

На правах рукописи

Рахимова Розана Фанисовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В БЛИЖАЙШЕМ И ОТДАЛЁННОМ
ПЕРИОДАХ ПРИ ПОМОЩИ СЫВОРОТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ И
QRS-ФРАГМЕНТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Оренбург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Загидуллин Науфаль Шамилевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени проф. С.С. Зимницкого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ионин Валерий Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» ____ 2026г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.049.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460014 г. Оренбург, проспект Парковый, 7) и на сайте (<http://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Бугрова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, на которую приходится значительная часть сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (Elendu T.C., 2023). Данное заболевание сопряжено не только с осложнениями, но, и угрожает жизни пациента (Townsend N., 2015). Диагностика и лечение пациентов с ИМпST за последние десятилетия усовершенствовались, благодаря новым технологиям в области реперфузионной терапии и фармакологического лечения. Однако показатели смертности после ИМпST остаются высокими (Pęksa J.W., 2020).

Выжившие после острого инфаркта миокарда (ИМ) имеют значительный риск дальнейших сердечно-сосудистых событий: смерть, рецидивирующий ИМ, сердечная недостаточность, аритмии, инсульт (Ladenson J.H., 2007). На сегодняшний день диагностика, стратификация риска, мониторинг лечения, прогноз пациентов с подтвержденным диагнозом ИМпST зависит от наличия прогностически значимых биомаркеров (Хафизов Р.Р., 2012; Tomandlova M., 2015). Применение современных биомаркеров выраженности, тяжести повреждения и ремоделирования миокарда при развитии ИМпST, поможет получить дополнительную информацию для определения правильной тактики лечения в стационаре и при выписке, а также оценить риск негативных последствий ИМ.

С-реактивный белок (СРБ) белок плазмы семейства пентраксинов, который широко используется в качестве общего воспалительного маркера, поскольку это белок острой фазы, синтезируемый гепатоцитами в ответ на провоспалительные цитокины (Verma S., 2002). У пациентов с ИМпST уровень СРБ может показать степень поражения коронарной артерии, размер области некроза миокарда, предсказать риск рецидивирующего острого коронарного синдрома (ОКС), риск рецидива фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии, декомпенсацию сердечной недостаточности и смерти (Liu T., 2007; Polyakova E.A., 2020; Prokopidis K., 2024). Белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) — небольшой цитоплазматический белок, выделяемый из некротических сердечных миоцитов, который специфичен для повреждения миокарда (Jones J.D., 2017). сБСЖК в настоящее время признан ранним биомаркером сердечного повреждения миокарда у пациентов с ОКС и является маркером повреждения миокарда и потенциальным предиктором сердечно-сосудистых исходов при ОКС (Zhang H.W., 2020; Pavel A.L., 2024). Биомаркер растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2) является перспективным в кардиологии не только в отношении сердечной недостаточности, но и при ИБС, помогает в прогнозировании исходов, выборе плана лечения, оценке риска и долгосрочного лечения пациентов с ИМ (Zhang J., 2022).

Фрагментация QRS комплекса (fQRS), определяемая с использованием электрокардиографии (ЭКГ) в покое привлекает интерес в прогнозировании сердечно-сосудистых рисков (Hung C.L., 2020). Оценка наличия fQRS в

повседневной клинической практике добавляет недорогой, легко оцениваемый маркер, который может способствовать стратификации рисков сердечно-сосудистых заболеваний (Illescas-González E., 2018).

Степень разработанности темы

Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ИМ, является приоритетной задачей здравоохранения, поскольку уровень инвалидизации и летальности пациентов, экономический ущерб для семьи и государства, особенно после ИМпСТ, остаются высокими. С целью предупреждения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной когорты пациентов, проводится постоянный поиск диагностических маркеров, позволяющих дать оценку степени риска развития фатальных и нефатальных осложнений. Имеется ряд работ, в которых описывают взаимосвязь летальных случаев в период стационарного лечения пациентов, госпитализированных пациентов с ИМпСТ в зависимости уровня биомаркеров, таких как кардиоспецифический тропонин, миоглобин. Таким образом, изложенная информация позволяет предположить диагностическую ценность биомаркеров СРБ, сБСЖК, sST2, а также fQRS на ЭКГ для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как в ближайшем, так и в отдаленном периодах ИМпСТ.

Цель исследования

Прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах с помощью сывороточных биомаркеров, отражающих разные механизмы патогенеза повреждения миокарда, QRS-фрагментации электрокардиограммы.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах с помощью биомаркеров: С-реактивного белка, сердечного белка, связывающего жирные кислоты и растворимого супрессора туморогенности 2.

2. Разработать диагностические модели на основе изученных биомаркеров и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, прогнозирующие развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах.

3. Оценить влияние фрагментации QRS комплекса в риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах.

Научная новизна

В ходе исследования получены новые данные о пороговых уровнях сывороточных биомаркеров: С-реактивного белка, сердечного белка, связывающего жирные кислоты и растворимого супрессора туморогенности 2, влияющих на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST.

Впервые доказано, что при концентрации биомаркера С-реактивного белка ≥ 11 мг/л повышается риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем периоде инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST.

Впервые установлено, что при уровне биомаркера растворимого супрессора туморогенности 2 ≥ 11 нг/мл увеличивается риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST.

Выявлено, что изменение уровня биомаркера сердечного белка, связывающего жирные кислоты не оказывает влияние на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдаленном периодах инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST.

Создана диагностическая модель, состоящая из биомаркеров (С-реактивного белка, растворимого супрессора туморогенности 2) и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, прогнозирующая развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах.

