

Бражник В. А.^{1,2}, Минушкина Л. О.², Евдокимова М. А.¹, Галявич А. С.³, Терещенко С. Н.⁴, Козиолова Н. А.⁵, Глезер М. Г.⁶, Ягода А. В.⁷, Хоролец Е. В.⁸, Данковцева Е. Н.^{1,2}, Боева О. И.⁷, Константинов В. О.⁹, Затеищиков Д. А.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

⁵ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

⁶ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁷ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

⁸ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

⁹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РИСК РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОБОСТРЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ДАННЫЕ 3-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инсульт, ген интерлейкина-10.

Ссылка для цитирования: Бражник В. А., Минушкина Л. О., Евдокимова М. А., Галявич А. С., Терещенко С. Н., Козиолова Н. А., Глезер М. Г., Ягода А. В., Хоролец Е. В., Данковцева Е. Н., Боева О. И., Константинов В. О., Затеищиков Д. А. Риск развития инсульта после перенесенного обострения ишемической болезни сердца: данные 3-летнего наблюдения. Кардиология. 2018;58(7):14–22.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ возможной ассоциации клинических и генетических факторов с развитием ишемического инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Российское многоцентровое исследование по оценке риска неблагоприятных исходов после обострения ИБС ОРАКУЛ (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения) проводилось в 16 центрах 7 городов (Москва, Челябинск, Казань, Пермь, Ставрополь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург). В исследовании приняли участие больные с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST. Всего в исследование были включены 1 208 больных. Данные об исходах заболевания известны для 1 193 больных, 15 больных были потеряны для наблюдения. **Результаты.** Средний срок наблюдения составил 644±14,45 дня (4–1 995 дней). Наименьший срок до развития инсульта от включения больного в исследование составил 22 дня, наибольший – 1 433 дня, средний – 389±56,6 дня. Больные с зарегистрированными при наблюдении инсультами были старше, чаще имели ИБС в анамнезе до настоящей госпитализации, чаще имели уровень артериального давления, соответствующий артериальной гипертензии 3-й степени, реже были курильщиками, чаще имели рецидивы ИМ или повторные эпизоды тяжелой ишемии в период индексной госпитализации. У больных чаще регистрировалась мерцательная аритмия в период пребывания в стационаре, они имели более низкий уровень скорости клубочковой фильтрации. Из изученных генетических маркеров достоверно ассоциированным с риском развития инсульта оказалось носительство аллеля А полиморфного маркера G (-1082) А гена интерлейкина-10. Используя линейный регрессионный анализ, была построена модель оценки риска развития инсульта. При сравнении диагностической ценности разных шкал оценки риска развития инсульта площадь под кривой составила для шкалы GRACE 0,656, для шкалы CHA₂DS₂-VASc – 0,686, для шкалы ОРАКУЛ – 0,756.

Brazhnik V. A.^{1,2}, Minushkina L. O.², Evdokimova M. A.¹, Galyavich A. S.³, Tereshchenko S. N.⁴, Koziovalova N. A.⁵, Glezer M. G.⁶, Yagoda A. V.⁷, Khorolets E. V.⁸, Dankovtseva E. N.^{1,2}, Boeva O. I.⁷, Konstantinov V. O.⁹, Zateishchikov D. A.^{1,2}

¹ City clinical hospital №51, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

³ The Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

⁴ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

⁵ Perm State Medical University named after Acad. E. A. Wagner, Perm, Russia

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁷ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

⁸ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁹ North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

RISK OF STROKE AFTER EXACERBATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE: DATA OF 3-YEARS FOLLOW-UP

Keywords: acute coronary syndrome; stroke; interleukin-10 gene

For citation: Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Evdokimova M. A., Galyavich A. S., Tereshchenko S. N., Koziolova N. A., Glezer M. G., Yagoda A. V., Khorolets E. V., Dankovtseva E. N., Boeva O. I., Konstantinov V. O., Zateishchikov D. A.

Risk of Stroke After Exacerbation of Ischemic Heart Disease: Data of 3-Years Follow-up. Kardiologiia. 2018;58(7):14–22.

SUMMARY

Purpose: to analyze possible associations of clinical and genetic factors with development of ischemic stroke after exacerbation of ischemic heart disease (IHD). **Materials and methods:** The Russian multicenter study aimed at assessment of risk of unfavorable outcomes after exacerbation of IHD "Exacerbation of IHD: logical probabilistic ways to course prognostication for optimization of treatment" (meaning of Cyrillic acronym – oracle) was conducted in 16 centers of 7 cities in Russia. We included into the study 1 208 patients with unstable angina and ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction (MI). Data on outcomes were known for 1 193 patients, 15 patients were lost for follow-up. **Results.** Mean duration of follow-up was 644 ± 14.45 (4–1 995) days. Shortest, longest, and mean time before development of stroke was 22, 1433 and 389 ± 56.6 days after inclusion. Patients with strokes were older, more often had history of IHD prior to index hospitalization, arterial blood pressure level compatible with stage 3 arterial hypertension, less often were smokers, and more often had MI recurrences or repetitive episodes of severe ischemia during the index hospitalization. Patients also more often had documented atrial fibrillation during hospitalization, and lower level of glomerular filtration rate. Of studied genetic markers carriage of A allele of polymorphic marker G (-1082) A of interleukin-10 gene was significantly associated with risk of stroke development. Using linear regression analysis, we constructed a model of estimation of the stroke development risk. Comparison of diagnostic value of different scales for stroke risk assessment showed that area under the curve was 0.656, 0.686, and 0.756 for the GRACE, CHA₂DS₂-VASc, and ORACLE scores, respectively.

