

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА» МИНИ-
СТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

ЛАНЦОВА

Елена Викторовна

**НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ С БЛОКАДОЙ ЛЕВОЙ
НОЖКИ ПУЧКА ГИСА: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

14. 01. 05 — кардиология

научный руководитель,
д. м. н., профессор Баев В. М.

Пермь – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Роль блокады ЛНПГ в клиническом течении и прогнозе нестабильной стенокардии (обзор литературы)	
1.1. ИБС: распространенность и структура.	10
1.2. НС: клинические особенности, исходы, выживаемость, прогнозы.	11
1.3. Блокада ЛНПГ: эпидемиология, причины, проявление.	13
1.4. Блокада ЛНПГ и НС.	17
1.5. ЭхоКг при НС и блокаде ЛНПГ.	18
1.6. Функция почек при НС с блокадой ЛНПГ.	21
1.7. Смертность при НС, факторы риска.	23
1.8. Смертность при блокаде ЛНПГ.	24
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	
2.1. Объект исследования.	26
2.2. Протокол исследования.	28
2.3. Терапия пациентов.	39
2.4. Исследование функционального статуса пациентов.	30
2.5. Клинические исходы (конечные точки).	32
2.6. Электрокардиография.	33
2.7. Ультразвуковое исследование сердца.	34
2.8. Исследование функции почек.	36
2.9. Методы статистического анализа.	37
ГЛАВА 3. Результаты	
3.1. Оценка нормальности распределения клинических параметров пациентов тестовой группы.	45

3.2. Клиническая оценка наблюдаемых больных.	47
3.3. Характеристика НС у пациентов тестовой группы по классификации Braunwald E.	53
3.4. Функция почек при НС с блокадой ЛНПГ.	56
3.5. Сравнение параметров ЭхоКГ тестовой и контрольной групп	58
3.6. Сравнение показателей ЭхоКГ тестовой и контрольной-2 групп.	61
3.7. Сравнение показателей ЭхоКГ среди мужчин и женщин тестовой группы.	64
3.8. Патогенетические закономерности влияния блокады ЛНПГ на ремоделирование сердца при НС.	67
ГЛАВА 4. Неблагоприятные исходы при НС с блокадой ЛНПГ	
4.1. Динамика госпитальной смертности пациентов тестовой группы.	70
4.2. Клиническая характеристика умерших больных НС с блокадой ЛНПГ.	73
4.3. Особенности ЭхоКГ умерших пациентов НС с блокадой ЛНПГ.	78
4.4. Функция почек умерших пациентов НС с блокадой ЛНПГ.	80
4.5. Частота неблагоприятных исходов НС с блокадой ЛНПГ.	82
4.6. Математическая модель классифицирования риска неблагоприятного исхода у больных НС с блокадой ЛНПГ.	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

Актуальность исследования. Нестабильная стенокардия (НС) принадлежит к спектру клинических проявлений, именуемых как острый коронарный синдром (ОКС), при динамическом наблюдении которых не обнаружено высвобождения ферментов и биомаркеров некроза миокарда [38,39,42,53,84,100]. Доля НС среди пациентов с ОКС может составлять до 32% [82]. Большинство пациентов с НС имеют более благоприятный прогноз жизни, чем при инфаркте миокарда (ИМ). Но все же при НС в 11% регистрируются случаи смерти и в 5% неблагоприятные сердечно-сосудистые события [47,52,79]. Пациенты с НС представляют собой гетерогенную популяцию не только по жалобам, анамнезу, возрасту, полу, но и по прогнозу жизни, сердечно-сосудистым осложнениям, среди которых существуют факторы риска, определяющие прогноз НС [100]. Принято считать, что НС - исход ОКС без подъема ST и без блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). При ОКС с подъемом ST или острой блокаде ЛНПГ увеличивается риск развития ИМ [40, 62]. Однако, как показала еще в 1996 году Elena Sgarbossa, а в дальнейшем ее точку подтвердили другие ученые - не у всех пациентов при ОКС с блокадой ЛНПГ развивается ИМ, и не во всех случаях блокада ЛНПГ при ОКС является острой [57,78,96,89,98].

Блокада ЛНПГ утяжеляет течение ОКС и НС, увеличивая частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ОКС на до- и госпитальном этапах в 6 раз, а смертность до 94% и 22,9% при НС и ОКС соответственно, по сравнению с остальными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) при НС и не Q-ИМ [5, 53, 65, 69,74,77]. Блокада ЛНПГ затрудняет своевременную диагностику как ОКС, так и НС, особенно если она сочетается с пожилым возрастом и признаками сердечной недостаточности [44, 51]. Малочисленные и противоречивые результаты исследований структурно-функционального состояния сердца не позволяют в полной мере оценить тяжесть состояния больного НС с блокадой ЛНПГ [69]. Известная кардиологам

роль нарушений функции почек, как предиктора сердечно-сосудистых осложнений и смерти при ОКС, при НС с блокадой ЛНПГ оказалась практически неизвестной [64]. Если при ОКС созданы шкалы прогнозирования исходов (GRACE и TIMI), имеющие большое практическое значение, то при НС, кроме теоретической классификации НС Braunwald E., практической модели фактически не разработано [66].

Работы по изучению пациентов, у которых при ОКС с блокадой ЛНПГ в последствии не был подтвержден ИМ, малочисленны и данных о клинических особенностях и прогнозе НС с блокадой ЛНПГ недостаточно для своевременной диагностики и выбора адекватного лечения пациентов [81, 83]. Пациентам при НС с блокадой ЛНПГ позже устанавливают верный диагноз и позже проводят адекватное лечение, реже выполняют катетеризацию сердца и реваскуляризацию, чаще проводят консервативную терапию [18, 52, 66, 74]. Все это определяет актуальность выбора настоящего исследования.

Цель работы

Разработать методику прогнозирования неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии с блокадой ЛНПГ в госпитальный период с учетом клинических особенностей заболевания.

Задачи исследования

1. Выявить распространенность НС с блокадой ЛНПГ среди пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом НС; провести анализ анамнеза пациентов с НС с блокадой ЛНПГ.
2. Описать клинические особенности НС с блокадой ЛНПГ (характер болевого синдрома, наличие острой сердечной недостаточности (ОСН) и кардио-ренального синдрома).
3. Выявить наиболее изменяющиеся показатели структуры и сократительной способности сердца при НС с блокадой ЛНПГ.

4. Изучить неблагоприятные клинические исходы НС с блокадой ЛНПГ, связать исходы с клиническими особенностями заболевания в госпитальный период лечения и разработать модель прогнозирования.

Научная новизна

Определена частота НС с блокадой ЛНПГ (15,3% среди госпитализированных в стационар с диагнозом НС) и выявлено два фактора риска: средний возраст 75 лет и артериальная гипертензия. Описаны клинические особенности НС с блокадой ЛНПГ: болевой синдром требует повторного введения наркотических анальгетиков, в 10,7% случаев имеются рентгенологические признаки отека легких и ОСН по типу Killip III, в 66% - азотемия, в 46% - преренальная азотемия. Доказано, что показателями, изменение которых связано с развитием неблагоприятных исходов НС с блокадой ЛНПГ являются: переднезадний конечный диастолический размер правого желудочка (ПЖ), фракция укорочения средних волокон (ФУСВ), ударный объем (УО), конечный диастолический размер левого желудочка (КДО ЛЖ), градиент давления на митральном клапане (P_г-МК), масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ). Изучены и проанализированы виды и частота неблагоприятных исходов при НС с блокадой ЛНПГ за госпитальный период лечения. Разработана математическая модель прогнозирования риска неблагоприятных исходов НС с блокадой ЛНПГ. Предложена концепция, определяющая роль блокадой ЛНПГ при НС в формировании клинической картины заболевания, в ремоделировании сердца и развитии неблагоприятных исходов.

Практическая значимость работы

Определена частота и факторы риска развития НС с блокадой ЛНПГ. Показаны основные клинические особенности НС с блокадой ЛНПГ. Обоснованы причины более тяжелого течения НС с блокадой ЛНПГ. Продемонстрированы изменения структурно-функциональных параметров сердца при НС с блокадой ЛНПГ. Разработана математическая модель по прогнозированию

нию ремоделирования сердца, позволяющая при использовании основных параметров эхокардиографии (ЭхоКГ), давать практическую оценку динамике ремоделирования и оптимизировать лечение пациентов с НС с блокадой ЛНПГ. Показана роль блокады ЛНПГ и других факторов в увеличении риска неблагоприятных исходов при НС. Определена частота смертельных исходов и случаев ИМ. Разработана математическая формула, нацеленная на облегчение работы кардиолога по оценке прогноза неблагоприятных исходов у пациента НС с блокадой ЛНПГ, выбору адекватной стратегии диагностики и лечения. Предложены дополнения в «Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ» Всероссийского научного общества кардиологов (от 2006г.) и рекомендации ESC по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST (от 2011 г.).

Положения, выносимые на защиту

- 1) Блокада ЛНПГ встречается у 15% пациентов с НС, ассоциируется с возрастом старше 75 лет и артериальной гипертензией в анамнезе. Клиническая картина НС с блокадой ЛНПГ имеет следующие особенности: повышенная потребность в повторном использовании наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома; высокая частота азотемии (в том числе преренальной азотемии); рентгенологические признаки отека легких и ОСН по типу Killip III.
- 2) При НС с блокадой ЛНПГ демонстрируется связь между изменением электрической активности сердца и нарушением способности к механической сократимости. Изменения касаются таких показателей как размер левого предсердия, правого желудочка, индекс относительной толщины (ИОТ). Увеличены объемы левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу, ММ ЛЖ. Снижены градиенты давления на всех клапанах сердца, УО и фракция укорочения левого желудочка (ФУ). Повышена

частота дискинезии межпредсердной перегородки (МПП), митральной регургитации.

3) При НС с блокадой ЛНПГ имеется более высокий риск развития неблагоприятных исходов в период 14 дней госпитального лечения (смерть, в том числе в первые трое суток, ИМ). Предикторами неблагоприятного исхода (смерти или ИМ) являются возраст, уровень систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина и глюкоза крови, Рg-МК, ПЖ, ФУ СВ, УО, КДО ЛЖ, ММ ЛЖ. Предикторами смерти являются гиперкреатинемия и преренальная азотемия.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практику первичного сосудистого отделения по лечению кардиологических больных ГБУЗ ПК «МСЧ 6» г. Перми. Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре скорой медицинской помощи ДПО ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, внутренних болезней и поликлинической терапии, профилактики внутренних болезней №1, факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии ДПО, кафедры скорой медицинской помощи ДПО ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава РФ 04.03.2015 (протокол №4).

Основные положения диссертации представлены на 4 и 5-ом международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Филиал ФГБУ «НИИ кардиологии» РАМН СО, г. Тюмень, 2013 г., 2014г.), на 7-ом Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике» (РКНПК МЗ России, г. Москва, 2014г.), научной сессии ПГМА (г. Пермь, 2014г.), XIV Всероссийском конгрессе «Сердечная недостаточность 2014» (г. Москва, 2014г.), Всемирном конгрессе «Heart Failure 2014» (European Society of Cardiology, г. Афины, Греция, 2014г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 статьи в журналах международной реферативной базы данных Scopus и Chemical Abstracts.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера МЗ России», номер государственной регистрации 01. 2. 00305520.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично выполнил анализ научной литературы, сформулировал цель, задачи и дизайн исследования, сформировал комплекс диагностических методов для решения цели и задач работы, определил критерии включения и исключения. Автор осуществлял отбор пациентов для исследования, проводил клиническое наблюдение, сбор и систематизацию первичного материала, статистическую обработку результатов, провел их анализ, описал полученные результаты и все главы диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 121 страница машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 102 источника, из которых 37 российских и 66 зарубежных. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1

РОЛЬ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗЕ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

1.1. ИБС: распространенность и структура

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смерти как в развитых, так и в развивающихся странах [61, 100].

В Пермском крае по данным Пермстата смертность в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями лидирует в течение многих лет [12]. В структуре общей смертности в 2012г на 1 месте - болезни системы кровообращения (55,9%), что в 4 раза чаще, чем новообразования. Смертность населения Пермского края от болезней системы кровообращения (по данным Росстата) в 2012 году составила 792,5 на 100 тыс. населения, что выше среднероссийского уровня (РФ – 729,3 на 100 тыс. населения) [12]. Наиболее высокая заболеваемость и смертность связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты с болью в груди составляют значительную часть всех острых госпитализаций.

ИБС разделяется на стабильную ИБС и ОКС [27]. К ОКС относят состояние, при котором подозревают ИМ или НС, он включает в себя ИМ, ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним изменениям ЭКГ, и НС [17]. Для быстрого разграничения внутри ОКС без подъема ST, ИМ без подъема ST и НС требуется определение уровней тропонина. НС и ИМ без подъема ST – состояния очень близкие, имея общий патогенез и схожую клиническую картину, могут отличаться только выраженностью (тяжестью) симптомов.

В дальнейшем при мониторинговании ЭКГ, контроле маркеров некроза миокарда, больным устанавливают диагноз ИМ без подъема ST или НС [17].

В зависимости от чувствительности метода определения маркеров некроза одно и то же состояние может оцениваться по-разному: НС или ИМ без подъема ST. Поэтому допустимо применение формулировки диагноза «НС с повышенным уровнем тропонина» (Т или I) как равнозначной термину ИМ без подъема ST, соответственно НС класса ШВ по классификации Hamm C.W. и Braunwald E. – НС класса ШВ.

1.2. Нестабильная стенокардия:

клинические особенности, исходы, выживаемость, прогнозы

НС является промежуточным состоянием между инфарктом миокарда и хроническим состоянием - стабильной стенокардией. Она относится ОКС, при котором нет повышения ферментов и факторов некроза миокарда. По МКБ-10 стенокардия относится к 9 классу болезней кровообращения, код I20. 0. Классификация НС по Браунвальду учитывает клинику, причину возникновения стенокардии и связана определением необходимой интенсивности антиангинальной терапии [66]. К вторичной стенокардии категории А относится стенокардия, ухудшение которой связано с наличием неблагоприятных факторов (анемия, лихорадка, гипоксия), к первичной (категория В) относят стенокардию без экстракардиальных факторов, усиливающих гипоксию, к категории С относят случаи стенокардии, возникшей менее, чем через 2 недели после инфаркта миокарда. Наиболее серьезным в прогностическом отношении является III класс нестабильной стенокардии, при котором стенокардия покоя наблюдалась в течение последних 2-х суток перед обращением к врачу. Класс ШВ в классе дополнительно делится на тропонин-отрицательную и тропонин-положительную нестабильную стенокардию. Именно у этой категории больных риск развития ИМ или внезапной сердечной смерти является наиболее высоким [100].

Причиной НС является поражение атеросклеротической бляшки с образованием тромбов с последующим нарушением гемодинамики и микроэмболизацией [100]. В патогенезе НС выделяют несколько факторов. Это несо-

ответствие между наличием и потребностью миокарда в кислороде, повреждение или разрыв бляшки, тромбоз, вазоконстрикция и нарушение ламинарного тока крови.

Повышенная потребность миокарда в кислороде может быть вызвана следующим: лихорадка, тахиаритмии (например, аритмия или трепетание предсердий), тяжелая неконтролируемая гипертония, тиреотоксикоз, феохромоцитома, употребление кокаина, амфетамина, наличие аортального стеноза, обструктивной кардиомиопатии, аортоинозного шунта. Снижение концентрации кислорода крови происходит при анемии, гипоксии, полицитемии, гипотензии. В этих случаях первостепенное значение имеет терапия основного заболевания [100].

Развитие НС при повреждении или разрыве бляшки происходит из-за того, что по мере роста атеросклеротической бляшки увеличивается производство макрофагами и нейтрофилами протеаз и эластаз в покрышке, что может вызвать истончение фибромускулярной крышки, закрывающей липидное ядро. Увеличение объема бляшки в сочетании с нестабильностью кровотока приводит к трещинам или разрывам покрышки бляшки, особенно на стыке крышки и стенки сосуда, с выбросом содержимого бляшки в кровоток. Дополнительно в зоне разрыва атеросклеротической бляшки происходит агрегация тромбоцитов с формированием тромбов. При их отрыве так же возможно развитие НС [100].

Частой находкой у пациентов с НС является вазоспазм, а также изменение проходимости и формы потока крови из-за образования сгустков в просвете артерии[100].

Основным методом диагностики стенокардии является проведение ЭКГ в покое, при которой фиксируется смещение сегмента ST и изменение зубца T. Особенно велика вероятность стенокардии при сочетании соответствующей клинической картины с депрессией сегмента ST более 1 мм в 2-х и более смежных сегментах, а так же инверсией зубца T более 1 мм в отведе-

ниях с преобладающим зубцом R. Если на высоте болей таких изменений нет, то необходимо выявить внесердечные причины болевого синдрома [17, 61, 100].

Из лабораторных анализов необходимо провести определение уровня КФК-МВ, гемоглобина, показателей липидного спектра. Дифференциальная диагностика НС и ИМ проводится по определению уровня тропонина. При наличии сочетания признаков ишемии на ЭКГ и положительном тропониновом тесте, устанавливается диагноз ИМ [17, 61, 100].

В течение первых 6-12 часов возникновения болевого синдрома требуется определение уровня тропонина, при повторных болях или неопределенном диагнозе - дважды. Изначально эти показатели могут быть в норме, особенно в первые 2-4 часа. Тропонин I уровня 0,4 нг / мл или выше, уровень тропонина T в размере 0,1 нг / мл или выше, считаются положительными, и связаны с более высоким риском краткосрочной и среднесрочной смертности [17, 61, 100]. В исследовании GUSTO IIb 30-дневная смертность больных НС составила 11,8% при повышении уровня сердечного тропонина T (> 0,1 нг/мл) против 3,9% при нормальном его уровне [100].

Исходами НС является стабилизация состояния с переходом в стабильную ИБС или развитие неблагоприятных исходов в виде ИМ или кардиальной смерти.

1.3. Блокада левой ножки пучка Гиса: эпидемиология, причины, проявление

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в течение последних 30 лет, распространенность блокады ЛНПГ у населения в целом значительно различается в зависимости от численности наблюдения и критериев отбора. Частота колеблется от 0,1 до 0,8% среди популяции [90]. Встречаемость блокады ЛНПГ зависит от возраста пациентов. В общей популяции в возрасте старше 40 лет она достаточно низка и составляет 0,6%, к 50 годам она достигает 1,2%, а к 80 годам - 17%. У больных сердечной недостаточно-

стью частота блокады ЛНПГ возрастает и выявляется приблизительно у 10—37% больных [7]. При анализе большой выборки мужчин с блокадой ЛНПГ и наблюдением за ними, выявлено, что ее распространенность увеличивается с 1% в возрасте 50 лет до 17% в возрасте 80 лет, в результате чего общая частота составляет 18%. У большинства блокада ЛНПГ развилась после 50 лет [59].

При анализе ЭКГ у практически здоровых людей полная блокада ЛНПГ является редкой находкой (1:5000) [73]. Ее частота значительно увеличивается у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы. У пациентов, госпитализированных с ОКС, частота блокады левой ножки составляет примерно 2%, чаще всего сочетается с более старшим возрастом, наличием артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [89]. По данным других исследователей, у пациентов со стенокардией *de novo* или при сочетании стенокардии напряжения и легкой или умеренной ХСН блокада ЛНПГ встречается в 16% случаев, у этих же пациентов так же чаще встречаются другие сердечно-сосудистые заболевания [69].

У пациентов с дилатационной кардиомиопатией блокада левой ножки была выявлена у 23% больных [69]. У пациентов с ХСН частота блокады ЛНПГ колеблется от 20 до 30%, встречаясь у 1/3 амбулаторных больных и 20% госпитализированных пациентов [6, 54, 102]. При усилении тяжести нарушения функции ЛЖ частота блокады ЛНПГ увеличивается на треть [54].

У пациентов с блокадой ЛНПГ и ХСН, по сравнению с пациентами с ХСН без блокады ЛНПГ, чаще встречается мерцательная аритмия и систолическая дисфункция ЛЖ, реже хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, ИМ [15].

Впервые возникшая (острая) блокада ЛНПГ может возникнуть как проявление ОКС. В случаях ИМ блокада развивается при передних инфарктах с вовлечением межжелудочковой перегородки. При этом блокада ЛНПГ может быть проходящей или стать постоянной [51]. У некоторых пациентов блокада

ЛНПГ может быть первым проявлением болезни сердца, в то время как клинические проявления дилатационной кардиомиопатии развивается только через несколько лет. У таких пациентов, даже при неизмененных показателях ультразвукового исследования сердца, отсутствии признаков ИБС, биопсия миокарда выявляет митохондриальные и миофибриллярные изменения, явления интерстициального фиброза и гипертрофии клеток миокарда [51]. В большинстве случаев блокада ЛНПГ является маркером уже существующих заболеваний сердца, при которых блокада формируется постепенно, и нельзя точно установить время ее развития. По данным исследователей, этот процент достигает 80 от числа пациентов с блокадами, и проявления ИБС находят у половины таких пациентов, что значительно чаще, чем у людей без нарушений проводимости [60, 89].

Блокада ЛНПГ встречается при неишемическом поражении сердца. Хроническая блокада развивается у пациентов с ревматизмом, врожденными пороками сердца, острым миокардите, идиопатической кардиомиопатией, при миокардиодистрофии на фоне метаболических нарушений у больных диабетом, тиреотоксикозом, микседемой, алкоголизмом. Острые блокады ножек пучка Гиса могут развиваться у пациентов после оперативной коррекции пороков сердца, после аортокоронарного шунтирования с гипотермической кардиopleгией. Если при выявлении блокады ножек пучка Гиса у пациента при обследовании не выявляется поражение коронарных артерий, клапанного аппарата сердца или патологии миокарда, то такие блокады считаются идиопатическими. В одних случаях диагностируется болезнь Ленегра, которая связана с дегенерацией проводящей системы без вовлечения миокарда, чаще всего поражает мужчин среднего возраста. Другой процесс развивается у пожилых и связан с прогрессирующим склерозом и обызвествлением левой стороны сердца (болезнь Лева) [16].

Блокадой ножек или ветвей пучка Гиса является замедление проведения по ветвям пучка Гиса. При блокаде ЛНПГ волна деполяризации к левому же-

лудочку проходит из правого с большим опозданием. Это приводит к резкой деформации комплекса QRS и нарушению процесса реполяризации [41].

По рекомендациям American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee патологией следует считать продолжительность QRS более 110 мс. У детей критерием блокады ЛНПГ является продолжительность QRS равная или более 0,1с [41]. Дополнительным признаком блокады левой ножки является изменение зубца R в отведениях I, AVL, V5 и V6, которому обычно не предшествует зубец q. Зубец R может быть с зазубринами. В отведениях V1, V2, 111, aVF комплекс QRS может выглядеть как расширенный QS, который тоже может быть с зазубринами. Важным признаком является отклонение электрической оси вправо. В связи с нарушением процессов реполяризации ЛЖ возможна депрессия ST ниже изолинии, формирование отрицательного или двухфазного зубца T в отведениях AVL, I, V5, V6. В противоположность этому, в отведениях V1, V2, 111, AVF выявляется подъем ST и положительный зубец T [41].