Установлены факторы риска фрагментации QRS при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST — мужской пол, повышение уровня глюкозы, цистатина С и снижение скорости клубочковой фильтрации. Впервые при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST показана преходящая fQRS комплекса. Не установлено влияние QRS-фрагментации на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практически значимым является доказанное в исследовании разнонаправленное влияние различных концентраций изученных биомаркеров на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Основываясь на определении исходного уровня биомаркеров: С-реактивного белка, сердечного белка, связывающего жирные кислоты и растворимого супрессора туморогенности 2 у пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST изучена взаимосвязь их концентрации с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах.

У пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST с уровнем биомаркера С-реактивного белка ≥ 11 мг/л — возрастает риск развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем периоде инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST.

У пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST при повышении концентрации биомаркера растворимого супрессора туморогенности 2 ≥ 11 нг/мл — возрастает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST.

На основе полученных данных создана диагностическая модель, состоящая из биомаркеров (С-реактивного белка, растворимого супрессора туморогенности 2) и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которую можно использовать при диагностике и прогнозировании развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах.

Полученные данные могут быть использованы в практической работе врачей-терапевтов, кардиологов, в учебном процессе на кафедрах терапии и кардиологии, до- и последипломной подготовки медицинских вузов.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней БГМУ, внедрены в практическую работу кардиологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы.

Методология и методы исследования

В проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование были включены 179 пациентов, госпитализированных в сосудистый центр ГКБ №21, г. Уфа с диагнозом ИМпST с 2019 по 2024 г.

Первый этап заключался в заборе сыворотки крови у пациентов, поступившим с диагнозом ИМпST с целью определения биомаркеров (СРБ, sST2, сБСЖК), а также оценке QRS-фрагментации на электрокардиограмме (ЭКГ) с дальнейшим изучением их влияния на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем периоде наблюдения. На втором этапе проводился анализ сбора данных о случаях развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов ИМпST и выявлении корреляции уровня биомаркеров в сыворотке крови с развитием летального исхода. Также создана мультифакторная диагностическая модель прогнозирования риска наступления летального исхода в стационаре и в периоде наблюдения до 1,5 лет.

Наблюдение за пациентами осуществлялось посредством программного комплекса «ПроМед» на протяжении 1,5 лет после выписки из стационара. Анализ включал оценку первичных конечных точек, охватывающих летальность в стационаре и смертность в период последующего наблюдения. Вторичные конечные точки: неблагоприятные кардиоваскулярные события, включая суммарную смертность, рецидивы ИМ, острые нарушения церебрального кровообращения и повторные госпитализации по поводу

сердечно-сосудистых заболеваний. Все статистические расчеты проводились с использованием среды статистического анализа R, оболочки R Studio.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST определение уровней биомаркеров: С-реактивного белка, сердечного белка, связывающего жирные кислоты и растворимого супрессора туморогенности 2 является значимым для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах.

2. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST сочетание факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышенный уровень биомаркера С-реактивного белка приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям в ближайшем периоде, а сочетание факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышенный уровень биомаркера растворимого супрессора туморогенности 2 приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям в отдалённом периоде, биомаркер сердечный белок, связывающий жирные кислоты не влияет на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах.

3. Наличие QRS-фрагментации у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не оказывает влияния на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах, однако, определены факторы риска QRS-фрагментации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Полученные данные соответствуют направлению исследования, в частности пункту 5.14 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обосновывается статистической обработкой. Проведен анализ достоверности первичной документации (база данных ПРОМЕД, историй болезни, свидетельств о смерти). Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены при демонстрации постерного доклада на: Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2024), на XII форуме молодых кардиологов (Самара, 2025), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2025).

Апробация диссертационной работы была представлена на заседании проблемной комиссии «Кардиология» и кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ от 21.03.2025г. (протокол №1).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах научного процесса. Автором лично проведен углубленный анализ

отечественной и зарубежной литературы, проведены клиническое обследование, лечение и динамическое наблюдение больных ИМпСТ. Личный вклад автора также состоит в непосредственном участии во всех этапах подготовки диссертационного исследования, в планировании научной работы, статистической обработке с описанием полученных результатов, публикации статей и тезисов, написание и оформление рукописи диссертации. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем лично (или в соавторстве).

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации отражены в 7 научных работах, из них 2 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 193 источников, в том числе 46 отечественных и 147 зарубежных авторов. Текст содержит клинические примеры, иллюстрирован 57 таблицами и 43 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения Регионального сосудистого центра, отделения кардиологии ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы в период с 2019-2024 гг.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

