



МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Медицинская экология / Medical ecology

Оригинальная статья / Original article

УДК 616.12-002:616.2-02

DOI: 10.18470/1992-1098-2017-3-75-86

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ БЛОК-СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СТЕНОКАРДИЮ НАПРЯЖЕНИЯ III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (ЧАСТЬ II)

Маржанат Г. Алиева

*Дагестанский государственный медицинский университет,
Махачкала, Россия, alieva_mg@mail.ru*

Резюме. Цель. Изучить прогностическое значение показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений системы иммунитета и маркёров гипоксического повреждения миокарда при клиническом исходе острого коронарного синдрома (ОКС) в стенокардию напряжения III функционального класса (ФК). **Материал и методы.** В настоящей работе представлены результаты обследования 85 пациентов, поступивших в инфарктное отделение Республиканской клинической больницы Центра специализированной экстренной медицинской помощи г. Махачкалы. Методики, использованные в работе, проводили соответственно общепринятым стандартам. **Результаты.** Показано, что при клиническом исходе ОКС в стенокардию напряжения III ФК наиболее информативными интервалами концентраций в сыворотке крови (точки разделения) являются: для кардиомаркёра BNP-32 от 30 до 80 пг/мл; для маркёров воспаления ИЛ-1 β от 0 до 0,5 пг/мл и ТНФ- α от 0 до 0,5 пг/мл; для маркёров эндотелиальной дисфункции NO от 20 до 30 мкмоль/л, ГЦ от 17 до 18 мкмоль/л, TIMP-1 от 90 до 150 нг/мл; для иммуномаркёров НП от 24 до 43 нмоль/л и в 60% случаев встречаются АТ к миокардиальным клеткам. **Заключение.** На основании полученных данных были рассчитаны значения относительного риска исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК и сформирована блок-схема персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК на госпитальном этапе. Пациенты, имеющие показатели, попадающие в интервалы концентраций, представленных в прогностической блок-схеме при поступлении в стационар (точка отсчёта), являются группой высокого риска в отношении клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК (конечная точка).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, стенокардия напряжения III ФК, воспаление, эндотелиальная дисфункция, кардиомаркёры, иммуномаркёры, клинический исход, относительный риск.

Формат цитирования: Алиева М.Г. Прогностическая блок-схема клинического исхода острого коронарного синдрома в стенокардию напряжения III функционального класса на госпитальном этапе (Часть II) // Юг России: экология, развитие. 2017. Т.12, N3. С.75-86. DOI: 10.18470/1992-1098-2017-3-75-86

GRAPHICAL REPRESENTATION OF THE CLINICAL OUTCOME OF ACUTE CORONARY SYNDROME INTO EFFORT ANGINA OF III FUNCTIONAL CLASS AT THE HOSPITAL LEVEL (PART II)

Marzhanat G. Alieva

*Dagestan State Medical University,
Makhachkala, Russia, alieva_mg@mail.ru*



Abstract. Aim. The aim of the research is to study the prognostic value of indices of nonspecific subclinical inflammation, endothelial dysfunction, cardiospecific changes in the immunity system and markers of hypoxic myocardial damage in the clinical outcome of acute coronary syndrome (ACS) into effort angina of the III functional class (FC). **Materials and methods.** The present work includes the results of examination of 85 patients who entered the infarction department of the Republican Clinical Hospital of the Center for Specialized Emergency Medical Care in Makhachkala. The methods used in the work were conducted according to generally accepted standards. **Findings.** It is shown that in case of the clinical outcome of ACS into effort angina of the III functional class, the most informative intervals of serum concentrations (points of separation) are: from 30 to 80 pg/ml for the BNP-32 cardiomarker; from 0 to 0.5 pg/ml and TNF- α from 0 to 0.5 pg/ml for IL-1 β markers of inflammation; from 20 to 30 μ mol/l for markers of endothelial dysfunction NO, from 17 to 18 μ mol/l for HC, from 90 to 150 ng/ml for TIMP-1; from 24 to 43 nmol/l for immunomarkers of NP and in 60% of cases there are antibodies to myocardial cells. **Conclusion.** Based on the obtained findings, were calculated the values of the relative risk of the outcome of ACS into the effort angina of the III FC and was generated a chart flow of the personified short-term prognosis of the clinical outcome of ACS into the effort angina of the III FC at the hospital level. Patients having the indicators which fall within the concentration ranges presented in the prognostic flow chart when entering the hospital (reference point) are a high-risk group for the clinical outcome of ACS into the effort angina of the III FC (end point).

Keywords: acute coronary syndrome, effort angina of the III FC, inflammation, endothelial dysfunction, cardiomarkers, immunomarkers, clinical outcome, relative risk.

For citation: Alieva M.G. Graphical representation of the clinical outcome of acute coronary syndrome into effort angina of iii functional class at the hospital level (Part II). *South of Russia: ecology, development*. 2017, vol. 12, no. 3, pp. 75-86. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2017-3-75-86

ВВЕДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) не оставляют сомнений в актуальности персонифицированного прогноза клинических исходов ОКС на госпитальном этапе. Степень окклюзии коронарных артерий обуславливает формирование либо некрозов соответствующего бассейна васкуляризации миокарда, представленных в виде Q-инфаркта миокарда или не Q-инфаркта миокарда, либо достигают такой степени компенсации недостаточности коронарного кровотока, которая позволяет избежать некроза кардиомиоцитов. В последнем случае происходит формирование стабильных или нестабильных форм стенокардии, как клинических исходов ОКС на госпитальном этапе. Трансформация стабильной стенокардии из II ФК в III ФК, помимо известных клинических особенностей, одновременно представляет собой дальнейшее прогрессирование атеросклероза коронарных артерий. Этот процесс связан с большей выраженностью патофизиологических механизмов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, из которых наиболее

важными являются усиление продукции системных провоспалительных цитокинов, маркёров гипоксического повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета. Следствием прогрессирования деструктивных процессов в миокарде является переход стенокардии в нестабильные формы вплоть до развития ИМ.