Течение атеросклероза у больного ишемической болезнью сердца (ИБС) осложняется не только развитием острого коронарного синдрома (ОКС), но и в некоторых случаях ишемическим инсультом (ИИ). Несмотря на относительную редкость (по сравнению с другими неблагоприятными исходами – НИ), ИИ ассоциируется с высокой смертностью. Исследований, посвященных риску развития инсульта в ближайшее время после эпизода обострения ИБС, немного, отсутствуют четкие данные о предрасполагающих факторах и возможностях профилактики инсульта у таких больных.

Для оценки риска развития инсульта разработано несколько клинических шкал. В первичной профилактике риск развития инсульта входит в комплексную шкалу оценки риска ASCVD [1], представленную в 2013 г. Американской коллегией кардиологов. У больных с транзиторной ишемической атакой риск развития инсульта может быть оценен по шкале ABCD2 [2]. Риск развития повторного ИИ у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, может быть рассчитан с помощью шкалы ESRS [3]. Наибольшее практическое значение имеет шкала оценки риска развития инсультов и тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией (МА) CHA₂DS₂-VASc [4]. Для больных ИБС таких общепринятых шкал нет. В нашем исследовании мы поставили задачу оценить возможные клинические предикторы развития инсульта у больных, перенесших

обострение ИБС. Наряду с классическими клиническими факторами риска (ФР) мы рассмотрели несколько генетических маркеров. Предпочтение отдавалось маркерам, которые могли бы влиять на дестабилизацию атеросклеротической бляшки. В числе исследованных маркеров были гены аполипопротеина В (ApoB), фибриногена (FGB), протеина С (PROC), С-реактивного белка (CRP), интерлейкинов-6 и -10 (IL-6, IL-10), фактора некроза опухоли (TNF), лимфотоксина альфа (LTA) и кинезина 6 (KIF6).

Целью исследования был анализ возможной ассоциации клинических и генетических факторов с развитием инсульта у больных, перенесших обострение ИБС.

Материалы и методы

В исследование вошли пациенты из открытого наблюдательного несравнительного инициативного исследования ОРАКУА (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения), организованного и проведенного в 2004–2009 гг. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ (сейчас – ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ). В исследовании принимали участие 16 центров из 7 городов России (Москва, Челябинск, Казань, Пермь, Ставрополь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург).

Всего были включены 1 193 больных с нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST. Подробно критерии включения в исследование описаны в предыдущих публикациях [5].

Критериями исключения были отсутствие согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом центров – участников исследования. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В течение первых 10 дней всем больным проводили стандартное обследование, в том числе регистрацию электрокардиограммы. На 10-й день заполняли индивидуальные регистрационные карты, в которых фиксировали данные анамнеза, сведения о проводимой терапии, течении заболевания. Развитие рецидива ИМ или повторных ишемических эпизодов длительностью более 10 мин служило основанием для отсрочки включения больного в исследование еще на 10 дней.

Все пациенты получали стандартную терапию на основании действующих рекомендаций.

На 10–11-й день от индексного события больным выполняли трансторакальную эхокардиографию по стандартному протоколу.

Включенным больным проводили биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, обще-

го белка, глюкозы, мочевой кислоты, липидного состава крови), определение уровня биологических маркеров – цистатина С и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Исследование полиморфизма генов выполняли в лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научного центра «ГосНИИ генетика». Образцы венозной крови забирали в пробирки типа вакутейнер с ЭДТА, замораживали при температуре -20°C . Выделение геномной ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе РНС-2 с помощью полимеразной цепной реакции. Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные – нитратом серебра. Использовали термостабильную ДНК-полимеразу Taq, трифосфаты, и рестриктазы MboI и PstI, рестриктазу BstDEI и олигонуклеотидные праймеры (табл. 1).

