

Шмидт Е. А.¹, Бернс С. А.¹, Понасенко А. В.¹,
Клименкова А. В.², Туманова С. А.², Литвинова М. Н.², Барбараш О. Л.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭПИЗОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОМПОНЕНТЫ

Цель	Изучение связи ряда факторов (клинических и генетических маркеров) с возникновением неблагоприятных исходов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в отдаленном периоде наблюдения.
Материалы и методы	Проведено сплошное проспективное исследование, включающее 415 больных с ОКСбпST. 266 пациентов обследованы на наличие признаков мультифокального атеросклероза (МФА). Проведено типирование полиморфных вариантов <i>rs1041981 LTA</i> , <i>rs1800629 TNF</i> , <i>rs4986790</i> и <i>rs498679 TLR4</i> , а также <i>rs3024491</i> и <i>rs1800872 IL10</i> . Период наблюдения составил 67±4 мес, к концу которого было известно о клинических исходах 396 пациентов.
Результаты	За весь период наблюдения развитие неблагоприятных исходов наблюдалось у 239 (57,5%) пациентов с ОКСбпST. Среди клинических признаков связь с развитием неблагоприятных исходов имели: инфаркт миокарда в анамнезе, возраст >56 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤50% и индекс GRACE ≥100 баллов, наличие значимых стенозов брахиоцефальных артерий, МФА, носительство генотипа A/A <i>rs1041981 LTA</i> (ОШ=6,1; p=0,02) и аллеля A (ОШ=1,9; p=0,01). Наиболее значимыми предикторами по результатам многофакторного анализа явились: ФВ ЛЖ <50%, МФА и носительство генотипа A/A <i>rs1041981 LTA</i> .
Заключение	Стратифицировать пациентов с ОКСбпST в группы высокого либо низкого риска развития неблагоприятных исходов в течение последующих шести лет наблюдения возможно при помощи разработанной в представленном исследовании прогностической модели, в которую вошли такие признаки как ФВ ЛЖ <50%, МФА и носительство генотипа A/A <i>rs1041981 LTA</i> .
Ключевые слова	Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; мультифокальный атеросклероз; неблагоприятные исходы; длительное наблюдение; <i>rs1041981 LTA</i>
Для цитирования	Shmidt E.A., Berns S.A., Ponasenko A.V., Klimentkova A.V., Tumanova S.A., Litvinova M.N., Barbarash O.L. Predicting the development of adverse events in patients with acute coronary syndrome including genetics in the long-term follow-up. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):77–85. [Russian: Шмидт Е. А., Бернс С. А., Понасенко А. В., Клименкова А. В., Туманова С. А., Литвинова М. Н., Барбараш О. Л. Возможности прогнозирования развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у больных после эпизода острого коронарного синдрома с учетом генетической компоненты. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):77–85]
Для цитирования	Шмидт Евгения Александровна. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Несмотря на высокую смертность от инфекционных и онкологических заболеваний, ведущей причиной смерти взрослого населения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Высокая госпитальная летальность при ОКС с подъемом сегмента ST дает основание рассматривать его как наиболее грозную форму, однако частота летальных исходов через четыре года после события среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в два раза выше [2]. Результаты длительного наблюдения пациентов с ОКСбпST показали, что частота фатальных исходов через пять лет составила 56% при условии, что в регистр включались пациенты только с ин-

фарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST [3]. В отношении пациентов, госпитализированных с прогрессирующей стенокардией, определено, что при наличии современных подходов к терапии около 8,5% пациентов на госпитальном этапе наблюдения имеют признаки некроза миокарда, а в отдаленном периоде наблюдения ИМ развивается в 39% случаев [4]. В связи с этим актуален поиск факторов риска, связанных с неблагоприятным течением заболевания в отдаленном периоде в условиях современной медицинской помощи пациентам с ОКС. Следует отметить, что влияние ряда факторов риска, к которым относится носительство неблагоприятных аллелей/генотипов полиморфных вариантов генов,

не провоцируется развитием ОКС, однако длительное наблюдение когорты пациентов способно выявить связи генетической компоненты с развитием повторных ОКС и смертельных исходов у данной категории больных.

Цель исследования: изучить связь ряда факторов (клинических и генетических маркеров) с возникновением неблагоприятных исходов у больных с ОКСбпST в отдаленном периоде наблюдения.