Блокада ЛНПГ является фактором, утяжеляющим течение ИБС. Хроническая блокада ЛНПГ редко сопровождается развитием ИМ, чаще всего сопутствует хронической ишемической болезни. В исследовании ИМ/ИБС в сочетании с блокадой ЛНПГ P. Eriksson с сотр. показал, что блокада ЛНПГ является предиктором высокой смертности в течение 16-38 лет наблюдения [59]. F. Pietro с сотр. при наблюдении за пациентами в течение 30 лет не выявил четкой взаимосвязи между наличием блокады ЛНПГ и течением ИБС [90]. При анализе течения заболевания в течение 5 лет у пациентов с блокадой ЛНПГ, у которых выявлялась ишемия при нагрузочных тестах, выявлено двукратное увеличение смертности и частоты острых коронарных событий по сравнению с пациентами без блокады ЛНПГ [50].

1.4. Блокада левой ножки пучка Гиса и нестабильная стенокардия

Были изучены отдаленные исходы у пациентов с блокадой ЛНПГ при стенокардии. В исследовании The Olmsted County Chest Pain Study, в котором приняло участие 2271 человек, сравнивали сердечно-сосудистые риски пациентов с блокадой ЛНПГ и без нее. Показано, что пациенты с блокадой были более старшего возраста и имели больше факторов сердечно-сосудистого риска. Неблагоприятный исход в течение 30 дней наступил у 8,8% с блокадой ЛНПГ и у 6,4% пациентов без блокады. При сроке наблюдения в течение 16,6 лет выживаемость пациентов с блокадой ЛНПГ была ниже, эта закономерность сохранялась даже при корректировке по нескольким факторам риска. В этом исследовании не учитывалось острое или персистирующее течение блокады ЛНПГ, а так же стабильность стенокардии [45].

В 2009 г. были опубликованы результаты исследования по влиянию блокады ЛНПГ на выживаемость в течение 4 мес. и 1 года у пациентов после впервые возникшего ОКС или ОКС, не осложненного тяжелой сердечной недостаточностью (NYHA III и IV XСН в течение 30 дней до эпизода ОКС). У 16,1% пациентов была выявлена блокада ЛНПГ, средний возраст составил 72 года, 59% были мужчинами. При сравнении пациентов с блокадой ЛНПГ и без нее, выявлено, что у больных с блокадой ЛНПГ чаще встречались сердечно-сосудистые осложнения (78% против 66%), больше распространена дилатационная кардиомиопатия (23% против 10%), больше случаев развития ОКС без провоцирующих факторов (15% против 2%) по сравнению с пациентами без блокады ЛНПГ. У больных с блокадой ЛНПГ реже выявлялось повышение маркеров некроза миокарда (41% против 56%) [69].

4-недельная смертность пациентов с блокадой ЛНПГ и ОКС с развитием ОСН составила 24,7% по сравнению с 25,2% у больных без блокады. 1-летняя смертность у пациентов с блокадой ЛНПГ выше, чем у больных без блокады (50,1 против 39,2%). 1-летняя смертность пациентов с блокадой

ЛНПГ, которые пережили первые 4 недели значительно выше, чем у пациентов без блокады (33,8 и 19,1%, соответственно) [69].

При анализе российских регистров ОКС РЕКОРД (2007-2008) и РЕКОРД-2 (2009-2011) А. С. Лотинова и сотр., выявила, что пациенты с блокадой ЛНПГ на ЭКГ на фоне ОКС были достоверно старше и имели большее количество сопутствующих и перенесенных заболеваний, более тяжелое течение ОКС и более высокий риск смерти по шкале GRACE. Неблагоприятные исходы, такие как, кардиогенный шок, смерть в стационаре от любых причин, смерть в стационаре в сочетании с ИМ за период пребывания в стационаре у пациентов с ОКС без подъема ST и «новой» блокадой ЛНПГ наблюдались достоверно чаще. Таким образом, у пациентов с блокадой ЛНПГ на фоне ОКС отмечается более тяжелое течение заболевания и имеется неблагоприятный краткосрочный прогноз [18].

1.5. ЭхоКГ при нестабильной стенокардии и блокаде левой ножки пучка Гиса

Наличие блокады ЛНПГ связывают с ремоделированием сердца из-за нарушения последовательности проведения и соответственно сокращения миокарда. Эхокардиографические находки связаны с нарушением движения МПП. В норме вслед за распространением волны деполяризации перегородка может совершить короткое движение вперед, а за тем вниз, в полость ЛЖ, проталкивая кровь. При расслаблении ЛЖ перегородка смещается вперед к правому желудочку. Вскоре после открытия митрального клапана возникает короткое нисходящее движение перегородки в сторону ЛЖ. В начале систолы, во время открытия аортального клапана, межжелудочковая перегородка совершает движение в дорзальном направлении, степень которого может значительно варьировать. Патологическое раннее движение межжелудочковой перегородки при блокаде левой ножки пучка Гиса связано с ранним повышением давления в правом желудочке [51].

Существует три возможных типа движения перегородки: тип А проявляется ранним резким движением перегородки кзади в начале желудочкового изгнания, после чего перегородка смещается вперед. При типе В также выявляется раннее движение перегородки кзади, затем патологическое движение вперед и назад. Тип С представляет акинезию или дискинезию перегородки во время всей систолы. Наиболее часто встречается задний (В тип) движения перегородки [51]. У пациентов с типом А выявляются более тяжелые изменения в виде значительного расширения комплекса QRS, увеличением ЛЖ и снижением фракции выброса (ФВ), увеличением давления в легочной артерии при нагрузке. Данные изменения при наличии дилатации ЛЖ могут приводить к митральной регургитации, усугубляя тем самым сердечную недостаточность [51].

При сочетании блокады ЛНПГ и ХСН хаотичное сокращение участков миокарда усугубляет нарушение проводимости, ослабляя сократимость миокарда. В результате значимых энергетических изменений развивается фиброз [6]. Только при значительном расширении комплекса QRS происходит ухудшение патологии сердца из-за развития асимметричной гипертрофии ЛЖ и усиления систолической дисфункции ЛЖ [15, 51, 54, 69].

Существует сильная обратная связь между длительностью QRS с ФВ, удлинение комплекса QRS $\geq 0,170$ при наличии блокады ЛНПГ является маркером выраженной систолической дисфункции ЛЖ [51]. По данным МРТ при увеличении продолжительности комплекса QRS на каждые 10 мс больше нормы выявлялось увеличение ММ ЛЖ на 8,3% , КДО ЛЖ на 9,2% и на 7,8% увеличение конечного систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ) [51].

Кроме асинхронного движения МПП, так же вследствие блокады ЛНПГ развивается асинхронность сокращения ЛЖ, приводя к асимметричной гипертрофии его стенки. Внутрижелудочковая асинхронность, выявленная с помощью Допплера или радиоизотопного исследования, является независимым предиктором тяжелых осложнений у пациентов с ХСН [102].

При корреляционном анализе выявлена прямая связь между классом сердечной недостаточности, типом нарушения проводимости и степенью диастолической дисфункции. При блокаде ЛНПГ диастолическая функция страдает наиболее сильно по сравнению с другими вариантами нарушения проводимости [28]. Эта зависимость проявляется при кардиомиопатии как ишемического, так и не ишемического генеза. При развитии НС при проведении ЭхоКГ выявляются признаки ИБС в виде нарушения локальной сократимости ЛЖ, а так же нарушения систолической и диастолической функций [36]. Острая ишемия при ОКС проявляется только нарушением локальной сократимости миокарда от гипокинезии до дискинезии стенки, кровоснабжаемой пораженным сосудом. ЭхоКГ в покое является методом исключения ишемии миокарда, если на высоте болей нет нарушения локальной сократимости миокарда, то в этих случаях требуется исключение некардиогенных причин болей в груди [36].

Кузнецов В. А. с соавторами, проводя ЭхоКГ 26 пациентам с ОКС, наблюдавшихся в приемном отделении, зоны асинергии миокарда ЛЖ выявил только у 19 пациентов, т. е. у 66%. Авторы исследования объясняют данную частоту, как неспецифичность и недостаточную чувствительность метода, а также и применение на догоспитальном этапе нитратов, которые влияют на синхронность сократимости сердца. Таким образом, не у всех пациентов с ОКС возможно выявить признаки дисфункции сердца по данным ЭхоКГ [14].

При ОКС ЭхоКГ выявляет увеличение размеров левого предсердия, снижение фракции опорожнения левого и правого предсердия у пациентов [91]. В дальнейшем при формировании НС эти изменения сохраняются [1].

1.6. Функция почек при нестабильной стенокардии и блокаде левой ножки пучка Гиса

Почечная дисфункция у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе при ОКС [22]. Сердечно-сосудистый риск возрастает обратно пропорционально уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при СКФ менее 50 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ риск развития неблагоприятных сосудистых исходов в 5,5 раз превышает уровень пациентов с сохранной функцией почек [22]. Поэтому наличие нарушения функции почек расценивается как маркер неблагоприятных исходов [93]. При анализе риска смертности у пациентов с ИМ, выявлено, что умеренное снижение функции почек приводит к увеличению риска смерти в течение первого года от момента развития ИМ в 2-3 раза. Результаты исследований TIMI-10B, TIMI-14 и InTIME-II показали увеличение частоты сердечно-сосудистой смертности на 52% при стойком ухудшении функции почек. По данным исследования GRACE у больных ИМ с подъемом сегмента ST, не-Q ИМ и НС, СКФ в диапазоне 30—60 мл/мин увеличивала риск смерти в 2,09 раза; при СКФ <30 мл/мин вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза. При ОКС без подъема ST, сниженная СКФ способствовала росту смертности в течение первых 30 дней на 19%, в течение первых 6 месяцев - на 16% по результатам данных TIMI [32].

У пациентов с ОКС нарушение функции почек встречается в 30-40% случаев, а при кардиогенном шоке у 70% пациентов [88]. Снижение СКФ <60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ является независимым предиктором смерти от ИМ, рецидива ИМ, развития сердечной недостаточности, инсульта и кровотечений при ОКС как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST [88]. Результаты объединенного анализа регистров исследований больных с ОКС свидетельствуют о том, что снижение СКФ ассоциировано с повышением 30-дневной и 6-месячной смертности [21].

Хроническую болезнь почек диагностируют при сочетании маркеров почечного повреждения (альбуминурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час], отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль), изменения мочевого осадка, канальцевая дисфункция, гистологические изменения, структурные изменения при визуализирующих методах исследования, трансплантация почки в анамнезе) и снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² хроническая болезнь почек диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек [30].

В 2008г была разработана концепция кардио-ренального синдрома, как взаимодействие этих двух органов, когда острое или хроническое нарушение функции одного приводит к нарушению функции второго [92]. Было выявлено 5 типов этого синдрома: острый кардиоренальный синдром (тип1), хронический кардио-ренальный (тип2), острый рено-кардиальный (тип3), хронический рено-кардиальный (тип4) и вторичный кардиоренальный синдром (тип5) [92].

В случаях острой патологии сердечно-сосудистой системы развивается кардио-ренальный синдром 1 типа в виде повреждения или дисфункции почек. Этот синдром является осложнением ОСН и /или ОКС, выявляется у 27-40% пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечно-сосудистой патологии. Развитие кардио-ренального синдрома приводит к увеличению уровня смертности и продолжительности госпитализации [92]. Развитие этой патологии происходит в ранние сроки от начала развития ОСН или ОКС, влияет на ближайший и долгосрочный прогноз смертности и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Даже небольшое острое уменьшение СКФ может увеличить риск смерти [92]. При развитии кардиоренального синдрома затрудняется диагностика ИМ с использованием тропонинового теста, т. к. при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (хроническая болезнь почек С3а-С5) сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов мо-

гут быть повышены и должны оцениваться с учетом функционального состояния почек и клинической картины [30].

1.7. Смертность при нестабильной стенокардии, факторы риска

К универсальным факторам риска неблагоприятных исходов относятся пожилой возраст, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности [17]. Такие особенности клиники НС, как возникновение симптомов в покое, повторные эпизоды ишемии на фоне проводимой терапии, наличие снижения артериального давления (АД), развитие симптомов в молодом возрасте связано с более обширным повреждением миокарда [100].

В исследовании TIMI III среди 1 473 больных с НС и ИМ без подъема ST преходящий подъем сегмента ST отмечался у 10% больных, депрессия сегмента ST — у 33%, инверсия зубцов T — у 46%, отсутствие ишемических изменений ЭКГ — у 9%. Пациенты без изменений на ЭКГ имеют лучший прогноз, чем имеющие депрессию ST [17]. При исследованиях было выявлено, что у пациентов с отклонением ST более 1 мм риск развития неблагоприятных исходов в течение года от развития НС составляет 11%. По данным исследований TIMI-3, GUSTO-III, PARAGON, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, TIMI-11B, PARAGON-B частота развития ИМ на 30 день развития ОКС составила 4,2-12,9%, а смерти от 2,5 до 4,4% [100]. Появление глубокого зубца T в грудных отведениях часто связано со значительным стенозом проксимального отдела левой передней нисходящей артерии, что сопровождается более глубоким поражением миокарда. В исследованиях с мониторингом ST-сегмента выявлено повторное изменение, чаще в виде депрессии, у 30% пациентов, что сопровождается повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [17, 100].

Наличие БЛПНГ у пациентов с ОКС и ОСН увеличивает смертность в течение первых 4-х недель и в течение года от развития ОКС [69]. Прогностическим значением обладает и уровень подъема биомаркеров. Тропонин I

уровня 0,4 нг / мл или выше, уровень тропонина Т в размере 0,1 нг/мл или выше считаются положительными и связаны с более высоким риском краткосрочной и среднесрочной смертности [17, 100]. При сочетанном повышении тропонина и КФК-МВ риск осложнений и смерти увеличивается, при сравнении с пациентами, у которых зарегистрировано повышение только тропонинов [100].

При выявлении повышения натрийуретического пептида риск смерти при НС увеличивается в 3-4 раз, вне зависимости от уровня тропонина и СРП, возраста, степени тяжести ОН и изменения ФВ левого желудочка (ФВ) [100]. Повышение С-реактивного протеина не используется для диагностики ОКС, но является предиктором долгосрочной смертности, в исследовании FRIS выявлено увеличение смертности в течение 4 лет [100]. Гипергликемия при поступлении, даже у пациентов, нестрадающих сахарным диабетом, приводит к увеличению смертности [17, 100].

Увеличение риска смерти при ИБС и ОИМ сопровождается изменениями миокарда. К ним относится снижение ФВ, систолического напряжения стенки аорты, повышение ее растяжимости [34]. Для пациентов с ОКС разработаны шкалы по оценке краткосрочного или среднесрочного риска сердечно-сосудистых событий (GRACE и TIMI) [17], подобные шкалы для оценки риска у пациентов с НС не применяются.

1.8. Смертность при блокаде левой ножки пучка Гиса

Было проведено несколько исследований по прогнозу жизни пациентов с изолированной блокадой ЛНПГ, результаты значительно различались в зависимости от дизайна исследования и критериев отбора пациентов. При выявлении блокады ЛНПГ у практически здоровых служащих ВВС США углубленное исследование показало наличие приобретенной патологии сердца у таких пациентов [73].

Fahy и соавт. еще в 1979 году выявили связь между блокадой ЛНПГ и основными сердечно-сосудистыми заболеваниями у мужчин. В течение 10 лет от момента выявления блокады ЛНПГ заболеваемость сердечно-сосудистой патологией составила 50%, а через 18 лет 88%. Авторы сообщили об отсутствии разницы в фактической выживаемости пациентов с блокадой ЛНПГ и без нее при контроле в течение 9,5 лет, но отметили более высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди этих пациентов в дальнейшем [63, 90, 94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании изученной научной литературы, мы выяснили, что наряду с данными о негативной роли блокады ЛНПГ при ИБС, остаются мало изученными данные клинических и прогностических особенностях НС при блокаде ЛНПГ. Недостаточно данных о распространенности и факторах риска блокады ЛНПГ у пациентов с НС. Отсутствуют результаты исследований клинической характеристики НС на фоне блокады ЛНПГ. Имеются противоречивые факты по оценке структурно-функционального состояния сердца при НС с блокадой ЛНПГ. Актуальным является изучение неблагоприятных исходов и факторов риска смерти при НС на фоне блокады ЛНПГ за госпитальный период лечения.

Без оценки этих данных лечащему врачу трудно принять решение о тактике ведения, проведении хирургических манипуляций при лечении пациентов НС с блокадой ЛНПГ. Овладение знаниями, полученными при решении этих проблем, позволит уменьшить риск смерти и развития неблагоприятных исходов у данной категории больных.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Диссертационная работа выполнена на кафедре скорой медицинской помощи ДПО ГОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ.

Объект исследования – пациенты НС с блокадой ЛНПГ, которые находились на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ ПК МСЧ №9 им. М.А. Тверье в 2011-2013 гг. (главный врач МСЧ№9 к.м.н., В.Н. Петухов, зав. кардиологическим отделением Варова Э.Ф.).

Нестабильную стенокардию диагностировали согласно рекомендациям РОК и ASC [17, 61]. Основанием для НС были следующие критерии:

1) по клинике

- боли или другие неприятные ощущения (дискомфорт) в области грудной клетки в течение 20 и более минут;
- впервые возникшая в течение предыдущих 28-30 дней тяжелая стенокардия;
- дестабилизация ранее существовавшей стенокардии напряжения до тяжести III функционального класса или появление приступов в покое.

2) по изменениям на ЭКГ:

- признаки ишемии миокарда по ЭКГ в виде депрессии сегмента ST в двух и более смежных сегментах, инверсии зубца T в отведениях с преобладающим зубцом R;
- или нормальная ЭКГ;
- наличие или отсутствие стойкого повышения ST;

3) по лабораторным данным:

- отсутствие повышения уровня маркеров некроза миокарда (тропонин) после повторного (6-9 часов) измерения [67, 69].

Критерии блокады ЛНПГ по рекомендации American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee включали следующие признаки:

- 1) продолжительность QRS более 110 мс, его деформация;
- 2) депрессия ST ниже изолинии, формирование отрицательного или двухфазного зубца T в отведениях AVL, I, V5, V6;
- 3) подъем ST и положительный зубец T в отведениях V1, V2, V11, AVF[41].

Для решения задач исследования, из числа пациентов, поступивших в стационар с НС, были сформированы три группы пациентов – тестовая, контрольная и контрольная-2.

Критерии включения в тестовую группы: доказанные признаки НС с блокадой ЛНПГ.

Критерии включения в контрольную группу: доказанные признаки НС без блокады ЛНПГ.

Критерии включения в контрольную группу - 2: НС без блокады ЛНПГ в возрастном диапазоне, соответствующем возрасту пациентов тестовой группы.

Критерии исключения из исследования для всех групп: идиовентрикулярный и желудочковый ритм сердца, установленный искусственный (временный или постоянный) водитель ритма, врожденные пороки сердца, операции на сердце, возраст моложе 30 лет - т. к. НС у лиц моложе 30 лет может быть связана с врожденной патологией (аномальное отхождение левой коронарной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия и т. д.), что может привести к искажению результатов исследования.

Тестовую группу составили 56 пациентов с НС и блокадой ЛНПГ, контрольную группу - 310 пациентов с НС без блокады ЛНПГ, контрольную

группу –2 - 186 пациентов НС без блокады ЛНПГ, соответствующие по возрасту тестовой группе.

2.2. Протокол исследования

Мы провели клиническое наблюдательное сплошное рутинное комбинированное исследование по типу «случай-контроль». Все наблюдаемые пациенты поступали в стационар с диагнозом ОКС или прогрессирующая НС. В результате динамического наблюдения и обследования в течение 12 часов от начала клинических симптомов (боль или дискомфорт за грудиной, появление одышки при физической нагрузке) диагноз ИМ не был подтвержден. Таким пациентам в стационаре диагностировалась НС.

Исходя из целей и задач исследования составлен дизайн исследования (рис.1).



Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Исследование состояло из двух методов наблюдения:

- Ретроспективный метод. Изучали данные амбулаторных медицинских документов, карту госпитализации бригады скорой медицинской помощи и зарегистрированные ЭКГ, результаты оценки тестов на кардиомаркеры.

- Динамический метод. Заключался в оценке клинической картины, результатов лабораторно-инструментального обследования (анализы крови, мочи, ЭКГ, ЭхоКГ) за весь период пребывания в стационаре от поступления до момента выписки или смерти пациентов с НС. Оценивали клинические исходы (ИМ и смерть). Исследование завершилось для каждого пациента в день выписки из стационара или смерти. Период наблюдения с 2011 по 2013гг.

Этические вопросы. Протокол проведения исследования на добровольцах соответствовал Хельсинкской декларации 1975 г., ее пересмотренному варианту (59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008). Пациенты перед исследованием подписывали письменное соглашение. План и дизайн исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера Росздрава (протокол № 32).

2.3. Терапия пациентов

Стандартная терапия пациентов с НС проводилась в соответствии с рекомендациями ASC и POK [17, 61]. Терапия включала аспирин, клопидогрель, плавикс, нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, фраксипарин, гепарин по показаниям. По показаниям использовали инфузионную терапию коллоидными растворами и ингаляцию кислородом. Системный тромболизис на этапе диагностики ОКС на до- и госпитальном этапах не проводился в связи с отсутствием показаний на момент первичного врачебного контакта с пациентом - длительностью болевого синдрома более 6 часов [26, 38].

Дополнительные методы диагностики, лечения и лекарственные средства не использовались.

2.4. Исследование функционального статуса пациентов.

Мы оценивали следующие клинические параметры:

1) жалобы:

- боль за грудиной
- длительность болевого синдрома
- слабость
- одышка
- дискомфорт за грудиной и тяжесть
- головокружение;

2) частоту применения наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома;

3) результаты тропонинового теста;

4) САД (мм рт ст);

5) ДАД (мм рт ст);

6) частоту сердечных сокращений (ЧСС) (в мин.);

7) частоту дыхательных движений (ЧДД) (в мин.).

Причины развития НС выявляли при анализе истории болезни пациентов. При наличии факторов, утяжеляющих течение (анемия, лихорадка, гипоксия) нестабильную стенокардию относили к вторичной, при отсутствии таких факторов – к первичной, если стенокардия возникала в течение первых 2-х недель после инфаркта миокарда, то она считалась ранней постинфарктной [66].

Данные о заболеваниях в анамнезе, стадии гипертонической болезни, степени ХСН были получены из предоставленных амбулаторных карт и выписок предыдущих госпитализаций пациентов.

Причину и тяжесть НС классифицировали по Braunwald E. [66] (рис. 2).

	Клинические причины		
	А- есть внешняя причина, усиливающая ишемию. Вторичная нестабильная стенокардия -	В- внешней причины стенокардии нет. Первичная нестабильная стенокардия	С- возникает в течение 2-х недель после инфаркта миокарда. Постинфарктная стенокардия
I-первое начало тяжелой стенокардии или прогрессирующая стенокардия; без стенокардии покоя	IA	IB	IC
II-стенокардия покоя в течение последнего месяца, но не в течение предшествующих 48 ч (стенокардия покоя подострая)	IIA	IIВ	IIС
III-стенокардия покоя в течение 48 ч (стенокардия покоя острая)	IIIA	IIВ-Тнег, IIВ- Тпоз	IIС

Рисунок 2.2. Классификация нестабильной стенокардии по Е. Браунвальду (2000)

2.5. Клинические исходы (конечные точки)

Главными неблагоприятными клиническими исходами за время госпитального наблюдения в исследовании являлись:

- развитие инфаркта миокарда;
- смертельный исход за время госпитализации;
- развитие кардиогенного шока;
- развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

за время госпитализации.

Инфаркт миокарда на фоне блокады ЛНПГ устанавливался на основании повышения и\или динамики уровня тропонина в сочетании с **критериями Sgarbossa** [95]:

- 1) конкордантное повышение $ST > 1$ мм в отведениях с положительным комплексом QRS (5 баллов);
- 2) конкордантная депрессия $ST > 1$ мм в V1-V3 (3 балла);
- 3) подъем $ST > 5$ мм в отведениях с отрицательным QRS (2 балла).