Результаты многочисленных работ по изучению кардиомаркеров, показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, а также кардиоспецифических изменений в системе иммунитета при ОКС, свидетельствуют о том, что наиболее результативной является стратегия "point of care" (РОС-стратегия или мультимаркерное тестирование при ОКС), подразумевающая одновременный анализ различных по своему функциональному предназначению параметров, информативных при раннем повреждении миокарда при ОКС. Показано, что одновременное серийное определение тропонина Т, миоглобина и фракции МВ креатинфосфокиназы при поступле-



нии пациента в стационар, а также через 1-3 часа после поступления, существенно повышало чувствительность диагностики и прогноза острого ИМ [1-3]. Аналогичные данные, касающиеся таких показателей, как тропонины I и T, КФК, натрий-уретические пептиды, матриксные металлопротеиназы, СРБ, гомоцистеин, ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-18, TNF- α и др. представлены в публикациях [4-8]. Эффективность стратегии "point of care" и оценка динамики показателей кардиомаркёров также отражена в работах [9-13].

"Триггером" локальной и системной воспалительной реакции при ОКС являются, прежде всего, активированные клетки воспаления (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, кардиофибробласты), инфильтрирующие зону повреждения миокарда, а также соединения и клетки, попадающие в кровь из этой зоны и лежащие в основе резорбционно-некротического синдрома при ИМ [14; 15]. В контексте проблемы ОКС из показателей воспаления патогенетически значимыми являются сывороточные уровни СРБ, фибриногена, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, экспрессия L-, P- и E-селектинов и др. Определение указанных параметров, с учётом фазности патологического процесса при ишемии и некрозе миокарда, имеет несомненное диагностическое и прогностическое значение [14].

Из показателей ЭД прогностически значимыми при ОКС являются продукция оксида азота (NO), эндотелинов, в т. ч. и Big-эндотелина, ангиотензина II, простациклина, тромбомодулина (CD141), фактора Виллебранда, гипергомоцистеинемии (как независимом прогностическом факторе при ОКС), активности группы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов [1; 9]. Отнесение последних к показателям ЭД обосновывается тем, что эндотелиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки являются активными продуцентами ММП, зависящей от функционального состояния этих клеток. В частности, показано понижение продукции NO при атеросклерозе [16], при артериальной гипертензии [17], при стенокар-

дии [18]. Неблагоприятный прогноз и тяжёлое течение ИМ и постинфарктного кардиосклероза достоверно чаще наблюдались у больных с низким уровнем метаболитов NO в моче и плазме [19], При ОКС активность MMP-9 была повышена и это повышение связано с прогрессированием атеросклеротического процесса [20].

Не менее патогенетически и прогностически значимыми в клинических исходах ОКС являются кардиоспецифические изменения в системе иммунитета. Речь идёт, прежде всего, об индукции АГ-специфического иммунного ответа к АГ-детерминантам ишемизированных и некротизированных кардиомиоцитов. Показано, что уровень антител к атерогенным липопротеидам у больных ИБС является одним из показателей выраженности атеросклеротического процесса в коронарных артериях [21]. Уровень антимиокардиальных антител определяется у 25% пациентов с дилатационной кардиомиопатией, а антитела к кардиолипину (АКА) – у 70% пациентов с коронарной недостаточностью [22]. При ОКС аутоантитела к сульфатированным гликозаминогликанам, коллагену и гиалуроновой кислоте были достоверно выше по сравнению с группой контроля [23]. Большое внимание уделяется значениям неоптерина (НП) в сыворотке крови, являющимся маркёром активации клеточного иммунитета. Показано, в частности, что уровень неоптерина (более 10 нг/мл) коррелирует с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и с другими маркёрами воспаления [24].

В предыдущей работе была представлена блок-схема прогноза клинического исхода ОКС в прогрессирующую стенокардию. Целью настоящей работы явилось оценка прогностической значимости показателей неспецифического субклинического воспаления, маркёров гипоксического повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета при клиническом исходе ОКС в стенокардию напряжения III ФК.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены результаты обследования 85 пациентов, поступивших в инфарктное отделение Республиканской клинической больницы Центра специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП) г. Махачкалы. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием

человека» с поправками 2000 г. [25]. У всех пациентов, включённых в исследование, было получено письменное информированное согласие. Протоколы обследования больных были одобрены Этическим комитетом Дагестанской государственной медицинской академии.

Методы, использованные в работе, были аналогичны методикам, приведенным в работах [26; 27].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений системы иммунитета и маркёров гипоксического

повреждения миокарда в общей группе пациентов ОКС при поступлении (точка отсчёта) и у больных с клиническим исходом в стенокардию напряжения III ФК (конечная точка) отражены в табл.1.

