НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ
ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Пархоменко Ольга Михайловна

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Ложкина Наталья Геннадьевна
Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Максимов Владимир Николаевич

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. 11
1.1 Предикторы, течение и однолетние исходы у больных ишемической болезнью сердца со спонтанным и прогрессирующим атеросклерозом. 11
1.2. Молекулярно-генетические маркеры, потенциально связанные с прогрессирующим атеросклерозом. 31
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 38
2.1 Характеристика больных и дизайн исследования. 38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 50
3.1 Факторно-регрессионная модель прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. 50
3.2 Течение и однолетние исходы у больных ишемической болезнью сердца со спонтанным и прогрессирующим атеросклерозом. 66
3.3 Субанализ динамики состояния коронарного русла в течение года по данным селективной коронарографии у пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда. 67
3.4 Генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. 70
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. 77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 91
ВЫВОДЫ. 93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 98
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Атеросклероз – универсальный хронический эволюционно сформированный процесс, распространенность и выраженность которого неуклонно возрастает по мере старения населения. Смертность от ишемической болезни сердца, в основе которой лежит атеросклероз, лидирует в структуре общей смертности в России и во многих других странах.

В последние двадцать лет появилось представление о двух видах течения атеросклероза: спонтанном (классическом) и ускоренном, или прогрессирующем. При 1-м типе повреждение происходит за счет турбулентности кровотока, оно приводит к накоплению липидов, активизации моноцитов и тромбоцитов, разрастанию и миграции гладкомышечных клеток, и в результате формируется типичная атеросклеротическая бляшка.

Синдром прогрессирующего атеросклероза был впервые описан у пациентов, перенесших различные операции на сердце и коронарных артериях. Это повреждение 2-го типа, предполагающее обнажение эндотелия с последующим образованием тромба и пролиферацией гладкомышечных клеток. Однако в дальнейшем была показана роль персистирующего воспаления и ангиогенеза, а также других, в том числе и хорошо известных факторов в ускоренном развитии бляшек и возникновении сердечно-сосудистых событий.

Развитие популяционных исследований, изучающих ассоциации генетических маркеров с мультифакториальными заболеваниями, а в частности с болезнями атеросклеротического генеза, способствуют выявлению групп риска развития определенного заболевания у носителей определенного генетического полиморфизма. Выявление роли провоспалительных генов в сложной патофизиологии атеросклероза и его осложнений позволит дополнить известные классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение связей SOD1 (ген супероксиддисмутазы 1-го типа), CASP8 (ген каспазы 8), rs3746444, rs6922269 с прогрессией атеросклероза поможет персонализированно подойти к

первичной и вторичной профилактике, в том числе и медикаментозной терапии.

Степень разработанности темы диссертации

Классическое течение атеросклероза и его осложнения широко освещены в мировой научно-практической литературе [9, 66, 74, 75]. Синдром ускоренного атеросклероза является предметом изучения последних десятилетий [42, 67, 80, 99]. Несмотря на большое количество работ, в настоящее время отсутствует системный подход к оценке риска прогрессирующего атеросклероза, что затрудняет персонализированное ведение этих пациентов.

Гипотеза исследования

Создание способа предсказания прогрессирующего течения атеросклероза при ишемической болезни сердца позволит выявлять таких больных с целью назначения индивидуализированного лечения и ведения.

Цель исследования

Выявить клинические и молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца.

Задачи исследования

1. Выявить клинические, биохимические и функциональные маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца.
2. Создать способ оценки риска прогрессирующего атеросклероза на основе многофакторного регрессионного анализа показателей у больных ишемической болезнью сердца.
3. Изучить течение и однолетние исходы прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца.
4. Выявить новые генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца.

Научная новизна исследования

Впервые разработана многофакторная регрессионная модель для оценки риска прогрессирующего атеросклероза у больных ИБС, включающая возраст пациента, наличие стеноза сонных артерий на 50 % и более просвета сосуда хотя бы с одной стороны, наличие или отсутствие ожирения по индексу массы тела, наличие или отсутствие стабильной стенокардии в анамнезе, уровень высокочувствительного С-реактивного протеина и холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови пациента; модель обладает высокой прогностической точностью.

Установлено, что пациенты с прогрессирующим атеросклерозом имеют худший отдаленный прогноз в сравнении со спонтанным его течением, а наличие стенокардии напряжения любого ФК без хирургического лечения, многососудистого поражения коронарных артерий, уровень высокочувствительного С-реактивного протеина 5 мг/л и выше повышают риск неблагоприятных годичных исходов.

Определено, что у лиц с прогрессирующим атеросклерозом происходит значимый прирост сужений коронарных артерий на 20–30 % и более в течение года.