Общая оценка ≥ 3 баллов имеет специфичность 90% для диагностики инфаркта миокарда на фоне блокады ЛНПГ.

Инфаркт миокарда, развившийся в стационаре у пациентов с нестабильной стенокардией без блокады ЛНПГ устанавливали при наличии следующих критериев:

- повышение и\или динамика уровня тропонина в сочетании с одним из подтверждающих признаков:
- элевация сегмента ST либо впервые выявленная блокада ЛНПГ;
- наличие патологического зубца Q на ЭКГ;
- выявление зон гипо- и акинеза на ЭхоКГ [26, 38,87].

Кардиогенный шок был диагностирован пациентам с артериальной гипотонией (уровнем САД менее 90 мм рт ст или снижением среднего АД более 30 мм рт ст) и\или при снижении скорости диуреза менее 0,5 мл\кг в час [9].

Наличие острой сердечной недостаточности выявляли по рекомендациям ВНОК [9]. Критериями были:

- жалобы на одышку;
- наличие в клинике признаков отека легких аускультативно и\или по результатам рентгенографии органов грудной клетки.

Тяжесть ОСН оценивали согласно критериям Killip (1967г) по результатам клиники и рентгенографии легких [9]. Выделяли четыре класса:

1 класс - случаи, в которых не было выявлено признаков застойной сердечной недостаточности;

2 класс – наличие сердечной недостаточности (наличие хрипов в нижних отделах легких, появление III тона, признаки венозной гипертензии в легких);

3 класс – тяжелая сердечная недостаточность (отек легких на рентгенограмме легких, влажные хрипы, которые распространяются более чем на нижнюю половину легочных полей);

4 класс - клиника кардиогенного шока (САД ≤ 90 мм рт ст, периферическая вазоконстрикция: олигоурия, цианоз, потливость).

2.6. Электрокардиография

Пациентам выполнялась ЭКГ бригадой скорой медицинской помощи, при поступлении в приемном и кардиологическом отделении МУЗ МСЧ №9 им М. А. Тверье. ЭКГ регистрировали в покое в 12 стандартных отведениях с помощью электрокардиографа Cardiovit AT-1 (Schiller –AT, (Швейцария, 2008) и Cardiovit AT-101 easy (Schiller –AT, (Швейцария, 2010).

Регистрация ЭКГ проводилась в горизонтальном положении пациента в состоянии покоя [23, 33].

Оценивались следующие показатели ЭКГ: частота сердечных сокращений; ритм сердца; наличие фибрилляции предсердий; наличие патологиче-

ского зубца Q; отведения и величина подъема сегмента ST; отведения и величина депрессии ST; наличие блокады ЛНПГ.

Синусовый ритм на ЭКГ определяли во II отведении, если фиксировались одинаковые положительные симметричные зубцы P перед каждым желудочковым комплексом, постоянный и нормальный интервал PQ длительностью 0,12-0,2с, и постоянный интервал P-P. Фибрилляцию предсердий устанавливали в случаях отсутствия зубца P во всех отведениях в сочетании с наличием волн f, неравномерным R-R и неизменным комплексом QRS [23].

Продолжительность QRS измерялась в отведении V6. Увеличение QRS более 0,11 сек, при наличии суправентрикулярного ритма, является характерным признаком блокады ЛНПГ [41].

2.7. Ультразвуковое исследование сердца

Исследование структурно-геометрических показателей и функционального статуса миокарда выполняли в первые 24 часа наблюдения в стационаре при помощи эхокардиографии в М-модальном (одномерная ЭхоКГ), В-модальном (двухмерная ЭхоКГ) и доплеровском режимах с помощью датчиков 3,5 МГц в постоянном и импульсном режиме на сканерах Hitachi EQB-525 – (Япония, 2009). Изучаемые показатели соответствовали Международной системе единиц измерения - SI (ГОСТ 8. 417—2002 ГСИ. Единицы величин). ЭхоКГ-исследования выполнялись врачами отделения лучевой диагностики МСЧ №9 (зав. отделением Батуева М. В.). Оценивались следующие интегральные показатели ЭхоКГ:

Структурные:

- переднезадний конечный диастолический размер левого предсердия (ЛП), см;
- ПЖ, см;
- переднезадний конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), см;

- переднезадний конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), см;
- диаметр аорты на уровне ее основания (АО), см;
- конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), мл;
- конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), мл; (рассчитывались по модифицированному метода Simpson) [25, 31,37];
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗС ЛЖ), см;
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП), см;
- ММ ЛЖ, грамм, по формуле: $ММ ЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ЗС ЛЖ + МЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм [25];
- ИОТ по формуле $(2 \times ЗС ЛЖ) / КДР$ [25].

Функциональные:

- ФУ,%, как результат формулы $= (КДР - КСР) / КДР \times 100\%$;
 - ФУ СВ,%, как результат вычисления математической модели, включающей конечно-диастолический и конечно-систолический размеры, а также толщину стенок ЛЖ: Внутренняя «оболочка» $= [(КДР + МЖП/2 + ЗС ЛЖ/2)^3 - КДР^3 + КСР^3]^{1/3} - КСР$; Фракция укорочения средних волокон $= ([КДР + МЖП/2 + ЗС ЛЖ/2] - [КСР + \text{внутренняя «оболочка»}]) / (КДР + МЖП/2 + ЗС ЛЖ/2) \times 100$ [25];
 - УО, мл, рассчитывался по формуле $УО = КДО - КСО$;
 - ФВ рассчитывалась по формуле $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$.
- Также оценивали скоростные показатели сердечной гемодинамики:
- P_g-МК, мм рт ст;
 - градиент (разница) давления при прохождении через аортальный клапан (P_g-АоК), мм рт. ст;
 - градиент (разница) давления при прохождении через пульмональный клапан (P_g-ПКл), мм рт. ст.;
 - градиент (разница) давления, которое оказывает кровь при прохождении через трикуспидальный клапан (P_g-ТрКл), мм рт. ст.

По характеру и амплитуде движения миокарда ЛЖ, по его утолщению в систолу характеризовали локальную сократимость. При отсутствии локального сокращения участка миокарда диагностировали акинезию, при выраженном локальном уменьшении сокращения – гипокинезию. В случаях парадоксального выбухания участка сердечной мышцы во время систолы устанавливали дискинезию. Если выявлялась стойкая деформация миокарда во время систолы и диастолы, то такие изменения расценивались как наличие аневризмы [20, 24,25, 35]. Учитывали факт наличия нарушения локальной сократимости без учета его характера.

Выявляли и учитывали наличие пристеночных тромбов, структуру клапанов сердца с регистрацией их пороков и склеро-дегенеративных изменений в случаях утолщения створок более 3 мм, и/или кальцификации, усиления эхогенности митрального, аортального, трикуспидального клапанов [20, 24, 29]. Регургитантные потоки, потоки через стенозированные клапаны не оценивались.

При наличии снижения ФВ менее 45% и/или увеличении КДР ЛЖ более 5,5 мм мы диагностировали систолическую дисфункцию [13].

2.8. Исследование функции почек

Лабораторные исследования крови и мочи проводили в момент поступления в стационар. Протеинурию определяли качественным способом с помощью диагностических тест-полосок. Концентрацию креатинина (КП) и мочевины в плазме определяли на анализаторе Architect i2000SR (фирмы Abbott, США). Нормальной концентрацией креатинина считали 50–115 мкмоль/л, мочевины - 4,2-8,3 ммоль/л [76]. Превышение концентрации креатинина и мочевины определяли как гиперкреатининемию и азотемию соответственно.

Среди параметров функции почек, важнейшим определена СКФ. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ для взрослых и пожилых пациентов, с учетом данных уровня креатинина плазмы, возраста и пола [72, 75, 99].

- Для мужчин: $СКФ = 141 \times \min (КП/0,9)^{-0,411} \times \max (КП/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$.

- Для женщин: $СКФ = 144 \times \min (КП/0,7)^{-0,329} \times \max (КП/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$.

Критерием поражения почек было снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² [46,56, 71]. СКФ < 60 мл/ мин/1,73 м², является независимым фактором риска летального исхода [22, 32].

Рассчитывали отношение мочевины-креатинин (ммоль/л:ммоль/л). Нормальным отношением мочевины-креатинин крови считали значение его в здоровой популяции - 20 ммоль/л:ммоль/л, а отношение мочевины-креатинин, равное 21 ммоль/л: ммоль/л и более, оценивали как признак преренальной азотемии [85].

2.9. Методы статистического анализа

Информация, полученная в результате исследования, включала данные двух типов: количественные и качественные. Количественными параметрами являлись: возраст, длительность болевого синдрома, уровень АД при поступлении в стационар, ЧСС при поступлении, уровень показателей б\х анализов (мочевина, креатинин), величина СКФ, результаты исследования структуры и функции сердца по протоколу ЭхоКГ, число случаев смерти, число случаев развития ИМ и кардиогенного шока, кратность применения наркотических анальгетиков. Качественные параметры включали: пол, клинические проявления НС, характер жалоб при поступлении, особенности течения и исходы НС, данные анамнеза, характер болевого синдрома, ряд параметров ЭхоКГ (дилатация, гипокинезия стенок миокарда и т. д.), результаты тропонинового

теста, данные объективного осмотра пациента при поступлении в стационар, наличие сопутствующей патологии [8].

Объем исследования был запланирован с учетом распространенности анализируемых факторов, чувствительности используемых статистических критериев и величины минимальных изменений показателей, имеющих клиническое значение. Способность критерия выявить значимые различия называется чувствительность. Достаточной считается чувствительность 80% и выше. Минимальный уровень статистической значимости различий $p < 0,05$. Особенностью непараметрической статистики является возможность применения критериев при малой выборке (менее 30). Минимальное число значений наблюдений при использовании критерия Манна-Уитни по 3 в каждой группе. Минимальная численность участников при сравнении долей для каждой из групп составила 5 человек (при чувствительности используемого статистического критерия Z не менее 80%, критического уровня достоверности $p = 0,05$, максимальной доле в группе - 100%, минимальной – 20%).

Исходные данные подвергались аналитическому группированию. В аналитических группировках одни признаки рассматриваются как результат, другие как действующие факторы. Применялась простая группировка, в которой использовался один группирующий фактор, и комбинационная, в которой группы, выделенные по одному признаку, разделялись на подгруппы по другому признаку. Условием, при котором происходило нивелирование выявления случайных характеристик и закономерностей, было наличие не менее 5 единиц наблюдения [10].

В анализе влияния наличия блокады ЛНПГ на клинику НС, изменения в лабораторных показателях, на структуру сердца, независимой переменной считали наличие блокады ЛНПГ. Зависимыми показателями были жалобы и параметры сердечно-сосудистой системы при поступлении, показатели ЭхоКГ, степень тяжести ОСН, частота развития неблагоприятных исходов.

Методы описания переменных. Для оценки распределения данных использовали критерии нормальности Лиллиергольфа, чтобы определить, насколько переменные подчиняются нормальному распределению [8]. В связи с выявлением отсутствия нормального распределения результатов исследования, использовались методы непараметрической статистики, которые позволяют оценить результаты в том числе и при малом числе наблюдений, при наличии не только количественных, но и качественных показателей. Эти показатели имеют высокую чувствительность, не уступающую критерию Стьюдента [2]. Для описательной статистики количественных показателей использовали медиану и 25-ый и 75-ый процентиля. Качественные показатели описывались с помощью долей.

Оценка выдвигаемых гипотез. Для оценки статистической значимости полученных результатов формулировали нулевые гипотезы, в которых предполагают, что исследуемые факторы не оказывают никакого влияния на исследуемую величину и полученные совпадения случайны. Если при расчетах подтверждается несправедливость нулевой гипотезы, то результаты считаются статистически значимыми.

Выдвигались следующие нулевые статистические гипотезы:

- частота блокады ЛНПГ не зависит от возраста, пола пациента с НС;
- наличие ИМ, ОНМК, фибрилляции предсердий, АГ, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ожирения, цереброваскулярной болезни (ЦВБ), анемии в анамнезе не влияет на частоту блокады ЛНПГ у пациентов с НС;
- наличие блокады ЛНПГ не влияет на число госпитализаций в течение года.

Для оценки клинических особенностей пациентов с блокадой ЛНПГ формулировались отрицательные гипотезы о том, что жалобы на боль за грудной, одышку, слабость, головокружение встречаются одинаково у пациентов с блокадой ЛНПГ и без нее; блокада ЛНПГ не влияет на уровень систо-

лического, диастолического АД, ЧСС при госпитализации; блокада ЛНПГ не влияет на частоту и степень тяжести ОСН у пациентов с НС; блокадой ЛНПГ не связана с причинами и временем развития НС; длительность болевого синдрома и частота применения наркотических анальгетиков одинакова у пациентов НС с блокадой ЛНПГ и без нее; нарушение функции почек встречается одинаково часто у пациентов с блокадой ЛНПГ и без нее.

Были сформулированы отрицательные гипотезы об отсутствии влияния блокады ЛНПГ на структурные и функциональные характеристики миокарда, а также на частоту встречаемости нарушений локальной сократимости миокарда у пациентов с НС.

Для оценки влияния блокады ЛНПГ на развитие неблагоприятных исходов НС проверяли нулевые гипотезы о том, что:

- блокада ЛНПГ у пациентов с НС не связана с уменьшением времени дожития и среднего срока жизни за госпитальный период у пациентов с НС;
- наличие блокады ЛНПГ у пациентов с НС не увеличивает смертность за время госпитализации;
- наличие блокады ЛНПГ у пациентов с НС не увеличивает число развития ИМ за время госпитализации;
- наличие блокады ЛНПГ у пациентов с НС не увеличивает число развития кардиогенного шока за время госпитализации.

Для выявления факторов риска неблагоприятных исходов при сочетании НС и блокады ЛНПГ были сформулированы нулевые гипотезы об отсутствии различий данных анамнеза, клиники, лабораторных показателей, изменений параметров ЭхоКГ между умершими и выжившими пациентами.

Нулевая гипотеза отвергалась при $p > 0,05$ или $p = 0,05$.

Для подтверждения нулевых гипотез использовались методы непараметрической статистики. Сравнение двух вариационных рядов двух независимых групп по количественным признакам проводили по критерию Манна-Уитни, который является непараметрической альтернативой t-критерия Сть-

юдента [8]. Для оценки различий в долях использовали критерий Х-квадрат (с поправкой Йетса), критерий z [8].

Для характеристики ремоделирования сердца у пациентов тестовой группы использовался многофакторный дискриминантный анализ. Статистические исследования, проведенные методом многофакторного дискриминантного анализа, позволяют найти правило отнесения наблюдаемого многомерного объекта к одному из нескольких ранее описанных классов [3,8], то есть решить задачу классификации (распознавания) образов. В медицине данный анализ используется для решения диагностических, прогностических задач, для выбора метода и схемы лечения и т. д. Дискриминантные функции, построенные в результате применения анализа, позволяют «предсказывать» класс для новых многомерных объектов. Объект, характеризующийся вектором наблюдений, относится к тому классу, для которого значение дискриминантной функции оказывается наибольшим [3].

В нашем исследовании многомерным объектом является пациент со следующими параметрами (независимыми переменными) ЭхоКГ: АО, ЛП, КДР, КСР, МЖП, ЗС ЛЖ, ПЖ, ММ ЛЖ, ИОТ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО, ФУ, ФВ, ФУ СВ, P_g-МК, P_g-АоК, P_g-ПКл, P_g-ТрКл. Зависимой переменной являлось наличие или отсутствие блокады ЛНПГ при НС. Многофакторный дискриминантный анализ выполнен одновременно в тестовой и контрольной группах. Итогом анализа было получение функции с дискриминантными коэффициентами для каждого параметра ЭхоКГ и свободного коэффициента.

Для оценки клинического значения наличия блокады ЛНПГ у пациентов с НС необходим анализ выживаемости. Сравнение выживаемости (смертности) в зависимости от наличия блокады ЛНПГ проводили с помощью лорангового критерия, который относится к непараметрической статистике. Для оценки динамики выживаемости у пациентов НС с блокадой ЛНПГ и без нее использовали сравнение кривых выживаемости с использо-

ванием критерия Гехана. Для сравнительной оценки частоты смертельных случаев между группами, мы использовали критерий χ^2 .

Для сравнительной оценки выживаемости в изучаемых группах, которые характеризуются не 50% и выше смертностью к окончанию нашего исследования, мы использовали расчет по «времени дожития» (время жизни в стационаре 75% пациентов). Он позволяет доказать клиническую значимость факторов, влияющих на выживаемость с учетом выбывания, которое имеет место при проведении исследования. При данном методе анализа учитываются случаи выживания, смерти и выбывания из исследования без указания причин [8].

Рассчитывали риск развития неблагоприятных исходов, развития смерти за госпитальный период для оценки влияния блокады ЛНПГ на течение НС [11]. Для создания модели прогнозирования развития неблагоприятных исходов, мы использовали линейный дискриминантный, многофакторный корреляционный и многофакторный дискриминантный анализ по клиническим и лабораторно-инструментальным данным пациентов с НС и блокадой ЛНПГ.

Выделение параметров ЭхоКГ, которые меняются в большей степени при блокаде ЛНПГ, проводилось при помощи линейного дискриминантного анализа с определением коэффициентов линейных дискриминантных функций Фишера при $p < 0,05$. Зависимой переменной считали факт наличия или отсутствия блокады ЛНПГ у пациента, независимыми – измеряемые параметры ЭхоКГ. Параметрами ЭхоКГ были - АО, ЛП, КДР, КСР, МЖП, ЗС ЛЖ, ПЖ, ММ ЛЖ, ИОТ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО, ФУ, ФВ, ФУ СВ, P_g-МК, P_g-АоК, P_g-ПКл, P_g-ТрКл. Среди показателей ЭхоКГ с достоверным коэффициентом Фишера мы провели многофакторный корреляционный анализ для выявления связи между двумя парами параметров. Для характеристики силы связи мы вычислили коэффициент корреляции Пирсона, величина которого, равная -1 или +1 указывает на наличие связи, при отсутствии связи

коэффициент корреляции равен 0. Если коэффициент корреляции между парой независимых переменных равен или более 0,6, то это свидетельствует о выраженной связи. В этом случае одну из переменных исключали из последующего анализа [8].

Для оценки факторов, определяющих развитие неблагоприятных исходов у пациентов тестовой группы, проводился многофакторный дискриминантный анализ [19]. Для проведения этого анализа пациенты тестовой группы делились на два класса. В 1 класс вошли 10 пациентов тестовой группы, у которых развились неблагоприятные исходы, во 2-ой класс вошли 46 пациентов тестовой группы, у которых не было неблагоприятных исходов. Зависимым фактором считали случай развития неблагоприятных исходов, независимым - характеристики пациентов.

Для диагностической оценки выведенных формул, полученных в результате дискриминантного анализа использовали вычисление чувствительности и специфичности, а так же выведение ROC-кривой с определением ее площади.

Для определения чувствительности и специфичности полученные функции применяли ко всему объему выборки (пациенты тестовой и контрольной групп при выведении анализа ремоделирования миокарда у пациентов тестовой группы; пациенты 1 и 2 классов тестовой группы при анализе неблагоприятных исходов) [37].

Для оценки качества функций развития неблагоприятных исходов, их предсказательной способности использовался метод построения ROC-кривой и вычисление площади под кривой. При получении идеальной функции график ROC-кривой должен проходить через верхний левый угол. В этом месте доля истинно положительных случаев равна 100% или 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна 0. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели.

Для количественной оценки идеальности ROC-кривой вычисляли площадь, ограниченную этой кривой. При площади 1,0-0,9 – функция считается идеальной, при величине площади 0,9-0,8 – очень хорошей. Если величина площади близка к 0,5, то классифицирующая функция является бесполезной [3].

Математический анализ моделирования выполнен на кафедре прикладной математики ПГНИУ (зав. кафедрой, профессор Русаков С.В.). Статистический анализ проводился с помощью программ «STATISTICA 6. 1» (StatSoft, 2009), «STATGRAPHICS Centurion XV» (XP Game, 2009).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Оценка нормальности распределения

клинических параметров пациентов тестовой группы

Для определения методов статистической обработки данных мы провели анализ распределения параметров возраста, АД, ЧСС тестовой группы с применением критерия Лиллиефорса. Исследование показало, что изучаемые параметры не имели симметричного распределения и совпадения медианы со средним значением (рис. 3.1; 3.2; 3.3 и 3.4). В связи с этим для обработки результатов применялись непараметрические статистические критерии.