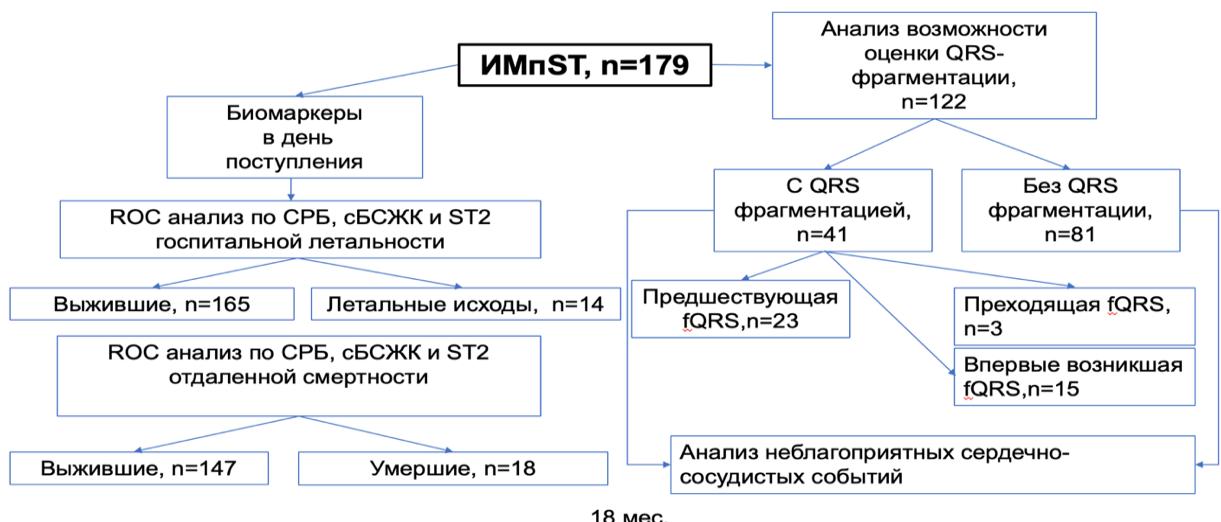


Рисунок 1 — Дизайн исследования

В проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование были включены 179 пациентов, госпитализированных в сосудистый центр городской клинической больницы №21, г. Уфа с диагнозом инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с 2019 по 2024г. Возраст участников исследования 63 года (53,5;70). Среди участников было 124 (69,2%) мужчины и 55 женщин (30,8%).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании; возрастной диапазон участников старше 18 лет; установленный диагноз: Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST, согласно рекомендациям РКО (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ, 2020).

Критерии невключения пациентов в исследование: более 24 часов с момента развития ИМ; хроническая сердечная недостаточность III и IV ФК по NYHA; гемодинамически значимые нарушения проводимости сердца: синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней; гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца; хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания органов дыхания средней тяжести и более; хроническая болезнь почек С 4 и С 5 стадий; острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование; злокачественные новообразования в анамнезе; беременность, ранний послеродовой период, период лактации; психические заболевания в анамнезе; пациенты с невозможностью или нежеланием дать добровольное информированное согласие.

При госпитализации выполнялась комплексная диагностика состояния пациентов, включающая сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, оценку результатов лабораторных анализов сыворотки крови с определением стандартных сывороточных биомаркеров, а также биомаркеров повреждения миокарда (СРБ, sST2, сБСЖК), а также электрокардиографией, эхокардиографическим исследованием и коронароангиографией (КАГ).

Наблюдение за пациентами осуществлялось посредством программного комплекса «ПРОМЕД» на протяжении 1,5 лет после выписки из стационара. Анализ включал оценку первичных конечных точек, охватывающих летальность в стационаре и смертность в период последующего наблюдения. Вторичные конечные точки: неблагоприятные кардиоваскулярные события, включая суммарную смертность, рецидивы ИМ, острые нарушения церебрального кровообращения и повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Все статистические расчеты проводились с использованием среды статистического анализа R, оболочки R Studio. Статистический анализ был проведен с использованием пакета программного обеспечения «Statistical Package for the Social Sciences» — «статистический пакет для общественных наук» (SPSS 21) и R Studio. Для описания распределения непрерывных признаков использовали медиану М и межквартильный размах (Q1; Q3), так как

признаки не соответствовали нормальному распределению согласно предварительно проведенному тесту Шапиро-Уилка. Для категориальных признаков использовали для описания абсолютные и относительные частоты встречаемости. Статистическую значимость различий между медианными значениями непрерывных признаков проверяли с помощью теста Манна-Уитни, между частотами категориальных признаков — с помощью критерий хи-квадрат, применяя при необходимости поправку Йейтса.

Анализ прогностической значимости биомаркеров у пациентов с ИМпСТ осуществлялся посредством построения ROC-кривых. Количественная оценка диагностической эффективности модели производилась путем измерения площади под ROC-кривой. Определение пороговых значений, показателей чувствительности и специфичности маркеров выполнялось на основании анализа характеристических кривых. Полученные непрерывные значения биомаркеров категоризировались в бинарные переменные относительно установленных точек отсечения.

Множительная оценка Каплана-Майера применялась при сопоставлении показателей выживаемости среди групп пациентов, разделенных согласно бинарным значениям биомаркеров. Нулевая гипотеза об идентичности выживаемости между группами, сформированными по бинаризованным биомаркерам, проверялась посредством теста Гехана-Уилкоксона для выявления ключевых предикторов летального исхода. Для оценки госпитальной выживаемости и постгоспитальной выживаемости (до 1,5 лет) в группах применяли методы расчета множительных оценок Каплана-Майера, для оценки различий в выживаемости использовали тест Гехана-Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Качество оценок модели выживаемости контролировали по тесту отношения правдоподобия (LR-тест) с нулевой гипотезой об отсутствии значимости модели в целом и близости к единице значения CI Харелла.

Результаты собственных исследований

В исследовании приняли участие 124 мужчины и 55 женщин. Медиана и межквартильный размах возраста исследуемой когорты составили 63 (53,5; 70) года. Медиана индекса массы тела (ИМТ) равна 26,8 (24,2; 30,3) кг/м², что согласно интерпретации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) является избыточной массой тела. Уровень пульса и АД, при включении в исследование, были в пределах рекомендуемых референсных значений, для пациентов перенесших ИМ.

Из анамнеза жизни известно, что 175 (97,8%) пациентов страдали артериальной гипертензией (АГ), у 179 (100%) человек была ранее диагностирована дислипидемия, 38 (21,2%) человек имели в анамнезе сахарный диабет 2 типа (СД), 35 (19,6%) пациентов ранее переносили ИМ, у 29 (16,2%) пациентов выявлена хроническая болезнь почек (ХБП), фибрилляция предсердий (ФП) в анамнезе была диагностирована у 23 (12,8%) больных и у 19

(12,8%) человек в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), что наглядно продемонстрировано на рисунке 2.