Материалы и методы

Проведено сплошное проспективное исследование, включающее 415 больных с ОКСбпST, последовательно госпитализированных в течение года. Критерии включения: согласие пациента на участие в исследовании; возраст 40–80 лет; ангинозный синдром с характерными изменениями на электрокардиограмме (депрессия сегмента ST более 1 мм и/или инверсия зубца Т). Диагноз ИМ без зубца Q устанавливали при повышении уровня тропонина Т при поступлении, либо в динамике. Отсутствие повышения уровня кардиоспецифических ферментов определяло окончательный диагноз прогрессирующей стенокардии. Пациенты не включались в исследование при наличии элевации сегмента ST. Включение пациента в группу генетического тестирования выполнялось при завершении госпитального периода. Из всей выборки из 266 человек обследованы на наличие признаков мультифокального атеросклероза (МФА) посредством коронарографии, цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей. В данном исследовании оценивалась частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий (НКС), к которым относились случаи ИМ, прогрессирующей стенокардии, ишемического инсульта и смерть пациента. Семь смертельных случаев на госпитальном этапе наблюдения в дальнейший анализ не включались. Период наблюдения составил 67 ± 4 мес, к концу которого было известно о клинических исходах 396 пациентов, включенных в регистр.

Клиническая характеристика выборки: 60% пациентов являлись мужчинами со средним возрастом 61 год. В 90% случаев у пациентов наблюдалась артериальная гипертензия, в 17,8% – сахарный диабет 2 типа, 39,8% пациентов перенесли ИМ, 12,1% – острое нарушение мозгового кровообращения. Большинство пациентов (78,5%) ранее отмечали клинику стенокардии.

В настоящем исследовании была изучена изменчивость полиморфных вариантов *rs1041981*, *rs1800629*, *rs3024491*, *rs1800872*, *rs4986791*, *rs4986790* у представителей европеоидного населения Кемеровской области. Этническая принадлежность пациентов определялась на основании анкетных и паспортных данных,

в исследование не включались представители коренного населения Кузбасса. Генотипирование проводили в 96-луночном формате по технологии TaqMan (LifeTechnologies, США) с детектированием результата в режиме реального времени с использованием системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США) в соответствии с инструкциями производителя. Отклонения от равновесия Харди–Вайнберга зарегистрировано не было.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы MedCalc Vers. 11.0 (Softwa, Бельгия). Оценивались частоты и проценты качественных показателей. Количественные показатели представлены в виде медианы с межквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Количественные признаки сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, а качественные – с помощью таблиц сопряженности 2×2 и 2×3 с расчетом χ^2 Пирсона либо точного критерия Фишера. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный анализ и построение прогностической модели проводились методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением признаков. Для определения порогового значения количественных показателей и сравнения предикторной способности эталонной (шкала GRACE) и собственной прогностической модели использовали построение ROC-кривых (ROC – receiver operating characteristic). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Развитие неблагоприятных исходов среди пациентов с ОКСбпST наблюдалось более чем в половине случаев: 239 (57,5%) больных к концу запланированного периода наблюдения имели НКС. Так, летальные исходы наблюдались у 64 (15,4%) человек, при этом у 47 (73,4%) из них – из-за сердечно-сосудистой причины. Первый год являлся наиболее неблагоприятным, так как у 102 (42,6%) пациентов развились неблагоприятные сердечно-сосудистые события, в том числе максимальное количество летальных исходов (25 (39,0%) случаев), повторных ИМ – 18 (50%) и госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии – 60 (52,2%) случаев. В последующие годы наблюдалось равное количество неблагоприятных исходов, однако частота развития ишемических инсультов увеличилась к шестому году наблюдения – 11 (35,5%) случаев.

По результатам анализа исходов на конец шестого года наблюдения, все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы: с благоприятным исходом (I группа, $n=157$), с неблагоприятным исходом (II группа, $n=239$) (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение клинических факторов в группах пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от исхода заболевания к шестому году наблюдения

Показатель	I группа, n=157	II группа, n=239	P
Мужской пол, n (%)	96 (61,2)	134 (56,1)	0,308
Возраст, годы, Me (Q25; Q75)	59,0 (52; 68)	62,0 (56; 70)	0,001
Диагноз ИМ, n (%)	79 (50,2)	122 (51,1)	0,948
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (28,5)	98 (41,1)	0,021
Инсульт в анамнезе, n (%)	18 (11,3)	30 (12,6)	0,898
ЧКВ ранее, n (%)	13 (8,3)	26 (10,9)	0,521
КШ ранее, n (%)	4 (2,51)	18 (7,49)	0,060
СД 2 типа, n (%)	23 (14,7)	51 (21,4)	0,136
ХСН ранее, n (%)	19 (12,0)	44 (18,5)	0,135
АГ ранее, n (%)	135 (86,0)	220 (92,1)	0,143
Стенокардия ранее, n (%)	120 (76,5)	190 (79,5)	0,684
Активное табакокурение, n (%)	75 (47,8)	85 (35,4)	0,017
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	28,5 (25,4; 39,5)	28,8 (25,2; 32,7)	0,413
Риск GRACE, балл, Me (Q25; Q75)	94 (78; 115)	103 (87; 122)	0,003
Депрессия сегмента ST, n (%)	88 (56,0)	139 (58,1)	0,847
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75)	61 (52; 65)	56 (48; 63)	0,002
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	10 (6,36)	30 (12,5)	0,072
СКФ по формуле MDRD, Me (Q25; Q75), мл/мин/1,73 м ²	69,5 (56,8; 85,7)	67,6 (54,8; 80,1)	0,329

ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Me (Q25; Q75) – медиана и 25, 75 перцентили, p – уровень статистической значимости.