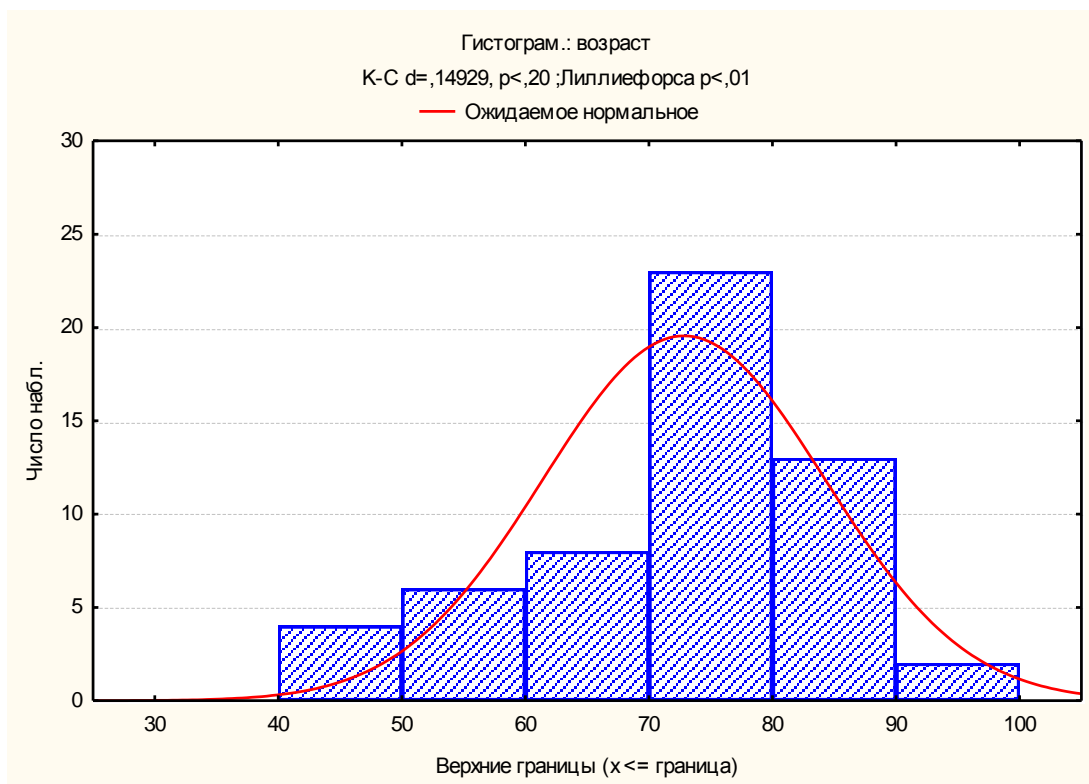


Рисунок 3.1 Симметричность распределения пациентов тестовой группы по возрасту

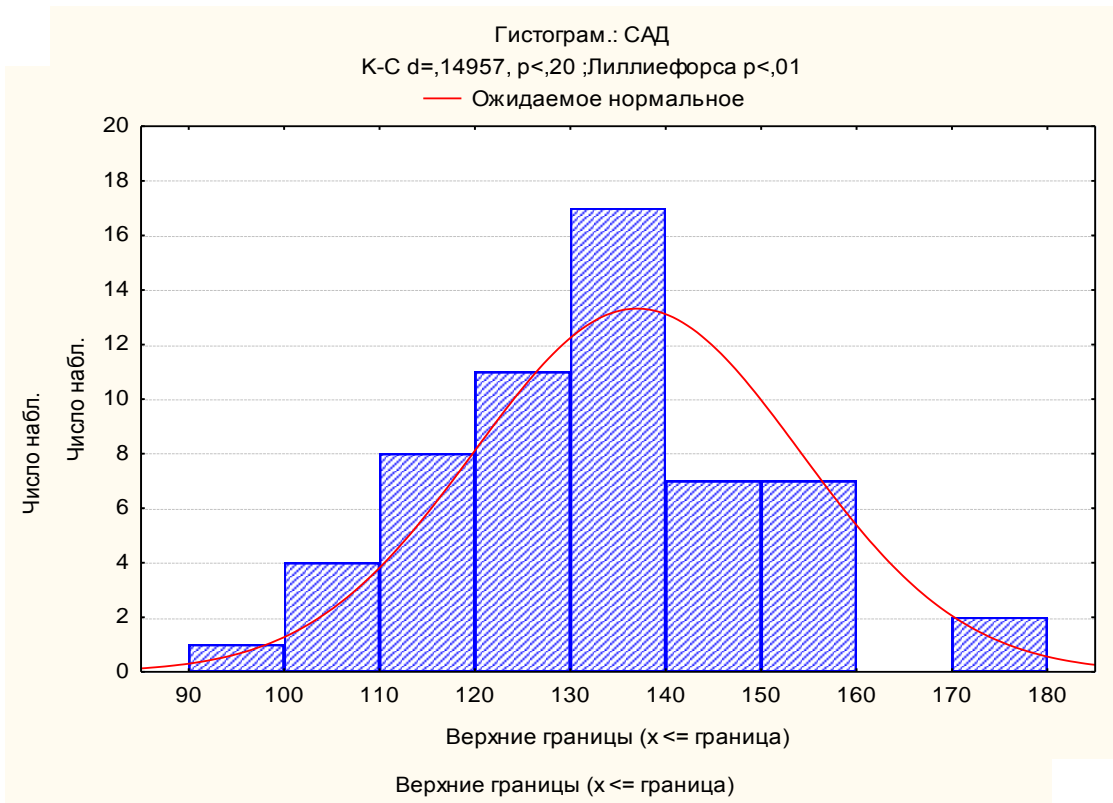


Рисунок 3.2 Симметричность распределения пациентов тестовой группы по САД

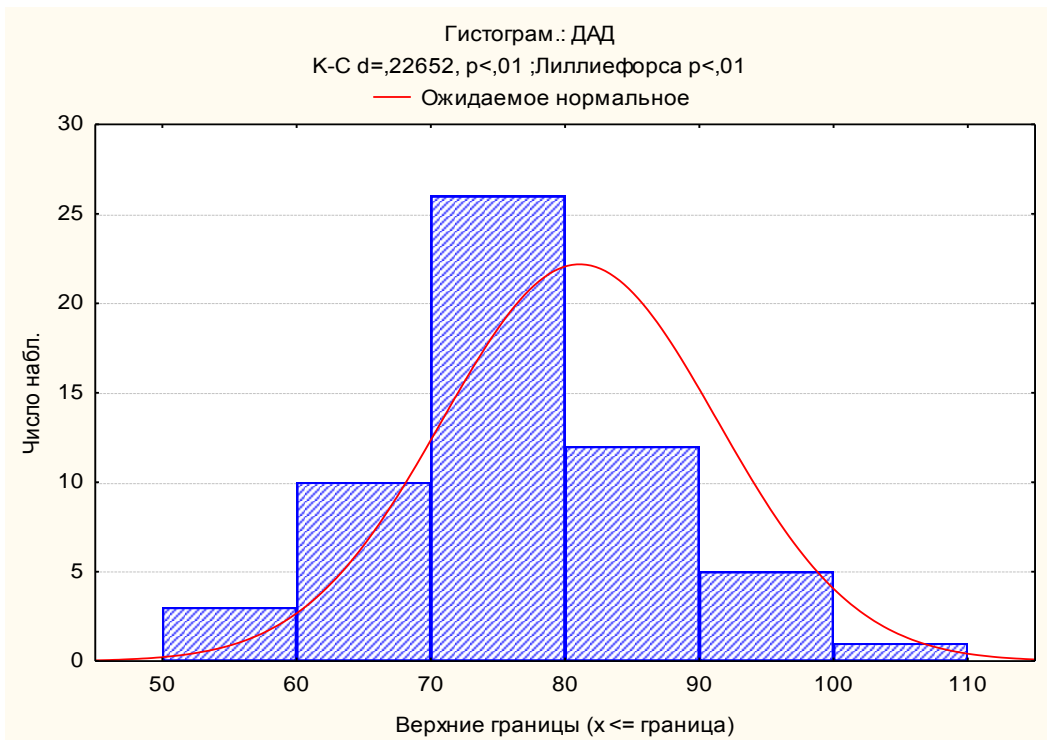


Рисунок 3.3 Симметричность распределения пациентов тестовой группы по ДАД

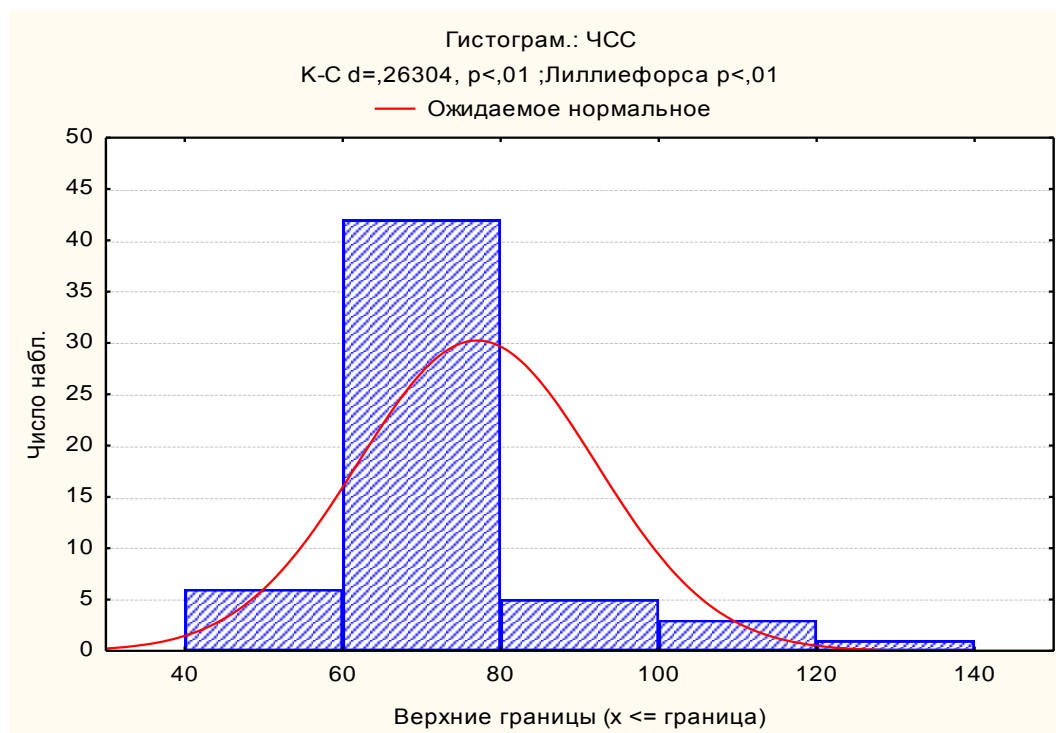


Рисунок 3.4 Симметричность распределения пациентов тестовой группы по ЧСС

В связи с этим для обработки результатов применялись непараметрические статистические методы и критерии.

3.2. Клиническая оценка наблюдаемых больных

Медиана возраста тестовой группы была 75 (67-81) лет, что достоверно старше контрольной группы - медиана возраста которой составила 68 (59-75) лет, при $p=0,000$. Половых различий в группах выявлено не было (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Гендерный анализ пациентов тестовой и контрольной групп

Параметр	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Мужчин	27 (48)	157 (51)	0,784
Женщин	29 (52)	153 (49)	0,726

Примечание: p — достоверность различий показателей.

50 пациентов (89%) тестовой группы были доставлены службой скорой медицинской помощи, 6 человек (11%) обратились в стационар самостоятельно. Из числа наблюдаемых пациентов тестовой группы впервые боли появились у 12 человек (21%), что сопоставимо с частотой в контрольной группе - 85 человека (27,7%) при $p = 0,395$.

Анализ сопутствующей сердечно-сосудистой патологии показал, что у пациентов тестовой группы гипертоническая болезнь встречается в 1,8 раз чаще, чем в контрольной (табл. 3.2).

Таблица 3.2

**Анализ наличия и частоты
сердечно-сосудистой патологии у пациентов
контрольной и тестовой групп**

Патология	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Наличие стенокардии в анамнезе	44 (78,6)	218 (70,3)	0,269
Перенесенный ИМ	26 (46)	119 (38)	0,327
Фибрилляция предсердий	12 (21)	46 (14)	0,334
Наличие ХСН	44 (79)	223 (72)	0,482
Наличие гипертонической болезни	52 (93)	159 (51)	0,000

Примечание: p — достоверность различий показателей.

При сравнении продолжительности стенокардии у пациентов обеих группы выявлено, что у пациентов тестовой группы давность заболевания составила 10 (8-20) лет, что достоверно дольше, чем в контрольной группе –

9 (6-18) лет, при $p=0,006$. Данный результат мы связываем с более старшим возрастом пациентов тестовой группы.

Из данных таблицы 3.3 видно, что различий в частоте встречаемости сопутствующих заболеваний, выявленных у пациентов тестовой и контрольной группы, выявлено не было (табл. 3.3).

Таблица 3.3

**Частота встречаемости сопутствующих заболеваний
пациентов тестовой и контрольной групп**

Патология	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Перенесенный инсульт	6 (11)	44 (14,2)	0,667
Ожирение III- IV степени	4 (7)	15 (5)	0,771
ЦВБ	13 (23)	60 (19)	0,604
Наличие сахарного диабета	16 (29)	67 (21)	0,331
ХОБЛ	15 (27)	65 (21)	0,410
Заболевания щитовидной железы	0 (0)	10 (3)	0,394
Анемия	7(12,5)	36(11,6)	0,933

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Нами изучена частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний пациентов тестовой и контрольной групп за последние 12 месяцев (табл. 3.4). Различий между изучаемыми группами не было выявлено.

Таблица 3.4

**Результаты сравнительного анализа частоты госпитализаций
по поводу сердечно-сосудистых заболеваний**

Частота госпитализаций	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Не было госпитализаций	8 (14)	55 (18)	0,592
1 раз	39 (70)	205 (66)	0,667
2 раза	7 (13)	38 (12)	0,991
3 раза	2 (4)	10 (3)	0,963
4 раза	0 (0)	2 (1)	0,968

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Медиана длительности настоящего приступа жалоб от момента появления и до обращения за медицинской помощью в тестовой группе составила 12 часов (6-18), в контрольной – 5 часов (2-12) при $p=0,000$. Это мы связываем с более пожилым возрастом пациентов.

Сравнительный анализ жалоб пациентов тестовой и контрольной групп при первичном обращении показал, что ведущей жалобой пациентов тестовой и контрольной групп являлась боль за грудиной, которая регистрировалась в 2,6 раза чаще, чем остальные жалобы. У 12% пациентов тестовой и у 9% пациентов контрольной группы болевой синдром отсутствовал (отмечены только дискомфорт за грудиной и острая одышка), т.е. клиника была атипичной (табл. 3.5).

Таблица 3.5

**Результаты сравнительного анализа жалоб
пациентов тестовой и контрольной групп**

Параметры	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Боль за грудиной	49 (88)	282 (91)	0,647
Слабость	19 (34)	143 (46)	0,129
Одышка	18 (32)	110 (35)	0,778
Дискомфорт за грудиной, тя- жесть	8 (14)	75 (24)	0,140
Головокружение и обморок	6 (11)	29 (9)	0,823
Сердцебиение	2 (4)	25 (8)	0,438

Примечание: p — достоверность различий показателей.

У пациентов тестовой группы в 10 раз чаще приходилось прибегать к повторному применению наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома – 6 случаев (11%), чем в контрольной группе - 4 случая (1,2%), при $p=0,000$.

При проведении двукратного тропонинового теста с интервалом 6-9 часов, с учетом догоспитальных результатов, у всех пациентов тестовой и контрольной группы были отрицательные результаты теста.

Мы провели сравнение параметров кровообращения у пациентов тестовой и контрольной групп при первичном врачебном осмотре. Выявлено достоверное урежение ЧСС у пациентов тестовой группы (табл. 3.6).

Таблица 3.6

**Результаты сравнительного анализа параметров кровообращения
при первичном врачебном осмотре
между пациентами тестовой и контрольной группы**

Параметры	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	M (25-75%)		
САД мм рт ст	142 (135-160)	157 (130-170)	0,53
ДАД мм рт ст	83 (81-90)	91 (82-107)	0,66
ЧСС в мин.	64 (61-80)	79 (70-89)	0,00
ЧДД в мин.	18(17-22)	18 (17-28)	0,89

Примечание: p — достоверность различий показателей

Картина ОСН развилась у 53 пациентов (94,6%) тестовой группы и 283 пациентов (91%) контрольной группы.

Клинические проявления отека легких (хрипы над всей поверхностью легких) зарегистрированы у 10 (18%) больных тестовой группы, что совпадает по частоте в контрольной группе – 33 (10,6%), при $p=0,000$. Рентгенологические признаки отека легких в тестовой группы зарегистрировали у 6 пациентов (10,7%), что в 11раз чаще, чем у пациентов контрольной группы - 3 пациента (1%), при $p=0,000$. Кардиогенный шок (снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст.) в тестовой группе не был зафиксирован, в контрольной выявлен у 6 пациентов (1,9%), при $p=0,643$.

Сравнение ОСН по степени тяжести среди пациентов тестовой и контрольной групп, у которых развилась ОСН, выявило, что в обеих группах значительно преобладает ОСН Killip 1 (табл. 3.7).

Таблица 3.7

**Результаты сравнения клинических параметров ОСН
у пациентов тестовой и контрольной группы**

Параметры	Тестовая группа, n=53	Контрольная группа, n=283	P
	абс. (%)		
ОСН Killip I	42(79,3)	256(90,4)	0,036
ОСН Killip II	5(9,4)	28(9,8)	0,873
ОСН Killip III	6(11,3)	3(1,4)	0,000
ОСН Killip IV	0	5(1,7)	0,744

Примечание: p — достоверность различий показателей

ОСН по типу Killip III у пациентов тестовой группы развивается в 8 раз чаще, чем у пациентов контрольной группы (при $p=0,000$).

Таким образом, рентгенологические признаки отека легких, как проявления ОСН, в тестовой группе развивались в 11 раз чаще. У большинства пациентов тестовой группы развивалась ОСН Killip I, более тяжелая степень Killip III была зафиксирована в 8 раз чаще, чем у пациентов тестовой группы.

3.3. Характеристика нестабильной стенокардии

у пациентов тестовой группы по классификации Braunwald E.

Мы провели анализ причин и времени развития ИС в обеих группах. При оценке причин развития болевого синдрома, выявлено, что вторичная, первичная и постинфарктная стенокардия развиваются одинаково часто в обеих группах (табл. 3.8).

Таблица 3.8

**Результаты сравнительного анализа
причин развития НС в тестовой и контрольной группах
(Braunwald E. , 2000)**

Параметр	Тестовая группа (n=56)	Контрольная группа (n=310)	P
	абс. (%)		
По причине развития: Класс А	34(60)	185 (60)	0,882
По причине развития: Класс В	20(36)	122 (39)	0,783
По причине развития: Класс С	2(4)	3 (1)	0,264

Примечание: p — достоверность различий показателей

Результат анализа времени развития НС в контрольной и тестовой группах представлен в таблице 3.9. Выявлено, что в тестовой группе прогрессирующая стенокардия развивается в 2,3 раза реже, а ухудшение в течение месяца - в 4 раза чаще, чем в тестовой группе (при $p=0,000$).

Таблица 3.9

**Результаты сравнительного анализа НС по времени развития у
пациентов тестовой и контрольной группы (Braunwald E. , 2000)**

Параметр	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
По времени развития: I	17(30)	226(73)	0,000
По времени развития: II	23(41)	31(10)	0,000
По времени развития: III	16(29)	53(17)	0,054

Примечание: p — достоверность различий показателей

В завершении мы провели сравнение НС по классам согласно классификации по Е. Браунвальду в тестовой и контрольной группах (табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Результаты сравнительного анализа НС
тестовой и контрольной группы по Braunwald**

Параметр	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Класс IA	6(11)	137(44)	0,000
Класс IIA	16(29)	20(7)	0,000
Класс IIIA	12(21)	29(9)	0,015
Класс IV	11(20)	88(28)	0,280
Класс IIV	6(11)	11(4)	0,062
Класс IIIV	3(5)	22(7)	0,794
Класс IC	0	1(0,3)	0,302
Класс IIC	1(1)	0	0,924
Класс IIIC	1(2)	2(0,7)	0,858

Примечание: p — достоверность различий показателей

НС классов IA, IIA в тестовой группе встречается в 4 раза чаще, класс IIIA – в 3 раза чаще, чем в контрольной группе.

При НС с блокадой ЛНПГ болевой синдром развился впервые у 21% пациентов, в 41% случаев выявлено прогрессирование стенокардии в течение последнего месяца.

3.4. Функция почек при нестабильной стенокардии с блокадой левой ножки пучка Гиса

Мы провели сравнение маркеров нарушения функции почек у пациентов тестовой и контрольной групп. При сравнении концентрации мочевины и отношение мочевины: креатинин, было выявлено увеличение этих показателей в тестовой группе (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Результаты сравнительного анализа показателей функции почек между тестовой и контрольной группой

Параметр	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	M (25%-75%)		
Креатинин, мкмоль/л	92,2 (73,0-111,0)	90,5 (74,0-103,0)	0,642
СКФ, мл /мин на 1,73 м ²	58,8 (53,7-74,3)	61,9(54,6-75,5)	0,105
Мочевина, ммоль/л	8,9 (6,8-20,9)	6,5 (6,0-16,0)	0,000
Отношение мочевины: креатинин, ммоль/л:ммоль/л	93,6 (71,2-110. 7)	41 (30-46)	0,019

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Результаты сравнения долей пациентов с азотемией и преренальной азотемией в обеих группах, представлены в таблице 3.12. В тестовой группе доли пациентов с азотемией и преренальной азотемией были выше. Доли пациентов со снижением СКФ были одинаково высокими (около 0,5) в обеих группах.

Таблица 3.12

**Анализ частоты нарушений функции почек
у пациентов тестовой и контрольной групп**

Показатель	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Протеинурия	11 (19)	39 (13)	0,320
Снижение СКФ	29(52)	143 (46)	0,490
Повышение концентрации креатинина плазмы	13(23)	42 (14)	0,129
Повышение концентрации мочевины плазмы	37 (66)	121 (39)	0,000
Повышение отношения мочевины:креатинин плазмы	26 (46)	76 (25)	0,020

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Таким образом, пациентов тестовой группы характеризует более старший возраст – медиана 75 лет, более длительный анамнез стенокардии – 10 лет. Среди сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречается артериальная гипертензия. Ведущей жалобой при поступлении являлась боль за грудиной, у 12% пациентов была безболевая ишемия миокарда. Пациентам тестовой группы введение наркотических анальгетиков требовалось в 10 раз чаще, чем пациентам контрольной группы. Изучение результатов сравнения нарушений функции почек показало, что пациентов тестовой группы характеризует более высокая частота азотемии и преренальной азотемии, в сравнении с контрольной группой. У половины пациентов с НС с блокадой ЛНПГ выявляется снижение СКФ как признак кардиоренального синдрома (тип CRS 1).

3.5. Сравнение параметров ЭхоКГ тестовой и контрольной тестовой групп

Для выявления особенностей строения и функции сердца у пациентов тестовой группы был проведен анализ показателей ЭхоКГ двух групп. Результат сравнения структурных параметров ЭхоКГ у пациентов тестовой и контрольной представлен в таблице 3.13. Структурные изменения сердца у пациентов тестовой группы ассоциируются с меньшими ЛП и ПЖ, в отличие от пациентов контрольной группы. В тестовой группе мы зарегистрировали увеличение ММ ЛЖ, ИОТ.

Таблица 3.13

Результаты сравнения структурных параметров ЭхоКГ тестовой и контрольной групп

Показатель	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	М (25%-75%)		
АО, см	3,2(3,1-3,2)	3,1(3,1-3,1)	0,000
ЛП, см	4,2(4,2-4,2)	4,8(4,2-4,8)	0,000
КДР, см	5,0(4,9-5,5)	5,0(4,9-5,2)	0,000
КСР, см	3,5(3,1-3,8)	3,4(3,1-3,5)	0,000
МЖП, см	1,3(1,3-1,3)	1,2(1,1-1,3)	0,000
ЗС ЛЖ, см	1,3(1,2-1,3)	1,2(1,1-1,2)	0,000
ПЖ, см	2,2(2,0-2,2)	3,2(2,5-3,2)	0,000
ММ ЛЖ, г	231(225-261)	225(201-228)	0,000
ИОТ	0,51(0,46-0,54)	0,48(0,44-0,51)	0,000

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Отличие в величине прочих признаков считали недостоверными из-за малого размаха отклонений, и разницу связывали с погрешностями методов измерения.

Из данных таблицы 3.14 видно, что внутрисердечная гемодинамика в тестовой группе характеризуется большим, чем в контрольной группе, КДО и КСО ЛЖ. Градиенты давления на уровне МК, АоК, ПК, и ТрК а так же УО, ФУ были достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Таблица 3.14

**Результаты сравнения функциональных показателей
ЭхоКГ тестовой и контрольной групп**

Показатель	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	Р
	М (25%-75%)		
КДО ЛЖ, мл	130(114-131)	121(112-123)	0,000
КСО ЛЖ, мл	54(38-55)	51(36-51)	0,000
УО, мл	72(61-76)	75(69-77)	0,000
ФУ, %	34(34-34)	41(41-41)	0,000
ФВ, %	57(54-65)	58(56-65)	0,000
ФУ СВ, %	13(11-14)	14(13-15)	0,000
Рg-МК, мм рт ст	1,2(0,7-1,2)	5,7(1,8-5,7)	0,000
Рg-АоК, мм рт ст	4,7(3,4-4,6)	10,7(5,1-10,7)	0,000
Рg-ПКЛ, мм рт ст	1,9(1,8-1,9)	6,2(6,2-6,2)	0,000
Рg-ТрКЛ, мм рт ст	1,0(0,9-1,0)	3,7(1,6-3,7)	0,000

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Отличие в величине прочих признаков считали недостоверными из-за малого размаха отклонений, и разницу связывали с погрешностями методов измерения.

Частота систолической дисфункции не различалась между группами и встречалась достаточно часто: у 14 пациентов (25%) тестовой группы и у 64 пациентов (20%) контрольной (при $p=0,503$). Таким образом, в тестовой группе нами выявлены признаки дисфункции ЛЖ, без проявлений клапанной обструкции.

Данные таблицы 3.15 демонстрируют достоверное различие в частоте дисфункции миокарда пациентов тестовой и контрольной групп.