Средняя длительность наблюдения больных составляла $644 \pm 14,45$ дня (4–1995 дней). Клинические исходы наблюдения фиксировали на основании телефонных опросов больных или их родственников, а также в ходе визитов амбулаторного наблюдения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS 23.0. Для протяженных показателей проводили анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Результаты

Таблица 1. Исследование полиморфизма генов

Ген-кандидат	Полиморфный маркер	Праймер
Ген С-реактивного белка (CRP)	C(3872)T, rs1205	GCCATCTGTGTGCCACATG CTCCTCCACTCCAGTTTGG
	A(5237)G, rs2808630	AGGCTAAATGCTTAAATCTAAAC CCAGGGATGTAGGTTGAG
	C(2667)G, rs1800947	GCCAGTTCAGGACATTAGG GCAGAAGCAAGCATCATC
	G(3014)A, rs1130864	TTCTCCCTTCTGGGTGTAG AGGTAAAGTGTCTGGTCTG
Ген интерлейкина-10 (IL-10)	G(-1082)A, rs1800896	AGGTCCCTTACTTTGCTCTTACCTATCCCT CCCAACTGGCTCCCTTACCTTCTA
Ген интерлейкина-6 (IL-6)	G(-174)C, rs1800795	TTTGTCAAGACATGCCAAAGTG TGGAATGTGACGTCCTTACCAT
Ген фактора некроза опухоли альфа (TNF)	G(-308)A, rs1800629	GCAATAGGTTTGGAGGGGCCTG GGGATTTGGAAAGTTGGGGA
Ген лимфотоксина- α (LTA)	A(252)G, rs909253	AGACAGGAAGGGAACAGAGAGGGA GCCTGGGCTTGGTGGGTTT
Ген лимфотоксина- α (LTA)	C(804)A, rs1041981	CCCAGGTGAGGCAGCAGGAGA AATGAGGTGAGCAGCAGGTTTGACG
Ген кинезина-6 (KIF6)	Trp719Arg, rs20455	KIF6-1-FJ (5'-GAGTTCTCACCTTACCTT-3') KIF6-1-RJ (5'-TAAATCTCCAGCAGTGA-3')
Ген протеина С (PROC)	C(-1654)T	PROC-F (5'-GGGCAAAAATGTCCCCATCTGAA-3') PROC-R2 (5'-AGCCACCTCTGCCCCACCAAGAATG-3')
Ген β -цепи фибриногена (FGB)	G(-455)A, rs1800790	FIBRA 5'-AAGGGTCTTCTGATGTGTATTTCATAG-3', FIBRB 5'-ATTGACCTACTCACAAGGCAACCACTA-3'
Ген аполипопротеина В (ApoB)	C(-516)T, rs934197	CAAGCGTCTTCAGTGCTCTG GCTGGGGTTTCTTGAAGACA

представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивали с помощью парного t -теста. Дискретные величины сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Выполняли анализ выживаемости и влияющих на нее факторов методом Каплана–Майера. В качестве основного анализируемого события рассматривали первый наступивший у больного НИ. В качестве основного статистического критерия использовали критерий Log Rank. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Разработку прогноза НИ осуществляли при помощи методов многомерного факторного анализа и многомерной логистической регрессии. Анализ клинической ценности проводили на основании расчета кривой соотношения чувствительность/специфичность (ROC-кривая). Путем сопоставления площадей под ROC-кривой оценивали возможность использования шкалы GRACE и CHA₂DS₂-Vasc для прогнозирования НИ на разных сроках наблюдения и сравнивали модели оценки риска между собой.

Результаты

Всего в исследование были включены 1 208 больных. Данные об исходах заболевания известны для 1 193 больных (15 больных были потеряны для наблюдения). Мужчины составили 63,2%. Артериальная гипертензия (АГ) имела у 81,5% больных, ИБС до развития индексного обострения была зарегистрирована у 67,6%, ИМ ранее перенесли 47,8%. У 45,3% больных поводом для поступления в стационар явился ИМ с зубцом Q, у остальных диагностирована НС или ИМ без формирования зубца Q. Ожирение (индекс Кетле $>30 \text{ кг/м}^2$) имели 32,2% больных, сахарный диабет (СД) – 14,6%; курили 38,5% больных. В течение настоящей госпитализации у 12,8% больных были зарегистрированы повторные эпизоды тяжелой ишемии, у 1,9% – рецидив ИМ. Гипотензивную терапию до развития индексного обострения ИБС получали 69,8% больных, статины – 9,7%.

В табл. 2 представлены сведения о проводившейся в ходе настоящей госпитализации терапии. У 18,1% больных была проведена тромболитическая терапия, большинство больных получали прямые антикоагулянты и антиагреганты.

Всех больных наблюдали до развития конечной точки. Всего за время наблюдения случилось 37 (3,1%) инсультов, из них 17 (45,9%) – фатальные, 20 (54,1%) – нефатальные. У наблюдаемых больных не зарегистрировано ни одного доказанного при помощи визуализирующих методик геморрагического инсульта, и, соответственно, все произошедшие события расценивались как ишеми-

Таблица 2. Терапия и препараты, применяемые во время госпитализации

Терапия и препараты	Абс. число	%
Тромболитическая терапия	216	18,1
Нефракционированный гепарин	859	72,2
Низкомолекулярные гепарины	230	19,3
Антиагреганты	1146	96,2
Нитраты	1107	92,9
β -Адреноблокаторы	1040	87,3
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	1063	89,3
Статины	559	46,9
Антагонисты кальция	198	16,6
Моксонидин	39	3,3
Петлевые диуретики	222	18,6
Тиазидные диуретики	321	27
Спиринолактон	248	20,8
Сердечные гликозиды	44	3,7
Варфарин	25	2,1
Инсулин	85	7,1
Пероральные сахароснижающие препараты	104	8,7

ческие или неклассифицированные инсульты; 3 (0,25%) инсульта развились во время индексной госпитализации. В первые 6 мес наблюдения зарегистрированы 14 (1,17%) случаев ОНМК.