Таблица 1

Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёры у больных с ОКС при поступлении стационар и у больных с исходом ОКС в стенокардию напряжения III ФК

Table 1

Indices of inflammation, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers in patients with ACS at hospital admission and in patients with ACS outcome into effort angina of the III FC

КАРДИОМАРКЁРЫ CARDIOMARKERS	Больные ОКС при поступлении в стационар Me (25;75 процентиля), n = 58 Patients with ACS after admission to the hospital Me (25; 75 percentile), n = 58	Больные ОКС с исходом в стенокардию напряжения III ФК Me (25;75 процентиля) n = 22 Patients with ACS with outcome into effort angina of the III FC Me (25; 75 percentiles) n = 22
Тропонин I, нг/мл / Troponin I, ng / ml	1,9 (1,2;1,8)	отр / negative
АСТ, мкмоль/л / AST, μmol/l	0,34 (0,27;0,4)	0,28 (0,27;0,37)
КФК, мкмоль/л / CPK, μmol/L	пол. в 25% случаев In 25% of cases	отр / negative
BNP-32, пг/мл / BNP-32, pg/ml	80 (30;150)*	150 (90;635)
МАРКЁРЫ ВОСПАЛЕНИЯ / INFLAMMATION MARKERS		
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	15 (15;25)	20 (15;25)
ИЛ-1β, пг/мл / IL-1β, pg/ml	2,12 (0,95;3,34)**	0,48 (0;0,76)
ТНФ-α, пг/мл / TNF-α, pg/ml	1 (1;1,4)	0,6 (0,4;1,84)
МАРКЁРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ / ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS		
NO, мкмоль/л / NO, μmol/l	12,08 (7,08;16)*	20,7 (12;33)
ЭТ, фмоль/мл / ET, fmol/ml	2,21 (1,4;3,4)	2,8 (1;4,6)
ГЦ, мкмоль/л / HC, μmol/l	16 (14,2;19)	16,4 (15,3;17)
MMP – 9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	450 (290;690)	600 (440;740)
TIMP -1, нг/мл / TIMP-1, ng/ml	106,2 (96,2;116,5)	111 (102;115)
ИММУНОМАРКЁРЫ / IMMUNE MARKERS		
НП, нмоль/л / NP, nmol/l	25,4 (19,3;33,5)*	31,4 (27,4;34)



Ат к кардиолипину, ЕД/мл / Antibodies to cardiolipin, U/ml	5,8 (4,5;7,1)	4,6 (4;6)
Ат к миокардиальным клеткам / Antibodies to myocardial cells	в 59% случаев / In 59% of cases	в 60% случаев / In 60% of cases

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с больными ОКС с исходом в стенокардию напряжения III ФК (Т-критерий Манна-Уитни)

Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ in comparison with patients with ACS with outcome into effort angina of the III FC (Mann-Whitney T-test)

Из блока маркёров гипоксического повреждения миокарда видно, что больные ОКС с исходом в стенокардию напряжения III ФК были тропонин I-негативными. Аналогичная ситуация и по КФК. Что же касается BNP-32, то видно, что у больных со стенокардией напряжения III ФК этот показатель достоверно ($p < 0,05$) был выше по сравнению с общей группой больных ОКС при поступлении: медиана BNP-32 - 80(30;150) при поступлении против медианы BNP-32 - 150(90;635) при ОКС с исходом в стенокардию напряжения III ФК. Очевидно, что стенокардии напряжения III ФК сопутствует существенная функциональная перегрузка полостей сердца, что подтверждалось и данными ЭхоКГ.

Из блока маркёров воспаления колебания уровней СРБ в двух исследованных группах больных не достигали статистически значимого уровня. Но уровень сывороточного ИЛ-1 β при исходе ОКС в стенокардию напряжения III ФК достоверно снижался по сравнению с общей группой больных ОКС при поступлении ($p < 0,01$). Тенденция к снижению определялась и в отношении ТНФ- α . Из маркеров эндотелиальной дисфункции статистически достоверные изменения коснулись только сывороточного уровня NO: медиана в общей группе больных ОКС при поступлении составила 12,08(7,08;16), а в группе больных с исходом ОКС в стенокардию напряжения III ФК этот показатель был равен 20,7(12;33), $p < 0,05$. Изменения вполне объяснимы, свидетельствующие о том, что продукция ведущего вазодилататора обратно пропорциональна степени тяжести заболевания коронарных сосудов. Если сравнить этот показатель с уровнем NO при нестабильных формах стенокардии, то видно, что в данной груп-

пе больных он выше. Что же касается других показателей эндотелиальной дисфункции, то значения ЭТ и ГЦ практически не отличались друг от друга, а показатели ММР-9 и TIMP -1 имели лишь тенденцию к повышению у больных со стенокардией напряжения III ФК.

Из кардиоспецифических иммуномаркёров достоверного увеличения в исследуемой группе больных достигали показатели НП ($p < 0,05$). Изменения уровня аутоиммунного ответа на кардиолипин и на антигенные субстанции кардиомиоцитов в сравниваемых группах были незначительными.

Результаты сравнительного анализа в “чистой” группе больных со стенокардией напряжения III ФК при поступлении (“до”) и после выписки (“после”) между собой и с контрольной группой здоровых доноров представлены в табл.2. Эти данные отражают динамику изменений показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений системы иммунитета и маркёров гипоксического повреждения миокарда в краткосрочной перспективе, что необходимо учитывать при разработке прогностических критериев в этой группе больных.

