21,2%),  $p < 0,05$ . Данные литературы подтверждают эти выводы [5, 7].

В предыдущих исследованиях было показано, что степень уменьшения исходной элевации сегмента ST является мощным предиктором летальности к 35-м суткам ИМ [7, 9].

Аналогичные результаты получены в исследованиях GISSI-2 и GUSTO-III [1].

Критериями наличия кровотока ТИМ-2–ТИМ-3 считали снижение сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ на 50% и более от исходного к 90-й минуте от начала терапии. В нашем исследовании при количественном анализе данных ЭКГ в 12 общепринятых отведениях перед проведением ФЛТ установлено, что в группе с осложнениями при поступлении больных в стационар достоверно больше было отведений ЭКГ с комплексами QRS типа QS: в 1-й группе это количество составило  $3,8 \pm 1,4$ , тогда как во второй группе этот показатель был на 18,4% больше –  $4,5 \pm 1,5$ ,  $p < 0,005$ . Исследуя показатели ЭКГ у больных 2-й группы при поступлении в стационар, отмечен достоверно более высокий показатель степени смещения сегмента ST (CC ST), также, как и количество точек подъема сегмента ST (ТП ST), по сравнению с группой неосложненного ИМ. Так, количество комплексов с элевацией сегмента ST также было на 27,2% больше в группе осложненного течения ИМ,  $p < 0,05$ , что свидетельствовало о более обширной зоне некроза в этой группе больных при поступлении. Эти данные свидетельствуют о том, что анализ динамики сегмента ST может быть надежным маркером реперфузии миокарда, позволяющим определять как ближайший, так и отдаленный прогноз у больных с ИМ после реперфузионных вмешательств [7, 9].

Таким образом, изменения на ЭКГ у больных ОИМ, получавших стрептазу, с осложнившимся течением свидетельствуют о важном значении в прогнозе результата ИМ глубины и распространенности некроза миокарда [4, 5].

Анализируя ЭхоКГ показатели в первые сутки поступления больных в стационар, можно отметить достоверно более низкий уровень ФВ в группе больных с осложнениями –  $37,4 \pm 12,1\%$ , что на 17% меньше ФВ больных 1-й группы,  $p < 0,05$ . У больных ИМ с

осложненным течением наблюдался повышенный КДО полости левого желудочка. Так, в 1-й группе КДО ЛЖ составил  $213,5 \pm 75,8$  мл, тогда как во второй группе этот показатель был на 15,6% больше –  $246,7 \pm 61,2$  мл,  $p < 0,05$ . По данным ЭхоКГ у 41,3% больных 2-й группы выявлена гипертрофия левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки составляла 1,3 см и более, задней стенки левого желудочка в диастолу – 1,2 см и более.

*Таблица 1 - Распределение цен свидетельств обрабатываемых признаков*

Номер	Признак	Цена свидетельства
1	Возраст больного	0,54
2	Рост больного	0,29
3	Вес больного	0,58
4	Пол	0,47
5	Курение	0,7
6	Малоподвижный образ жизни	0,61
7	Сахарный диабет	0,32
8	ИБС в анамнезе	0,41
9	ГБ в анамнезе	0,67
10	ХСН в анамнезе	0,22
11	Время от начала болей до лечения	0,36
12	Нарушение режима в стационаре	0,73
13	Передняя локализация инфаркта	0,74
14	Динамика сегмента ST	0,77
15	Уровень МВ КФК (Е/л)	0,75
16	Уровень тропонина I (нг/мл)	0,84
17	Фибриноген (г/л)	0,69
18	АЧТВ (сек)	0,58
19	Фибринолитическая активность (мин)	0,71
20	Склероз аорты (ЭхоКГ)	0,62
21	КДР ЛЖ (см)	0,73
22	Толщина задней стенки (см)	0,6
23	ТМЖП (см)	0,41
24	ФВ (%)	0,83
25	КДО (мл)	0,72

На основании вероятностей признаков, симптомов, показателей обследования больного при различных исходах заболевания разработана система, позволяющая прогнозировать исход заболевания у конкретного больного. Основой подхода является теорема Байеса из теории вероятности. При этом рассчитываются цены свидетельств признаков, симптомов, показателей, т. е. величина, характеризующая информативный вклад показателя в решение задачи прогнозирования (табл. 1). В результате оптимального выбора прогностических интервалов изучаемых показателей, определения их информативной ценности с помощью математической процедуры Байеса, частотной оценки достоверности встречаемости интервалов отобраны 25 наиболее информативных показателей в первые сутки госпитализации больного для дальнейшего ближайшего прогноза. Точность прогноза экспертной системы около 77%.

