

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Бернс С.А.<sup>1,2</sup>, Шмидт Е.А.<sup>1</sup>, Нагирняк О.А.<sup>1</sup>, Осокина А.В.<sup>1</sup>, Клименкова А.В.<sup>3</sup>, Барбараш О.Л.<sup>1</sup>

## РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОГО ФЕРМЕНТА СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТДАЛЕННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», 127473, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша», 650002, Кемерово, Россия

*Изучали связь между концентрацией в крови супероксиддисмутазы в конце госпитального периода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбп-СТ) и развитием неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения. В рамках локального регистрового исследования проведено сплошное последовательное включение 415 пациентов с ОКСбп-СТ. Отдаленный период наблюдения составил 60 месяцев. Помимо клинических исследований, определена концентрация в крови супероксиддисмутазы (СОД) у 200 пациентов на 10-13-е сутки госпитализации. В течение пяти лет после окончания госпитализации у 178 (47 %) пациентов зарегистрировано развитие неблагоприятных исходов. Пациенты с неблагоприятным исходом были старше, имели в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), чаще диагностировались стенозы экстракраниальных артерий более 30 % и сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Выявлены значимые различия в отношении концентрации СОД<sub>10-13 сутки</sub>, которая была ниже у пациентов ( $p=0,0003$ ), имевших в последствии развитие неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При проведении многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии, определены факторы, имеющие наиболее сильную связь с развитием неблагоприятного исхода в течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов, перенесших ОКСбп-СТ: концентрация в крови СОД  $\leq 175,4$  нг/мл (OR-3,85;  $p=0,0008$ ), наличие ПИКС (OR-3,26;  $p=0,006$ ) и ФВЛЖ  $\leq 52\%$  (OR-2,8;  $p=0,035$ ).*

*Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов за пятилетний период наблюдения у пациентов после эпизода ОКСбп-СТ (по данным регистрового исследования) составляет 47%. Неблагоприятными факторами, связанными с развитием неблагоприятного исхода в отдаленном периоде наблюдения являются: концентрация в крови СОД  $\leq 175$  нг/мл, в конце госпитального периода, ФВЛЖ  $\leq 52\%$ , определенная на госпитальном этапе и наличие ПИКС.*

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром; супероксиддисмутаза; неблагоприятные исходы.

**Для цитирования:** Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А., Осокина А.В., Клименкова А.В., Барбараш О.Л. Роль антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы для прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (8): 463-468. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-463-468>

Berns S.A.<sup>1,2</sup>, Schmidt E.A.<sup>1</sup>, Nagirnyak O.A.<sup>1</sup>, Osokina A.V.<sup>1</sup>, Klimentkova A.V.<sup>3</sup>, Barbarash O.L.<sup>1</sup>

### THE ROLE OF THE SUPEROXIDE DISMUTASE FOR PREDICTING LONG-TERM ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Russian Ministry of Health. 127473, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary named Academic L.S. Barbarash", 650002, Kemerovo, Russia

*To study the relationship between the blood concentration of superoxide dismutase in at the end of the hospital period of acute coronary syndrome without ST-segment elevation (nonST-ACS) and the development of adverse events in the long-term follow-up period. 415 patients with nonST-ACS are included in the local register study. The follow-up period was 60 months. The blood concentration of superoxide dismutase (SOD) determined in 200 patients on the 10-13th day of hospitalization in addition to clinical procedures.*

*Within five years after discharge in 178 (47 %) patients reported the development of adverse events. Patients with poor outcome were older, had a history of myocardial infarction (PICS), stenoses of extracranial arteries more than 30% and decreased left ventricular ejection fraction (LVEF). There were significant differences in the concentration of SOD<sub>10-13 day</sub>, which was lower in the patients with development of adverse cardiovascular events ( $p = 0.0003$ ). Multivariate analysis identified the factors that are most strongly associated with the development of the adverse events during a 5-year follow-up period in patients with nonST-ACS: SOD blood concentration  $\leq 175,4$  ng / ml (OR-3,85;  $p=0,0008$ ), myocardial infarction in anamnesis (OR-3,26;  $p=0,006$ ), LVEF  $\leq 52\%$  (OR-2,8;  $p=0,035$ ). The incidence of adverse cardiovascular events during five years follow-up in patients with nonST-ACS was 47 % of cases. Adverse factors associated with the development of an unfavorable outcome in the long-term period follow are: SOD blood concentration  $\leq 175,4$  ng / ml, myocardial infarction in anamnesis, LVEF  $\leq 52\%$ .*