В целом, в отдаленном периоде наблюдения развитие неблагоприятных событий было ассоциировано со старшим возрастом и более высоким риском по шкале GRACE. Помимо этого, с развитием НКС были связаны такие факторы, как ИМ в анамнезе и снижение ФВ ЛЖ. Определено, что прогностически неблагоприятное значение имеет возраст >56 лет (p=0,001; чувствительность (Sen) – 75,9%, специфичность (Spe) – 40,5%), ФВ ЛЖ ≤50% (p=0,001; Sen – 33,1%, Spe – 78,3%) и расчетный индекс GRACE ≥100,0 баллов (p=0,002; Sen – 54,1%, Spe – 60,6%).

В представленном нами исследовании данные, описывающие основные характеристики состояния коронарного русла пациентов в группах с различными исходами,

Таблица 2. Особенности атеросклеротического поражения коронарного и периферического русла у пациентов с ОКСбпСТ на госпитальном этапе в группах с различным исходом к шестому году наблюдения

Признак	I группа, n=157	II группа, n=239	P
Количество больных, которым проведена коронарография, n (%)	125 (79,7)	187 (78,3)	0,670
Стенотическое поражение КА, n (%)	111 (70,6)	167 (69,7)	0,965
Многососудистое поражение КА, n (%)	39 (24,9)	58 (24,3)	0,902
Стволовое поражение ЛКА >50%, n (%)	12 (7,65)	15 (6,28)	0,792
ЧКВ в госпитальном периоде, n (%)	58 (37,2)	87 (36,5)	0,934
Запланировано КШ, n (%)	25 (16,0)	33 (13,9)	0,632
Полная реваскуляризация миокарда в течение первых 6 мес. с момента развития ОКС, n (%)	97 (90,6)	140 (91,5)	0,987
Исследование периферических артерий			
Количество больных с ЦДС БЦА	138	207	-
Толщина КИМ, Me (Q25; Q75), мм	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,207
Стенозы БЦА, n (%)	37 (26,8)	84 (40,5)	0,012
Стенозы БЦА >50%, n (%)	8 (5,7)	27 (13,0)	0,045
Количество больных с ЦДС АНК	121	171	-
Стенозы АНК, n (%)	23 (19,0)	48 (28,1)	0,101
Стенозы АНК >50%, n (%)	14 (11,5)	28 (16,3)	0,325
Количество больных, обследованных по 3-м артериальным бассейнам	103	147	-
Наличие МФА, n (%)	36 (35,0)	72 (49,1)	0,037

КА – коронарные артерии, ЛКА – левая коронарная артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, ОКС – острый коронарный синдром, ЦДС – цветное дуплексное сканирование, БЦА – брахиоцефальные артерии, КИМ – комплекс интима-медиа, АНК – артерии нижних конечностей, МФА – мультифокальный атеросклероз, p – уровень статистической значимости, Me (Q25; Q75) – медиана и 25, 75 перцентили.

на шестилетнем этапе наблюдения не имели статистически значимых отличий (табл. 2).

Отмечено, что в целом визуализация коронарного русла в госпитальном периоде выполнена в 80% случаев, при этом значимые стенозы трех и более коронарных артерий (КА) выявлены примерно у 30% больных с ОКСбпСТ. Отсутствие связи между характером поражения коронарного русла на госпитальном этапе и развитие НКС в отдаленном периоде наблюдения связано с высокой частотой (около 90%) проведения полной реваскуляризации миокарда в течение первого года после ОКС среди пациентов обеих исследуемых групп.

Установлено, что лишь ограниченное (около 55%) количество пациентов регулярно принимают лекар-

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от исхода в отдаленном периоде наблюдения у больных после ОКСбпСТ