Таблица 3.15

**Результаты сравнительного анализа частоты ЭхоКГ
признаков дисфункции сердца
между тестовой и контрольной группами**

Показатель	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Дискинезия МПП	7 (13)	5 (1)	0,048
Нарушение локальной сократимости миокарда	15(27)	76(25)	0,865
Пристеночные тромбы ЛЖ	0	3 (1)	0,960
Стеноз аортального клапана	6 (11)	12 (4)	0,060
Митральная регургитация	20 (36)	48 (15)	0,000
Трикуспидальная регургитация	10 (18)	28 (9)	0,070
Аортальная регургитация	4 (7)	19 (6)	0,990

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Полученные результаты показали, что в тестовой группе дискинезия МПП встречается в 13 раз чаще, а митральная регургитация в 2,4 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы. Таким образом, НС с блокадой ЛНПГ сопровождается развитием ремоделирования сердца, с более выраженными изменениями структурно-функциональных параметров, чем при НС без блокады.

3.6. Сравнение показателей ЭхоКГ тестовой и контрольной-2 групп

Для исключения возрастных влияний на структурные и функциональные параметры сердца больных тестовой группы (медиана возраста пациентов тестовой больше на 7 лет, чем у пациентов контрольной группы), из числа пациентов контрольной группы была создана контрольная группа - 2, сопоставимая по возрасту с тестовой группой. В нее вошло 186 человек, медиана возраста в данной группе составила 74 года.

При сравнении структурных показателей тестовой и контрольной группы-2 описанные изменения идентичны результатам, представленным в таблице 3.13 (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Результаты сравнения структурных параметров ЭхоКГ тестовой и контрольной-2 групп

Показатель	Тестовая группа, n=56	Контрольная-2 группа, n=186	P
	M (25%-75%)		
АО, см	3,2(3,1-3,2)	3,1(3,1-3,1)	0,000
ЛП, см	4,2(4,2-4,2)	4,8(4,1-4,8)	0,000
КДР, см	5,3(4,9-5,5)	4,9(4,7-5,3)	0,000

КСР, см	3,5(3,1-3,8)	3,3(3,0-3,6)	0,000
МЖП, см	1,3(1,3-1,3)	1,2(1,0-1,3)	0,000
ЗС ЛЖ, см	1,3(1,2-1,3)	1,2(1,1-1,2)	0,000
ПЖ, см	2,2(2,0-2,2)	3,2(2,3-3,2)	0,000
ММ ЛЖ, г	231(225-261)	218(192-228)	0,000
ИОТ	0,51(0,46-0,54)	0,47(0,44-0,48)	0,000

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Сравнение функциональных показателей ЭхоКГ пациентов тестовой и контрольной групп-2 представлено в таблице 3.17.

Таблица 3.17

**Результаты сравнения функциональных показателей
ЭхоКГ тестовой группе и контрольной групп-2**

Показатель	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа-2, n=186	P
	M (25%-75%)		
КДО ЛЖ, мл	130(114-131)	120(103-125)	0,000
КСО ЛЖ, мл	54(38-55)	47(35-51)	0,000
УО, мл	72(61-76)	75(67-75)	0,000
ФУ,%	34(34-34)	41(41-41)	0,000
ФВ,%	57(44-65)	60(56-65)	0,000
ФУ СВ,%	13(11-14)	14(14-15)	0,000
Rg-МК, мм рт ст	1,2(0,7-1,2)	5,7(1,5-5,7)	0,000
Rg-АоК, мм рт ст	4,6(3,4-4,6)	10,7(4,6-10,7)	0,000
Rg-ПКл, мм рт ст	1,9(1,8-1,9)	6,2(6,2-6,2)	0,000
Rg-ТрКл, мм рт ст	1,0(0,9-1,0)	3,7(1,3-3,7)	0,000

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Результаты совпадают с данными таблицы 3.14.

Признаки систолической дисфункции одинаково часто выявлены нами у пациентов обеих групп: у 14 пациентов (25%) тестовой группы и у 46 пациентов (29%) контрольной-2 (при $p=0,679$).

Частота дисфункции миокарда в виде дискинезии МПП зарегистрирована в 6 раз, а митральной регургитации в 2,4 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы (табл. 3.18).

Таблица 3.18

**Результаты сравнительного анализа частоты ЭхоКГ
признаков дисфункции сердца между
тестовой и контрольной-2 группами**

Показатель	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа-2, n=186	P
	абс. (%)		
Дискинезия МПП	7(12)	3(2)	0,040
Нарушение локальной сократимости миокарда	15(27)	61(34)	0,405
Пристеночные тромбы ЛЖ	0	5(3)	0,442
Митральная регургитация	20 (36)	23(12)	0,000
Трикуспидальная регургитация	10 (18)	15(8)	0,057
Аортальная регургитация	4 (7)	3(2)	0,150

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования, нам удалось доказать - возраст пациентов с НС с блокадой ЛНПГ не оказывает достоверного влияния на процесс ремоделирования сердца. Данный результат подтверждает нашу гипотезу о том, что выявленные измерения

структурно-функционального состояния сердца при НС с блокадой ЛНПГ не обусловлены более старшим возрастом. Ведущим фактором ремоделирования сердца в тестовой группе пациентов является блокада ЛНПГ.

3.7. Сравнение показателей ЭхоКГ среди мужчин и женщин

В связи с наличием половых особенностей параметров ЭхоКГ нами проведено изучение влияния пола на структурные и функциональные показатели ЭхоКГ у пациентов с тестовой и контрольной групп. Для этого мы сравнили данные среди мужчин и женщин тестовой и контрольной групп.

Результаты изучения структурных параметров ЭхоКГ представлены в табл. 3.19.

Таблица 3.19

Результаты сравнения структурных параметров ЭхоКГ тестовой и контрольной групп

Показатель	Пол	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
		M (25%-75%)		
АО, см	Жен	3,2(2,9-3,2)	3,1(3,1-3,1)	0,628
	Муж	3,2(3,2-3,3)	3,1(3,1-3,1)	0,000
ЛП, см	Жен	4,2(4,1-4,2)	4,8(4,0-4,8)	0,003
	Муж	4,2(4,2-4,2)	4,8(4,4-4,8)	0,000
КДР, см	Жен	5,0(4,9-5,2)	5,0(4,8-5,2)	0,208
	Муж	5,0(5,0-5,5)	5,0(5,0-5,3)	0,010
КСР, см	Жен	3,5(3,0-3,8)	3,4(3,0-3,5)	0,082
	Муж	3,5(3,2-3,8)	3,4(3,1-3,5)	0,028

МЖП, см	Жен	1,3(1,3-1,3)	1,2(1,1-1,2)	0,002
	Муж	1,3(1,2-1,3)	1,2(1,1-1,2)	0,009
ЗС ЛЖ, см	Жен	1,3(1,3-1,3)	1,2(1,1-1,2)	0,000
	Муж	1,3(1,2-1,3)	1,2(1,2-1,2)	0,001
ПЖ, см	Жен	2,2(2,0-2,6)	3,2(2,5-3,2)	0,000
	Муж	2,3(2,3-2,3)	3,2(2,5-3,2)	0,000
ММ ЛЖ, г	Жен	231(211-261)	214(188-228)	0,005
	Муж	231(231-261)	228(212-228)	0,000
ИОТ	Жен	0,47(0,47-0,51)	0,47(0,44-0,48)	0,014
	Муж	0,47(0,46-0,51)	0,48(0,44-0,48)	0,022

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Изучение структурных параметров ЭхоКГ пациентов тестовой и контрольной групп показало, изменения развиваются одновременно и мужчин и женщин и совпадает с результатами по сравнению контрольной и тестовой групп, представленных в таблицах 3.13.

При сравнении функциональных показателей ЭхоКГ у мужчин и женщин контрольной и тестовой групп нами были получены следующие результаты (табл. 3.20).

Таблица 3.20

**Результаты сравнения функциональных показателей
ЭхоКГ тестовой и контрольной групп**

Показатель	Пол	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
		M (25%-75%)		
КДО ЛЖ, мл	Жен	127(110-130)	121(107-124)	0,032

	Муж	130(121-148)	121(116-121)	0,003
КСО ЛЖ, мл	Жен	52(35-55)	49(35-51)	0,252
	Муж	55(41-55)	51(37-51)	0,024
УО, мл	Жен	72(59-75)	75(70-77)	0,000
	Муж	72(67-75)	75(69-76)	0,004
ФУ, %	Жен	34(34-34)	41(41-41)	0,000
	Муж	34(34-34)	41(41-41)	0,000
ФВ, %	Жен	57(56-65)	58(57-65)	0,379
	Муж	57(56-63)	58(57-64)	0,499
ФУ СВ, %	Жен	13(11-14)	14(14-15)	0,000
	Муж	13(11-16)	14(14-15)	0,017
P _г -МК, мм рт ст	Жен	1,2(0,7-1,2)	5,7(1,5-5,7)	0,000
	Муж	1,2(0,2-1,2)	5,7(1,8-5,7)	0,000
P _г -АоК, мм рт ст	Жен	4,6(4,0-4,6)	10,7(5,1-10,7)	0,000
	Муж	4,6(3,3-4,6)	10,7(4,9-10,7)	0,000
P _г -ПКл, мм рт ст	Жен	1,9(1,8-1,9)	6,2(6,2-6,2)	0,000
	Муж	1,9(1,8-1,9)	6,2(6,2-6,2)	0,000
P _г -ТрКл, мм рт ст	Жен	1,0(0,9-1,0)	3,7(1,3-3,7)	0,000
	Муж	1,0(0,8-1,0)	3,7(1,8-3,7)	0,000

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Таким образом, сравнение функциональных показателей ЭхоКГ у мужчин и женщин контрольной и тестовой групп зарегистрировало снижение ФУ, ФУ СВ и градиентов давления на уровне МК, АоК, ПК и ТрК, увеличение КДО в тестовой группе вне зависимости от пола. Увеличение КСО ЛЖ у пациентов тестовой группы ассоциируется с мужским полом.

3.8. Патогенетические закономерности влияния блокады левой ножки пучка Гиса

на ремоделирование сердца при нестабильной стенокардии

Мы провели корреляционный анализ параметров ЭхоКГ у пациентов тестовой и контрольной групп для выявления парных зависимостей. Выраженная связь (коэффициент корреляции более 0,7) была получена в парах КСО-КДО и КСР-КДР (0,74 и 0,72 соответственно). Поэтому из дальнейшего обследования были исключены КДР и КСО. Для изучения процесса ремоделирования миокарда при НС с блокадой ЛНПГ мы провели дискриминантный анализ параметров ЭхоКГ в обеих группах. Коэффициенты, полученные при проведении дискриминантного анализа представлены в табл. 3.21.

Таблица 3.21

Результаты дискриминантного анализа ЭхоКГ пациентов тестовой и контрольной групп (n=366)

Параметр	Дискриминантный коэффициент
ЛП	-0,732
ПЖ	-0,542
КСР ЛЖ	-0,471
АО	0,587
КДО ЛЖ	0,002
ЗС ЛЖ	0,498
МЖП	-0,622
ФУ	-0,201

ФВ ЛЖ	0,002
ИОТ	-0,995
ММ ЛЖ	0,011
ФУ СВ	-0,080
Rg-МК	-0,070
Rg-АоК	0,000
Rg-ПКл	-0,026
Rg-ТрКл	-0,182
Свободный коэффициент	12,328

Rg-АоК был исключен из дальнейшего анализа в связи с коэффициентом, равным 0.

По данным коэффициентов была построена функция, которая позволяет ответить на вопрос – выявленное ремоделирование миокарда при НС обусловлено наличием блокады ЛНПГ или нет, т. е. определяет значимость блокады в ремоделировании сердца:

Функция = $-0,732 \times \text{ЛП (см)} - 0,542 \times \text{ПЖ (см)} - 0,471 \times \text{КСР ЛЖ (см)} + 0,587 \times \text{АО (см)} + 0,002 \times \text{КДО ЛЖ (см}^3) + 0,498 \times \text{ЗС ЛЖ (см)} - 0,622 \times \text{МЖП (см)} - 0,201 \times \text{ФУ ЛЖ (\%)} + 0,002 \times \text{ФВ} - 0,995 \times \text{ИОТ} + 0,011 \times \text{ММ ЛЖ (граммы)} - 0,08 \times \text{ФУ СВ (\%)} - 0,07 \times \text{Rg-МК (мм рт ст)} - 0,026 \times \text{Rg-ПКл (мм рт ст)} - 0,182 \times \text{Rg-ТрКл (мм рт ст)} + 12,328$.

Оценка результата: если величина функции больше 1, то изменения ЭхоКГ пациента с НС ассоциируются с наличием блокады ЛНПГ у пациентов НС. Если полученная функция меньше 1, то изменения ЭхоКГ пациента с

НС не связаны с наличием блокады ЛНПГ. Чувствительность данной функции составила 94,8%, специфичность - 90,1%.

Таким образом, результаты исследования ЭхоКГ показали, что наличие блокады ЛНПГ у больных НС ассоциируется с большими ММ ЛЖ и ОИТ, а так же уменьшением полостей ЛП и ПЖ, в отличие от пациентов НС без блокады ЛНПГ. При НС с блокадой ЛНПГ внутрисердечная гемодинамика характеризуется увеличением КДО и КСО ЛЖ. УО, ФУ, градиенты давления на уровне всех клапанов сердца при НС с блокадой ЛНПГ были достоверно ниже, чем при НС без нее. Частота систолической дисфункции ЛЖ у пациентов НС с блокадой ЛНПГ и без блокады ЛНПГ встречается одинаково часто, и не зависит от возраста.

При НС с блокадой ЛНПГ дискинезия МПП встречается в 13 раз чаще, а митральная регургитация в 2,4 раза чаще, чем у пациентов НС без блокады ЛНПГ. Выявленные изменения структурных и функциональных показателей ЭхоКГ у пациентов с НС с блокады ЛНПГ не связаны с их более старшим возрастом. Увеличение КСО выявлено только у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ мужского пола. НС с блокадой ЛНПГ сопровождается развитием ремоделирования сердца, с более выраженными изменениями структурно функциональных параметров, чем при НС без блокады ЛНП.

Процесс ремоделирования сердца при НС с блокадой ЛНПГ, имеющий патогенетические закономерности, можно прогнозировать с высокой чувствительностью и специфичностью по разработанной нами математической формуле.

ГЛАВА 4

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ НС С БЛОКАДОЙ ЛНПГ

4.1. Динамика госпитальной смертности пациентов тестовой группы

Нами проведено сравнение динамики смертности пациентов тестовой и контрольной групп за госпитальный период. Из числа наблюдаемых пациентов тестовой группы (56 человек) за время пребывания в стационаре умерло 5 пациентов, в контрольной группе (310 человек) – 8.

Причинами смерти у пациентов тестовой группы в двух случаях указан постинфарктный кардиосклероз, в двух случаях – острая ишемия миокарда. Одна пациентка погибла на 8-е сутки от ИМ, который развился за время госпитализации. В нашей работе причины смерти не учитывались, т.к. сам факт развития смерти важнее причины, вызвавшей ее.

Суточная динамика смертности в тестовой и контрольной группах представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Посуточная госпитальная смертность в тестовой и контрольной группах

Время t(дни)	Тестовая группа		Контрольная группа	
	Наблюдались к моменту t	Умерли при t	Наблюдались к моменту t	Умерли при t
1	56	3	310	3
2	53	0	307	2
3	53	1	305	0
4	52	0	305	0
5	52	0	305	1

6	52	0	304	0
7	52	0	304	0
8	52	0	304	2
9	52	0	302	0
10	52	1	302	0
11	51	0	302	0
12	51	0	302	0
13	51	0	302	0
14	51	0	302	0
Всего		5		8

В таблице 4.1 показано, что в тестовой группе в течение первых 3 суток пребывания в стационаре умерли 4 пациента (80% от всего числа умерших), за аналогичный период в контрольной группе погибло 5 человек (63% из числа умерших), т.е. разница составляет 17 % и она достоверна – $p=0,021$.

Результат статистического анализа смертности между группами при помощи сравнения кривых выживаемости с использованием критерия Гехана продемонстрирован на рисунке 4.1. Результат показал, что достоверных различий выживаемости по данному критерию - нет (с поправкой Йетса $p=0,635$).

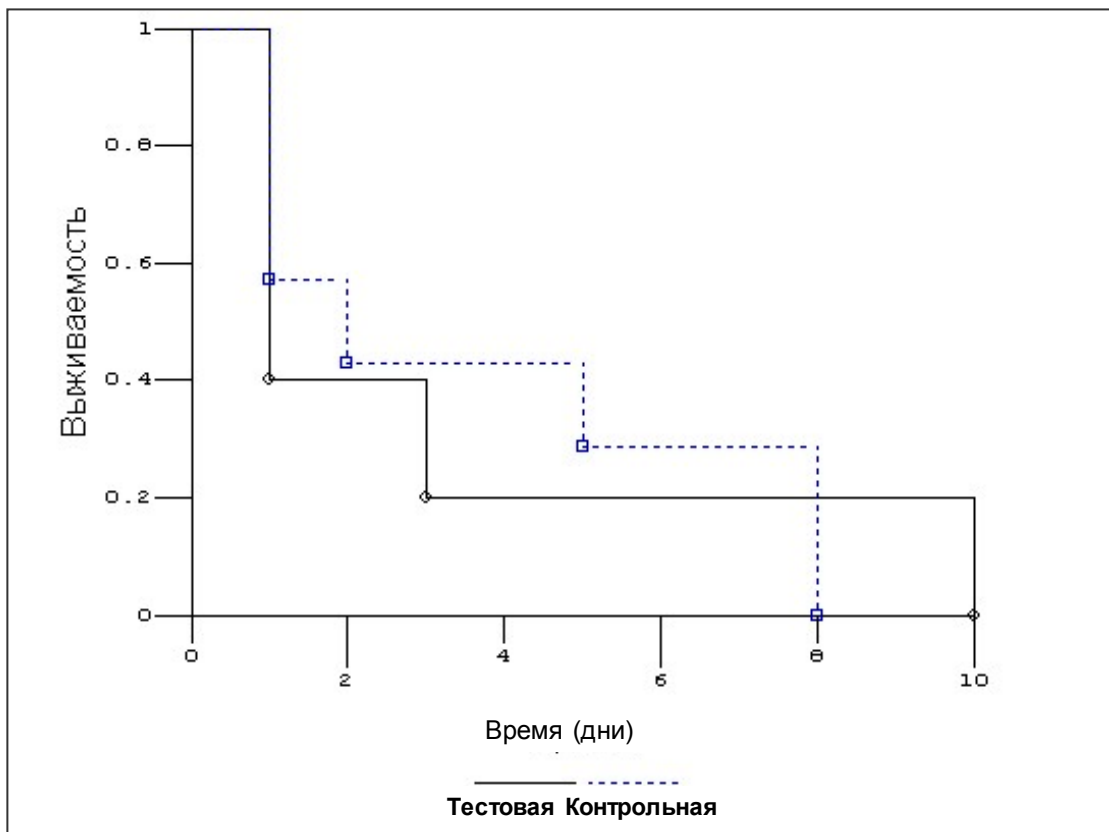


Рисунок 4.1 Сравнение кривых госпитальной выживаемости тестовой и контрольной групп

Однако у метода сравнения кривых смертности есть ряд недостатков, среди которых главный - метод не учитывает частоту смертей, как в нашем случае.

Для сравнительной оценки частоты смертельных случаев между группами мы использовали метод «Х-квадрат» (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Результаты сравнительного анализа частоты госпитальной смертности в тестовой и контрольной группах

Группы	Умерло	Выжило	P
	абс. (%)		
Тестовая	5 (8,9)	51 (91,1)	0,049
Контрольная	8 (2,6)	302 (97,4)	

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Полученные нами результаты показали, что смертность в тестовой группе достоверно в 3,4 раза выше, чем в контрольной группе.

Для сравнительной оценки выживаемости в изучаемых группах, которые характеризуются не 50% и выше смертностью к окончанию нашего исследования, мы использовали расчет по «времени дожития» (время жизни в стационаре 75% пациентов). Если средний срок жизни пациентов тестовой группы составил 13 суток, то в контрольной 14 ($p=0,000$). Время дожития в тестовой группе составило 10 суток, что достоверно меньше, чем в контрольной – 11 ($p=0,000$).

Таким образом, НС с блокадой ЛНПГ за период госпитализации характеризуется увеличением риска смерти в 3,4 раза, 80% смертельных случаев регистрируются в первые 3 дня наблюдения. Средний срок жизни в стационаре и время дожития при НС с блокадой ЛНПГ были на 1 сутки меньше, чем в контрольной группе.

4.2. Клиническая характеристика умерших больных с нестабильной стенокардией и блокадой левой ножки пучка Гиса

Для выявления предикторов смертности по клиническим данным, мы провели сравнительный анализ поло-возрастных, анамнестических данных, данных осмотра между умершими и выжившими пациентами тестовой группы. При сравнении пола и возраста в этих группах различий выявлено не было (табл. 4.3).

Таблица 4.3

**Поло-возрастная характеристика умерших и выживших
пациентов тестовой группы**

Параметр	Умершие n=5	Выжившие n=51	P
	абс. (%)		
Мужчин	3(60)	24(47)	0,931
Женщин	2(40)	27(53)	0,999
Возраст	77(72-82)	75(66-81)	0,590

Примечание: p — достоверность различий показателей.

По данным таблицы 4.4 видно отсутствие различий в частоте наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний среди умерших и выживших пациентов тестовой группы.

Таблица 4.4

**Характеристика сопутствующих заболеваний
умерших и выживших пациентов тестовой группы**

Параметры	Умершие n=5	Выжившие n=51	P
	абс. (%)		
Ранее наличие стенокардии	4(80)	40(78)	0,643
Перенесенный ИМ	1(20)	22(43)	0,602
Фибрилляция предсердий	0	9(18)	0,686
ХСН в анамнезе	5(100)	49(96)	0,974
Гипертоническая болезнь	5(100)	42(90)	0,942
Цереброваскулярная болезнь	1(20)	10(20)	0,976
Наличие сахарного диабета	2(40)	14(27)	0,924

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Мы не выявили различий в степени тяжести ХСН в анамнезе у умерших и выживших пациентов тестовой группы. У 80% умерших пациентов была установлена ХСН III (табл. 4.5).

Таблица 4.5

**Частота ХСН по стадиям у умерших и выживших
пациентов тестовой группы.**

Параметры	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	абс. (%)		
ХСН I	0	4(8)	0,807
ХСН II	0	22(43)	0,771
ХСН III	4(80)	17(33)	0,112
ХСН IV	1(20)	6(12)	0,849

Примечание: p — достоверность различий показателей.

При анализе стадии гипертонической болезни не было выявлено различий среди умерших и выживших пациентов (таб. 4.6).

Таблица 4.6.

**Стадии гипертонической болезни у умерших
и выживших пациентов тестовой группы.**

Параметры	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	абс. (%)		
Гипертоническая болезнь 1 ст	0	2(4)	0,427
Гипертоническая болезнь 2 ст	0	16(31)	0,866
Гипертоническая болезнь 3 ст	5(100)	26(51)	0,102

Примечание: p — достоверность различий показателей.

У всех умерших пациентов была ранее установлена артериальная гипертония 3ст.

Данные таблица 4.7 демонстрируют основные параметры кровообращения, которые были зафиксированы у умерших и выживших пациентов тестовой группы при первичном врачебном осмотре.