**Key words:** acute coronary syndrome; superoxide dismutase; adverse events.

**For citation:** Berns S.A., Schmidt E.A., Nagirnyak O.A., Osokina A.V., Klimenkova A.V., Barbarash O.L. The role of the superoxide dismutase for predicting long-term adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (8): 463-468 (in Russ.)  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-463-468>

**For correspondence:** Schmidt E. A., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pathology, Division of Polyvascular Disease; e-mail: e.a.schmidt@mail.ru, schmidt@kemcardio.ru

**Information about authors:**

Berns Svetlana A., <http://orcid.org/0000-0003-1002-1895>  
Schmidt Evgeniya A., <http://orcid.org/0000-0003-3215-2140>  
Nagirnyak Olga A., <http://orcid.org/0000-0002-4361-9853>  
Osokina Anastasiya V., <http://orcid.org/0000-0002-7784-5824>  
Klimenkova Alla V., <http://orcid.org/0000-0002-8231-979X>  
Barbarash Olga L., <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 10.05.2019  
Accepted 25.06.2019

**Введение.** Течение заболевания после эпизода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбп-СТ) весьма непредсказуемо, по результатам одних исследований прогноз больных благоприятен, другие исследователи демонстрируют высокие показатели смертности в отдаленном периоде наблюдения [1]. Так, по данным бразильского исследования (ERICO-ECG study, 2016) частота смертельных исходов за три года наблюдения составила около 20 % [2]. В настоящее время поиск факторов риска, связанных с неблагоприятным течением заболевания становится все более актуальной проблемой в кардиологии. Имеется достаточное количество исследований, подтверждающих роль таких факторов риска (ФР) неблагоприятного прогноза, как: возраст, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и т.д. [3-7].

Известно, что окислительная модификация липопротеинов низкой плотности (оЛПНП) повышает атерогенные свойства данных молекул, при этом важна активность функционирования антиоксидантной системы с целью деактивации продуктов свободнорадикального окисления [8,9]. С этой целью работает фермент CuZn-супероксиддисмутаза (СОД), при дефиците которой повышается уровень продуктов окисления в крови, что приводит к развитию системных воспалительных заболеваний, а также дисфункции эндотелия [10-12]. Исследования в области кардиологии демонстрируют увеличение синтеза активных форм кислорода и концентрации СОД в условиях восстановленного коронарного кровотока [13].

Можно предположить, что антиоксидантный фермент СОД вносит существенный вклад в процессы окислительного метаболизма липидов и снижение его концентрации в крови может быть ассоциировано с развитием неблагоприятных исходов после эпизода ОКСбп-СТ.

Цель исследования: изучить связь между концентрацией в крови супероксиддисмутазы в конце госпитального периода ОКСбп-СТ и развитием неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения.

**Материал и методы.** С 2009 г. в НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» создан регистр, в который включались пациенты с

ОКСбп-СТ. Критериями включения участников исследования являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании; 2) возникшие в течение 48 ч до госпитализации нестабильная стенокардия (НС) или Q-необразующий инфаркт миокарда (ИМ); 3) возраст старше 18 лет. Критерием исключения явился ОКСбп-СТ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или КШ. За период с 2009 по 2010 г. проведено сплошное последовательное включение в регистр 415 пациентов с ОКСбп-СТ. На 10-13 сутки от момента госпитализации проводился забор сыворотки крови для определения концентрации СОД у 200 пациентов количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа (реактив - Cu/ZnSOD BIO-MEDICA, Австрия).

Период наблюдения пациентов составил 60 мес, в течение которого известен исход у 385 пациентов. При этом около 57 % пациентов были мужчинами, в возрасте 61 (55; 69) лет. В половине случаев наблюдался инфаркт миокарда на момент выписки. Около 37 % больных имели в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), 12 % – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 78 % пациентов – клинику стенокардии длительностью два или более месяца, СД – 19 % больных, АГ – около 90 % наблюдаемых. Реваскуляризация ранее проводилась у 60 пациентов (15,5 %).