Изучение маркёров гипоксического повреждения миокарда в динамике показало стабильно негативный результат по тропонину I и КФК. Однако поведение BNP-32 крайне интересное. Из данных табл. 2 видно, что на этапе поступления (“до”) и на этапе постановки клинического диагноза (“после”) значения BNP-32 были достоверно выше по сравнению с контрольной группой здоровых доноров ($p < 0,05$). Однако за период пребывания в стационаре, от 14 до 20 дней, эти показатели возросли почти в 1,5 раза. Очевидно,



что функциональная перегрузка миокарда за период пребывания в стационаре не только не уменьшается, но и увеличивается. Принципиально важно то, при стенокардии напряжения II ФК мы наблюдали снижение уровня BNP-32 в динамике, а при стенокардии напряжения III ФК пред-

ставлена противоположная картина. Эти факты подчёркивают, что разные функциональные классы стенокардии, устанавливаемые по клинико-anamnestическим критериям, имеют существенные патогенетические различия.

Таблица 2

Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёры у больных со стенокардией напряжения III ФК ("до – после")

Table 2

Indices of inflammation, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers in patients with effort angina of the III FC ("before-after")

КАРДИОМАРКЕРЫ CARDIOMARKERS	При поступлении в стационар ("до") Me (25;75процентили) n = 22 When entering the hospital ("before") Me (25; 75 percentiles) n = 22	Исход ОКС в стенокардию напряжения III ФК ("после") Me (25;75процентили) n = 22 The outcome of ACS into the effort angina of the III FC ("after") Me (25; 75 percentiles) n = 22	Контрольная группа Me (25;75процентили), n = 19 Control group Me (25; 75 percentiles), n = 19
Тропонин I, нг/мл Troponin I, ng / ml	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative
АСТ, мкмоль/л / AST, μmol/l	0,3 (0,2;0,45)	0,28 (0,27;0,37)	0,24 (0,1;0,3)
КФК, мкмоль/л / CPK, μmol/L	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative
BNP-32, пг/мл / BNP-32, pg/ml	100 (30;160)*	150 (90;635)*	30 (30;50)
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ / INFLAMMATION MARKERS			
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	15 (25;35)	20 (15;25)	отр. / negative
ИЛ - 1β, пг/мл / IL-1β, pg/ml	0,9 (0;2,5)	0,48 (0;0,76)*	1,1 (0,95;3,3)
ТНФ - α, пг/мл / TNF-α, pg/ml	0,8 (0,6;1)*	0,6 (0,4;1,84)*	2,2 (1,8;2,6)
МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS			
NO, мкмоль/л / NO, μmol/L	15 (10,8;20,9)	20,7 (12;33)	19,7 (10,9;29)
ЭТ, фмоль/мл / ET, fmol/ml	2,4 (1,1;3,7)	2,8 (1;4,6)	2,08 (1,6;2,6)
ГЦ, мкмоль/л / HC, μmol/l	16,3 (15,5;17,3)	16,4 (15,3;17)	1,56 (1,4;1,73)
ММР-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	380 (205;495) ^x	600 (440;740)*	370 (320;420)
ТИМР-1, нг/мл / TIMP-1, ng/ml	88,5 (71;108,5) ^{x*}	111 (102;115)*	60 (60;79,5)
ИММУНОМАРКЕРЫ / IMMUNE MARKERS			
НП, нмоль/л / NP, nmol/l	27,8 (24,5;33,5)*	31,4 (27,4;34)*	17 (16;20)
Ат к кардиолипину, ЕД/мл Antibodies to cardiolipin, U/ml	5,9 (4,6;6,8)	4,6 (4;6)	5 (5;5)
Ат к миокардиальным клеткам Antibodies to myocardial cells	в 60% In 60% of cases	в 60% In 60% of cases	отр. / negative



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (критерии Крускала-Уоллиса и Данна); $^x p < 0,05$ по сравнению с больными с исходом ОКС в стенокардию напряжения III ФК (критерии Крускала-Уоллиса и Данна)

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ in comparison with the test group (Kruskal-Wallis and Dunn's test); $^x p < 0.05$ compared with patients with ACS outcome into the effort angina of the III FC (Kruskal-Wallis and Dunn criteria)

Из маркёров воспаления, как это не удивительно, в исследуемой группе больных определяется ингибция продукции ИЛ-1 β и ТНФ- α по сравнению с контрольной группой.

Не менее интересны результаты, касающиеся маркёров эндотелиальной дисфункции. Обращает на себя внимание достоверное ($p < 0,05$) увеличение сывороточных уровней ММР-9 и TIMP-1 за период пребывания в стационаре. Факты несколько противоречивы. С одной стороны активность ММР-9 обуславливает дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а с другой активность ингибитора ММР-9 (TIMP -1) должна нивелировать патогенные эффекты этой металлопротеиназы. Вероятно, при стенокардии напряжения III ФК этот баланс достигает более или менее приемлемого уровня, поскольку дальнейшего прогрессирования коронарной болезни сердца в данной группе больных за период пребывания в стационаре мы не наблюдали. Со стороны других показателей эндотелиальной дисфункции – NO, ГЦ и ЭТ изменения носили недостоверный характер.

Из кардиоспецифических иммуномаркёров достоверное повышение сывороточного НП имело место как “до”, так и “после”. Оценка с этих позиций аутоиммунного ответа на кардиолипиды и антигены кардиомиоцитов не внесла существенных изменений в заключение о стабильном уровне этих маркёров за период пребывания в стационаре.