Таблица 4.7

Результаты сравнительного анализа параметров кровообращения умерших и выживших пациентов тестовой группы

Параметры	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	M (25-75%)		
САД, мм рт ст	150(130-160)	140(140-168)	0,790
ДАД, мм рт ст	90(80-90)	90(80-90)	0,690
ЧСС, в мин.	79(74-88)	70(62-80)	0,270
ЧДД, в мин.	18(17-22)	18(17-22)	0,690

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Различий в уровне систолического и диастолического АД, величине ЧСС, ЧДД выявлено не было.

Нами проведена оценка тяжести ОШН в тестовой группе между умершими и выжившими пациентами (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Результаты сравнительной оценки тяжести ОШН умерших и выживших пациентов тестовой группы

Параметры	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	абс. (%)		
ОШН Killip 1	4(80)	42(82)	0,619
ОШН Killip 11	0	4(8)	0,807
ОШН Killip 111	1(20)	5(10)	0,946
ОШН Killip 1V	0	0	000

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Не было выявлено различий в степени тяжести ОН у умерших и выживших пациентов. У умерших пациентов ОН Killip 1 развивалась в 4 раза чаще, чем ОН Killip 111. В обеих группах ОН Killip 1V не регистрировались.

Данные таблицы 4.8 демонстрируют отсутствие различий в причинах и времени развития НС у умерших и выживших пациентов тестовой группы.

Таблица 4.8

**Результаты сравнительного анализа по тяжести НС
умерших и выживших пациентов тестовой группы**

Параметр	Умершие n=5	Выжившие n=51	P
	абс. (%)		
Класс IA.	1(20)	4(7,8)	0,927
Класс IIА	1(20)	12(23,5)	0,705
Класс IIIА	0	0	-
Класс IB	1(20)	11(21,6)	0,626
Класс IIВ	0	8(15,8)	0,770
Класс IIIВ	0	1(2)	0,152
Класс IC	2(40)	11(21,6)	0,713
Класс IIС	0	3(5,9)	0,631
Класс IIIС	0	1(2)	0,152

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Таким образом, у всех умерших пациентов тестовой группы регистрировали ХСН, гипертоническую болезнь 3 ст. и признаки ОН Killip 1 при первичном врачебном осмотре. Достоверных отличий по полу, возрасту, ранее перенесенным заболеваниям, причинам и времени развития НС среди умерших и выживших пациентов выявлено не было.

4.3. Особенности ЭхоКГ умерших пациентов с нестабильной стенокардией и блокадой левой ножки пучка Гиса

Для выявления предикторов смертности среди данных ЭхоКГ мы провели сравнение структурных и функциональных показателей ЭхоКГ среди умерших и выживших пациентов тестовой группы. При сравнении структурных параметров сердца между умершими и выжившими пациентами тестовой группы различий выявлено не было (табл. 4.10).

Таблица 4.10.

Результаты сравнения структурных параметров ЭхоКГ умерших и выживших пациентов тестовой группы

Параметр	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	M (25-75%)		
АО, см	3,2(3,2-3,2)	3,9(3,1-3,2)	0,830
ЛП, см	4,2(4,2-4,2)	4,2(4,2-4,2)	0,510
КДР, см	5,0(5,0-5,0)	5,0(4,9-5,5)	0,560
КСР, см	3,5(3,5-3,5)	3,5(3,1-3,8)	0,370
МЖП, см	1,3(1,3-1,3)	1,4(1,2-1,4)	0,450
ЗС ЛЖ, см	1,3(1,3-1,3)	1,4(1,2-1,4)	0,770
ПЖ, см	2,19(2,19-2,19)	2,19(2,1-2,5)	0,510
ММ ЛЖ, г	261(261-261)	231(221-261)	0,100
ИОТ	051(0,51-0,51)	0,47(0,47-0,47)	0,290

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Результаты сравнения функциональных параметров сердца между умершими и выжившими пациентами тестовой группы предоставлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11

**Результаты сравнения функциональных показателей
ЭхоКГ умерших и выживших пациентов тестовой группы**

Показатель	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	M (25-75%)		
КДО ЛЖ, мл	225(124-225)	130(113-132)	0,150
КСО ЛЖ, мл	130 (130-130)	52(36-52)	0,370
УО, мл	72(72-72)	72(59-79)	0,369
ФУ, (%)	34(34-34)	34(34-34)	0,890
ФВ, (%)	58(58-58)	58(54-65)	0,170
ФУ СВ, (%)	13(13-13)	13(11-15)	0,610
Pg-МК, мм рт ст	1,21(1,21-1,21)	1,21(,07-1,26)	0,470
Pg-АоК, мм рт ст	4,56(4,56-4,56)	4,56(3,3-4,56)	0,350
Pg-ПКл, мм рт ст	1,86(1,86-1,86)	1,86(1,8-1,86)	0,670
Pg-ТрКл, мм рт ст	1,01(1,01-1,01)	1,01(0,9-1,01)	0,190

Примечание: p — достоверность различий показателей.

При сравнении функциональных показателей ЭхоКГ достоверных различий среди умерших и выживших разности выявлено не было.

Нами проведено определения частоты признаков дисфункции миокарда у умерших и выживших пациентов тестовой группы. По результатам, представленным в таблице 4.12, видно, что разница в частоте признаков дисфункции миокарда среди умерших и выживших пациентов тестовой группы отсутствует.

Таблица 4.12

Результаты сравнительного анализа частоты ЭхоКГ признаков дисфункции сердца умерших и выживших пациентов тестовой группы.

Показатель	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	абс. (%)		
Нарушение локальной сократимости миокарда	1(20)	14(28)	0,800
Митральная регургитация	1(20)	19(37)	0,780
Трикуспидальная регургитация	0	10(20)	0,620
Аортальная регургитация	0	4(8)	0,810
Дискинезия МПП	0	7(14)	0,810

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Таким образом, при сравнении показателей ЭхоКГ различий в группах умерших и выживших пациентов выявлено не было.

4.4. Функция почек умерших пациентов с нестабильной стенокардией и блокадой левой ножки пучка Гиса

Мы провели сравнение показателей функции почек умерших пациентов тестовой группы.

По результатам, представленным в табл. 4.13, видно, что у умерших больных нарушение функции почек представлено более высоким уровнем креатинина и мочевины.

Таблица 4.13

**Сравнение показателей функции почек
у умерших и выживших пациентов тестовой группы**

Параметр	Умершие, n=5	Выжившие, n=51	P
	M(25%-75%)		
Креатинин, мкмоль/л.	142,6(132,0-142,7)	91,0(70,0-106,0)	0,004
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	63,2(54,8-65,7)	57,5 (53,2-74,9)	0,920
Мочевина, ммоль/л	11,0(10,9-11,2)	8,9 (6,6-8,9)	0,018
Отношение мочевины-креатинин, моль/л:ммоль/л	95 (75-113)	77 (67-77)	0,195

Примечание: p — достоверность различий показателей.

По данным таблицы 4.14 видно, что азотемия была наиболее частым признаком нарушения функции почек, как у умерших, так и у выживших пациентов, различий в долях между группами не было.

Таблица 4.14

**Различие в долях признаков нарушений почечной функции
у умерших и выживших пациентов тестовой группы**

Параметр	Умершие пациенты, n=5	Выжившие пациенты, n=51	P
	абс. (%)		
Протеинурия	0	11 (22)	0,550
Снижение СКФ	2 (40)	27 (53)	0,930
Гиперкреатининемия	4 (80)	9 (18)	0,010
Увеличение мочевины	5 (100)	32 (63)	0,240
Преренальная азотемия	5 (100)	21(41)	0,040

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Среди умерших пациентов частота гиперкреатининемии превышала частоту у выживших пациентов в 4,4 раза, частота прerenальной азотемии – в 2,4 раза.

Таким образом, наличие гиперкреатининемии и прerenальной азотемии является предиктором смертности у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ. Среди умерших пациентов частота гиперкреатининемии составляла 80% и превышала частоту у выживших пациентов в 4,4 раза. Частота прerenальной азотемии среди умерших составила 100%, что в 2,4 раза выше, чем у выживших.

4.5. Частота неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии и блокаде левой ножки пучка Гиса

Нами проведена оценка частоты неблагоприятных исходов (смерть, ИМ, инсульта, кардиогенного шока) за госпитальный период. В тестовой группе зарегистрировано 13 случаев неблагоприятных исходов у 10 пациентов (17,8%) и 31 случай у 22 пациентов контрольной группы (7%). Таким образом, у пациентов тестовой группы риск развития неблагоприятных исходов за госпитальный период в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе (при $p=0,049$).

Результаты сравнения частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов тестовой и контрольной групп представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15

**Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
у пациентов тестовой и контрольной групп**

Событие	Тестовая группа, n=56	Контрольная группа, n=310	P
	абс. (%)		
Инфаркт миокарда	7 (13)	17 (5)	0,048
Инсульт	0	0	0,000
Кардиогенный шок	0	6(1,9)	0,643
Смерть	5 (8,9)	8(2,6)	0,0491

Примечание: p — достоверность различий показателей.

Полученные данные указывают на увеличение риска развития ИМ в тестовой группе - в 2,6 раза, а смерти в 3,4 раза, по сравнению с контрольной группой.

**4.6. Математическая модель классифицирования риска
неблагоприятного исхода у больных с нестабильной стенокардией
и блокадой левой ножки пучка Гиса**

В начале разработки модели прогнозирования исходов мы провели линейный дискриминантный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов тестовой и контрольной групп для выявления тех параметров, изменения которых достоверно связано с наличием блокады ЛНПГ. Достоверный результат коэффициентов линейных дискриминантных функций Фишера при $p < 0,05$ был выявлен только у ПЖ, КСР ЛЖ, АО, КДО ЛЖ, ФУ, ФУ СВ, УО, ММ ЛЖ, P_g-МК (табл. 4.16).

Таблица 4.16

**Коэффициенты линейных дискриминантных функций
Фишера параметров ЭхоКГ**

Параметр	Контрольная группа	Тестовая группа	p
ЛП	17,472	15,436	0,459
ПЖ	5,416	3,862	0,000
КДР ЛЖ	70,676	70,070	0,643
КСР ЛЖ	35,333	34,049	0,018
АО	23,041	24,725	0,028
КДО ЛЖ	0,457	0,474	0,039
КСО ЛЖ	0,227	0,237	0,632
ЗС ЛЖ	14,361	15,828	0,464
МЖП	49,354	47,691	0,280
ФУ	3,481	2,913	0,000
ФВ	0,655	0,666	0,689
УО	-0,1350	-0,1115	0,000
ИОТ	334,986	331,300	0,525
ММ ЛЖ	-0,245	-0,215	0,000
ФУ СВ	8,682	8,467	0,013
Pg-МК	-0,062	-0,260	0,010
Pg-АоК	0,143	0,143	0,995
Pg-ПКЛ	0,234	0,161	0,089
Pg-ТрКЛ	2,002	1,985	0,071

p-коэффициент достоверности

Достоверный коэффициент Фишера был выявлен у ФУ и ФУ СВ, оба из которых отражают сократительную способность миокарда. По рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества более правильным для оценки сократительной

функции миокарда является применения ФУ СВ, поэтому ФУ был исключен из дальнейшего исследования.

Перед выполнением многофакторного дискриминантного анализа параметры ЭхоКГ, имеющие достоверные дискриминантные коэффициенты, были проверены на взаимные корреляции. Коэффициент корреляции 0,6, являющийся показателем выраженной связи, был выявлен между КДО ЛЖ и КСР ЛЖ (табл. 4.17).

Таблица 4.17

**Коэффициенты корреляции между параметрами ЭхоКГ
тестовой группы**

Параметры	ПЖ	КСР ЛЖ	АО	КДО ЛЖ	ФУ ЛЖ	УО	ММ ЛЖ	ФУ СВ	Pg- МК
ПЖ	-	-0,08	-0,01	-0,08	-0,02	0,03	-0,01	0,09	0,15
КСР ЛЖ	-0,08	-	0,13	0,60	0,36	-0,45	0,29	-0,19	-0,03
АО	-0,01	0,13	-	0,03	-0,06	-0,16	-0,02	-0,14	0,01
КДО ЛЖ	-0,08	0,60	0,03	-	0,52	-0,17	0,35	0,07	-0,02
ФУ ЛЖ	-0,02	0,36	-0,06	0,52	-	0,14	0,25	0,40	0,01
УО	0,03	-0,45	-0,16	-0,17	0,14	-	0,03	0,38	0,04
ММ ЛЖ	-0,01	0,29	-0,02	0,35	0,25	0,03	-	-0,18	-0,01
ФУ СВ	0,09	-0,19	-0,14	0,07	0,40	0,38	-0,18	-	0,15
Pg-МК	0,15	-0,03	0,01	-0,02	0,01	0,04	-0,01	0,15	-

В связи с выявлением выраженной связи из дальнейшего анализа был исключен КСР. АО был исключен из последующего анализа, т. к. по данным анализа предыдущего исследования параметров ЭхоКГ у пациентов тестовой

и контрольной групп, была выявлена связь изменения АО у пациентов тестовой группы с мужским полом.

Для создания математической модели развития неблагоприятных исходов у пациентов тестовой группы мы использовали параметры ЭхоКГ, выбранные по результатам предыдущего дискриминантного анализа (ПЖ, ФУ СВ, УО, КДО, ММ ЛЖ, P_g-МК), а так же данные о возрасте больного, уровне систолического и диастолического АД при поступлении, частоте пульса, уровню креатинина и глюкозы в биохимическом анализе крови при поступлении, значимость которых была определена по результатам ранее проведенных исследований. Далее пациенты тестовой группы были разделены на два класса: в 1 класс вошли 10 пациентов, у которых развились неблагоприятные исходы, во 2 класс вошли 46 пациентов тестовой группы, у которых не было развития неблагоприятных исходов. Нами был проведен многофакторный дискриминантный анализ этих показателей у 1 и 2 классов тестовой группы, в результате чего были получены дискриминантные коэффициенты, характерные для каждого класса (табл. 4.18).

Таблица 4.18

**Дискриминантные коэффициенты
у пациентов 1 и 2 классов тестовой группы**

Показатель	Дискриминантный коэффициент	
	Класс 1 тестовой группы	Класс 2 тестовой группы
Возраст	0,618	0,612
Систолическое АД	-0,429	-0,424
Диастолическое АД	2,276	2,251
ЧСС	0,457	0,427
Креатинин крови	0,086	0,051
Глюкоза крови	0,505	0,490
P _g -МК	1,038	1,249

ПЖ	16,942	17,657
ФУ СВ	7,526	7,033
УО	-0,685	-0,609
КДО ЛЖ	0,395	0,364
ММ ЛЖ	0,229	0,218
Свободный коэффициент	-216,460	-201,167

С использованием этих коэффициентов нами были выведены формулы: формула 1, включающая коэффициенты, характерные для класса 1, и формула 2, включающая коэффициенты, характерные для класса 2 тестовой группы. Определения класса пациента проводится путем сравнения результатов обеих формул. Если при проведении вычислений больший результат получен в формуле 1, чем в формуле 2, то пациент относится к 1 классу тестовой группы. Если результат выше в формуле 2, чем в формуле 1- то он попадает во 2 класс тестовой группы.

Формула 1 = 0,618 x возраст (годы) – 0,429 x САД (мм рт ст) + 2,276 x ДАД (мм рт ст) + 0,457 x ЧСС (в минуту) + 0,086 x креатинин крови (мкмоль/л) + 0,505 x глюкоза крови (ммоль/л) + 1,038 x P_g-МК (мм рт ст) + 16,942 x ПЖ (см) + 7,526 x ФУ СВ (%) – 0,685 x УО (мл) + 0,395 x КДО ЛЖ (мл) + 0,229 x ММ ЛЖ (грамм) - 216,460.

Формула 2 = 0,612 x возраст(годы) – 0,424 x САД (мм рт ст) + 2,251 x ДАД (мм рт ст) + 0,427 x ЧСС (в минуту) + 0,051 x креатинин крови (мкмоль/л) + 0,490 x глюкоза крови (ммоль/л) + 1,249 x P_g-МК (мм рт ст) + 17,657 x ПЖ (см) + 7,033 x ФУ СВ (%) - 0,609 x УО (мл) + 0,364 x КДО ЛЖ (мл) + 0,218 ММ ЛЖ (грамм) - 201,167.

При применении формул ко всему объему выборки правильная классификация была произведена у 7 из 10 пациентов 1 класса и 45 из 46 пациентов 2 класса. Таким образом, чувствительность данных функций составила 70%, специфичность 97,8%. Для проверки идеальности полученных формул

построена ROC-кривая, которая имела форму с образованием дуги близко к верхнему левому углу, что характерно для идеальной модели (рис. 4.2).

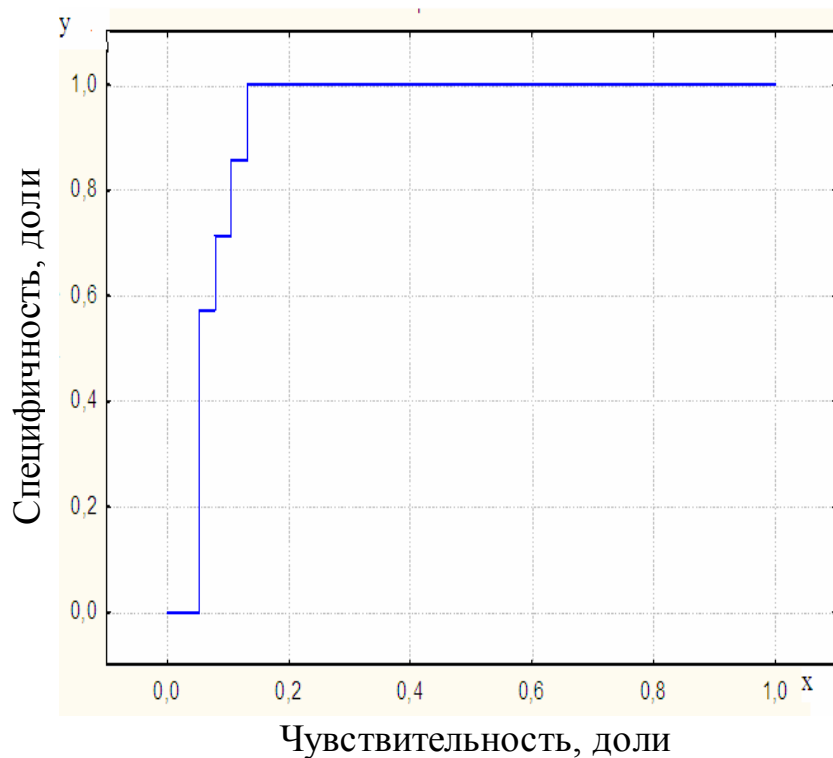


Рисунок 4.2 ROC-кривая формул 1 и 2.

Площадь под ROC-кривой равна 0,925, что является показателем достоверной функции.

Таким образом, в результате анализа данных клинического, лабораторного и инструментального обследований пациентов НС с блокадой ЛНПГ мы определили математические формулы, которые позволяют при использовании основных клинических доступных параметров определить степень риска неблагоприятных исходов. Это поможет оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКС и ИМ хорошо изучены в достаточной степени. Известны факторы риска неблагоприятного исхода (пожилой возраст, мужской пол, низкое систолическое давление, тахикардия, блокада ЛНПГ, подъем сегмента ST и т.д.) и разработаны специальные шкалы (GRACE, TIMI, PURSUIT) для своевременного определения риска смерти [64, 58, 49]. У части пациентов с ОКС развития ИМ не регистрируется, и состояние у таких больных остается нестабильным [101]. НС по сравнению с ИМ имеет более благоприятный прогноз жизни [47,52, 79]. Но при ней, все таки, регистрируются смертельные случаи, и риск смерти связывают с такими предикторами, как и при ИМ - мужской пол, низкое артериальное давление, наличие хронической сердечной недостаточности, изменений ST и т.д. [49,52,80,101]. Среди факторов риска неблагоприятных исходов при НС роль блокада ЛНПГ остается малоизученной, а имеющихся данных явно недостаточно для того, чтобы своевременно диагностировать данное состояние и определять верную тактику лечения. Несмотря на то, что блокада ЛНПГ ассоциируется с самой высокой смертностью - 22,9% по сравнению с остальными изменениями на ЭКГ при НС и не Q-ИМ, такие больные реже подвергаются катетеризации сердца, в стационаре им чаще проводится консервативная терапия, а реваскуляризацию выполняют редко [5]. Поэтому наше исследование ставило целью – получить дополнительные знания о НС в сочетании с блокадой ЛНПГ: изучить клинические, лабораторные, эхокардиографические, прогностические особенности таких больных, провести анализ и выработать рекомендации для практических кардиологов с целью повышения качества медицинской помощи, снижения риска смерти у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ.

В результате выполненного нами исследования показано, что пациенты с НС с блокадой ЛНПГ, были старше пациентов НС без блокады ЛНПГ в среднем на 7 лет, и медиана возраста составила 75 лет. Возрастной фактор

оказался одним из ведущих причин позднего обращения пациентов за медицинской помощью – время обращения за медицинской помощью составило 12 часов, что на 7 часов дольше, чем при НС без блокады ЛНПГ. Такой длительный период делает малоэффективной до- и госпитальную медицинскую помощь, увеличивая риск осложнения и смертельного исхода.

У 12% пациентов с НС с блокадой ЛНПГ болевой синдром отсутствовал. Эти данные согласуются с данными других авторов, наблюдавших пациентов с НС с блокадой ЛНПГ, которые установили, что отсутствие болевого синдрома, позднее обращение за медицинской помощью, женский пол, неверная оценка блокады ЛНПГ затрудняют своевременную диагностику как НС, так и дифференциальную диагностику НС от стабильной стенокардии. Трудности диагностики НС наблюдаются при блокаде ЛНПГ, которая сочетается с еще более пожилым возрастом и признаками сердечной недостаточности [51,54, 69].

Пациентам НС с блокадой ЛНПГ, которые вошли в наше исследование, в 10 раз чаще требовалось повторное введение наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома, чем при НС без блокады ЛНПГ. У этой категории больных рентгенологические признаки отека легких, как проявления ОСН, развивались в 11 раз чаще. Подобные особенности были выявлены Лопатиной А.С. с сотр. при анализе регистра Record 1 и 2 (2007-2011), которая проследив судьбу 131 пациента, показала, что у таких больных недостаточно верно оценивается клиническое состояние. При более частом развитии кардиогенного шока и смертельного исхода в стационаре, им реже проводят реперфузионную терапию [80].

В отличие от предыдущих исследователей, мы смогли более подробно исследовать структуру ОСН по клиническим проявлениям и степени тяжести у пациентов НС с блокадой ЛНПГ. У большинства пациентов ОСН соответствовала степени тяжести Killip I, более тяжелая степень Killip III была зафиксирована в 8 раз чаще, чем у пациентов тестовой группы.

При анализе причин и времени возникновения НС, выявлено, что СН классов IA, IIA в тестовой группе встречается в 4 раза чаще, класс IIIA – в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Поэтому у пациентов с НС, даже без болевого синдрома за грудиной, важным является раннее выявление на ЭКГ блокады ЛНПГ, для оценки риска смерти, выбора особой тактики ведения с более частым обезболиванием.

Известно, что блокада ЛНПГ сопровождается процессом ремоделирования миокарда. Кузнецов В. А. с соавторами, проводя ЭхоКГ у пациентов с ОКС, выявил зоны асинергии миокарда ЛЖ только у 66% [14]. В нашем исследовании нарушение локальной сократимости миокарда было зафиксировано только у 27% пациентов с НС с блокадой ЛНПГ. Мы думаем, что это связано с неспецифичностью и недостаточной чувствительностью данного метода обследования.