Среди всех пациентов, включенных в регистр коронароангиография (КАГ) в госпитальном периоде была выполнена у 304 (77 %) пациентов. При этом, значимый атеросклероз коронарных артерий (КА) выявлен у 271 человека (89 %). Однососудистое стенозирование КА наблюдалось у 68 (22,5 %) пациентов, а поражение трех КА - у 111 (36 %) наблюдаемых. У 33 (10,9%) пациентов окклюзионно-стенотических изменений не было выявлено. Дальнейшая тактика лечения обсуждалась коллегиально. ЧКВ в индексную госпитализацию проведено у 141 (55,3 %) человека, а 48 пациентам (19 %) определена консервативная тактика. В течение 60 месяцев наблюдения ежегодно проводились телефонные контакты с пациентами для определения исходов и уточнения принимаемой терапии. Цветное дуплексное сканирование магистральных артерий проводилось на аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, США).

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с помощью программного обеспечения

STATISTICA версии 8.0 компании StatSoft, Inc (США). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия относительных показателей осуществлялся при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона или критерия Фишера. Зависимость между переменными определялась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых предикторов неблагоприятного прогноза использовался бинарный регрессионный анализ. В последующем рассчитывалось значение площади под ROC-кривой, которое и определяло диагностическую ценность метода. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости менее 0,05.

**Результаты.** В течение пяти лет (60 мес) после окончания госпитализации у 178 (47 %) зарегистрировано развитие конечной точки (КТ). В данном исследовании КТ являлись госпитализации пациентов с НС, ИМ, ОНМК в стационаре или смерть пациента на любом этапе наблюдения. Выполненные за 60 мес плановые процедуры по реваскуляризации миокарда не считались в нашем исследовании неблагоприятными исходами. Общее количество смертельных исходов за период наблюдения составило 61 (15,8%) человек, 7 (2 %) умерли

на госпитальном этапе от ИМ, 54 (14,1 %) в течение последующих месяцев наблюдения, из них 72 % – вследствие кардиоваскулярной патологии. В структуре неблагоприятных исходов наблюдалось 56 случаев ИМ, которые у 27 пациентов привели к смертельному исходу. У 29 (7,8 %) пациентов произошло развитие ОНМК, а 101 (26,8 %) пациент были госпитализированы с клиникой НС. Для дальнейшего анализа все пациенты разделены на две группы: I – пациенты с развитием неблагоприятных исходов в течение 5-летнего периода наблюдения ( $n=178$ ), группа II – пациенты с благоприятным исходом, у которых не наблюдалось развития КТ ( $n=200$ ).

В табл. 1 представлена исходная клиническая характеристика изучаемых групп пациентов в зависимости от отдаленных исходов заболевания. По результатам проведенного анализа пациенты с неблагоприятным исходом были старше, и имели более тяжелый сердечно-сосудистый анамнез.

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 2, у пациентов с развитием неблагоприятных исходов чаще диагностировались стенозы экстракраниальных артерий (ЭКА) более 30 %, признаки депрессии сегмента ST по ЭКГ при поступлении и сниженная ФВЛЖ.

По результатам проведенной на госпитальном этапе

Таблица 1

**Исходная клиничко-anamnestическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от пятилетнего исхода**

Параметры	Группы		p
	I, n=178	II, n=200	
Пол мужской, n (%)	78 (56,1)	118 (59,1)	0,582
Возраст, Me (Q25;Q75), лет	62 (57; 71)	60 (53; 68)	0,003
Диагноз инфаркта миокарда, n (%)	80 (44,9)	92 (46,1)	0,843
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	82 (46,1)	55 (27,6)	0,0001
Острое нарушение мозгового кровообращения ранее, n (%)	23 (12,9)	23 (11,4)	0,672
Чрескожное коронарное вмешательство ранее, n (%)	20 (11,3)	17 (8,6)	0,374
Коронарное шунтирование ранее, n (%)	17 (9,6)	6 (3,1)	0,008
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	38 (21,4)	33 (16,4)	0,236
Хроническая сердечная недостаточность ранее, n (%)	34 (19,2)	28 (14,0)	0,184
Артериальная гипертензия, n (%)	162 (91,0)	179 (89,4)	0,623
Стенокардия ранее, n (%)	145 (81,5)	152 (76,1)	0,274
Курение, n (%)	69 (38,8)	83 (42,1)	0,595
Не синусовый ритм, n (%)	25 (14,1)	19 (9,51)	0,173
Индекс массы тела, Me (Q25;Q75), кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,3; 32,7)	29,0 (25,5; 32,1)	0,883
Балл по шкале GRACE, Me (Q25;Q75), балл	104 (89; 122)	94 (78;116)	0,0001