В табл.3 представлены обобщённые данные по ОР клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК по всем исследованным показателям. Из данных таблицы видно, что статистически достоверные значения ОР затрагивали показатели всех патогенетически важных блоков. Исключение составили недостоверные ОР по СРБ в интервале концентраций от 20 до 25 мг/л; ЭТ в интервале концентраций от 1 до 1,5 фмоль/мл; ММР – 9 в интервале концентраций от 420 до 720 нг/мл и АТ к КЛ в интервале концентраций от 3 до 5 ЕД/мл. Если сравнить данные табл. 3 с аналогичными данными при исходе ОКС в стенокардию напряжения II ФК, то видно, что исход ОКС в стенокардию напряжения III ФК отличается большим количеством недостоверных значений ОР. При исходе ОКС в стенокардию II ФК лишь два показателя имели недостоверные ОР – это СРБ и TIMP -1.

Из операционных характеристик использованных тестов представим данные прогностичности положительного результата (PVP) по наиболее информативным интервалам концентраций изученных показателей. PVP для BNP-32 составил 37%, для ИЛ-1 β - 60%, для ТНФ- α – 44%, для NO – 80%, для ГЦ - 91%, для TIMP -1 – 32%, для НП – 37%. Наибольшей мощностью в отношении исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК по PVP обладал ГЦ.

Таблица 3

Относительный риск исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК по показателям воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёров

Table 3

Relative risk of the outcome of ACS into the effort angina of the III FC in terms of inflammation, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers

Интервалы концентраций Concentration range	ОР / RR	95% ДИ / 95% CI	p
BNP-32, от 30 до 80 пг/мл BNP-32, from 30 to 80 pg/ml	3,4	от 1,6 до 7,4	$p < 0,05$
СРБ, от 20 до 25 мг/л CRP, from 20 to 25 mg/l	1,43	от 0,5 до 3,8	$p > 0,05$



ИЛ-1 β , от 0 до 0,5 пг/мл IL-1 β , from 0 to 0.5 pg/ml	4,6	от 1,8 до 11,5	p< 0,05
ТНФ- α , от 0 до 0,5 пг/мл TNF- α , from 0 to 0.5 pg/ml	3,8	от 1,7 до 8,4	p< 0,05
NO, от 20 до 30 мкмоль/л NO, from 20 to 30 μ mol/l	6,3	от 2,2 до 14,5	p< 0,05
ЭТ, от 1 до 1,5 фмоль/мл ET, from 1 to 1.5 fmol/ml	2,2	от 0,9 до 5,3	p> 0,05
ГЦ, от 17 до 18 мкмоль/л HC, from 17 to 18 μ mol/l	7,2	от 3,8 до 14,5	p< 0,05
ММР-9, от 420 до 720 нг/мл MMP-9, from 420 to 720 ng/ml	1,9	от 0,74 до 4,8	p> 0,05
ТИМР-1, от 90 до 150 нг/мл TIMP-1, from 90 to 150 ng/ml	4,4	от 1,7 до 11,3	p< 0,05
НП, от 24 до 43 нмоль/л NP, from 24 to 43 nmol/l	4,7	от 1,7 до 12,8	p< 0,05
АТ к КЛ, от 3 до 5 ЕД/мл Antibodies to cardiolipin, from 3 to 5 U/ml	1,9	от 0,67 до 4,7	p> 0,05

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; в таблице представлены диагностически и прогностически наиболее информативные интервалы концентраций показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркеров

Note: RR – relative risk; CI – confidence interval; the table includes diagnostically and prognostically the most informative intervals of concentrations of inflammatory parameters, endothelial dysfunction, immunity system and cardiomarkers

Достоверные корреляционные связи между изученными показателями в группе больных ОКС с исходом в стенокардию напряжения III ФК были весьма многообразными. В частности, сильные положительные связи определялись между BNP-32 и ГЦ ($r=0,958$, $p=0,000$), ГЦ и ММР-9 ($r=0,705$, $p=0,019$) и BNP-32 и НП ($r=0,764$, $p=0,008$). Во всех остальных случаях определялась связь средней силы: BNP-32 и СРБ ($r=0,609$, $p=0,048$), ИЛ-1 β и СРБ ($r=0,561$, $p=0,05$), ИЛ-1 β и НП ($r=0,598$, $p=0,05$), ТНФ- α и ЭТ ($r=0,584$, $p=0,05$), ТНФ- α и АТ к КЛ ($r=0,415$, $p=0,05$), NO и ГЦ ($r=0,641$, $p=0,037$), NO и НП ($r=0,598$, $p=0,05$), ЭТ и АТ к КЛ ($r=0,630$, $p=0,04$), а

также ГЦ и ММР-9 ($r=0,705$, $p=0,019$). Комплексный анализ показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений системы иммунитета и маркеров гипоксического повреждения миокарда, а также значений достоверных ОР, операционных характеристик использованных тестов, достоверных корреляционных связей позволил сформировать итоговую блок-схему по персонализированному краткосрочному прогнозу клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК на госпитальном этапе, представленную в табл.4.