D.L. Coven с соавторами указывают, что при клинической оценке и прогнозе острой коронарной патологии важным является не только выявление асинергии левого желудочка, но и оценка состояния структуры и функции сердца [55]. Наше исследование подтвердило выводы других работ, в которых были выявлены изменения параметров ЭхоКГ у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ, в частности: нарастание КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ММЛЖ, снижение ФВ [1], размеров левого предсердия, снижением фракции опорожнения левого и правого предсердия [91]. В дополнение к известным данным, мы уточнили состояние клапанного аппарата у данной категории больных, выявили связь между увеличением КСО и с мужским полом. Так же мы выявили отсутствие связи между изменениями аортального клапана с наличием блокады ЛНПГ.

Выявленные нами ЭхоКГ признаки при НС ассоциируются с блокадой ЛНПГ даже с учетом поправки на возраст; изменение полостей сердца, увеличение толщины стенок миокарда, снижение гемодинамических параметров протекают на фоне снижения локальной и тотальной сократимости. Такие

проявления ремоделирования сердца можно рассматривать как проявления не только острой, но и предшествующей хронической ишемии, хронических сопутствующих заболеваний. Таким образом, мы подтвердили мнение о том, что кроме асинергии, имеются другие важные параметры ЭхоКГ, дающие возможность верно оценить процесс ремоделирования миокарда и прогноз больного. Таким образом, НС с блокадой ЛНПГ сопровождается развитием ремоделирования сердца, с более выраженными изменениями структурно функциональных параметров, чем при НС без блокады ЛНП

Нами выведена математическая модель ремоделирования миокарда при НС с блокадой ЛНПГ. Разработанная нами функция позволяет использовать данные ЭхоКГ как интегральный клинический ориентир, на который врач в первую очередь должен обращать внимание при лечении пациентов с НС в сочетании с блокадой ЛНПГ.

В последние годы активно разрабатывается проблема кардиоренального синдрома, связывающего патологию сердечно-сосудистой системы и почек [4, 48, 97]. Интерес для неотложной кардиологии представляет тип CRS 1 (острый кардиоренальный синдром), который представляет реальную угрозу нарушениям функции сердца [92]. У половины пациентов с НС с блокадой ЛНПГ мы выявили снижение СКФ, что может расцениваться как признак кардиоренального синдрома (тип CRS 1). НС с блокадой ЛНПГ характеризовалась наличием высокой частотой азотемии (у 2/3 пациентов) и преренальной азотемии (у половины пациентов). Аналогичные нашей работе результаты получены С. Mueller с сотр., который при обследовании 1400 пациентов с диагнозом НС и ИМ без подъема ST выявил снижение СКФ (менее 90 мл / мин на $1,73 \text{ м}^2$) у 53% больных [86].

Наличие блокады ЛНПГ при НС увеличивает риск смерти и развития ИМ. Блокада ЛНПГ является фактором, утяжеляющим течение ИБС. В исследовании The Olmsted County Chest Pain Study, в котором приняло участие 2271 человек, при сравнении пациентов с и без блокады ЛНПГ, выявилось,

что пациенты с блокадой ЛНПГ были более старшего возраста и имели больше факторов сердечно-сосудистого риска. Неблагоприятный исход в течение 30 дней наступил у 8,8% с блокадой ЛНПГ, и у 6,4% пациентов без блокады [45]. В результатах исследования 2009г по влиянию блокады ЛНПГ на выживаемость в течение 4 мес и 1 года у пациентов с впервые возникшим ОКС или ОКС, не осложненным тяжелой сердечной недостаточностью (NYHA III и IV в течение 30 дней до эпизода ОКС) выявлено, что у больных с блокадой ЛНПГ чаще встречались сердечно-сосудистые осложнения (78% против 66). 4-недельная смертность пациентов с блокадой ЛНПГ составила 24,7% по сравнению с 25,2% у больных без блокады [68]. Также при изучении смертности при НС с блокадой ЛНПГ, выявлено, что блокада ЛНПГ за период 12-месячного наблюдения ассоциируется с самой высокой смертностью - 22,9% по сравнению с остальными изменениями на ЭКГ при НС и не Q-ИМ [52].

Похожие данные выявлены нашим исследованием. Полученные результаты указывают на увеличение случаев развития ИМ у пациентов НС с блокадой ЛНПГ в 2,6 раза, а смерти в 3,4 раза за госпитальный период, по сравнению больными без блокады. Мы показали, что наличие блокады ЛНПГ при НС уменьшает средний срок жизни и время дожития в стационаре на 1 сутки.

Результаты объединенного анализа регистров исследований больных с ОКС свидетельствуют о том, что снижение СКФ ассоциировано с повышением 30-дневной и 6-месячной смертности [21]. В нашем исследовании среди умерших пациентов с НС с блокадой ЛНПГ частота гиперкреатинемии превышала у выживших пациентов в 4,4 раза, а преренальной азотемии – в 2,4 раза, что подтвердило отрицательное влияние нарушения функции почек на развитие неблагоприятных исходов.

Для пациентов с ОКС разработаны шкалы по оценке краткосрочного или среднесрочного риска сердечно-сосудистых событий (GRACE и TIMI) [17], подобные шкалы для оценки риска у пациентов с НС не применяются.

В нашем исследовании выявлено, что в группе пациентов с НС с блокадой ЛНПГ на развитие смерти, ИМ, кардиогенного шока влияют возраст больного, величина артериального давления при поступлении, уровень креатинина и сахара крови, а так же такие параметры ЭхоКГ, как ПЖ, ФУ СВ, УО, КДО ЛЖ, ММЛЖ, P_g-МК. Нами были выведены функции, включающие параметры клинического, лабораторного обследования больных, данные ЭхоКГ, при помощи которых можно выделить группу пациентов НС с блокадой ЛНПГ с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за госпитальный период.

Попытаемся ответить на вопросы: что уже известно об особенностях течения НС в сочетании с блокадой ЛНПГ, и что нового внесло данное исследование? Ранее было известно, что:

- пациенты НС с блокадой ЛНПГ имеют более старший возраст, у них чаще развивается ОСН, кардиоренальный синдром, ИМ и смерть;

- у пациентов НС с блокадой ЛНПГ происходит ремоделирование миокарда с изменением размеров камер сердца и снижением сократительной функции миокарда;

- наличие блокады ЛНПГ у пациентов с НС увеличивает частоту развития неблагоприятных событий в ближайший и отдаленный периоды наблюдения.

Данное исследование помогло:

1. уточнить клинические особенности пациентов с НС с блокадой ЛНПГ;
2. детально описать процесс ремоделирования миокарда, вывести математическую функцию этих изменений;

3. уточнить частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ за госпитальный период, выявить факторы риска развития неблагоприятных исходов;

4. определить наиболее важные факторы неблагоприятных исходов и вывести функции для расчета риска развития неблагоприятных исходов за госпитальный период.

На основании полученных данных, их анализа, нами была сформулирована концепция «Роль блокады ЛНПГ в развитии неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии».

В начале исследования были сформулированы отрицательные гипотезы о наличии и отсутствии связей между наличием блокады ЛНПГ у пациентов с НС и клиническими особенностями пациентов, структурно-функциональными показателями сердца, развитием неблагоприятных исходов за время госпитализации. Были отвергнуты отрицательные гипотезы об отсутствии связи между блокадой ЛНПГ при НС и возрастом, была подтверждено отсутствие связи с полом, наличием ПИКС, ОНМК, ФП, СД, ХОБЛ, ожирения, ЦВБ, анемии. Так же были подтверждены гипотезы, что жалобы на боль за грудиной, одышку, слабость, головокружение встречаются одинаково у пациентов НС с блокадой ЛНПГ и без нее; что блокада ЛНПГ не влияет на уровень систолического, диастолического АД при госпитализации пациентов с НС, частоту развития ОСН.

Гипотезы о том что, блокада ЛНПГ при НС не связана со степенью тяжести ОСН, длительностью болевого синдрома и частотой применения наркотических анальгетиков не подтвердились.

Гипотеза об одинаковой частоте нарушения функции почек у пациентов НС с БЛПНГ и без нее была подтверждена. Отрицательные гипотезы об отсутствии влияния блокады ЛНПГ на структурные и функциональные характеристики миокарда были отвергнуты.

Не получили подтверждения гипотезы об отсутствии влияния блокады ЛНПГ у пациентов с НС на уменьшение времени дожития и среднего срока жизни за госпитальный период; на частоту смертности, возникновение ИМ за время госпитализации. Правильными отказались гипотезы об отсутствии различий данных анамнеза, клиники, изменений параметров ЭхоКГ между умершими и выжившими пациентами. Была отвергнута гипотеза об отсутствии различий в биохимическом анализе крови между умершими и выжившими.

Наличие у пациента блокады ЛНПГ вызывает нарушение процесса деполяризации миокарда и, соответственно, изменяет последовательность сокращения сердца во время систолы. Это приводит к истощению энергетических процессов, в последующем фиброзу миокарда, что способствует развитию ремоделирования миокарда для компенсации нарушенных функций сердца. При развитии у пациента с блокадой ЛНПГ нестабильной стенокардии усугубляется уже имеющаяся ишемия миокарда, это приводит к усилению дисфункции миокарда. Вследствие этого, продолжается ремоделирование сердца, начавшееся под действием блокады ЛНПГ. Пожилой возраст, позднее начало терапии значительно уменьшают компенсаторные возможности организма. Процесс ремоделирования приводит к ухудшению функциональных параметров миокарда, что сопровождается нарушением гемодинамики с развитием ОСН, усилением ишемии миокарда, приводящей к ИМ.

Нарушение насосной функции сердца приводит к падению перфузионного давления и нарушением процессов ауторегуляции в почках. Развившаяся острая почечная недостаточность сопровождается активизацией нейрогормональных механизмов с развитием антиоксидантного стресса. Этот процесс усугубляет ишемические изменения в миокарде. Формируется порочный круг, который приводит к истощению энергетических запасов в сердце и последующему смертельному исходу.

Концепция «Роль БЛПНГ в развитии неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии» дает ответ на вопрос: «Что будет происходить в структуре сердца и исходах заболевания при наличии БЛПНГ у пациента с НС?» (рис. 5. 1).

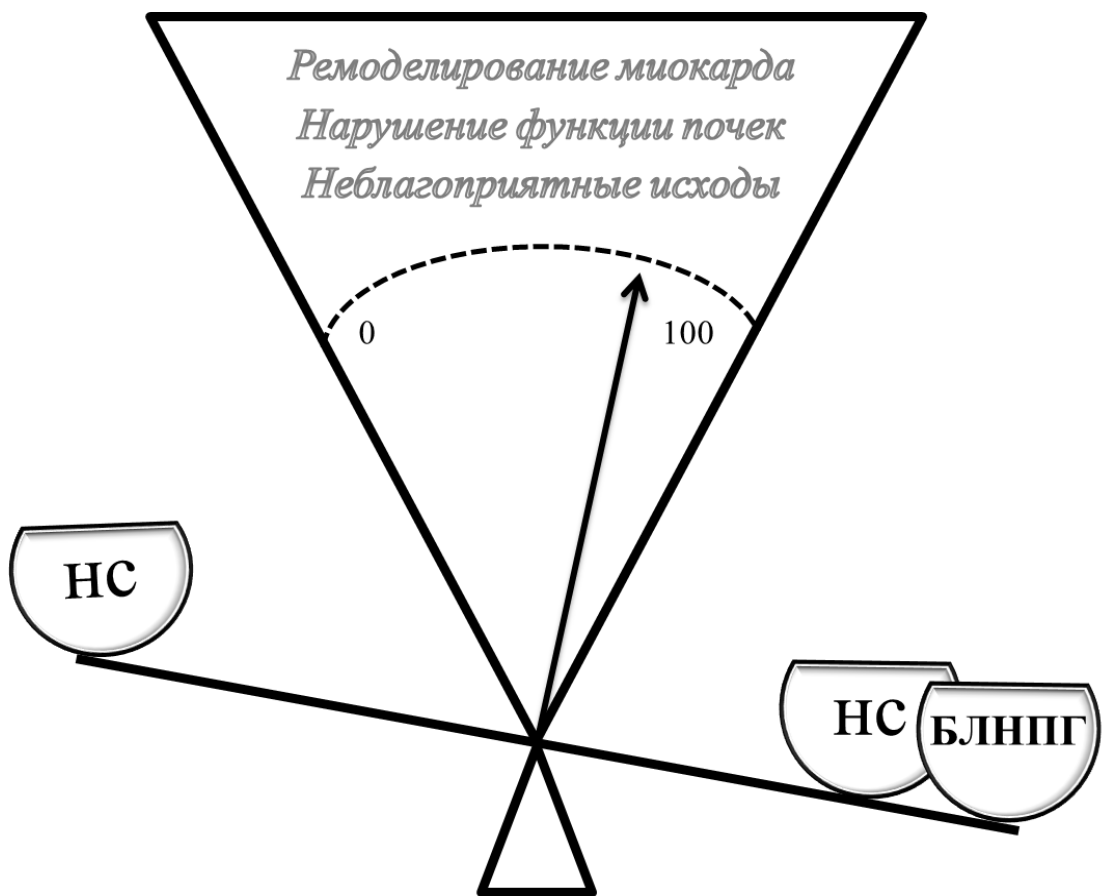


Рисунок 5. 1 Роль БЛПНГ в развитии неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии

Наличие блокады ЛНПГ у пациента с НС будет способствовать развитию ремоделирования миокарда. Ремоделирование сердца с последующей дисфункцией миокарда в дальнейшем приводит к развитию неблагоприятных исходов (смерть, инфаркт миокарда, кардиогенный шок). Сочетание патологии функции почек с блокадой ЛНПГ при НС так же способствует развитию неблагоприятных исходов за время госпитализации.

Типичной иллюстрацией выполненной работы являются два клинических примера.

Клинический пример №1. Больная Р., 69 лет. Больная доставлена бригадой ГССП с жалобами на боль в груди слева, одышку, слабость. Из анамнеза: ранее диагноз стенокардии не устанавливался. Боль появилась около 2-х дней назад. В течение 2-х последних недель усилилась одышка, появились отеки на ногах. В анамнезе гипертоническая болезнь 3ст, ХСН IIб класс, бронхиальная астма. Сахарным диабетом, патологией щитовидной железы, ЦВБ не страдала. При поступлении АД 140/80 мм рт ст, ЧСС 80 в мин. Во время осмотра хрипов в легких не выявлено, имеются отеки голеней и стоп. Болевой синдром рецидивировал в стационаре при нагрузках в течение 7 дней, купировался самостоятельно без применения наркотических анальгетиков. При проведении тропонинового теста бригадой ГССМП и контроле в стационаре получен отрицательный результат.

ОАК: эритроциты $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 114 г/л.

ОАМ: белок отрицательный.

ОАМ: белок 0,028 г/л.

Биохимический анализ крови: креатинин 111мкмоль/л, мочевины 5,7 ммоль/л, сахар крови 7,1ммоль/л.

По этим данным произведено вычисление СКФ $44 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, что соответствует СЗб (по классификации КДИГО 2013 года). Таким образом, у пациента выявлено наличие хронической болезни легких с формированием кардио-ренального синдрома 1 типа.

ЭКГ: синусовый ритм – ЧСС 71 в минуту. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Признаки увеличения левого предсердия.

ЭхоКГ: конечный диастолический размер левого предсердия 4,2см; конечный диастолический размер правого желудочка 2,6см; конечный диастолический размер левого желудочка 4,9 см; конечный систолический размер левого желудочка 2,9см; диаметр аорты на уровне ее основания 2,7см; ко-

нечный диастолический объем левого желудочка 114мл; конечный систолический объем левого желудочка 33мл; толщина задней стенки левого желудочка в диастолу 1,25см; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу 1,3см; градиент (разница) давления крови при прохождении через митральный клапан 1,35 мм рт ст; градиент (разница) давления при прохождении через аортальный клапан 6,3 мм рт ст; градиент (разница) давления при прохождении через пульмональный клапан 1,65мм рт ст; градиент (разница) давления, которое оказывает кровь при прохождении через трикуспидальный клапан 0,9, мм рт ст. По этим данным было проведено вычисление следующих параметров: масса миокарда левого желудочка 247 грамм, индекс относительной толщины 0,51, фракция систоло-диастолического укорочения левого желудочка 40%, фракция укорочения средних волокон 15%, фракция выброса 71%, ударного объема левого желудочка 81мл.

На основании данных анамнеза, жалоб и осмотра пациента был установлен диагноз: нестабильной стенокардии II А класса, ОН Сillip I.

По данным ЭхоКГ у больного выявлена концентрическая гипертрофия миокарда, что основано на сочетании наличия индекса относительной толщины более 0,42 и массы миокарда левого желудочка более 95 г. У пациентки не выявлено признаков систолической дисфункции левого желудочка, т. к. величины фракции укорочения, фракции укорочения средних волокон, фракция выброса, а также конечные диастолические и систолические размеры находятся в пределах показателей нормы. В данном случае мы видим развитие патологического ремоделирование миокарда, вероятно на фоне хронической перегрузки давлением из-за артериальной гипертензии. Диаметр аорты, размеры левого предсердия и правого желудочка у данного пациента не изменены. Стенозов клапанов сердца не выявлено. При расчете показателя формулы ремоделирования миокарда получен результат 0,94, что свидетельствует о связи ремоделирования миокарда у данной пациентки с наличием блокадой ЛНПГ.

При расчете функций прогнозирующих развитие неблагоприятных исходов получено: результат функции 1= 202 и функции 2=204, т. е. пациентка классифицирована, как относящаяся к классу пациентов с благоприятным исходом.

Больная была выписана из стационара через 10 дней в удовлетворительном состоянии.

Данный пример иллюстрирует случай НС с блокадой ЛНПГ, который сопровождается развитием кардио-ренального синдрома, ремоделированием миокарда (увеличение массы миокарда левого желудочка, индекса относительной толщины) с сохраненной сократительной функцией (фракция систоло-диастолического укорочения левого желудочка, фракция укорочения средних волокон, фракция выброса в пределах нормы), развившегося под влиянием блокады ЛНПГ. При расчете риска развития неблагоприятных исходов, пациентка была отнесена к группе без развития неблагоприятных исходов, что подтвердилось выпиской больной в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример № 2. Больная Ф., 77 лет. Пациентка доставлена бригадой ГССП с жалобами на дискомфорт в груди, тошноту, одышку. Из анамнеза: в течение многих лет страдает ИБС, ранее устанавливался диагноз стенокардии. Боль появилась 24 часа назад без провоцирующих факторов. В анамнезе ПИКС, гипертоническая болезнь 3ст., риск 4, ХСН 3ст., сахарный диабет 2 типа. ХОБЛ, патологией (без дифференцировки) щитовидной железы, ЦВБ не страдала. Бригадой ГССМП зафиксировано АД 130/80 мм рт ст. При поступлении АД 120/80 мм рт ст, ЧСС 66 в мин. Во время осмотра хрипов в легких, отеков на ногах не выявлено. Больная была доставлена в отделение с некупированным болевым синдромом, боль повторно рецидивировала в стационаре. Пациентке дважды вводились наркотические анальгетики. При проведении тропонинового теста бригадой ГССМП и контроле в стационаре получен отрицательный результат.

ОАК: эритроциты $3,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 105 г/л.

Биохимический анализ крови: креатинин 98 мкмоль/л, мочевины 11,5 ммоль/л, сахар крови 6,8 ммоль/л.

По этим данным произведено вычисление СКФ 48 мл/мин/1,73 кв м, что соответствует градации С3а (по классификации КДИГО 2013 года). Таким образом, у пациентки выявлено наличие хронической болезни почек с формированием кардио-ренального синдрома 1 типа.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 79 в минуту. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ: конечный диастолический размер левого предсердия 4,4 см; конечный диастолический размер правого желудочка 1,2 см; конечный диастолический размер левого желудочка 6,6 см; конечный систолический размер левого желудочка 5,8 см; диаметр аорты на уровне ее основания 3,2 см; конечный диастолический объем левого желудочка 170 мл; конечный систолический объем левого желудочка 120 мл; толщина задней стенки левого желудочка в диастолу 1,3 см; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу 1,3 см; ударный объем 50 мл, градиент (разница) давления крови при прохождении через митральный клапан 1,2 мм рт ст; градиент (разница) давления при прохождении через аортальный клапан 4,6 мм рт ст; градиент (разница) давления при прохождении через пульмональный клапан 1,9 мм рт ст; градиент (разница) давления, которое оказывает кровь при прохождении через трикуспидальный клапан 1,0 мм рт ст. По этим данным было проведено вычисление следующих параметров: масса миокарда левого желудочка 231 грамм, индекс относительной толщины 0,39, фракция укорочения левого желудочка 34 %, фракция укорочения средних волокон 12 %, фракция выброса 38 %.

На основании данных жалоб, анамнеза и осмотра пациента был установлен диагноз нестабильной стенокардии II В класса. ОСН Cillip 1.

По данным ЭхоКГ у больного выявлена эксцентрическая гипертрофия миокарда, что основано на сочетании наличия индекса относительной толщины более 0,42 и массы миокарда левого желудочка более 95грамм. У пациентки выявлены признаки систолической дисфункции левого желудочка, которые проявляются уменьшением фракции укорочения средних волокон, снижением фракции выброса, а также конечных диастолического и систолического размеров. В данном случае мы видим пример патологического ремоделирования миокарда, вероятно на фоне хронической перегрузки давлением из-за артериальной гипертензии и ИБС. Диаметр аорты, размеры левого предсердия и правого желудочка у данной пациентки в пределах нормальных значений. Величина градиентов давления на клапанах свидетельствует об отсутствии стенозов клапанов.

При расчете показателей по функции ремоделирования миокарда получен результат 1,94, что свидетельствует о ремоделировании миокарда, связанном с развитием блокады ЛНПГ.

При расчете функций прогнозирующих развитие неблагоприятных исходов получено результат функции 1 = 210,5 и функции 2 = 208,3, т. е. пациентка классифицирована, как относящаяся к группе пациентов с риском неблагоприятного исхода.

Несмотря на проводимое лечение, пациентка умерла на 10-е сутки после поступления.

Таким образом, выполненная нами исследовательская работа позволяет выделить наиболее значимые результаты, которые являются значимыми в кардиологии:

1. блокада ЛНПГ зарегистрирована у 15,3% пациентов с НС;
2. нами выявлены наиболее характерные клинические особенности пациентов с НС с блокадой ЛНПГ;
3. мы описали процесс ремоделирования миокарда у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ;

4. мы вывели математическую модель изменения сердца при данной патологии. Данная модель позволяет выявить ремоделирование миокарда при НС, связанное с наличием блокады ЛНПГ;

5. мы описали частоту и клинику поражения почек при НС с блокадой ЛНПГ;

6. нами описано влияние блокады ЛНПГ на смертность при НС за госпитальный период;

7. нами изучена частота и структура неблагоприятных исходов при НС с блокадой ЛНПГ за госпитальный период;

8. нами выявлена роль нарушения функции почек, как предиктора риска смерти при НС с блокадой ЛНПГ за госпитальный период.

9. нами выведена математическая модель прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов при НС с блокадой ЛНПГ за госпитальный период.

Мы считаем, что «Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ» Всероссийского научного общества кардиологов от 2006г. и рекомендации ASC по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST от 2011 г. необходимо дополнить следующими положениями:

1. ОКС с блокадой ЛНПГ не обязательно может закончиться ИМ, исходом такого сочетания может явиться НС;

2. блокада ЛНПГ утяжеляет клиническую картину НС;

3. при наличии блокады ЛНПГ у пациентов НС обязательно оценивать ремоделирование миокарда. При выявлении изменений необходимо проводить коррекцию проводимой терапии;

4. при наличии блокады ЛНПГ у пациентов НС необходимо проводить оценку риска развития неблагоприятных исходов. При выявлении высокой степени риска проводить интенсификацию диагностики и лечения.