Таблица 2

**Результаты лабораторно-инструментальных обследований и особенности коронарного русла у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от 5-летнего исхода**

Параметры	Группы		p
	I-я, n=178	II-я, n=200	
Депрессия сегмента ST, n (%)	112 (62,9)	105 (52,5)	0,04
Фракция выброса левого желудочка, Me (Q25;Q75), %	54 (47;63)	61 (53;64)	0,0002
Скорость клубочковой фильтрации <sub>MDRD</sub> , Me (Q25;Q75), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	67,7 (54,8; 80,7)	68,7 (57,6; 84,3)	0,362
Killip II-IV, n (%)	12 (6,7)	6 (3,0)	0,088
Стенозы экстракраниальных артерий 30%, n (%)	64 (41,6) n=154	57 (28,5) n=176	0,021
Коронароангиография госпитально, n (%)	138 (77,53)	159 (79,5)	0,643
Поражение коронарных артерий, n (%)	126 (91,3)	138 (69,0)	0,221
Чрескожное коронарное вмешательство госпитально, n (%)	62 (44,93)	74 (37,0)	0,664
Рекомендовано коронарное шунтирование, n (%)	25 (18,12)	27 (16,98)	0,835
Syntax Score, Me (Q25;Q75), балл	13 (6; 22)	12 (3; 21)	0,45

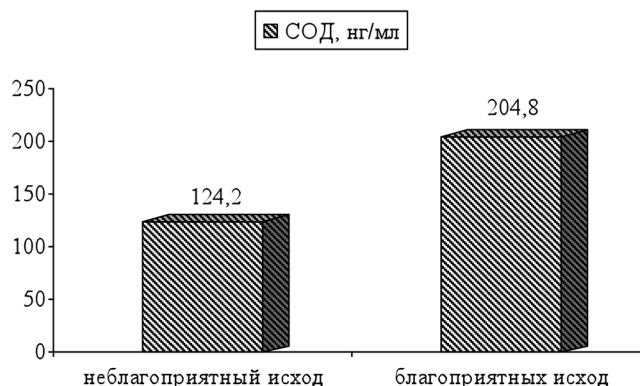
КАГ достоверных различий в поражении коронарного русла не выявлено.

Выявлены значимые различия в отношении концентрации СОД<sub>10-13 сутки</sub>, которая была ниже у пациентов ( $p=0,0003$ ), имевших в последствии развитие неблагоприятных кардиоваскулярных событий (см. рисунок).

В связи с тем, что пациенты в группах с различными отдаленными исходами отличались не только по исходному уровню концентрации СОД в крови, но и по ряду клинических ФР, способных влиять на прогноз пациентов с ОКСбпСТ, был проведен логистический регрессионный анализ. Для оптимизации определения риска и были определены пороговые значения всех количественных параметров (баллы по шкале GRACE, ФВ ЛЖ, возраст, уровень СОД) с помощью ROC-кривой (табл. 3).

С помощью данных значений закодированы факторы с помощью бинарной системы: 1 – присутствует данный фактор, 0 – отсутствует. В табл. 4 представлен однофакторный анализ для показателей ассоциированных с наступлением КТ.

При проведении многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии, определены факторы, имеющие наиболее сильную связь с развитием неблагоприятного исхода в течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов, перенесших ОКСбпСТ. С помощью ROC-кривой определена чувствительность – 81,16%, специфичность – 59% модели, площадь под



Различия концентрации СОД<sub>10-13 сутки</sub> в группах больных ОКСбпСТ с различным исходом в течение 5-ти лет наблюдения.

ROC-кривой составила 0,775, что свидетельствует о хорошем качестве модели.

*Обсуждение.* В ходе настоящей работы было установлено, что у 47,1% пациентов с ОКСбпСТ в течение 5-летнего наблюдения после выписки из стационара зарегистрировано развитие неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, при этом смертельные исходы наблюдались у 61 (15,8%) пациента. Самое длительное на-

Таблица 3

**Прогностически значимые показатели в отношении развития КТ в в отдаленном периоде у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

Показатель	Значение	AUC	$p$	Чувствительность, %	Специфичность, %
Супероксиддисмутаза, нг/мл	$\leq 175,4$	0,638	0,0001	69,5	71,0
Возраст, годы	$> 54$	0,598	0,002	76,7	56,0
Фракция выброса левого желудочка, %	$\leq 52$	0,612	0,0001	61,0	75,2
Шкала GRACE, балл	$>100$	0,698	0,0002	59,9	60,1
Сердечно-лodgeжечный сосудистый индекс средний	$>8,5$	0,649	0,006	70,0	71,1