Рисунок 2 — Сопутствующие заболевания и состояния у пациентов с ИМпСТ

При поступлении КАГ была проведена 169 пациентам, 4 проведена ТЛТ на догоспитальном этапе по показаниям, 6 больным выполнена ТЛТ с последующей КАГ. По результатам КАГ, преимущественно поражалась передняя межжелудочковая артерия у 122 пациентов, огибающая у 87, правая коронарная у 64, ветвь тупого края у 4 пациентов. На этапе включения в исследование в пределах 8 часов от поступления у всех пациентов был повышенный уровень биомаркеров (СРБ, сБСЖК, sST2). На стационарном этапе у 64 (35,5%) больных наблюдались нарушения ритма сердца: ФП у 18 (28,1%), трепетание предсердий у 1 (1,5%), желудочковая экстрасистолия у 31 (48,4%), наджелудочковая экстрасистолия у 4 (6,2%), желудочковая тахикардия у 10 (15%) пациентов. При исследовании характера осложнений после ИМпСТ обнаружено, что 22 (12,3%) человека перенесли кардиогенный шок, отек легких был диагностирован у 7 пациентов, острая аневризма ЛЖ выявлена у 22-х (12,3%) пациентов, у 11 (6,7%) больных был обнаружен тромб в полости ЛЖ. Диагноз тромбоэмболия легочной артерии был поставлен 2-м пациентам (1,1%). Синдром Дресслера диагностирован у 1 пациента (0,56%).

Во время госпитализации пациентов с ИМпСТ 14 (7,8%) пациентов умерли в стационаре. При анализе причин смертности по данным выписных эпикризов и протоколов вскрытия установлено, что летальные исходы наступили в связи с развитием ОЛЖН — 10 пациентов, ОНМК диагностировано у 1 пациента, разрыв аневризмы ЛЖ был выявлен у 1 пациента, у 2 пациентов на вскрытии был обнаружен тромбоз стента.

Среди умерших людей сопутствующая патология СД встречалась чаще ($p<0,001$), а также наличие ХБП по данным анамнеза жизни ($p=0,005$). Выжившие пациенты статистически значимо отличались от умерших пациентов по уровню систолического давления в легочной артерии, которое было значительно выше у умерших людей. У пациентов, умерших в стационаре, количество проведенных стентирований было статистически значимо ниже, чем у выживших пациентов. При проведении сравнительного

анализа уровня биохимических показателей обнаружено, что у пациентов, умерших в стационаре, уровень глюкозы был статистически значимо выше, чем у пациентов, выписанных из стационара. Кроме того, пациенты сравниваемых групп, статистически значимо отличались друг от друга по уровню NT-proBNP, который был значительно выше у умерших пациентов, что свидетельствует о прогрессировании сердечной недостаточности у этих пациентов. Уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был ниже, а цистатина С и креатинина был статистически значимо выше, у умерших пациентов, что говорит о снижении функциональной активности почек. Уровень СРБ, sST2 были достоверно выше у пациентов умерших в стационаре, что свидетельствует о более высоком уровне переносимого миокардиального стресса и воспаления (таблица 1).

Таблица 1 — Биохимические анализы пациентов с ИМпСТ в зависимости от выживаемости в стационаре

| Биохимический показатель | Вся когорта | Выжившие пациенты | Умершие пациенты | p |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Общее число пациентов, n | 179 | 165 | 14 | |
| КФК-МВ (ед/л), M (Q1; Q3) | 24,3 (11; 69,95) | 22,3 (10,8; 66,5) | 49,5 (21,6; 72,13) | 0,171 |
| OXC (ммоль/л), M (Q1; Q3) | 4,6 (3,8; 5,63) | 4,7 (3,83; 5,68) | 4,15 (3,53; 4,55) | 0,173 |
| ХС-ЛВП (ммоль/л), M (Q1; Q3) | 0,97 (0,83; 1,13) | 0,99 (0,83; 1,13) | 0,91 (0,76; 1,07) | 0,281 |
| ТГ (ммоль/л), M (Q1; Q3) | 1,24 (0,86; 1,68) | 1,23 (0,84; 1,6) | 1,42 (1,03; 1,8) | 0,194 |
| ХС-ЛНП (ммоль/л), M (Q1; Q3) | 1,92 (1,45; 2,43) | 1,99 (1,47; 2,46) | 1,72 (0,95; 1,93) | 0,06 |
| Глюкоза(ммоль/л), M (Q1; Q3) | 6,5 (5,45; 8,64) | 6,46 (5,43; 8,12) | 8,94 (7,22; 20,2) | 0,001** |
| Apo A1 (г/л), M (Q1; Q3) | 128 (114; 151) | 133 (114,5; 154) | 117 (95,5; 122,25) | 0,035* |
| Apo B (г/л), M (Q1; Q3) | 107 (84; 133) | 108 (85; 135) | 100,5 (78,5; 125,25) | 0,323 |
| NT-proBNP (пг/мл), M (Q1; Q3) | 220 (20; 998,9) | 210,32 (19,48; 776,29) | 1523,4 (1104,1; 2536,96) | 0,002** |
| Тропонин (нг/мл), M (Q1; Q3) | 4,4 (0,4; 14,7) | 4,3 (0,4; 14,5) | 6 (0,98; 15,9) | 0,732 |
| Миоглобин (нг/мл), M (Q1; Q3) | 39,2 (13,4; 145,5) | 38,8 (12,3; 141,35) | 104,9 (27,25; 223,03) | 0,282 |
| Цистатин С (мг/мл), M (Q1; Q3) | 1 (0,9; 1,2) | 1 (0,8; 1,2) | 1,15 (1; 1,45) | 0,023* |
| СРБ (мг/л), M (Q1; Q3) | 10,59 (8,01; 10,97) | 10,5 (7,67; 10,9) | 11,15 (10,73; 11,3) | 0,004** |