ВЫВОДЫ

- 1) Блокада ЛНПГ встречается в 15,3 % случаях НС и ассоциируется с более старшим средним возрастом пациентов – 75 лет, более длительным анамнезом стенокардии – 10 лет, большей частотой артериальной гипертензии - 93%, чем при НС без блокады ЛНПГ. Гендерных различий в частоте блокады ЛНПГ при НС не выявлено.
- 2) При НС с блокадой ЛНПГ болевой синдром развился впервые у 21% пациентов, в 41% случаев выявлено прогрессирование стенокардии в течение последнего месяца. НС с блокадой ЛНПГ характеризуется более тяжелым клиническим течением, чем НС без блокады ЛНПГ. Средняя продолжительность болевого синдрома до обращения за медицинской помощью у пациентов НС с блокадой ЛНПГ составила 12 часов, что на 7 часов дольше, чем при НС без блокады ЛНПГ. При НС с блокадой ЛНПГ для купирования боли в 10 раз чаще, чем при НС без блокады ЛНПГ, требовалось повторное применение наркотических анальгетиков, в 11 раз чаще выявляли признаки отека легких. НС с блокадой ЛНПГ сопровождается более высокой частотой азотемии и преренальной азотемии – 66 и 46% соответственно, у 50% пациентов снижается СКФ.
- 3) НС с блокадой ЛНПГ сопровождается ремоделированием сердца с более выраженными изменениями структурно-функциональных параметров и внутрисердечной гемодинамики, чем при НС без БЛНП. Ремоделирование не связано с более старшим возрастом пациентов.
- 4) НС с блокадой левой ножки характеризуется большим объемом ЛЖ (в систолу и в диастолу), увеличением ИОТ и уменьшением полостей левого предсердия и правого желудочка, в отличие от пациентов НС без блокады. Внутрисердечная гемодинамика пациентов НС с блокадой ЛНПГ отличается от НС без блокады уменьшением УО, ФУ, бо-

лее низкими градиентами давления на уровне клапанов. При НС с блокадой ЛНПГ дискинезия МПП встречается в 13 раз чаще, а митральная регургитация в 2,4 раза чаще, чем у пациентов НС без блокады ЛНПГ. При НС с блокадой ЛНПГ выявлены математические закономерности процесса ремоделирования сердца, которые определяют патогенез НС и блокады ЛНПГ.

5) Наличие блокады ЛНПГ у пациентов с НС увеличивает риск неблагоприятных исходов (смерть и инфаркт миокарда) в 2,5 раза и составляет 17,8%. Число случаев смерти пациентов НС с блокадой ЛНПГ за госпитальный период увеличивается в 3,4 раза (8,9%), а ИМ в 2,6 раза – 13%, по сравнению с пациентами с НС без блокады ЛНПГ. 80% смертей регистрируется в первые трое суток госпитализации. Средний срок жизни в стационаре и время дожития были на 1 сутки меньше, чем при НС без блокады ЛНПГ.

б) Смертельный исход НС с блокадой ЛНПГ ассоциировался с наличием у пациентов ХСН III-IV стадии, гипертонической болезни 3 стадии, признаками ОСН. Среди умерших пациентов частота гиперкреатинемии составляла 80%, что в 4,4 раза чаще выживших пациентов. У умерших больных преренальная азотемия выявлена в 100%, что в 2,4 раза выше, чем у выживших. Риск развития неблагоприятных исходов при НС с блокадой ЛНПГ имеет математические закономерности, основанные на доступных клинико-инструментальных параметрах пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В деятельности кардиолога при ведении пациентов с НС с блокадой ЛНПГ рекомендуется:

1) акцентировать внимание на том, что пациенты с НС при блокаде ЛНПГ имеют более старший возраст, у них встречается безболевого течение заболевания, а также значительно чаще развивается отек легких. У пациентов с НС с блокадой ЛНПГ необходимо как можно раньше выявлять, корректировать и предотвращать нарушение функции почек.

2) выявлять процесс ремоделирования миокарда у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ, связанный с наличием блокады ЛНПГ. Для этого можно использовать предложенную нами формулу. При выявлении ремоделирования миокарда, связанного с наличием блокады ЛНПГ, пациенту с НС необходимо проводить более активную терапию.

3) оценить риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с НС с блокадой ЛНПГ за время госпитализации для определения тактики терапии. Для этого можно применять полученные нами формулы. Если пациент относится к группе с неблагоприятными исходами, то стоит рассмотреть вариант более интенсивной терапии.

4) в связи с высоким риском развития неблагоприятных исходов необходимо контролировать состояние пациентов с НС с блокадой ЛНПГ, проводить повторную оценку показателей функции почек в течение всего госпитального периода

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АО - диаметр аорты на уровне ее основания
- ЛНПГ - левая ножка пучка Гиса
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- САД – систолическое артериальное давление
- ЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка
- КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка
- КСО ЛЖ - конечный систолический объем левого желудочка
- КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – переднезадний конечный диастолический размер левого предсердия
- МЖП - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
- ММ ЛЖ - масса миокарда левого желудочка
- МПП – межпредсердная перегородка
- НС – нестабильная стенокардия
- ИОТ – индекс относительной толщины
- ИМ – инфаркт миокарда
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОСН – острая сердечная недостаточность
- ПЖ – переднезадний конечный диастолический размер правого желудочка
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- УО – ударный объем
- ФВ – фракция выброса
- ФУ – фракция укорочения
- ФУ СВ – фракция укорочения средних волокон
- ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
- ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

Pg-АоК - градиент давления при прохождении крови через аортальный клапан

Pg-МК - градиент давления крови при прохождении через митральный клапан

Pg-ПКл - градиент давления при прохождении крови через пульмональный клапан

Pg-ТрКл - градиент давления при прохождении крови через трикуспидальный клапан

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агмадова З.М. Динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка и электрической нестабильности миокарда у пациентов с различными формами нестабильной стенокардии.// *Фундаментальные исследования.* - 2011.-№ 3.-С.36-42.
2. Астафьева Н.Г., Абызова Н.В., Белянко Н.Е., Боброва Л.В., Маров В.М. *Медицинская статистика: Метод, рекомендации для студентов медицинских ВУЗов.* - Саратов, 2002.- 40 с.
3. Бабушкина Е.В. *Обработка и анализ многомерных данных с использованием статистических программных комплексов.* Перм. гос.ун-т. - Пермь, 2007.-91 с.
4. Баев В.М. Кардиоренальный синдром и преренальная азотемия у пациентов с острой гипертензивной энцефалопатией./ В. М. Баев, Д.Б. Козлов // *Терапевтический архив.* - 2013.- №4.-С. 52-55.
5. Баев В.М. Догоспитальный тромболизис при остром коронарном синдроме у больных с острой блокадой левой ножки пучка Гиса./ В. М. Баев, Д.Р. Симанов, А.Б. Соседков // *Кардиология.* -2012.-№6.-С.10-13.
6. Барт Б.Я. Блокада левой ножки пучка Гиса как проявление синдрома дромотропной недостаточности у больных хронической сердечной недостаточностью./ Б. Я. Барт, В. Н. Ларина // *Кардиология.* - 2009.-№ 9.- С.66-71.
7. Барт Б.Я. Блокада левой ножки пучка Гиса при хронической сердечной недостаточности: клиничко-прогностическая значимость./ Б.Я. Барт, В.Н. Ларина // *Российский кардиологический журнал.* - 2009.- № 6.- С.56-61.
8. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* - М.: Практика, 1999.- 459 с.
9. *Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Российские рекомендации.*/В. С. Моисеев, С.Н. Терещенко, Е.П. Павликова и

- др.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2006.-№5 (6), приложение 1.
10. Елисеева И.И., Юзбашев М.М. Общая теория статистики. Учебн. Издание 5, перераб. И дополн. -М.: Финансы и статистика,2004.- 656с.
 11. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика.- СПб: ООО «Издательство ФОЛИОАНТ»,2003.-432с.
 12. Итоги деятельности министерства здравоохранения Пермского края в 2012 году и задачи на 2013 год. Электронный ресурс. <http://minzdrav.permkrai.ru>.
 13. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание/под ред. В.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. -М.:ГЭОТАР-Медиа.2012.-848с.
 14. Кузнецов А.В. Диагностика асинергии миокарда с помощью лимитированной эхокардиографии, проведенной на портативном ультразвуковом аппарате у пациентов с острым коронарным синдромом. / А.В. Кузнецов, А.О. Кожурина, А.В. Плюснин // Патология кровообращения и кардиохирургия.- 2010.-№1.-С.60-63.
 15. Куприянова О.Г. Клиническое и прогностическое значение полной блокады левой ножки пучка Гиса у больных с тяжелой сердечной недостаточностью./ О.Г. Куприянова, Д.В. Преображенский //Кардиология.- 2009.- №9.-С.57-58.
 16. Кушаковский М.С. Аритмии сердца.- СПб.: Гиппократ, 1992г. -465 с.
 17. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST по ЭКГ. Рекомендации ВНОК./ Н.А. Грацианский, Р.Г. Оганов и др.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2006г.-№8(5).-С.411-440.
 18. Лотина А.С. Прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса у пациентов с острым коронарным синдромом. /А.С. Лотина, Д.В. Дупляков, А.Д. Эрлих // Кардиология.-2013.-№7 (5).-С.35-39.

19. Математико-статистические методы в клинической практике. Под ред. Кувакина. -СПб.:Б.и.,1993.-199с.
20. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике/ В.В. Митьков. - «ВИДАР-М" ,2002.- 315 с.
21. Мухин Н.А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека./Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, В. С. Моисеев и др.// Тер. арх.-2004.-№9.-С.5-10
22. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике Первое издание 2011./ Под ред. Р.Г. Оганова// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2011г.-№10(6), приложение 2.
23. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии.- М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 1997г. -528 с.
24. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Э.Райдинг: пер. с англ.-М.: МЕДпресс-информ, 2010.- 280 с.
25. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца./R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al.//Российский кардиологический журнал.-№ 3(95), приложение 1.
26. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. /С. W. Hamm, J.-P. Bassand, S. Agewall// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.-2012.- Приложение №2.
27. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца.ESC 2013г. /G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // Российский кардиологический журнал. - 2014.- №7.-С.:7-79.
28. Рыбакова М. К. Оценка диастолической функции миокарда у больных с нарушением внутрижелудочковой проводимости и клиникой сердечной недостаточности./ М.К. Рыбакова, В.В. Митьков, М.С. Дудаева// Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2003.- №1.-С.117-123.

29. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография /М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. -М.: Видар-М, 2008. -512 с.
30. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации./ Моисеев В.С., Мухин Н.А. и др.// Российский кардиологический журнал.- 2013.- №8(112).- С.7-37.
31. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А.В. Струтынский.- М.:МЕДперсс-тформ, 2009.-4-е изд.- 208 с.
32. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. / Моисеев В.С., Мухин Н.А. и др.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008.-№7(6), приложение 3.
33. Хемптон Д.Р. Основы ЭКГ. Пер. с англ. М.:Медицинская литература, 2007. – 224 с.
34. Ховаева Я. Б. Прогностическое значение структурно-функциональных показателей сердца и аорты у больных в острую стадию инфаркта миокарда /Я.Б. Ховаева, Б.В. Головской, Е.Н. Бурдина, Е.И. Воронова, О.А. Макаров // Доктор.ру. – 2012. – № 1(70). – С.30–34.
35. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография .Второе издание. / Н. Шиллер, М.А. Осипова.- М.: Практика, 2005.-344 с.
36. Шлант Р.К. Клиническая кардиология / Р.К. Шлант, Р.В. Александер.- СПб.: БИНОМ - невинский диалект, 2000. - 576 с.
37. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.-СПб.:ВМедА,2002.-266с.
38. ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines. /H. Jneid, J. L. Anderson, R. S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2012.-№60 (7).-P.645-681.
39. ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. /R. S. Wright, J.L. Anderson, C. D. Adams et al. // J. Am. Coll. Cardiol.-2011.-№57 (19).-P.1920-1959.
40. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation. /P.T. O'Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim et al. //J. Am. Coll. Cardiol. - 2013.-№61 (4).-P.:485-510.
41. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology/ B. Surawicz, R. Childers, B. J. Deal et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - №11.-P. 976-981.
42. AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. /E. A. Amsterdam, N.K. Wenger, R. G. Brindis et al. / J. Am. Coll. Cardiol.-2014.-№64.P.139-228.
43. Albert S. Unstable angina pectoris in intermittent left bundle branch block. /S. Albert, G. Flury//Praxis (Bern 1994).-1997. - №86 (47).-P.1868-1872.

44. Andrew L. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. /L. Andrew L., A. L. Clark, G. Kevin and G.F. John//European Journal of Heart Failure.-2008.-№10 (7).-P.696–702.
45. Bansilal S. Long-Term Cardiovascular Outcomes In Patients With Angina Pectoris Presenting With Bundle Branch Block./ Sameer Bansilal, Ashish Aneja, Verghese Mathew et al// J. Cardiol.- 2011.-№107(11).-P.1565–1570.
46. Bauer C. Staging of Chronic Kidney Disease: Time for a Course Correction. /C. Bauer, M.L. Melamed and T.H. Hostetter // American Society of Nephrology.2008.-№19 (5).-P.844–846.
47. Berger J.S. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. / J. S. Berger, L. Elliott, D. Gallup et al. //JAMA.2009.-№ 302. - P.874-882.
48. Bock J.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. /J. S. Bock, S.S. Gottlieb// Circulation. 2010.-№121.-P.2592-2600.
49. Boersma E. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. /E. Boersma, K. S. Pieper, E. W. Steyerberg et al.//Circulation. 2000.-№101 (22).-P.2557-2567.
- 50.** Bouzas-Mosquera A. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block. /A. Bouzas-Mosquera, J. Peteiro, N. Alvarez-García et al. // JACC. Cardiovasc. Imaging. - 2009.-№3.-P.251-259.
51. Breithardt G. Left bundle branch block, an old-new entity. / G. Breithardt, O.A. Breithardt //J. Cardiovasc. Transl. Res. - 2012. - №2.-P.107-116.
52. Cannon C.P. The Electrocardiogram Predicts One-Year Outcome of Patients With Unstable Angina and Non-Q Wave Myocardial Infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study fn1./ C. P. Cannon, C.H. McCabe, P. H. Stone et al.//J. Am. Coll. Cardiol.- 1997.-№30(1).-P.133-140.

53. Cannon C.P., Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011: chap 56.
54. Clark A. L. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure/ A.L. Clark, G. Kevin, G. F. John // European Journal of Heart Failure.- 2008.-№3-P. 696–702.
55. Coven D.L.; A. Kalyanasundaram; J. Shirani et al. Acute Coronary Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/1910735-overview>
56. Eckardt K.U. Definition and Classification of CKD: The Debate Should Be About Patient Prognosis—A Position Statement From KDOQI and KDIGO. /K. U. Eckardt, J.S. Berns, M.V. Rocco and B.L. Kasiske // American Journal of Kidney Diseases.-2009.-№53 (6).-P.915–920.
57. Edhouse J. A. Suspected myocardial infarction and left bundle branch block: electrocardiographic indicators of acute ischaemia. / J. A. Edhouse, M. Sakr, J. Angus et al. /J. Accid. Emerg. Med. -1999. - №16 (5).-P.331–335.
58. Elliott M. Antman; Marc Cohen; Peter J. L. M. Bernink; Carolyn H. McCabe; Thomas Horacek Gary Papuchis; Branco Mautner; Ramon Corbalan; David Radley; Eugene Braunwald. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MIA Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. JAMA. 2000; 284(7):835-842. doi:10.1001/jama.284.7.835;
59. Eriksson P. Bundle-Branch Block in a General Male Population. The Study of Men Born 1913/ P. Eriksson, P.-O. Hansson, H. Eriksson et al. // Circulation.-1998. - №98.-P.2494-2500.
60. Eriksson P. Bundle-branch block in middle-aged men: risk of complications and death over 28 years. The Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden/P. Eriksson, L. Wilhelmsen, A. Rosengren A.//Eur. Heart J.- 2005.- №21.-P.2300-2306.
61. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the

- management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). /C.W. Hamm, J.-P. Bassand, S. Agewall et al. // European Heart Journal.-2011.-№ 32-P. 2999–3054.
- 62.ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. / P. G. Steg et al. // Eur. Heart J. - 2012.-№33 (20).-P.2569-2619.
- 63.Fahy G.J. Natural history of isolated bundle branch block/ G. J. Fahy, S. L. Pinski, D. P. Miller et al.// Am. J. Cardiol.- 1996.-№77-P.1185-1190.
- 64.Fox K. A. Management of acute coronary syndromes: variations in practice and outcome. Findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). / K. A. Fox, S. G. Goodman, W. Klein et al. // Eur. Heart J. - 2002.-№23.-P.1177–1189.
- 65.Francia P. Left bundle-branch block--pathophysiology, prognosis, and clinical management. /P. Francia, C. Balla, F. Paneni et al.//Clin. Cardiol.-2007-№30 (3).-P.110-115.
- 66.Hamm C.W. A classification of unstable angina revisited. /C.V. Hamm, E. Braunwald // Circulation. - 2000.-№102 (1).-P.118-122.
- 67.Hillis G. S. Cardiac troponins in chest pain (Can help in risk stratification). /Hillis G. S., K.A. Fox// BMJ.-1999.-№319 (7223).-P.1451–1453.
- 68.Huvelle E. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. / E. Huvelle, R. Fay R, F. Alla et all // J. Heart Fail. - 2010.-Vol.12-№2.-P.156-163.
- 69.Katz R. Churchill's In Clinical Practice Series: Acute Coronary Syndromes. - Elsevier Science. 2006. - P.168.
- 70.Katz. R Acute Coronary Syndrome. DVD edition; Publisher: Focus Medica. 2014.

71. KDIGO Controversies Conference: Definition, Classification and Prognosis in CKD, London, October 2009. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). <http://www.kidney-international.org>
72. Kilbride H.S. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly./ Kilbride H.S., P.E. Stevens, G. Eaglestone et al.// American Journal of Kidney Diseases.-2013.-№61(1).P.57-66.
73. Lamb L. E. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects: V. Left bundle branch block. /L. E. Lamb, K.D. Kable, K. H. Averill// American Journal of Cardiology.-1960.-Vol.6.-P.130-142.
74. Lange R.A. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. / R.A. Lange, L. D. Hillis//24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.-2011.-chap 72.
75. Levey A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid //Annals of internal medicine.-2009.-№150 (9).-P.604-612.
76. Levey A.S. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. / A.S. Levey, P.E. de Jong, J. Coresh et al. // Kidney international. 2011. - №80 (1).-P.17-28.
77. Lewinter C. Right and left bundle branch block as predictors of long-term mortality following myocardial infarction./ C. Lewinter, C. Torp-Pedersen, J.G. Cleland et al.//Eur. J. Heart Fail.-2011.№13(12).-P.1349-1354.
78. Liakopoulos V. Left bundle branch block and suspected myocardial infarction: does chronicity of the branch block matter? /V. Liakopoulos, T. Kellerth, K. Christensen //Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. - 2013.-№2 (2).-P.182–189.

79. Lupón J. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. / J. Lupón, V. Valle, J. Marrugat et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* -1999. №34 (7). -P.1947-1953.
80. Macías-Guaras I. Mean length of stay and prognosis in unstable angina. Results from the ARIAM database. / I. Macías-Guaras, L. Rucabado-Aguilar, J. M. Torres-Ruiz // *Med. Clin. (Barc).* - 2007.-№128 (8).-P.281-290.
81. Maddox T. M. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors. / T. M. Maddox, K. J. Reid, J. S. Rumsfeld et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* -2007.-№ 7.-P.28-40.
82. Meune C. Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin. / C. Meune, C. Balmelli, R. Twerenbold et al. // *Am. J. Med.* -2011.-№124 (12).-P.-1151-1157.
83. Micco G. D. Disappearance of left bundle branch block in a patient with refractory unstable angina after abciximab therapy. / G. D. Micco, A. Ascione, P. Campora // *Heart Views.* -2000.-№9.-P.354-357.
84. Montalescot G. Immediate vs. delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. / G. Montalescot, G. Cayla, J.P. Collet et al. // *JAMA.* - 2009.-№302.-P947-954.
85. Morgan D.B. Plasma creatinine and urea: creatinine ratio in patients with raised plasma urea. / D. B. Morgan, E.C. Margaret and R.B. Payne // *British Medical Journal.* -1997.-№2.P.929-932.
86. Mueller C. Renal function and long term mortality after unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. / C. Mueller, F.J. Neumann, A.P. Perruchoud et al. // *Heart.* - 2004.-№90.-P.902-907.

87. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Unstable angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. 2010 /J. Camm et al. // London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence.
88. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. /R. G. Nelson et al. //Am. J. Kidney Dis. - 2012/- №60 (5).-P.850-886.
89. Neeland J. Evolving Considerations in the Management of Patients With Left Bundle Branch Block and Suspected Myocardial Infarction /J. Neeland, M. C. Kontos, J. A. de Lemos// Am Coll Cardiol. -2012.- №2.-P.96-105.
90. Pietro F. Left Bundle-Branch Block—Pathophysiology, Prognosis, and Clinical Management /F. Pietro, C. Balla, P. Francesco et al // Clin. Cardiol. - 2007.-№30.-P.110–115.
91. Pinar M. Evaluation of biatrial size and functions by different echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndromes. /M. Pinar, O. Gulel, Z. Kucuksu et al. //J. Cardiovasc. Imaging. - 2013.-№29 (8).-P.1725-1732.
92. Ronco C. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. // C. Ronco, P. Mc Cullough, S. Anker and al. // European Heart Journal. -2010.-№31.-P.703-711.
93. Sarnak M.J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. // M. J. Sarnak, A.S. Levey, A. C. Schoolwerth et al. // Hypertension. - 2003.-№42.-P.1050— 1065.
94. Schneider J.F Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study /Schneider J.F., Thomas H.E. Jr., Sorlie P. et al //Am J Cardiol. – 1981. - №4-P.931-940.

95. Sgarbossa E.B. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. / E. B. Sgarbossa, S.L. Pinski, A. Barbagelata et al. // N. Engl. J. Med. - 1996.-№334 (8).-P.481–487.
96. Sgarbossa E.B. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular-paced rhythm. GUSTO-I investigators. / E. B. Sgarbossa, S.L. Pinski, K. B. Gates et al. // Am J Cardiol. - 1996.-№77.-P.423–424.
97. Shamseddin K.M. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. Nature reviews. /M. K. Shamseddin, P. S. Parfrey// Nephrology. -2009.-№5.-P.641-649.
98. Shepherd M. Acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. /M. Shepherd, R. Hardern// J. Accid. Emerg. Med. - 2000.-№17 (1).-P. 74-77.
99. Stevens L.A. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m²./L. A. Stevens, C.H. Schmid, T. Greene et al.//American journal of kidney diseases: the official journal of the national kidney foundation.-2010.-№56(3).-P.486-495.
100. Tan W. A. Unstable Anginaa/Walter A Tan, Eric H Yang// <http://emedicine.medscape.com/article/159383-overview#showall> (дата обращения 11.01.13)
101. Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. / L. Wallentin, R. C. Becker, A. Budaj et al. // Engl J Med.-2009.-№361 (11).-P.1045-1057.

102. Zannad F. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure./ F. Zannad, E. Huvelle, K. Dickstein et al.//European Journal of Heart Failurelocalhost.-2007.-№9(1).-P.7-14.