Генотипы, Аллели	II группа, n (%)	I группа, n (%)	p
rs1041981 LTA			
A/A	15 (15,5)	2 (2,9)	0,02
A/C	44 (45,4)	30 (43,5)	
C/C	38 (39,2)	37 (53,6)	
A	74 (38,1)	34 (24,6)	0,01
C	120 (61,9)	104 (75,4)	
ОША 1,89 [95% ДИ: 1,16–3,06]; ОШС 0,53 [95% ДИ: 0,33–0,86]			
rs1800629 TNF			
A/A	0	1 (1,4)	0,28
A/G	25 (26,0)	13 (18,6)	
G/G	71 (74,0)	56 (80,0)	
A	25 (13,0)	15 (10,7)	0,52
G	167 (87,0)	125 (89,3)	
ОША 1,25 [95% ДИ: 0,63–2,46]; ОШГ 0,8 [95% ДИ: 0,41–1,58]			
rs3024491 IL10			
A/A	14 (14,6)	12 (16,7)	0,84
A/C	51 (53,1)	35 (48,6)	
C/C	31 (32,3)	25 (34,7)	
A	79 (41,1)	59 (41,0)	0,97
C	113 (58,9)	85 (59,0)	
ОША 1,01 [95% ДИ: 0,65–1,56]; ОШС 0,99 [95% ДИ: 0,64–1,54]			
rs1800872 IL10			
G/G	50 (51,0)	39 (53,4)	0,85
G/T	39 (39,8)	29 (39,7)	
T/T	9 (9,2)	5 (6,8)	
G	139 (70,9)	107 (73,3)	0,63
T	57 (29,1)	39 (26,7)	
ОША 0,89 [95% ДИ: 0,55–1,43]; ОШС 1,13 [95% ДИ: 0,70–1,82]			
rs4986791 TLR4			
C/C	84 (86,6)	64 (87,7)	0,98
C/T	13 (13,4)	9 (12,3)	
T/T	0	0	
C	181 (93,3)	137 (93,8)	0,84
T	13 (6,7)	9 (6,2)	
ОШС 0,91 [95% ДИ: 0,38–2,20] ОШТ 1,09 [95% ДИ: 0,45–2,63]			
rs4986790 TLR4			
A/A	78 (82,1)	61 (84,7)	0,88
A/G	15 (15,8)	10 (13,9)	
G/G	2 (2,1)	1 (1,4)	
A	171 (90,0)	132 (91,7)	0,64
G	19 (10,0)	12 (8,3)	
ОША 0,82 [95% ДИ: 0,38–1,75] ОШГ 1,22 [95% ДИ: 0,57–2,61]			

p – уровень статистической значимости.

LTA – лимфотаксин-α, TNF – фактор некроза опухоли-α,

IL10 – интерлейкин-10, TLR4 – толл-лайн рецептор-4,

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Коэффициенты переменных и константы модели

Факторы	ОШ (95% ДИ)	Коэффициент	p
ФВ ЛЖ <50% (а)	5,96 (1,2–28,1)	1,79	0,024
МФА (в)	2,40 (1,2–4,81)	0,97	0,014
A/A <i>rs1041981 LTA</i> (с)	7,18 (2,2–19,6)	1,95	0,0008
Константа (к)	–	- 0,34	–

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МФА – мультифокальный атеросклероз, LTA – лимфотаксин-α к – значение константы определено статистической программой при построении модели, p – уровень статистической значимости.

ственные препараты, и при этом не определены различия по частоте приема основных кардиологических групп препаратов. В течение первого года наблюдения порядка 80% пациентов принимали статины в группах как с благоприятным, так и с неблагоприятным исходом. Однако к шестому году наблюдения лишь 35% пациентов смогли назвать принимаемые лекарственные препараты, при этом статистически значимых различий между группами с различным исходом выявлено не было.

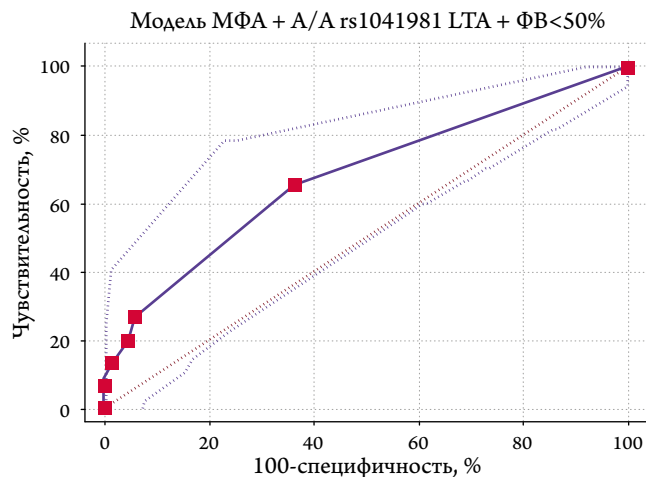
Частота МФА была значимо выше в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания в течение шести лет наблюдения, равно как и наличие стенозов в каротидном бассейне. Так, наличие стенозов в БЦА более 50% наблюдалось у пациентов, имеющих неблагоприятный отдаленный исход на шестом году наблюдения.

Нарастает интерес к изучению ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов белков, участвующих в атерогенезе, с исходами заболеваний. В представленной работе проведен анализ связи ряда генов воспалительного ответа с отдаленным неблагоприятным исходом у больных после ОКСбпСТ (табл. 3).

Определено, что носительство генотипа A/A *rs1041981 LTA* (ОШ 6,1; p=0,02) и аллеля A (ОШ 1,9; p=0,01) значимо ассоциировано с развитием НКС в течение шести лет наблюдения пациентов после ОКСбпСТ. Подобных ассоциаций с другими изучаемыми полиморфными вариантами генов не выявлено.