Наименьший срок до развития инсульта от включения больного в исследование составил 22 дня, наибольший – 1 433 дня, средний – $389 \pm 56,6$ дня. В табл. 3 показаны различия по клиническим показателям между группами больных с хорошим прогнозом и больных, у которых первым НИ в ходе длительного наблюдения явился инсульт (как фатальный, так и нефатальный). Больные, которым после индексного обострения ИБС было выполнено хирургическое вмешательство (чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование), при анализе относились в группу хорошего прогноза до момента развития исхода, а в дальнейшем рассматривались как потерянные для наблюдения.

Больные с зарегистрированными при наблюдении инсультами были старше, чаще имели ИБС в анамнезе до настоящей госпитализации, чаще имели уровень артериального давления, соответствующий АГ 3-й степени, реже были курильщиками, чаще имели рецидивы ИМ или повторные эпизоды тяжелой ишемии в период индексной госпитализации. У таких больных чаще регистрировалась МА в период госпитализации, они имели более низкую скорость клубочковой фильтрации.

Была проанализирована терапия, рекомендованная больным в связи с индексным событием. Оказалось, что пациенты, у которых при наблюдении зафиксировано развитие инсульта, реже получали статины (46,5% против 64,9%; $p=0,021$), антиагреганты (81,1% против

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных больных в зависимости от развития инсульта в дальнейшем

Показатель	Хороший прогноз (n=1156)	Инсульты (n=37)	p
Мужчины/женщины	746 (63,7)/420 (36,3)	19 (51,4)/18 (48,6)	нд
Возраст средний, годы	61,1±11,03	68,9±11,21	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,1±4,51	28,5±4,92	нд
Индексное событие ИМ/НС	631 (54,4)/525 (45,6)	19 (51,4)/18 (48,6)	нд
ИБС	774 (67)	32 (86,5)	0,012
ИМ в анамнезе	368 (31,8)	16 (43,2)	нд
АГ	939 (81,3)	34 (91,9)	нд
АГ 3-й степени	496 (52,8)	24 (70,6)	0,041
Гипертонические кризы в анамнезе	365 (38,8)	14 (41,2)	нд
Терапия гипотензивными препаратами до госпитализации	651 (69,3)	28 (82,4)	нд
Инсульт в анамнезе	104 (9)	4 (10,8)	нд
Сахарный диабет	168 (14,5)	7 (18,9)	нд
ХСН до настоящей госпитализации	626 (54,2)	25 (67,6)	нд
Атеросклероз периферических артерий	148 (12,8)	2 (5,4)	нд
Курение	451 (39)	7 (18,9)	0,041
Рецидив ИМ в период госпитализации	20 (1,7)	3 (8,1)	0,021
Эпизоды тяжелой ишемии в течение госпитализации	142 (12,3)	10 (27)	0,008
Мерцательная аритмия в период госпитализации	29 (6,9)	5 (21,7)	0,009
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73,8±24,96	60,4±23,59	0,005
BNP, нмоль/л	1084,8±197,45	810,8±199,69	нд
Цистатин, нг/мл	1078,0±69,84	898,5±118,31	нд

Данные представлены как абсолютное число (%) или средних величин и их стандартных отклонений (M±SD). Здесь и в табл. 4: ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; BNP – мозговой натрийуретический пептид. нд – не достоверно

93,3%; p=0,004), чаще получали препараты центрального действия в качестве гипотензивной терапии (10,8% против 3%; p=0,009), инсулин (16,2% против 6,9%; p=0,031), петлевые диуретики (21,6% против 8,6%; p=0,006).

Из изученных генетических маркеров достоверно ассоциированным с риском ОНМК оказалось носительство аллеля А полиморфного маркера G (-1082) А гена IL-10 (рис. 1).

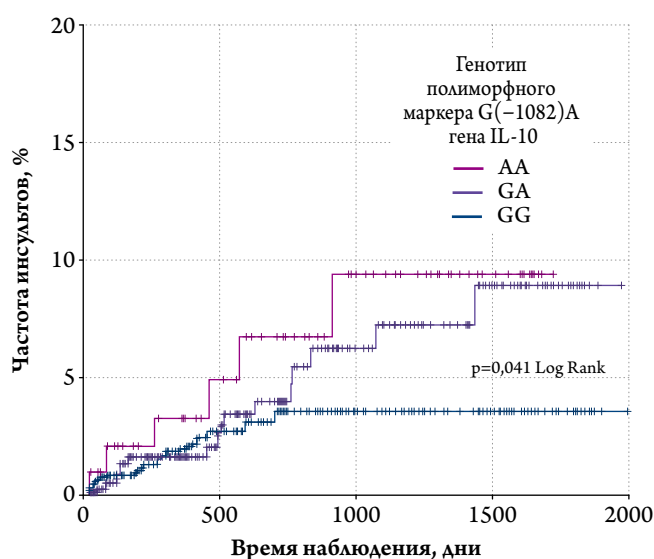


Рис. 1. Риск развития инсульта у больных с разными генотипами гена интерлейкина-10.