Таблица 4

Блок-схема персонализированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК

Table 4

Chart flow of a personified short-term prognosis of the clinical outcome of ACS into the effort angina of the III FC

	Кардиомаркеры Cardiomarkers	Маркеры воспаления Inflammation markers	Маркеры эндотелиальной дисфункции Endothelial dysfunc- tion markers	Иммуномаркеры Immune markers
BNP-32	от 30 до 80 пг/мл from 30 to 80 pg/ml			
ИЛ-1 β IL-1 β		от 0 до 0,5 пг/мл from 0 to 0.5		



		pg/ml		
ТНФ-α TNF-α		от 0 до 0,5 пг/мл from 0 to 0.5 pg/ml		
NO			от 20 до 30 мкмоль/л from 20 to 30 μmol/l	
ГЦ / HC			от 17 до 18 мкмоль/л from 17 to 18 μmol/l	
TIMP -1			от 90 до 150 нг/мл from 90 to 150 ng/ml	
НП / NP				от 24 до 43 нмоль/л from 24 to 43 nmol/l
АТ к МК / Antibodies to myocardial cells				+60% случаев + 60% of cases

Как видно из таблицы персонифицированный краткосрочный прогноз клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК на госпитальном этапе связан с интервалами концентраций (точки разделения):

- кардиомаркера BNP-32 от 30 до 80 пг/мл;
- маркеров воспаления ИЛ-1β от 0 до 0,5 пг/мл и ТНФ-α от 0 до 0,5 пг/мл;
- маркеров эндотелиальной дисфункции NO от 20 до 30 мкмоль/л, ГЦ от 17 до 18 мкмоль/л, TIMP -1 от 90 до 150 нг/мл;
- иммуномаркеров НП от 24 до 43 нмоль/л и в 60% случаев встречаются АТ к миокардиальным клеткам.

Пациенты, имеющие указанные показатели при поступлении в стационар (точка отсчёта), являются *группой высокого риска* в отношении клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК (конечная точка).

Вычислив *общие* операционные характеристики тестов и *общий* ОР мы получим формулу краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК на госпитальном этапе по тем интервалам концентраций, которые указаны в таблицах:

- по блоку кардиомаркёров: Se=37%, Sp=85%, PVP=37%, PVN=85%, ДЭ=76%, ОР=3,4;
- по блоку маркёров воспаления: Se=47%, Sp=83,5%, PVP=52%, PVN=80%, ДЭ=73,5%, ОР=4,2;
- по блоку маркёров эндотелиальной дисфункции: Se=58,6%, Sp=75,3%, PVP=67,6%, PVN=85,6%, ДЭ=72,3%, ОР=5,9;
- по блоку кардиоспецифических иммуномаркёров: Se=82%, Sp=56%, PVP=37%, PVN=90%, ДЭ=60%, ОР=4,7.

Из представленной формулы видно, что наибольшей информативностью обладает блок показателей эндотелиальной дисфункции. В практической деятельности определение этих показателей в первые дни при поступлении больных ОКС в стационар (точка отсчёта) и констатация позитивных результатов в указанных интервалах (точки разделения) позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать краткосрочный исход ОКС в стенокардию напряжения III ФК (конечная точка) по отношению к конкретному пациенту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что клинический исход ОКС в стенокардию напряжения III ФК связан с активным участием таких патологических процессов, как неспецифическое субклиническое воспаление, эндо-

телиальная дисфункция, кардиоспецифические изменения системы иммунитета и продукцией маркёров гипоксического повреждения миокарда. Достоверные показатели ОР по наиболее информативным интервалам концентраций растворимых



факторов указанных патологических процессов, а также учёт сравнительного анализа полученных результатов, достоверных корреляционных связей и операционных характеристик использованных мето-

дов позволил составить блок-схему персонализированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в стенокардию напряжения III ФК на госпитальном этапе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чарная М.А., Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Урюжников В.В. Маркёры повреждения миокарда в кардиологии и кардиохирургии. Часть 2 // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. Т.3, N4. С.10–16.
2. Kratz A., Lewandrowski K.M., Januzzi J.L., Flood J.G., Lee-Lewandrowski E. Comparison of cardiac marker concentration in healthy blood donors and hospital patients without acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. no. 2. P.177–178.
3. Szabo S., Etzel D., Walter T., Kazmaier S., Oikonomopoulos T., Marx R., Hoffmeister H.M. Abciximab combined with half-dose reteplase has beneficial effects on inflammatory myocardial response in patients with myocardial infarction // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2009. Vol. 20. no. 2. P.129–133. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283255368
4. Aukrust P., Sandberg W.J., Otterdal K., Vinge L.E., Gullestad L., Yndestad A., Halvorsen B., Ueland T. Tumor necrosis factor superfamily molecules in acute coronary syndromes // *Ann. Med.* 2011. Vol. 43. iss. 2. P.90–103. doi.org/10.3109/07853890.2010.523711
5. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C., Peetz D., Cambien F., Meyer J., Rupprecht H.J. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina // *Circulation.* 2002. Vol.106. no. 1. P.24–30.
6. Derić M., Stokić E., Kojić-Damjanov S., Eremić N. Biochemical markers of atherosclerotic disease // *Med. Pregl.* 2009. Vol. 62. no. 3. P.15–23. DOI: 10.2478/v10011-008-0008-1
7. Fichtlscherer S., Zeiher A.M. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels // *Ann. Med.* 2000. Vol. 32. iss. 8. P.515–518.
8. Moe K.T., Wong P. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2010. Vol. 39. no. 3. P.210–215.
9. Чарная М.А., Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Кардиоспецифические биомаркёры в кардиологии и кардиохирургии. Часть 1. Общая характеристика биомаркёров // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. Т. 3. N3. С.26–33.
10. Amodio G., Antonelli G., Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8. no.3. P.388–393.
11. Bertinchant J.P., Ledermann B., Schmutz L., Pezzano M., Jamaledin N., Cade S., Winum P.F., Polge A. Diagnostic and prognostic significance of CK-MB, troponins, CRP, BNP and/or NT-proBNP in coronary angioplasty. Elevation mechanisms and clinical implications // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2007. Vol. 100. no. 11. P.925–933.
12. Chan C.P., Rainer T.N. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome // *Adv. Clin. Chem.* 2013. no. 59. P.23–63.
13. Shu J., Ren N., Du J.B., Zhang M., Cong H.L., Huang T.G. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome // *Scand. Cardiovasc. J.* 2007. Vol. 41. no. 3. P.149–154. DOI: 10.1080/14017430601164263
14. Богова О.П., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Российский кардиологический журнал. 2003. N4(42). С.95–97.
15. Christersson C., Oldgren J., Wallentin L., Siegbahn A. Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction // *J. Intern. Med.* 2011. Vol. 270. no. 3. P.215–223. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02354.x
16. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. 2009. Т.49. N11. С. 64–74.
17. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Филиппов П.Г., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., Дударенко О.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. N3. С. 85–88.
18. Kusama Y., Kodani E., Nakagomi A., Otsuka T., Atarashi H., Kishida H., Mizuno K. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management // *J. Nippon Med. Sch.* 2011. Vol. 78. no.1. P.4–12.
19. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оксид азота и сердечная недостаточность // Терапевтический архив. 2005. Т.77. N11. С. 62–68.
20. Robertson L., Grip L., Mattsson-Hultén L., Hulthe J., Wiklund O. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 262. no. 6. P.659–667. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01861.x
21. Уразильдеева С.А., Титков А.Ю., Васина Л.В., Царегородцева В.В., Гуревич В.С. Степень коронарной недостаточности и уровень антител к атерогенным липопротеидам у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. N9. С. 10–13.
22. Зыков К.А., Татенкулова С.Н., Масенко В.П., Кузнецова Т.В., Рвачева А.В., Беленков Ю.Н. Выявление особенностей аутоиммунных реакций при