Продолжение таблицы 1

| Биохимический показатель | Вся когорта | Выжившие пациенты | Умершие пациенты | p |
|--|--------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| сБСЖК (нг/мл), M (Q1; Q3) | 0,6 (0,1; 4,3) | 0,5 (0,1; 4,1) | 1,85 (0,4; 6,63) | 0,165 |
| sST2 (нг/мл), M (Q1; Q3) | 10,4 (0; 19,3) | 10,2 (0; 17,25) | 20,95 (13,7; 41,98) | 0,004** |
| Креатинин (мкмоль/л), M (Q1; Q3) | 87,5 (76,25; 106) | 87 (76; 104,25) | 115,5 (87,75; 134) | 0,005** |
| СКФ (мл/мин/м ²), M (Q1; Q3) | 60 (48; 73,5) | 61 (50; 74) | 44 (32,5; 57) | 0,003** |

Примечание: * - статистически значимые различия при уровне $p < 0,05$, ** - статистически значимые различия при уровне $p < 0,01$

Среди выписанных 165 пациентов после перенесенного ИМпСТ летальные исходы в течение года после госпитализации были зарегистрированы у 18 пациентов (10,9%) пациентов. При анализе причин смертности по данным выписных эпикризов и протоколов вскрытия установлено, что летальные исходы наступили в связи с повторным ИМ у 8 пациентов, от разрыва аневризмы ЛЖ у 2 людей, у 2 пациентов причиной стало ОНМК, в связи с ОЛЖН на фоне декомпенсации ХСН у 3 человек ,1 пациент погиб на фоне ТЭЛА и 2 пациента от тромбоза стента.

В соответствии с госпитальной летальностью были оценены пороговые значения ROC-анализа для исследуемых кардиоваскулярных маркеров смертности (СРБ, сБСЖК, sST2) в стационаре (таблица 2, рисунок 3).

Таблица 2 — Пороговые уровни кардиоваскулярных биомаркеров для летальности от сердечно-сосудистых заболеваний в периоде стационарного наблюдения

| | Биомаркер | СРБ, мг/л | сБСЖК, нг/мл | sST2, нг/мл |
|------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| Смертность | Точка отсечения | >11 | >0,7 | >12 |
| | Чувствительность % | 64,3 | 71,4 | 64,3 |
| | Специфичность % | 79,8 | 54,1 | 79,8 |
| | AUC | 0,735 | 0,612 | 0,735 |

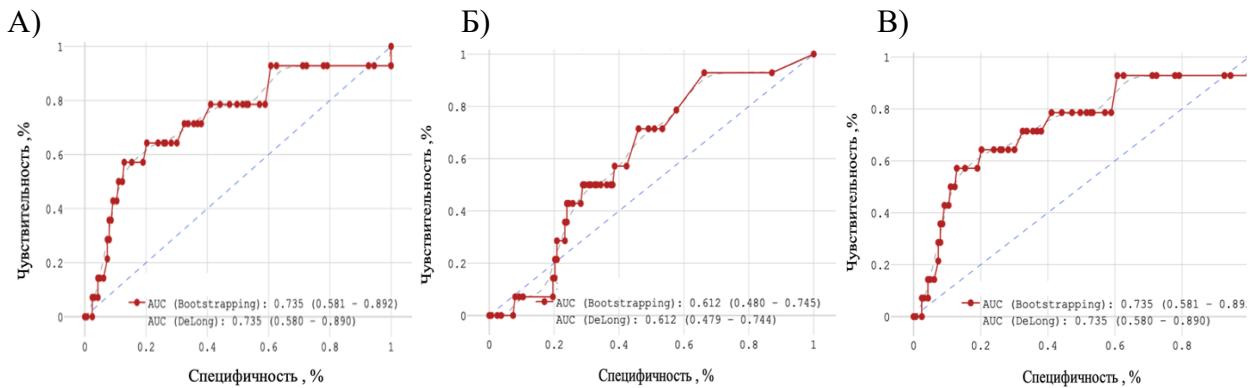


Рисунок 3 — Кривые чувствительности и специфичности по летальности для:
А) СРБ в госпитальном периоде при ROC-анализе для точки отсечения ≥ 11 мг/л; Б) сБСЖК в госпитальном периоде при ROC-анализе \geq от точки отсечения сБСЖК (0,7 нг/мл) В) sST2 в госпитальном периоде при ROC-анализе \geq от точки отсечения sST2 (12 нг/мл)

Результаты проведенного анализа на основе множительных оценок Каплана-Майера показали наличие значимых различий в уровне госпитальной выживаемости для пациентов с СРБ $<$ и ≥ 11 мг/л (рисунок 4). По частоте смертности биомаркер СРБ показал значимые различия в выживаемости между частотой смертности ниже и выше точки отсечения: согласно критерию Гехана-Уилкокосона различия в выживаемости при $p < 0,0001$.

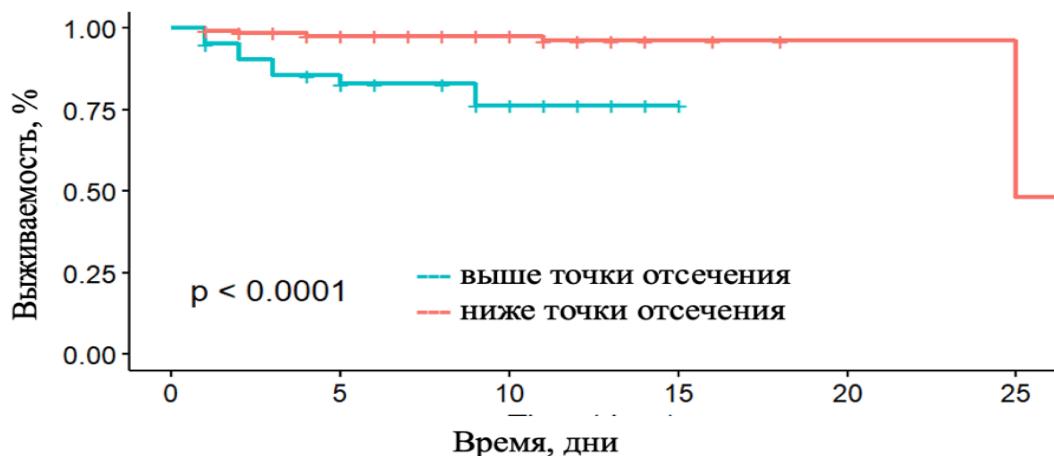


Рисунок 4 — Кривые выживаемости Каплана-Майера на госпитальном этапе для групп пациентов выше и ниже точки отсечения для СРБ $<$ и ≥ 11 мг/л

На 2 сутки пребывания пациентов в стационаре отмечалось расхождение между кривыми выживаемости для биомаркера СРБ, по которому можно судить, что высокий уровень биомаркера влияет на летальный исход в стационаре.