Первую группу признаков составили физиологические и анамнестические данные. Вторую группу составили признаки, непосредственно характеризующие ИМ. Их прогностическая ценность была существенно большей, чем у предыдущей группы

факторов. При этом отмечено, что цены симптомов не остаются неизменными. По мере уточнения апостериорных вероятностей непрерывно изменяются и цены симптомов. Система задает те вопросы, которые ей кажутся важными, постоянно модифицируя свои представления по мере поступления ответов.

Таким образом, устанавливаются наиболее информативные, определенные по методу Байеса, диагностические признаки краткосрочного прогноза (госпитальный период) течения ИМ. Данный метод в сочетании с другими доступными неинвазивными методиками может служить для стратификации больных ИМ при поступлении в стационар с выделением группы повышенного риска развития осложнений в госпитальный период и решения вопроса о проведении фибринолитической терапии.

## ВЫВОДЫ

1 Учитывая клиничко-anamnestические данные, данные ЭКГ, ЭхоКГ, активность ферментов: тропонина I, МВ КФК, данные коагулограммы, были выделены комплексные показатели, позволяющие судить о возможном характере исхода заболевания и оценить эффективность проводимого лечения.

2 Наиболее прогностически неблагоприятными для возникновения осложнений в госпитальный период ИМ после проведенного фибринолиза являются следующие клиничко-anamnestические факторы: возраст и вес больного, курение в анамнезе, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия.

3 Нарушение режима в стационаре, локализация ИМ, динамика сегмента ST наряду с уровнями миокардиальных ферментов и показателями гемостаза имели большое прогностическое значение для исхода ИМ.

4 Наличие клинических проявлений дисфункции левого желудочка в 1-е сутки ИМ (снижение ФВ и увеличение КДО) обладало высокой прогностической ценностью в отношении возникновения и прогрессирования осложнений в будущем.

5 Для учета индивидуальных особенностей больного разработана система, позволяющая на основании клиничко-anamnestических данных рассчитать эффективность дальнейшей терапии, в т.ч. и тромболитической.

6 Система позволит при поступлении больных в стационар выделить группу повышенного риска развития осложнений, нуждающихся в профилактических лечебных мероприятиях.

## SUMMARY

*The analysis of 210 clinical and functional parameters, ECG, EchoCG, the level of enzymes: troponin I, MB-creatinkinase, hemokoagulation parameters made it possible to point out complex parameters, which allowed to judge about short-term prognosis and to estimate the efficiency of the treatment being carried out. Besides the standard treatment the patients received also streptasa. The Baies theorem has revealed 25 most informative features indicating favourable and unfavourable postinfarction prognosis. The method of forecasting the efficiency of an acute myocardial infarction treatment is developed depending on individual features of the patient and the treatment being carried out. The system will allow at receiving patients in a hospital to single out risk groups, for whom preventive medical actions are necessary.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. - Киев: IT-studio, 1998. - 168 с.
2. Дзяк Г.В., Усенко Л.В., Піонтковський В.О. Оптимізація інтенсивної терапії хворих на гострий інфаркт міокарда та її вплив на «якість життя» у віддаленому періоді // Мед. перспективи. - 1997. - Т.2, №4. - С.15-17.
3. Bode C, Runge M.S., Smalling R.W. The future of thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction/ Europ Heart Journ.-1996.- Vol.17.- P.55-60.
4. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour/ E.Boersma, A.C.Maas, J.W.Deckers, M.L.Simoons // Lancet.-1996.-Vol.348.- P.771-775.
5. Преморбидные и морбидные факторы прогноза инфаркта миокарда / Ю.А.Васюк, Ю.Е.Абакумов, Н.В.Тимоничев, Т.Ю.Захарова // Сов. медицина.-1991. - №9.- С.43-46.
6. Прогнозирование реокклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии у больных инфарктом миокарда в стационаре и в последующем периоде /М.Я.Каган-Пономарев, А.Б.Добровольский, А.М.Кравец и др. // Кардиология.-1995. - №6.-С.36-41)
7. Хараш Л.М., Голдхаммер Е.И. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда: суточная чувствительность // Тер. архив.-1999, №12.-С.13-17.
8. Прогноз раннего постинфарктного периода при осложненном течении инфаркта миокарда / Ю.Е.Абакумов, Ю.А.Васюк, Т.Ю.Захарова и др. // Кардиология.- 1993. - №2.- С.27-31.
9. Pasceri V., Andreotti F., Maseri A. Clinical markers of thrombolytic success // Europ Heart Journ.-1996.- Vol.17.- P.35-41.

10. Качалков Д.В., Грацианский Н.А. Впервые возникшая стенокардия: роль фибриногена в прогнозировании клинической ремиссии в течение 1-1,5 лет наблюдения  
// Кардиология.- 1993.- Т.35, №3.- С.16-18.

*Поступила в редакцию 28 сентября 2004 г.*