Для выявления факторов, потенциально оказывающих отрицательное прогностическое влияние на риск развития инсульта в период длительного наблюдения, проведен однофакторный анализ. Факторы, достоверно ассоциированные с развитием инсультов при однофакторном анализе, были включены в многофакторный анализ. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 4. При проведении многофакторного анализа ассоциация с НИ была выявлена для таких ФР, как наличие в анамнезе больного ИБС, АГ 3-й степени, рецидив ИМ или пароксизмы МА в период индексной госпитализации, носительство аллеля А гена IL-10 и отказ от назначения антиагрегантов.

С использованием линейного регрессионного анализа была построена модель оценки риска развития инсульта:

$$\text{Риск развития инсульта} = (-1,594 + 0,032 \times \text{«АГ 3-й степени»} + 0,118 \times \text{«Антитромботические препараты»} + 0,31 \times \text{«ИБС в анамнезе»} + 0,138 \times \text{«рецидив ИМ»} + 0,76 \times \text{«МА в течение госпитализации»} + 0,04 \times \text{«носительство в генотипе аллеля G гена IL-10»}) \times 1000,$$

где «АГ 3-й степени» принимается равным «1», если АГ соответствует 1–2-й степени и «2» – если АГ соответствует 3-й степени;

«Антитромботические препараты» – «2» – не назначены, «0» – назначены;

«ИБС в анамнезе» – «1» – нет, «2» – есть;

Таблица 4. Факторы, ассоциирующиеся с риском развития инсульта у больных, перенесших обострение ИБС

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст старше 65 лет	2,56 (от 1,29 до 5,09)	0,007	2,08 (от 0,87 до 4,12)	н.д.
ИБС в анамнезе	3,15 (от 1,22 до 8,17)	0,018	2,63 (от 1,02 до 6,18)	0,047
АГ 3-й степени	2,14 (от 1,01 до 4,53)	0,046	3,08 (от 1,06 до 6,97)	0,032
Курение	0,93 (от 0,59 до 1,43)	н.д.	0,87 (от 0,41 до 2,03)	н.д.
Рецидив ИМ в период госпитализации	3,21 (от 1,08 до 9,72)	0,039	3,48 (от 1,08 до 13,27)	0,039
Рецидив тяжелой ишемии в период госпитализации	2,64 (от 1,25 до 5,57)	0,011	2,12 (от 0,69 до 4,87)	н.д.
Мерцательная аритмия в период госпитализации	3,77 (от 1,31 до 10,77)	0,014	3,60 (от 1,31 до 6,88)	0,040
Применение моксонидина в период госпитализации	3,88 (от 1,30 до 11,55)	0,015	2,54 (от 0,32 до 12,78)	н.д.
Отказ от назначения статинов	2,12 (от 1,02 до 4,21)	0,031	1,48 (от 0,68 до 3,76)	н.д.
Отказ от назначения антиагрегантов	3,27 (от 1,39 до 7,88)	0,007	3,97 (от 1,25 до 12,37)	0,019
Терапия инсулином	2,60 (от 1,05 до 6,40)	0,038	2,88 (от 0,78 до 6,512)	н.д.
Терапия петлевыми диуретиками	2,94 (от 1,31 до 6,61)	0,009	1,58 (от 0,76 до 3,14)	н.д.
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,70 (от 1,31 до 5,59)	0,007	2,44 (от 0,94 до 6,02)	н.д.
Носительство аллеля А полиморфного маркера G(до 1082)А гена IL до 10	1,54 (от 1,02 до 2,65)	0,043	1,68 (от 1,01 до 5,69)	0,049

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; н.д. – не достоверно

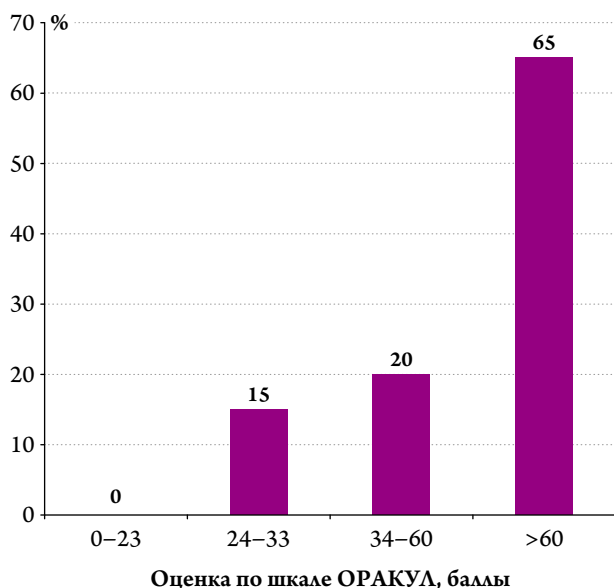


Рис. 2. Риск развития инсульта после острого коронарного синдрома у больных с разной суммарной оценкой по шкале ОРАКУЛ.