Значимость предикторов неблагоприятного исхода в течение шести лет наблюдения была определена в ходе бинарного регрессионного анализа. В исходный регрессионный анализ включены все параметры, показавшие свою значимость на предыдущих этапах исследования: возраст >56 лет, ИМ в анамнезе, ФВ ЛЖ <50%,

Рисунок 1. ROC-кривая модели прогнозирования развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение шести лет наблюдения



наличие стенозов БЦА >50%, наличие МФА и генотип А/А rs1041981 LTA. В окончательную модель прогнозирования неблагоприятных исходов вошли три предиктора: ФВ ЛЖ <50%, МФА, носительство генотипа А/А rs1041981 LTA (табл. 4).

В таблице 4 также указаны ОШ, демонстрирующие высокую связь данных факторов с развитием неблагоприятных исходов в течение шести лет наблюдения, и показатели коэффициентов предикторов, которые используются в представленной ниже формуле для определения значения y , которое необходимо для расчета p – вероятности развития неблагоприятного исхода посредством применения формулы:

$$p = 1 / 1 + e^{-y}$$

где e – основание натурального логарифма, является константой и равно 2,71; $y = k + A \times \text{коэффициент а} + B \times \text{коэффициент в} + C \times \text{коэффициент с}$.

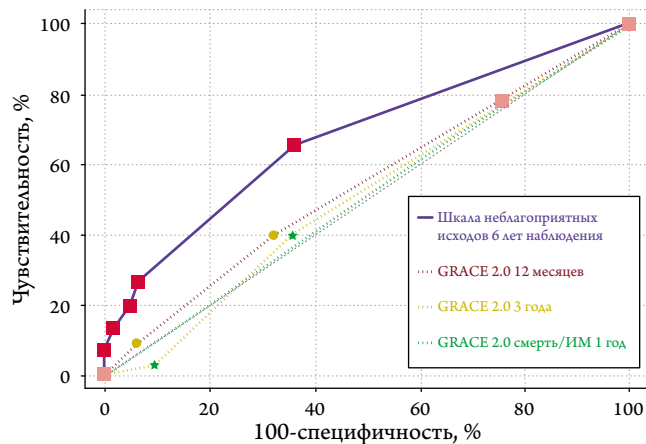
Можно записать стандартное уравнение регрессии:

$$y = -0,34 + A \times 1,79 + B \times 0,97 + C \times 1,95$$

где А – ФВ ЛЖ (< 50% = 1; >50% = 0); В – МФА (есть = 1; нет = 0); С – генотип А/А rs 1041981 гена LTA (есть = 1; другие генотипы = 0).

ROC-кривая является графическим отображением вероятности наступления прогнозируемого события (рис. 1). По данной кривой найдено значение p , при превышении которого повышается риск развития неблагоприятных исходов. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который, мы будем получать то или иное разбиение на два класса с учетом значений чувствительности и специ-

Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых шкалы GRACE 2.0 и модели прогнозирования риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в собственном исследовании ($p < 0,05$)



фичности теста. Этот параметр часто называют порогом или точкой отсечения. С помощью статистической программы получено значение порога отсечения $p > 0,415$, что указывает на высокую вероятность наступления неблагоприятного исхода, а если значение p менее порога отсечения – развитие любого НКС в течение шести лет маловероятно.

Модель удовлетворительного качества с процентом правильной классификации 76,9% ($AUC = 0,679$; чувствительность – 65,9%, специфичность – 63,4%; $p < 0,0001$) с оптимальным порогом отсечения $p > 0,415$.

С учетом классификационных характеристик сочетание представленных трех предикторов способно эффективно классифицировать пациентов в группу высокого или низкого риска развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения.

На рисунке 2 представлено сравнение ROC-кривых разработанной в данном исследовании модели и шкалы GRACE 2.0, при этом наибольшее значение площади под ROC-кривой наблюдалось у шкалы расчета риска развития неблагоприятных исходов, разработанной в представленном исследовании ($AUC = 0,679$; $p < 0,05$).

Разработанная нами прогностическая модель имеет преимущества перед клинической шкалой GRACE 2.0 за счет учета немодифицируемых факторов риска с течением времени, поэтому она более актуальна для использования в определении отдаленного прогноза пациентов с ОКСбпСТ.