При одномерном анализе высокую прогностическую ценность имели 3 параметра: уровень глюкозы ($p=0,004$), снижение СКФ ($p=0,003$) и уровень СРБ ≥ 11 мг/л ($p=0,009$). Переменные ХБП и СД были исключены из анализа, чтобы

избежать удвоения. Прогностическая модель оказалась эффективной и имела высокий тест правдоподобия ($LR=29,36$ ($p<0,001$)).

На основании уровня биомаркеров (СРБ, сБСЖК, sST2) и наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний были построены модели пропорциональных рисков Кокса для оценки риска развития госпитальной летальности.

Для выявления среди определенных пациенту биомаркеров крови значимых предикторов наступления госпитальной смерти были построены модели пропорциональных рисков Кокса на ежедневных данных выживаемости. В таких моделях в качестве независимых ковариант рассматривались значения уровней биомаркеров, для которых были выявлены значимые различия (таблица 3), а в качестве контролируемых переменных рассматривались уровень глюкозы и СКФ. После бинаризации уровней биомаркеров по подобранным ROC-анализом точкам отсечения была найдена модель (таблица 3) со значимым влиянием СРБ ≥ 11 мг/л, у которой $OP=4,928$, ДИ-95%: 1,473-16,483 ($p<0,01$). Отметим, что во всех моделях уровень глюкозы и СКФ оказались значимыми предикторами госпитальной летальности при уровне значимости $p<0,01$.

Таблица 3 — Анализ регрессии Кокса бинаризованных переменных для выживаемости в больнице

| Параметр | ОР (отношение рисков) | ДИ (доверительный интервал), 95% | Коэффициент конкордации Харрела (SE); тест правдоподобия (LR) | p |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|---------|
| Глюкоза, ммоль/л | 1,119 | 1,037-1,207 | 0,863 (SE=0,044) LR=29,36 ($p<0,001$) | 0,004** |
| СКФ, мл/мин/м ² | 0,960 | 0,934-0,987 | | 0,003** |
| СРБ, мг/л | 4,928 | 1,473-16,483 | | 0,009** |

Примечание: ** - ОР значимо отличается от единицы при $p<0,01$.

Таким образом, при определении концентрационного уровня биомаркеров в сыворотке крови при котором диагностировался летальный исход в условиях стационара у пациентов с ИМпСТ были определены точки отсечения для СРБ, БСЖК и sST2. По частоте смертности биомаркер СРБ показал значимые различия в выживаемости между частотой смертности ниже и выше точки отсечения: согласно критерию Гехана-Уилкокосона различия в выживаемости при $p<0,0001$. Факторами риска летальности являлись: повышенный уровень СРБ ($OP=4,928$ $p=0,009$), сниженная СКФ ($OP=0,960$, $p=0,003$) и высокий уровень глюкозы ($OP=1,119$, $p=0,004$) $LR=29,36$ ($p<0,001$).

Среди выписанных пациентов летальные исходы в течение года после госпитализации были зарегистрированы у 18 пациентов (10,9%) пациентов, а

147 (89,1%) выжили. Статистический анализ проведен по аналогии с моделью, описанной для стационарной летальности (таблица 4, рисунок 5).

Таблица 4 — Пороговые уровни кардиоваскулярных биомаркеров для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в периоде постстационарного наблюдения

| Биомаркер | | СРБ, мг/л | сБСЖК, нг/мл | sST2, нг/мл |
|------------|---------------------|-----------|--------------|-------------|
| Смертность | Точка отсечения | >8,1 | >0,2 | >11 |
| | Чувствительность. % | 90,6 | 81,2 | 53,1 |
| | Специфичность. % | 29 | 34,5 | 61,4 |
| | AUC | 0,6 | 0,602 | 0,602 |