хронической сердечной недостаточности различной этиологии // Терапевтический архив. 2009. Т.81. N4. С. 22–27.

23. Давыдов С.И., Тарасов А.А., Емельянова А.Л., Киселева М.А., Бабаева А.Р. Новые возможности иммунологической диагностики ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т.11. N1. С.49–53.

24. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И., Белокопытова И.С. Неспецифические маркёры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца // Кардиология. Т. 49. 2009. N9. С. 59–65.

25. Хельсинкская декларация «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», 2000 г. URL: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwi54tbNp-zRAhWqFJoKHdH0CzwQFggaMAA&url=http%3A%2F%2Ffacto-russia.org%2Ffiles%2FWMA_Helsinki.doc&usq=AFQjC NHVeicLIXaCyGm26en2M1OADC3Hlg&bvm=bv.145822982,d.bGs (дата обращения: 05.06.2016).

26. Алиева М.Г., Саидов М.З., Абдуллаев А.А., Хасаев А.Ш., Адуева С.М. Прогностическая блок-схема клинического исхода болевого синдрома в груди // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2015. N2(15). С.11–18.

27. Алиева М.Г. Критерии клинического исхода острого коронарного синдрома в прогрессирующую стенокардию на госпитальном этапе // Юг России: экология, развитие. 2017. Т.12, N1. С.128–138. DOI: 10.18470/1992-1098-2017-1-128-138

REFERENCES

1. Charnaia M.A., Dement'eva I.I., Morozov Iu.A., Gladysheva V.G., Uriuzhnikov V.V. Markers of myocardial injury in cardiology and cardiac surgery (part 2). *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Cardiology and Cardiovascular Surgery]. 2010, vol. 3. no. 4. pp. 10–16.

2. Kratz A., Lewandrowski K.M., Januzzi J.L., Flood J.G., Lee-Lewandrowski E. Comparison of cardiac marker concentration in healthy blood donors and hospital patients without acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. no. 2. pp. 177–178.

3. Szabo S., Etzel D., Walter T., Kazmaier S., Oikonomopoulos T., Marx R., Hoffmeister H.M. Abciximab combined with half-dose reteplase has beneficial effects on inflammatory myocardial response in patients with myocardial infarction. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2009. Vol. 20. no. 2. pp. 129–133. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283255368

4. Aukrust P., Sandberg W.J., Otterdal K., Vinge L.E., Gullestad L., Yndestad A., Halvorsen B., Ueland T. Tumor necrosis factor superfamily molecules in acute coronary syndromes. *Ann. Med.* 2011. Vol. 43. iss. 2. pp. 90–103. doi:10.3109/07853890.2010.523711

5. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C., Peetz D., Cambien F., Meyer J., Rupprecht H.J. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002. Vol. 106. no. 1. pp. 24–30.

6. Derić M., Stokić E., Kojić-Damjanov S., Eremić N. Biochemical markers of atherosclerotic disease. *Med. Pregl.* 2009. Vol. 62. no. 3. pp. 15–23. DOI: 10.2478/v10011-008-0008-1

7. Fichtlscherer S., Zeiher A.M. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels. *Ann. Med.* 2000. Vol. 32. iss. 8. pp. 515–518.

8. Moe K.T., Wong P. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2010. Vol. 39. no. 3. pp. 210–215.

9. Charnaia M.A., Dement'eva I.I., Morozov Iu.A., Gladysheva V.G. Cardiac biomarkers in cardiology and cardiac surgery. Part 1. General characteristics of biomarkers. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Cardiology and Cardiovascular Surgery]. 2010. Vol. 3. no. 3. pp. 26–33. (In Russian)

10. Amodio G., Antonelli G., Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8. no. 3. pp. 388–393.

11. Bertinchant J.P., Ledermann B., Schmutz L., Pezzano M., Jamaledin N., Cade S., Winum P.F., Polge A. Diagnostic and prognostic significance of CK-MB, troponins, CRP, BNP and/or NT-proBNP in coronary angioplasty. Elevation mechanisms and clinical implications. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2007. Vol. 100. no. 11. pp. 925–933.