«рецидив ИМ» – «1» – не было, «2» – был в течение индексной госпитализации;

«МА в течение госпитализации» – «1» не было, «2» – была;

«носительство в генотипе аллеля А гена IL-10» – «1» нет, «2» – да.

При этом при полученном произведении менее 23 частота развития зарегистрированных инсультов составила 0, при произведении от 24 до 33 – 15%, при 34–60 – 20% и при полученном произведении более 60 – 65% (разбито по квартилям) (рис. 2).

Для оценки риска развития инсульта использовали также оценку по шкалам CHA₂DS₂-VASc и GRACE.

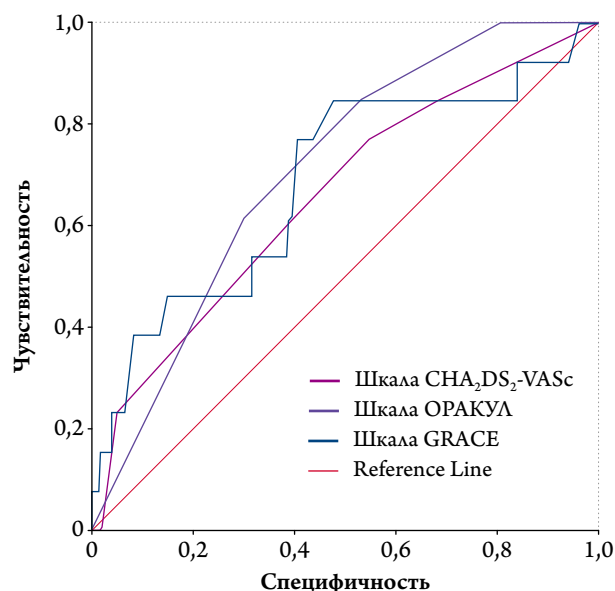


Рис. 3. Диагностическая ценность разных шкал оценки риска развития инсульта у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца.

Сравнение диагностической ценности разных шкал проводили с использованием площади под ROC-кривыми (рис. 3). Площадь под кривой составила для шкалы GRACE 0,656, для шкалы CHA₂DS₂-VASc – 0,686, для шкалы ОРАКУЛ – 0,756.

Обсуждение

Инсульт является несчастным осложнением после ИМ, однако вносит существенный вклад в структуру летальности и смертности в отдаленном периоде наблюдения. Частота развития инсультов в период госпитализации после ОКС может составлять от 0,1 до 1%. Так, в реги-

стре GRACE частота развития ишемических инсультов в первые 14 дней после включения больных с исследование составила 0,35% [6], в регистре Gulf RACE-2 из 7 930 больных с ОКС, наблюдавшихся в 65 госпиталях 6 арабских стран в 2008–2009 г. – 0,7% [7], в канадском регистре больных ОКС без подъема сегмента ST – 0,5% [8]. В нашем исследовании зарегистрировано 3 инсульта в период пребывания больных в стационаре, развившихся на 22, 23 и 24-й дни от индексного события (частота 0,25%).

При более длительном наблюдении в первые 6 мес после эпизода ОКС частота развития инсультов составляла 1,6% в регистрах OASIS и OASIS-2 [9], 1,1% – в регистре GRACE [10], 1,17% – в нашем исследовании.

Попытки прогнозировать развитие инсульта после выписки из стационара обычно опираются на клинические ФР. В регистре GRACE наиболее значимыми факторами, ассоциированными с увеличением риска развития инсульта после выписки из стационара, были инсульт, произошедший в стационаре после индексного события, наличие инсульта в анамнезе, сердечная недостаточность, отек легких в анамнезе и возраст старше 65 лет [10]. В ретроспективном исследовании, включавшем 4 229 больных с ОКС, оказалось, что больные, перенесшие инсульты после эпизода ОКС, были старше, чаще имели тяжелую АГ, ИБС и инсульт в анамнезе, а также СД [11]. В этом же исследовании была предпринята попытка использовать шкалы GRACE и CHA₂DS₂-VASc для оценки риска развития инсульта. Площади под ROC-кривой составили 0,60 и 0,63 соответственно. Обе эти шкалы имели высокую прогностическую ценность отрицательного результата (98%). Шкалы CHADS и CHA₂DS₂-VASc использовали также для оценки риска развития инсульта в исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart disease). В исследование были включены 20 970 больных, не имевших в анамнезе известной МА и выписавшихся из стационара после ОКС в период с 2005 по 2011 г. Площади под ROC-кривыми составили 0,68 и 0,71 соответственно [12]. Мы также оценили диагностическую ценность шкал CHA₂DS₂-VASc и GRACE для оценки риска развития инсульта после эпизода ОКС. Площадь под ROC-кривой составила соответственно 0,65 и 0,68, что соответствует данным, полученным в других регистрах.