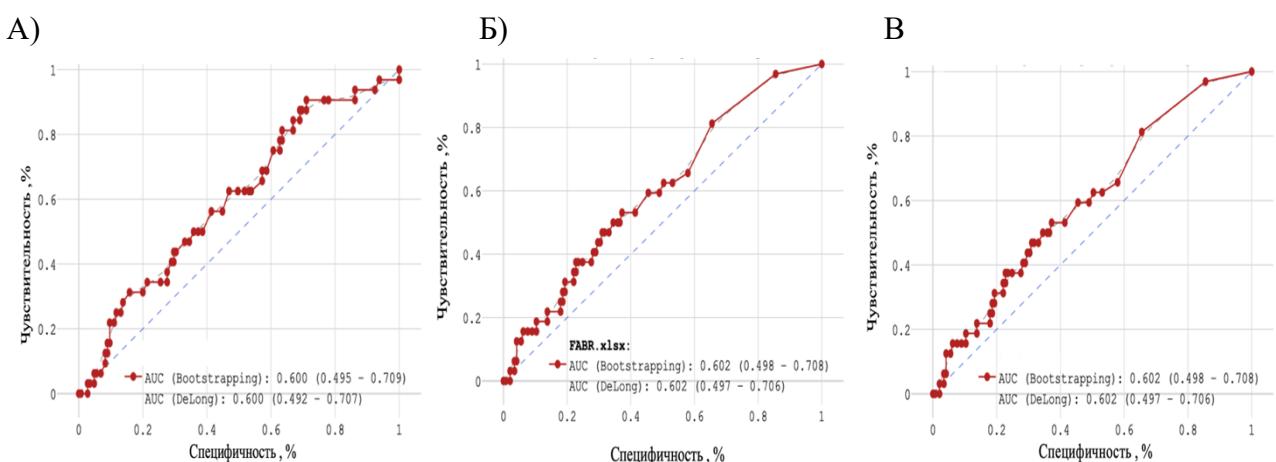


Рисунок 5 — Кривые чувствительности и специфичности по смертности для:
А) СРБ в постгоспитальном периоде при ROC-анализе для точки отсечения $\geq 8,1$ мг/л; Б) сБСЖК в постгоспитальном периоде при ROC-анализе для точки отсечения $\geq 0,2$ нг/мл; В) sST2 в постгоспитальном периоде при ROC-анализе для точки отсечения ≥ 11 нг/мл

Результаты проведенного анализа на основе множительных оценок Каплана-Майера показали наличие значимых различий в постгоспитальной выживаемости в период до 2-х лет для пациентов с $sST2 <$ и ≥ 11 нг/мл (рисунок 6). Проведенный тест Гехана-Уилкоксона подтвердил наличие различий в выживаемости до 2-х лет в группах при $p=0,01$.

При одномерном анализе высокую прогностическую ценность имели переменные: возраст ($p=0,261$), снижение СКФ ($p=0,988$), наличие СД ($p=0,006$) и $sST2 \geq 11$ нг/мл ($p=0,011$). Прогностическая модель оказалась эффективной и имела высокий тест отношения правдоподобия $LR=20,93$ ($p<0,001$).

Для выявления биомаркеров, являющихся значимыми предикторами риска отдаленной смертности в 1,5 летний постгоспитальный период, были оценены регрессии Кокса с контрольными переменными возрастом, наличием сахарного диабета и ХБП у пациента. В результате выявлено, что только фактор

превышения sST2 выше 11 нг/мл оказывает значимое влияние на смерть в постгоспитальном периоде: OR=5,101, ДИ-95% 1,45-17,95 ($p<0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 — Анализ регрессии Кокса бинаризованных переменных для выживаемости в постгоспитальном периоде

| Параметр | ОР (отношен ие рисков) | ДИ (доверительны й интервал), 95% | Коэффициент конкордантности Харрела (SE); тест правдоподобия (LR) | p |
|-------------------------------|---------------------------------|--|---|---------|
| Возраст, лет | 1,022 | 0,984-1,062 | 0,783 (SE=0,057) | 0,261 |
| СД | 6,433 | 1,678-24,660 | LR=20,93 ($p<0,001$) | 0,006** |
| СКФ, мл/мин/м ² | 0,991 | 0,279-3,513 | | 0,988 |
| sST2 \geq 11 нг/мл | 5,101 | 1,450-17,950 | | 0,011* |

Примечание: *, ** - ОР значимо отличается от единицы при $p<0,05$ и $p<0,01$, соответственно

Таким образом, при определении уровня биомаркеров в сыворотке крови при которых наблюдался летальный исход в отношении постгоспитальной смертности были определены точки отсечения для СРБ, сБСЖК и sST2. Все пациенты по концентрации биомаркеров с помощью ROC-анализа были разделены на 2 группы выше и ниже по точки отсечения по СРБ (8,1 мг/л) с чувствительностью 90,6%, специфичностью 29% и точностью 40,1% (AUC 0,6, $p=0,074$); по концентрации сБСЖК (0,2 нг/мл) с чувствительностью 81,2%, специфичностью 34,5% и точностью 42,9% (AUC 0,602, $p=0,024$); по концентрации sST2 (11 нг/мл) с чувствительностью 53,1%, специфичностью 62,8% и точностью 61,4% (AUC 0,602, $p=0,01$). Регрессионный анализ Кокса демонстрирует, что фактором риска летальности в стационаре является только фактор превышения sST2 \geq 11 нг/мл оказывает значимое при $p<0,05$ влияние на смерть в постгоспитальном периоде: OR=5,101, ДИ-95% 1,45-17,95, LR=20,93 ($p<0,001$).

Влияние фрагментации QRS на риск развития НССС у пациентов с ИМпСТ было изучено на основании ЭКГ, выполненной всем пациентам, включенным в исследование :у 122 из них было возможно определение дефрагментации по ЭКГ: 41 с фрагментацией и 81 — без фрагментации, а также 57 не прошли по критериям фрагментации. группа пациентов с fQRS была распределена на подгруппы: имеющаяся fQRS (100%, $n=23$); fQRS впервые возникшая (56%, $n=15$); преходящая в период ИМпСТ fQRS (7,3%, $n=3$).

Не было обнаружено никаких изменений в госпитальной смертности и 1,5-летнем наблюдении за НССС между группами ($p<0,05$). Выявлены факторы риска развития QRS-фрагментации: мужской пол ($p=0,036$), повышение уровня глюкозы ($p=0,018$), цистатина С (0,005) и снижение — СКФ (0,049).