12. Chan C.P., Rainer T.N. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv. Clin. Chem.* 2013. no. 59. pp. 23–63.

13. Shu J., Ren N., Du J.B., Zhang M., Cong H.L., Huang T.G. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. *Scand. Cardiovasc. J.* 2007. Vol. 41. no. 3. pp.149–154. DOI: 10.1080/14017430601164263

14. Bogova O.T., Chukayeva I.I. Myocardial infarction, inflammation and prognosis. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2003. No.4(42). pp. 95–97. (In Russian)

15. Christersson C., Oldgren J., Wallentin L., Siegbahn A. Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2011. Vol. 270. no. 3. pp. 215–223. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02354.x

16. Markov Kh.M. Nitrous Oxide and Atherosclerosis. Nitrous Oxide, Dysfunction of Vascular Endothelium, and Pathogenesis of Atherosclerosis. *Kardiologiya* [Kardiologia]. 2009. Vol. 49. no. 11. pp. 64–74. (In Russian)

17. Yushchuk E.N., Vasyuk Yu.A., Khadzegova A.B., Filippov P.G., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L., Kulikov



K.G., Dudarenko O.P. Endothelial dysfunction in diseases of the cardiovascular system and methods of its correction. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy]. 2005. Vol. 14. no. 3. pp. 85–88. (In Russian)

18. Kusama Y., Kodani E., Nakagomi A., Otsuka T., Atarashi H., Kishida H., Mizuno K. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J. Nippon Med. Sch.* 2011. Vol. 78. no.1. pp. 4–12.

19. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nitric oxide and cardiac failure. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2005. Vol. 77. no. 11. pp. 62–68. (In Russian)

20. Robertson L., Grip L., Mattsson-Hultén L., Hulthe J., Wiklund O. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention. *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 262. no. 6. pp.659–667. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01861.x

21. Urazgildeeva S.A., Titkov A.Yu., Vasina L.V., Tsaregorodtseva V.V., Gurevich V.S. The extent of coronary stenosis and the level of antibodies to atherogenic lipoproteins in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2011. Vol. 83. no. 9. pp.10–13. (In Russian)

22. Zykov K.A., Tatenkulova S.N., Masenko V.P., Kuznetsova T.V., Rvacheva A.V., Belenkov Yu.N. Characteristics of autoimmune reactions in chronic cardiac failure of different etiology. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2009. Vol. 81. no. 4. pp.22–27. (In Russian)

23. Davydov S.I., Tarasov A.A., Emelyanova A.L., Kiseleva M.A., Babaeva A.R. New perspectives in immunological diagnostics of coronary heart disease.

Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2012. Vol. 11. no. 1. pp. 49–53. (In Russian)

24. Paleev F.N., Abudeeva I.S., Moskalets O.V., Minchenko B.I., Belokopytova I.S. Nonspecific Markers of Inflammation in Prognostication of the Course of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya* [Kardiologia]. 2009. Vol. 49. no. 9. pp. 59–65. (In Russian)

25. *Khel'sinskaya deklaratsiya «Eticheskie printsipy provedeniya nauchnykh meditsinskikh issledovaniy s uchastiem cheloveka»* [Helsinki Declaration "Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation"]. 2000. Available at: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwi54tbNp-zRAh-WqFJoKHdH0CzwQFggaMAA&url=http%3A%2F%2Fa-cto-sia.org%2Ffiles%2FWMA_Helsinki.doc&usg=AFQjCNHVeicLIXaCyGm26en2M1OADC3Hlg&bvm=bv.145822982,d.bGs (accessed 05.06.2016)

26. Alieva M.G., Saidov M.Z., Abdullaev A.A., Khasaev A.S., Adueva S.M. The predictive block diagram of clinical outcome of pain in the chest. *Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Dagestan State Medical Academy]. 2015, vol. 15, no. 2, pp. 11–18. (In Russian)

27. Alieva M.G. Criteria of the clinical outcome of the acute coronary syndrome into the progressive stenocardia at the hospital stage. *South of Russia: ecology, development*. 2017, vol. 12, no. 1, pp. 128–138. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2017-1-128-138

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Принадлежность к организации

Маржанат Г. Алиева – к.м.н., доцент, Дагестанская государственная медицинский университет, зав. инфарктным отделением Республиканской клинической больницы Центра специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП). Россия, 367000, г. Махачкала, ул. Пирогова, 3. Тел.: 89634139848. E-mail: alieva_mg@mail.ru

Критерии авторства

Маржанат Г. Алиева полностью подготовила рукопись и несет ответственность за плагиат.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 11.05.2017

Принята в печать 20.06.2017

AUTHOR INFORMATION

Affiliations

Marzhanat G. Alieva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dagestan State Medical University, lead of the infarction department of the Republican Clinical Hospital of the Center for Specialized Emergency Medical Care. Russia, 367000, Makhachkala, st. Pirogov, 3. Tel.: 89634139848. E-mail: alieva_mg@mail.ru

Contribution

Marzhanat G. Alieva is the sole author of the article and is responsible for avoiding the plagiarism.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Received 11.05.2017

Accepted for publication 20.06.2017