Наиболее интересными представляются полученные нами данные об ассоциации полиморфного маркера A(-1082)G гена IL-10 с риском развития инсульта. IL-10 является противовоспалительным цитокином. Он участвует в регуляции процессов гуморального иммунитета, а также реакций гиперчувствительности. Ген IL-10 картирован в 1-й хромосоме. Различные полиморфные марке-

ры этого гена ассоциируются с повышением риска развития ВИЧ-инфекции и ревматоидного артрита [13, 14]. Кроме того, много данных накоплено в отношении ассоциации полиморфизма гена IL-10 с атеросклерозом различных локализаций. Ассоциация носительства аллеля A полиморфного маркера A(-1082)G с развитием инсульта неоднократно выявлена в различных азиатских популяциях [15–17]. В исследовании PROSPER (Pravastatin in the Elderly at Risk) показана ассоциация риска развития инсульта с носительством генотипа -2849AA полиморфного маркера G (-2849) A гена IL-10 [18]. Кроме того, в китайской популяции было показано, что не только генетические маркеры гена IL-10, но и низкий уровень этого противовоспалительного цитокина повышает риск ОНМК [19]. Повышенная экспрессия IL-10 способствует уменьшению объема поражения и неврологического дефицита [20, 21]. В мета-анализе 16 исследований с включением 7 779 пациентов с атеросклерозом различной локализации и 7 271 лица контрольной группы было показано, что аллель A гена IL-10 ассоциирован с риском развития ИМ и инсульта в азиатских популяциях и с периферическим атеросклерозом в европейской популяции [22]. Следует отметить, что в азиатских популяциях аллель A является доминирующим, частота его носительства достигает 80–90% [23], а в нашем исследовании частота носительства этого аллеля была существенно ниже, как и в других европеоидных популяциях [24]. В нашем исследовании, в отличие от предшествующих, ассоциация носительства аллеля A с риском развития инсульта была показана при проспективном наблюдении. Носители аллеля A полиморфного маркера A(-1082)G гена IL-10 имеют сниженный уровень экспрессии IL [25], что может объяснить полученную ассоциацию. На основании данных собственного исследования была построена модель оценки риска развития инсульта, включившая такие клинические ФР как возраст, тяжелая АГ, наличие ИБС в анамнезе, рецидив ИМ и МА в течение индексной госпитализации, терапия антиагрегантами после ОКС. Кроме того, в прогностическую модель было включено носительство аллеля A полиморфного маркера A(-1082)G гена IL-10. Это позволило получить модель прогноза, имеющую более высокую диагностическую ценность – площадь под ROC-кривой 0,756.

Выводы

Абсолютная частота развития инсульта у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома, составила 3,1%, из них 45,9% были фатальными.

Риск развития инсульта после выписки из стационара у больных, перенесших острый коронарный синдром, ассоциирован с высоким артериальным давлением (соответствующим артериальной гипертензии 3-й степени),

перенесенным рецидивом инфаркта миокарда, наличием пароксизмов мерцательной аритмии в период госпитализации, отказом от назначения антитромботической терапии, а также носительством аллеля А полиморфного маркера А(-1082)G гена IL-10.

Для оценки риска развития инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца, можно использовать шкалы CHA₂DS₂-VASc и GRACE, однако прогностическая модель, включающая полиморфизм гена IL-10, обладает большей диагностической ценностью.

Сведения об авторах:

Бражник В. А. – к.м.н., гл. врач ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва.

Данцовцева Е. Н. – к.м.н., зав. отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва.

Затейщиков Д. А. – д.м.н., зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы; зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва

ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Евдокимова М. А. – к.м.н., кардиолог.

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва

Минушкина Л. О. – д.м.н., проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Галявич А. С. – д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Терещенко С. Н. – д.м.н., проф., зам. ген. директора Центра по науч. работе.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Козиолова Н. А. – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Глезер М. Г. – д.м.н., проф. кафедры профилактической и неотложной кардиологии.

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Боева О. И. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования.

Ягода А. В. – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Хоролец Е. В. – к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Константинов В. О. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии.

E-mail: minushkina@mail.ru

Information about the author:

Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

Larisa O. Minushkina – MD, professor

E-mail: minushkina@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eckel R. H., Jakicic J. M., Ard J. D. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63 (25):2960–2984. DOI: 10.1016/j. jacc. 2013.11.003.
2. Hankey G. J. The ABCD, California, and unified ABCD2 risk scores predicted stroke within 2, 7, and 90 days after TIA. ACP J Club 2007;146 (3):79.
3. Weimar C., Diener H. C., Alberts M. J. et al. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Stroke 2009;40 (2):350–354.
4. Lip G. Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation.