Таким образом, из 179 пациентов, госпитализированных с диагнозом ИМпСТ fQRS была выявлена у 41 пациента. fQRS чаще встречалась у мужчин (80,5% против 61,7%, $p=0,036$), чем у женщин (19,5% против 38,3%, $p=0,036$). Группы не различались по сопутствующим заболеваниям, эхокардиографическим параметрам, локализации коронарной окклюзии ($p<0,05$), но в группе с fQRS были выше уровни глюкозы ($p=0,018$), мочевины ($p=0,015$), а также уровни цистатина С ($p=0,005$). Также обращает на себя внимание снижение СКФ ($p=0,049$) и повышенные значения креатинина ($p=0,030$) у пациентов с fQRS. Далее пациенты делились на fQRS: имеющуюся ($n=23$), впервые выявленную ($n=15$), преходящую ($n=3$). Из сопутствующих заболеваний больше пациентов с ОНМК в анамнезе отмечено в группе с имеющейся fQRS ($p<0,001$); дислипидемия присутствовала одинаково в группах с впервые возникшей и преходящей fQRS ($p<0,001$). Не было обнаружено никаких изменений в госпитальной смертности и 1,5-летнем наблюдении за НССС между группами ($p<0,05$). Среди 41 пациента fQRS у 23 был предшествующим (56,1%), у 15 – впервые возникшим (36,6%) и у 3 (7,3%) был временным (исчез при выписке). Группы пациентов с впервые возникшей и имеющейся fQRS не различались, за исключением биохимического показателя крови по биомаркеру Цистатин С, который был выше в группе у пациентов с преходящей fQRS ($p=0,029$).

ВЫВОДЫ

1. Прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST может быть основано на уровнях сывороточных биомаркеров: при концентрации С-реактивного белка ≥ 11 мг/л в ближайшем периоде чаще наблюдается риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в отдалённом периоде при уровне растворимого супрессора туморогенности 2 ≥ 11 нг/мл выше риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а сердечный белок, связывающий жирные кислоты не оказывает прогностического влияния на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения.

2. У пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST уровень С-реактивного белка ≥ 11 мг/л с чувствительностью 64,3%, специфичностью 79,8% в сочетании со скоростью клубочковой фильтрации, соответствующей С3А стадии хронической болезни почек, уровнем глюкозы прогнозируют риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем периоде наблюдения.

3. У пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST концентрация растворимого супрессора туморогенности 2 ≥ 11 нг/мл с чувствительностью 53,1%, специфичностью 62,8% при сочетании с пожилым возрастом (60-74 лет), сахарным диабетом и хронической болезнью почек С3А стадии прогнозируют риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде наблюдения.

4. Фрагментация QRS-комплекса у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не оказывает прогностического влияния на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения. Однако, установлены факторы риска развития fQRS: мужской пол, повышение уровня глюкозы, цистатина С и снижение скорости клубочковой фильтрации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При курении пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ближайшем периоде наблюдения следует учитывать, что повышение в сыворотке крови уровня С-реактивного белка ≥ 11 мг/л, глюкозы, хронической болезни почек стадии С3А являются предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

2. При наблюдении пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в отдалённом периоде следует учитывать, что повышение в сыворотке крови биомаркера растворимого супрессора туморогенности 2 ≥ 11 нг/мл, пожилой возраст, наличие сахарного диабета, хронической болезни почек стадии С3А являются предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде.

3. У пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST факторами риска фрагментации комплекса QRS являются мужской пол, повышенный уровень глюкозы, цистатина С и снижение скорости клубочковой фильтрации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аминева, А.М. Отдаленные сердечно-сосудистые события у пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца и их сочетанием / А. М. Аминева, И. А. Лакман, Е. А. Бадыкова, М. Н. Шамуратов, Р. Ф. Рахимова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40, № 1. – С. 110-119. DOI: 10.29001/2073-8552-2025-40-1-110-119.

2. Рахимова, Р. Ф. Влияние дефрагментации комплекса QRS на госпитальную летальность и смертность в отдаленном периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Р. Ф. Рахимова, Н. Ш. Загидуллин, Е. А. Бадыкова [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (26-28 сентября 2024 года, Санкт-Петербург). – СПб., 2024. – С. 9.

3. Рахимова, Р. Ф. Дефрагментация QRS комплекса как маркер в определении риска и прогнозирования сердечно-сосудистой смертности у пациентов с инфарктом миокарда / Р. Ф. Рахимова // Кардиология: на стыке Европы и Азии: материалы XII форума молодых кардиологов (30-31 мая 2025 года, Самара). – Самара, 2025. – С. 75.

4. Рахимова, Р. Ф. Биомаркерный анализ при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в прогнозировании госпитальной и отдаленной смертности / Р. Ф. Рахимова, Е. А. Бадыкова, Н. Ш. Загидуллин // Кардиология: на стыке Европы и Азии: материалы XII форума молодых кардиологов (30-31

мая 2025года, Самара). – Самара, 2025. – С.70.

5. Kopp, K. Diagnostic biomarkers for risk estimation of in-hospital and post-discharge cardiovascular mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients / K. Kopp, M. Lichtenauer, V. Paar, U. Hoppe, R. F. Rakhimova [et al.] // J. Clin. Med. – 2025. - Vol. 14, №18. – P. 6632. DOI: 10.3390/jcm14186632.

6. Рахимова, Р. Ф. Биомаркерный анализ в прогнозировании госпитальной и отдаленной смертности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Р. Ф. Рахимова, Е. А. Лопина, Е. А. Бадыкова [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (25-27 сентября 2025 года, Казань). – Казань, 2025. – С. 96.

7. Рахимова, Р. Ф. Взаимосвязь фрагментации QRS с сывороточными маркерами у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Р. Ф. Рахимова, Е. А. Лопина, А. М. Еникеева [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (25-27 сентября 2025 года, Казань). – Казань, 2025. – С. 97.

Список сокращений и условных обозначений

fQRS — фрагментация QRS комплекса

sST2 — растворимый супрессор туморогенности 2

АГ — артериальная гипертензия

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ — индекс массы тела

КАГ — коронароангиография

ОКС — острый коронарный синдром

ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

сБСЖК — сердечный белок, связывающий жирные кислоты

СД — сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СРБ — с-реактивный белок

ФП — фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

Рахимова Р.Ф. Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ближайшем и отдалённом периодах при помощи сывороточных биомаркеров и QRS-фрагментации электрокардиограммы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.20 /Рахимова Розана Фанисовна. – Оренбург, 2025. – 20 с.