Таблица 4

**Предикторы неблагоприятных исходов в течение пятилетнего периода наблюдения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (для всех факторов ( $p<0,05$ ))**

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал
<b>Однофакторный анализ</b>		
Супероксиддисмутаза на 10-13 сут $\leq 175,4$ нг/мл	3,73	1,83-7,62
Коронарное шунтирование в анамнезе	3,4	1,32-8,86
Сердечно-лodgeжечный сосудистый индекс средний $> 8,55$	3,3	1,68-6,44
Возраст $> 54$ лет	2,58	1,65-4,03
Фракция выброса левого желудочка $\leq 52\%$	2,58	1,65-4,03
Постинфарктный кардиосклероз	2,27	1,48-3,48
Шкала GRACE (баллы) $> 99$	2,03	1,35-3,06
Ишемические изменения на электрокардиограмме	1,55	1,03-2,34
Стенозы брахиоцефальных артерий	1,54	1,1-2,14
<b>Многофакторный анализ</b>		
Факторы	ОШ	ДИ
Супероксиддисмутаза $\leq 175,4$ нг/мл	3,85	1,75-8,49
Постинфарктный кардиосклероз	3,26	1,38-7,68
Фракция выброса левого желудочка $\leq 52\%$	2,8	1,07-7,3
	Коэффициент	Ст. ошибка
Супероксиддисмутаза $\leq 175,4$ нг/мл	1,35	0,403
Постинфарктный кардиосклероз	1,18	0,438
Фракция выброса левого желудочка $\leq 52\%$	1,03	0,489
	Валд.	$p$
Супероксиддисмутаза $\leq 175,4$ нг/мл	11,22	0,0008
Постинфарктный кардиосклероз	7,289	0,0069
Фракция выброса левого желудочка $\leq 52\%$	4,427	0,0354

блюдение за пациентами после перенесенного ОКСбпСТ были проведено бразильскими исследователями Bassan F. с соавторами (2015), а также английскими исследователями Erdem G. с соавт. (2013) – регистровое исследование PRAIS-UK, выявившее, что частота смертельных исходов за десять лет наблюдения составляет около 40%, при этом максимальное количество фатальных исходов наблюдалось на пятом году исследования [14]. По данным нашего регистра, максимальная смертность была отмечена на первом году наблюдения, хотя наблюдалась тенденция к увеличению смертности также на пятом году исследования. По данным итальянских исследователей (2015) смертность пациентов с ОКСбпСТ за 5-летний период наблюдения с 2005 по 2010 г. составила 42% [15].

В ходе настоящей работы установлено, что пациенты с наличием неблагоприятного исхода изначально имели более тяжелые характеристики в отношении сердечно-сосудистого анамнеза, а также отличались более старшим возрастом. Результаты многофакторного анализа выделил три фактора наиболее сильно связанных с неблагоприятным отдаленным исходом: сниженная концентрация СОД на госпитальном этапе, снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ и наличие ПИКС. Несомненный интерес представляет выявленная связь между снижением ФВЛЖ до 52% и развитием неблагоприятных исходов в течение последующих пяти лет. В 2015 г/ были опубликованы результаты, демонстрирующие связь между значением ФВЛЖ  $\leq 56\%$  с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС (РОСКривая) [16].

В исследовании S.E.Kassaiian S.E. и соавт. [17] при расчете риска неблагоприятных событий у пациентов после проведения ЧКВ (такowymi являлись помимо смерти, ИМ и НС, повторная реваскуляризация целевого стеноза КА) было также установлено, что снижение ФВЛЖ является независимым ФР развития неблагоприятного события. Кроме того, имеются результаты исследования 16-недельного наблюдения за пациентами после перенесенного ОКСбпСТ, которым не проводилась реваскуляризация миокарда. В данной группе снижение ФВЛЖ менее 55% ассоциировалось с риском смерти в период наблюдения и развитием нефатального коронарного события [18].