Обсуждение

На сегодняшний день данные литературы демонстрируют смертность пациентов с ОКСбпСТ высокого риска по шкале GRACE в течение первого года порядка 25%, которая достигает 56% в течение десяти лет наблюде-

ния [3, 5]. В 2016 г. данные Росстата показали, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается [1]. При этом зарубежные наблюдательные исследования демонстрируют рост фатальных исходов после ОКС в отдаленном периоде наблюдения [6]. В этом аспекте результаты нашего исследования, показывающие высокую частоту развития повторных нефатальных кардиоваскулярных событий в первый год после ОКСбпСТ, согласуются с рядом регистровых наблюдений больных с ОКСбпСТ европейской популяции [7, 8]. В опубликованном ранее исследовании, посвященном анализу частоты и сроков развития НКС, нами были представлены подробные данные о наблюдении пациентов с ОКСбпСТ в течение пяти лет после включения в исследование [9]. Внимание привлекает тот факт, что наибольшая частота случаев ишемического инсульта наблюдалась на шестом году наблюдения, что может быть обусловлено наличием значимого атеросклеротического поражения в брахиоцефальном бассейне и его прогрессированием в течение всего периода наблюдения. Похожие данные получены на выборке больных с ОКС г. Томска, где регистрировались случаи ишемического инсульта в отдаленном периоде наблюдения [10].

В исследовании определена ассоциация между рядом клинических факторов и неблагоприятным течением заболевания. В последнее время неблагоприятным считается не только старческий возраст, но и возрастной порог 65 лет, при этом все больше доводов, что пожилой возраст не должен быть поводом для отказа от реваскуляризирующих процедур в связи с высокой смертностью от коронарных событий [11]. В представленном нами исследовании пациенты с благоприятным течением заболевания были несколько моложе по сравнению с пациентами, имеющими НКС, однако возраст не показал себя как независимый предиктор развития неблагоприятных исходов при наличии такого сочетания предикторов как значимо сниженная ФВ ЛЖ, наличие МФА и носительство рискового генотипа *A/A rs1041981 LTA*, что, на наш взгляд, дает преимущество перед клинической моделью GRACE, где наибольший вес имеет именно возраст и более молодые пациенты имеют ложно низкий риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий.

Перенесенный ранее ИМ не только напрямую ассоциирован с развитием неблагоприятных исходов у больных с ОКС [12], но и влияет на снижение ФВ ЛЖ. В свою очередь, снижение глобальной сократимости ЛЖ повышает риск развития застойной сердечной недостаточности и повторных коронарных катастроф, при этом неблагоприятную роль играет даже небольшое снижение ФВ ЛЖ до 56% [13]. Не вызывает сомнения важность полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарного русла [14]. Согласно принятой в нашем

учреждении тактике ведения пациентов с ОКСбпСТ, плановые процедуры по реваскуляризации миокарда проводились в течение полугода после выписки из стационара, тем самым большая часть пациентов была подвергнута чрескожному коронарному вмешательству, либо коронарному шунтированию вторым этапом, и достигнута полная реваскуляризация миокарда. Данный факт обуславливает, по нашему мнению, отсутствие связи между тяжестью поражения коронарного русла, частотой экстренных интервенционных вмешательств на этапе госпитализации и развитием неблагоприятных исходов в отдаленном периоде заболевания.

Мультифокальный атеросклероз рассматривался как предиктор неблагоприятного течения заболевания как при стабильной ишемической болезни сердца, так и ОКС [15]. Так, для пациентов с ОКСбпСТ наличие МФА было определено как фактор риска неблагоприятного прогноза в течение года наблюдения, и была создана шкала *KemScore-1*. Данная шкала основана на сочетании таких предикторов, как отказ от чрескожного коронарного вмешательства, пожилой возраст, застойная сердечная недостаточность и снижение глобальной сократимости ЛЖ менее 40%. Кроме того, произведена попытка повысить прогностическую значимость шкалы GRACE с помощью добавления такого предиктора как МФА [16].

Среди генетических факторов в отдаленном периоде наблюдения выявлена значимая ассоциация между неблагоприятным течением заболевания и носительством генотипа *A/A rs1041981 LTA*. Из данных литературы известно, что *rs1041981 LTA* связан с развитием неблагоприятного исхода после ОКС [17]. Кроме того, аллель *A* определяется у 40%, а генотип *A/A* – у 16,5% людей в популяции планеты [18]. Существуют работы, демонстрирующие, что генотип *A/A rs1041981 LTA* значимо связан с коронарным атеросклерозом и развитием ИМ [19] и учет данного фактора риска весьма полезен для стратификации риска тяжелых коронарных осложнений в отдаленном периоде после перенесенного ОКСбпСТ. Ранее нами было установлено, что на этапе пятилетнего наблюдения у пациентов с ОКСбпСТ аллель *A* и генотип *A/A rs1041981 LTA* ассоциированы с развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий [20]. Продолжив наблюдение пациентов свыше пяти лет, отметили, что данный генотип *rs1041981* сохраняет свое негативное влияние как в сочетании с другими предикторами, так и независимо от них. Использование комплексного подхода в прогнозировании, когда, наряду с традиционными факторами риска, применяются более тонкие генетические маркеры, позволяет улучшить качество определения прогноза в отдаленном периоде у пациентов с ОКСбпСТ.