- tion using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
5. Zateyshchikov D.A., Volkova E.G., Guz I.O. et al. Treatment of patients who underwent acute coronary syndrome, according to the Russian multicenter prospective observational study. *Pharmateca* 2009;12:109–113. Russian (Затейщиков Д.А., Волюкова Э.Г., Гузь И.О. и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным Российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования. *Фарматека* 2009;12:109–113).
6. Park K.L., Budaj A., Goldberg R.J. et al. Grace Investigators. Risk-prediction model for ischemic stroke in patients hospitalized with an acute coronary syndrome (from the global registry of acute coronary events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2012;110 (5):628–635. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2012.04.040.
7. Al Suwaidi J., Habib A.K., Asaad N. et al. Immediate and one-year outcome of patients presenting with acute coronary syndrome complicated by stroke: findings from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:64. DOI: 10.1186/1471-2261-12-64.
8. Segev A., Strauss B.H., Tan M. et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registries Investigators. Risk factors and outcome of in-hospital ischemic stroke in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2008;129 (2):233–237.
9. Cronin L., Mehta S.R., Zhao F. et al. Stroke in relation to cardiac procedures in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a study involving >18 000 patients. *Circulation* 2001;104 (3):269–274.
10. Budaj A., Flaszinska K., Gore J.M. et al. GRACE Investigators. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes: findings from a Global Registry of Acute Coronary Events. *Circulation* 2005;111 (24):3242–3247.
11. Álvarez-Álvarez B., Raposeiras-Roubín S., Abu-Assi E. et al. Is 6-month GRACE risk score a useful tool to predict stroke after an acute coronary syndrome? *Open Heart* 2014;1 (1):e000123. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000123.
12. Mitchell L.B., Southern D.A., Galbraith D. et al. APPROACH investigators. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores. *Heart* 2014;100 (19):1524–1530. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305303.
13. Stein C.M., Zalwango S., Chiunda A.B. et al. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNF α cytokine expression: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes. *Hum Genet* 2007;121 (6):663–673.
14. Lard L.R., van Gaalen F.A., Schonkeren J.J. et al. Association of the –2849 interleukin-10 promoter polymorphism with auto-antibody production and joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48 (7):1841–1848.
15. Li W.Z., Gao C.Y., He W.L., Zhang H.M. Association of the interleukin-10 gene -1082A/G genetic polymorphism with risk of ischemic stroke in a Chinese population. *Genet Mol Res* 2016;15(1). DOI: 10.4238/gmr.15017541.
16. Jiang X.H., Lin K.X., Zhang Y.X. et al. Correlating interleukin-10 promoter gene polymorphisms with human cerebral infarction onset. *Neural Regen Res* 2015;10 (11):1809–1813. DOI: 10.4103/1673-5374.170308.
17. Kumar P., Kumar A., Sagar R. et al. Association between Interleukin-10–1082G/A Gene Polymorphism and Risk of Stroke in the North Indian Population: A Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25 (2):461–468. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2015.10.020.
18. Trompet S., Pons D., Craen A.J. et al. Genetic variation in the interleukin-10 gene promoter and risk of coronary and cerebrovascular events: the PROSPER study. *Ann NY Acad Sci* 2007;1100:189–198.
19. Xie G., Myint P.K., Zaman M.J. et al. Relationship of serum interleukin-10 and its genetic variations with ischemic stroke in a Chinese general population. *PLoS One* 2013;8 (9):e74126. DOI: 10.1371/journal.pone.0074126.
20. Liang Q.J., Jiang M., Wang X.H. et al. Pre-existing interleukin-10 in cerebral arteries attenuates subsequent brain injury caused by ischemia/reperfusion. *IUBMB Life* 2015;67 (9):710–719. DOI: 10.1002/iub.1429.
21. Liesz A., Bauer A., Hoheisel J.D., Veltkamp R. Intracerebral interleukin-10 injection modulates post-ischemic neuroinflammation: an experimental microarray study. *Neurosci Lett* 2014;579:18–23. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.07.003.
22. Chao L., Lei H., Fei J. A meta-analysis of interleukin-10–1082 promoter genetic polymorphism associated with atherosclerotic risk. *Neurol India* 2014;62 (2):130–136. DOI: 10.4103/0028-3886.132323.
23. Jiang X.H., Lin K.X., Zhang Y.X. et al. Correlating interleukin-10 promoter gene polymorphisms with human cerebral infarction onset. *Neural Regen Res* 2015;10 (11):1809–1813. DOI: 10.4103/1673-5374.170308.
24. Rees L.E., Wood N.A., Gillespie K.M. et al. The interleukin-10–1082 G/A polymorphism: allele frequency in different populations and functional significance. *Cell Mol Life Sci* 2002;59 (3):560–569.
25. Crawley E., Kay R., Sillbourne J. et al. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1101–1108.

Поступила 12.12.17 (Received 12.12.17)