В представленном нами исследовании значимую неблагоприятную прогностическую роль также сыграло наличие ПИКС. В проведенных ранее исследованиях было показано, что учет таких ФР как ПИКС и застойная СН вместе с результатами шкалы GRACE, позволяло увеличить прогностическую значимость шкалы для долгосрочного прогноза [19]. В представленной нами работе при однофакторном анализе показатель шестимесячного риска по шкале GRACE более 100 баллов был связан с вероятностью наступления неблагоприятного исхода в течение последующих пяти лет наблюдения.

Еще в последнее десятилетие прошлого века была сформулирована концепция о важной роли окислительного стресса в патогенезе острых форм ИБС [20], кроме того, накоплено достаточно данных, показывающих, что стимулирование развития атеросклероза запускается активными формами кислорода [21]. В данном аспекте интересна концентрация антиоксидантных ферментов в крови пациентов с ОКС. Так, ранее нами были полученные сведения о связи концентрации антиоксидантного фермента параоксаназы-1 с развитием неблагоприятно-

го исхода у больных данной категории, было показано, что снижение концентрации фермента PON1 в крови менее чем 4,70 нг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в четыре раза [22]. По результатам собственного исследования установлено, что у пациентов с ОКСбпСТ, с развившимися неблагоприятными кардиоваскулярными событиями в течение 5-летнего периода, уровень СОД, определенный на 10-13 сутки госпитализации, был достоверно ниже по сравнению с уровнем СОД у пациентов с благоприятным течением заболевания. По данным ряда исследований, в первые сутки ИМ уровень СОД повышается, однако к 14 суткам от начала ИМ отмечается его нормализация до базового уровня, характерного для данного человека. По результатам исследования, опубликованного в 2015 г. S.Gheddouchi и соавт. [22], уровень СОД в плазме и эритроцитах крови 50 мужчин с ОКС был выше, чем у контрольной группы, также отмечена обратная корреляция с концентрацией пероксинитритом и супероксид-аниона. Ранее в 2009 г. S. Gupta [23] показал, что уровень СОД в крови повышается на ранних стадиях ИБС, однако по мере прогрессирования заболевания выявляется снижение выработки данного фермента, что свидетельствует об ослаблении защитных антиоксидантных свойств организма.

Таким образом, необходимо отметить, что пациенты с ОКСбп-СТ, являются группой повышенного риска в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как в ближайшие 12 мес, так и в последующем периоде наблюдения. Использование оригинального подхода в прогнозировании неблагоприятного течения заболевания, включающего наряду с традиционными ФР молекулярные маркеры, позволяет тщательно оценить вероятность неблагоприятного течения заболевания в отдаленном периоде после эпизода ОКСбп-СТ.

**Выводы.** Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов за пятилетний период наблюдения у пациентов после эпизода ОКСбп-СТ (по данным регистрового исследования) составляет 47%. Неблагоприятными факторами, влияющими на отдаленный исход заболевания являются: концентрация в крови СОД  $\leq 175$  нг/мл, в конце госпитального периода, ФВЛЖ  $\leq 52\%$ , определенная на госпитальном этапе и наличие ПИКС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-7, 11,12, 14-19, 23,24 см. REFERENCES)

- Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления. *Биохимия*. 2007; 72 (6): 733-46.
- Пушкина Т.А., Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородина Е.Н. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2016; 4: 42-7.
- Быков И.М., Мелконян К.И., Алексеенко Е.А., Попов К.А. Перспективы неинвазивной диагностики нарушений свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 3 (4): 531-4.
- Рузов В. И., Комарова Л. Г., Крестьянинов М. В., Щепанова Е.В., Низамова Л.Т. Оценка агрегации тромбоцитов и перекисного