В настоящее время создание комплексных моделей прогнозирования отдаленных исходов становится акту-

ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ^{*,#}



Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС[#]

^{*}Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

[#]В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P.G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - № 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛПН) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60 %), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

альной задачей, а учет генетических факторов риска расширяет возможности прогнозирования риска и влияет на выбор лечебной стратегии [21]. В 2017 г. была опубликована математическая модель прогнозирования риска развития НКС в течение года после ОКСбпСТ, включающая, помимо клинических факторов риска, такие факторы, как концентрация С-реактивного протеина в сыворотке крови и носительство генотипа C/T *rs1376251* гена *TAS2R50*, что позволяет повысить ее прогностическую ценность [22]. Коненков В. И. с соавт. (2015) доказали, что сочетание лабораторных и генетических предикторов обладает высокой прогностической значимостью и может выступать в качестве критериев оценки эффективности клеточной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью [23].

Представленная в настоящем исследовании модель риска развития НКС способна стратифицировать больных в группу высокого риска и позволяет персонализировать меры вторичной профилактики и способствовать снижению числа повторных госпитализаций и смертельных исходов у пациентов с ОКСбпСТ в отдаленном периоде заболевания.

Оценка риска повторных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде представляет интерес не только для лечащего врача с целью выбора оптимальной тактики ведения больного и медикаментозной терапии, но и для самого пациента. Низкий уровень информированности больного о тяжести заболевания является наиболее важным аспектом снижения приверженности к выполнению врачебных рекомендаций по приему лекарственных препаратов и изменению образа жизни. Доказано, что на повышение приверженности пациентов к регулярному приему лекарственных препаратов влияет разъяснение больному особенностей его состояния и степени риска дальнейшего неблагоприятного течения заболевания. Проблема соблюдения рекомендаций и желания изменения обра-

за жизни после перенесенного сердечно-сосудистого события была освещена в обзоре 44 европейских публикаций [24]. Была акцентирована важность коммуникативных навыков при общении с больными с ОКС, для которых госпитализация с данным диагнозом являлась стрессовой ситуацией и вызывала тревожно-депрессивные расстройства в последующем, с отсутствием желания продолжать лечение на амбулаторном этапе. Показано, что положительная адаптация и принятие изменений образа жизни после ОКС легче проходили у пациентов, которым неоднократно разъяснялись механизмы возникновения заболевания и риски неблагоприятных исходов [25], которые можно продемонстрировать с помощью прогностических моделей, разработанных для амбулаторного периода.

Заключение

Стратифицировать пациентов с ОКСбпСТ в группу высокого либо низкого риска развития неблагоприятных исходов в течение последующих шести лет наблюдения возможно при помощи разработанной в представленном исследовании прогностической модели, в которую вошли такие признаки, как ФВ ЛЖ <50%, МФА и носительство генотипа A/A *rs1041981 LTA*. Предполагается, что информированность пациента о наличии у него немодифицируемых факторов риска неблагоприятного исхода в ближайшие пять лет будет мотивировать к более внимательному соблюдению врачебных рекомендаций. Кроме того, посещение школы для пациентов с наличием тяжелых факторов риска на амбулаторном этапе наблюдения способно повысить приверженность пациента к полноценному лечению и изменению образа жизни.

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов

Статья поступила 22.05.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Death statistics according to Rosstat. Available at: <https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-4>. 2018. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Статистика смертности по данным Росстат. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-4>] [Internet] 2018.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Feldman L, Steg PG, Amsellem M, Puymirat E, Sorbets E, Elbaz M et al. Editor's Choice-Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(3):262–71. DOI: 10.1177/2048872615626354
4. Maddox TM, Reid KJ, Rumsfeld JS, Spertus JA. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2007;7(1):28. DOI: 10.1186/1471-2261-7-28
5. Kaul P, Savu A, Hamza S, Knudtson ML, Baine K, Brass N et al. Outcomes of medically managed patients with myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(6):571–81. DOI: 10.1177/2048872618812135
6. Sanchis-Gomar F, Perez-Quijis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(13):256–256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33
7. Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P, Norscini G, Cinti L, Bacchi Reggiani ML et al. Long-Term Outcomes and Causes of Death After Acute

- Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area. The American Journal of Cardiology. 2015;115(2):171–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.019
8. Erdem G, Bakhai A, Taneja AK, Collinson J, Banya W, Flather MD. 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(1):490–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.160
9. Berns S.A., Shmidt E.A., Nagirnyak O.A., Klimenkova A.V., Litvinova M.N., Sergeeva T.Yu. et al. Assessment of Outcomes and Treatment Tactics in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Data of Five-Year Follow-up. Kardiologiya. 2018;17(7):32–40. [Russian: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А., Клименкова А.В., Литвинова М.Н., Сергеева Т.Ю. и др. Оценка исходов и тактики лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным 5-летнего наблюдения. Кардиология. 2018;58(7):32–40]. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10141
10. Vershinina E.O., Repin A.N., Ryabova T.R. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of planned endovascular treatment of ischemic heart disease. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2014;29(3):87–93. [Russian: Вершинина Е.О., Репин А.Н., Рябова Т.Р. Влияние мультифокального атеросклероза на ближайшие и отдаленные результаты планового эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2014;29(3):87–93]
11. Güneri S. Interventional therapy indications in the elderly – are they different? Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2017;45(Suppl 5):39–41. DOI: 10.5543/tkda.2017.99165
12. Mamutov R.S., Mamaradjapova D.A. The prognostic importance of risk factors and medical history data on the mortality of patients of stable angina at 5 years prospective study (fragment of the register ACS/AMI. Eurasian Cardiology Journal. 2017; 1:44–8. [Russian: Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардией при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра окс/ОИМ). Евразийский кардиологический журнал. 2017;1:44–8]
13. 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. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(12):22440–9. PMID: 26885226
14. Shakhov E.B., Shakhov B.E., Petrova E.B. Determination of the stages of endovascular revascularization of the myocardium in patients with acute coronary syndrome and multivessel lesions of the venous bed. International Journal of Interventional Cardioangiolog. 2017;48–49:97. [Russian: Шахов Е.Б., Шахов Б.Е., Петрова Е.Б. Определение этапности эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением венечного русла. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2017;48–49:97]
15. Berns S.A., Zykhova D.S., Zykhov M.V., Shmidt E.A., Yukhno E.S., Nagirnyak O.A. et al. The Role of Multifocal Atherosclerosis in Realization of New Cardiovascular Complications During One Year After Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2013;53(8):15–23. [Russian: Бернс С.А., Зыкова Д.С., Зыков М.В., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Нагирняк О.А. и др. Роль мультифокального атеросклероза в реализации новых сердечнососудистых осложнений у пациентов в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Кардиология. 2013;53(8):15–23]
16. Zykhov M.V., Zykhova D.S., Kashtalap V.V., Pecherina T.B., Barbarash O.L. The prognostic value of peripheral arteries diseases in patients with st-segment elevation myocardial infarction. Atherosclerosis. 2012;8(1):14–20. [Russian: Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы отдаленного риска смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Атеросклероз. 2012;8(1):14–20]
17. Selvasandran K, Makhoul G, Jaiswal PK, Jurakhan R, Li L, Ridwan K et al. A Tumor Necrosis Factor- α and Hypoxia-Induced Secretome Therapy for Myocardial Repair. The Annals of Thoracic Surgery. 2018;105(3):715–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.005
18. The International Genome Sample Resource. 1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic Variation. [Internet] Available at: <https://www.internationalgenome.org/home>
19. Ikeda S, Tanaka N, Arai T, Chida K, Muramatsu M, Sawabe M. Polymorphisms of LTA, LGALS2, and PSMA6 genes and coronary atherosclerosis: A pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. Atherosclerosis. 2012;221(2):458–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.003
20. Shmidt E.A., Berns S.A., Zhidkova I.I., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Nagirnyak O.A. et al. Association of a lymphotoxin- α variable site rs1041981 with development of long-term unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Medical Immunology. 2018;20(1):73–84. [Russian: Шмидт Е.А., Бернс С.А., Жидкова И.И., Макеева О.А., Гончарова И.А., Нагирняк О.А. и др. Связь вариативного сайта rs1041981 гена лимфотоксина- α с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в отдаленном периоде. Медицинская иммунология. 2018;20(1):73–84]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-73-84
21. Kutikhin A.G., Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V. The role of mutagenesis in atherosclerosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 1:92–101. [Russian: Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 1:92–101]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-92-101
22. Lozhkina N.G., Khasanova M.H., Kuimov A.D., Tsygankova O.V., Ragino Yu.I., Maksimov V.N. et al. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2017;17(8):28–33. [Russian: Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д., Цыганкова О.В., Рагино Ю.И., Максимов В.Н. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. Кардиология. 2017;57(8):28–33]. DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10014
23. Kononkov V.I., Poveshchenko O.V., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Kim I.N., Bondarenko N.A. et al. The analysis of clinical, functional, laboratory and genetic parameters values on the condition of patients after myocardial infarction, and prognosis of intramyocardial autologous cell therapy effectiveness for chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):23–9. [Russian: Кононков В.И., Повешченко О.В., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Ким И.Н., Бондаренко Н.А. и др. Анализ информативности клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей оценки состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в прогнозе эффективности интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии хронической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(1):23–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-23-29
24. Guo P, Harris R. The effectiveness and experience of self-management following acute coronary syndrome: A review of the literature. International Journal of Nursing Studies. 2016; 61:29–51. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2016.05.008
25. Eshah NF. Predischage education improves adherence to a healthy lifestyle among Jordanian patients with acute coronary syndrome: Predischage education improves lifestyle. Nursing & Health Sciences. 2013;15(3):273–9. DOI: 10.1111/nhs.12018