- окисления липидов у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014; 2: 8–13.
20. Губарева Е.А., Каде А.Х., Павлюченко И.И., Быков И.М., Зингилевский К.Б., Басов А.А., и др. Прогностическая значимость определения активности ферментов антирадикальной защиты у больных острым инфарктом миокарда. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008; 3 (4): 104–6.
21. Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагеназа в развитии атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; (1): 92–101.
22. Хомякова Т.А., Бернс С.А., Шмидт Е.А. Взаимосвязь уровня параоксаназы-1 с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал* (г. Томск). 2016; 31(2): 54–7.
- 
- ## REFERENCES
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014; 35 (37): 2541–2619.
  - Brandão R.M., Samesima N., Pastore C.A., Staniak H.L., Lotufo P.A., Bensenor I.M. et al. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ERICO-ECG study. *Journal Electrocardiology*. 2016; 49 (3): 411–6.
  - Min-Jie Yuan, Ye-Sheng Pan, Wei-Guo Hu, Zhi-Gang Lu, Qing-Yong Zhang, Dong Huang et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8 (12): 22440–9.
  - Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A., Cannon C.P. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163: 2345–53.
  - Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six month after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *British Medical Journal*. 2006; 333(7578): 1091–4.
  - Backus B.E., Six A.J., Kelde J.H., Gibler W.B., Moll F.L. and Doevendans P.A. Risk Scores for Patients with Chest Pain: Evaluation in the Emergency Department. *Current Cardiology Reviews*. 2011; 7 (1): 2–8.
  - Six A.J., Backus B.E., Kelder J.C. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Netherlands Heart Journal*. 2008; 16 (6): 191–6.
  - Kulinsky V.I. Biochemical aspects of inflammation. *Biochemistry*. 2007; 72 (6): 595–607. (in Russian)
  - Pushkina T.A., Tokaev J.E.S., Popova T.S., Borodina E.N. Superoxide dismutase as part of antioxidant therapy: state of the matter and prospects. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2016; 4: 42–7. (in Russian)
  - Bykov I.M., Melkonjan K.I., Alekseenko E.A., Popov K.A. Prospects for non-invasive diagnosis of disorders of free radical oxidation and antioxidant protection in diabetes mellitus 2. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 3 (4): 531–4. (in Russian)
  - Pytel E., Olszewska-Banaszczyk M., Koter-Michalak M., Broncel M. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients. *Biochemistry and Cell Biology*. 2013; 91 (5): 315–8.
  - Qin Z., Reszka K.J., Fukai T., Weintraub N.L. Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD. *Transl. Res*. 2008; 151 (2): 68–78.
  - Ruzov V. I., Komarova L. G., Krest'janinov M. V., Wepanova E.V., Nizamova L.T. Evaluation of platelet aggregation and lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2014; 2: 8–13. (in Russian)
  - Erdem G., Bakhai A., Taneja AK. Rates and causes of death from non ST elevation acute coronary syndromes: ten year follow-up of the PRAIS-UK registry. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168: 490–4.
  - Vagnarelli F., Taglieri N., Ortolani P., Norscini G., Cinti L., Bacchi Reggiani M.L., et al. Long-Term Outcomes and Causes of Death After Acute Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area. *Am. J. Cardiology*. 2015; 115 (2): 171–7.
  - Yuan M.J., Pan Y.S., Hu W.G., Lu Z.G., Zhang Q.Y., Huang D. et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Int. J. Clin. Experim. Med*. 2015; 8 (12): 2244–9.
  - Kassaian S-E., Saroukhani S., Alaeddini F., Salarifar M., Capodanno D., Poorhoseini H. et al. A Risk-Scoring Model to Predict One-year Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 2015; 10 (6): 167–75.
  - Zamani P., Schwartz G.G., Olsson A.G., Rifai N., Bao W., Libby P. et al. Inflammatory Biomarkers, Death, and Recurrent Nonfatal Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome in the MIRACL Study. *J. Am. Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2013; 2 (1): 003103.
  - Tang E.W., Wong Cheuk-Kit, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am. Heart J*. 2007; 153 (1): 29–35.
  - Gubareva E.A., Kade A.X., Pavljuchenko I.I., Bykov I.M., Zingilevskij K.B., Basov A.A., et al. The prognostic significance of determining the activity of enzymes of antiradical protection in patients with acute myocardial infarction. *Kubanskiy meditsinskiy vestnik*. 2008; 3 (4): 104–6. (in Russian)
  - Kutihin A.G., Simickij M.JU., Ponasenko A.V. The role of mutagenesis in the development of atherosclerosis. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2017; (1): 92–101. (in Russian)
  - Khomyakova T.A., Berns S.A., Shmidt E.A. The relationship of paraoxanase-1 with the development of adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2016; 31 (2): 54–7. (in Russian)
  - Gheddouchi S., Mokhtari-Soulimane N., Merzouk H., Bekhti F., Soulimane F., Guermouche B. et al. Low SOD activity is associated with overproduction of peroxynitrite and nitric oxide in patients with acute coronary syndrome. *Nitric. Oxide*. 2015; 49(15): 40–46.
  - Gupta S., Sodhi S., Mahajan V. Correlation of antioxidants with lipid peroxidation and lipid profile in patients suffering from coronary artery disease. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2009; 13: 889–94.

Поступила 10.05.19

Принята в печати 25.06.19