Впервые выявлено, что носительство генотипа DD rs3834129 гена CASP8 у обоих полов, генотипа GG rs6922269 гена MTHFD1L у женщин повышает относительный риск развития прогрессирующего атеросклероза. Для генотипа AA rs3746444 гена MIR499A показана протективная роль в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертации показано значение генетических маркеров rs3834129 гена CASP8, rs6922269 гена MTHFD1L и rs3746444 гена MIR499A как независимых предикторов развития прогрессирующего атеросклероза при ишемической болезни сердца.

Разработанная математическая модель определения риска прогрессирующего атеросклероза у больных ИБС запрограммирована в виде калькулятора в табличном процессоре Excel, являющуюся универсальным средством для практикующих врачей, позволяющим выявлять особую тяжелую категорию больных, требующую тщательного персонализированного (более агрессивного) лечения и ведения.

Методология и методы диссертационного исследования

В методологическую основу исследования были положены научные работы российских и зарубежных авторов в области изучения ишемической болезни сердца, атеросклероза спонтанного и прогрессирующего, а также молекулярно-генетическим маркерам этих заболеваний.

В соответствии с целью исследования и для решения поставленных задач проведено клиническое, инструментальное лабораторное и молекулярно-генетическое обследование 202 пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС с последующей ретроспективной и проспективной оценкой течения заболевания. Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный авторский способ оценки риска развития прогрессирующего атеросклероза, включающий возраст пациента, наличие стеноза сонных артерий на 50 % и более просвета сосуда хотя бы с одной стороны, наличие или отсутствие ожирения по индексу массы тела, наличие или отсутствие стабильной стенокардии в анамнезе, уровень высокочувствительного С-реактивного протеина и холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови пациента, обладает высокой прогностической точностью.

2. Генетическими маркерами повышенного риска развития прогрессирующего атеросклероза являются генотип DD rs3834129 гена CASP8 и генотип GG rs6922269 гена MTHFD1L; генотип AA rs3746444 гена MIR499A

является протективным в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше.

Степень достоверности

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, который был определен из следующих соображений. Большая часть вычислений в диссертации связана с вычислением вероятности какого-либо события. Поэтому для определения минимального объема выборки была использована следующая формула [28]:

$$N_{\min} = 4Z^2 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2},$$

где p – ожидаемое (априорное) значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

Приняв 95 % доверительного интервала для вероятности события, получаем $Z = 1.96$.

Тогда приходим к формуле:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2} \qquad (1)$$

Примем априорную информацию $p = 0.5$ (обуславливает максимальный объем выборки) и ширину доверительного интервала $W = 0.2$. Подставляя эти значения в формулу (1), получаем

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{0.5(1-0.5)}{0.2^2} = 96.25 \approx 97$$

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ IBM

«Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0.

Апробация работы

Основные положения доложены и обсуждены на: Российской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2019» (Новосибирск, 2019); 8-м (26-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); 8-м Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); 4-м (27-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021); конференции «Scientific Research of the SCO countries: Synergy and Integration» (Пекин, Китай, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, поддержана госзаданием Минздрава России «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», № АААА-А18-118030790009-4. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05492084.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены и используются в работе Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска, а на сайте ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» http://gkb1.mznso.ru/ размещен «Калькулятор оценки вероятности прогрессирования атеросклероза»; в научной деятельности лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины-филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; при консультативном приеме пациентов врачами терапевтами, кардиологами и при стационарном лечении в

терапевтическом и кардиологических отделениях клиники Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины-филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Подана заявка № 2022110345 на патент на изобретение, дата приоритета 15.04.2022.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 133 источниками (из них 90 % за последние 5 лет и 75 % – зарубежные издания). Полученные результаты иллюстрированы с помощью 12 таблиц и 10 рисунков.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме, курации пациентов, заполнении медицинской документации, сборе и систематизации первичных клинических материалов. Обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации

осуществлялось соискателем лично, а статистический анализ – при консультативной помощи доктора физико-математических наук, профессора, заведующего кафедрой прикладной математики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)».

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

1.1 Предикторы, течение и однолетние исходы у больных ишемической болезнью сердца со спонтанным и прогрессирующим атеросклерозом

Атеросклероз – универсальный хронический эволюционно сформированный процесс. Распространенность и выраженность его неуклонно возрастает по мере старения населения. Современное развитие экономики и урбанизация, несомненно, способствовало изменению привычек питания в сторону употребления насыщенных жиров и углеводов, малоподвижному образу жизни, что сыграло роль в «омоложении» атеросклероза у ряда лиц [37, 109].

В последние десятилетия появилось представление о двух видах течения атеросклероза: спонтанном (классическом) и ускоренном, или прогрессирующем. Общепризнанным является представление о ключевой роли повреждения артериальных сосудов в патогенезе атеросклероза, в частности спонтанного, или классического. Хроническое, или непрерывное повреждение эндотелия артерий, происходит при спонтанном атеросклерозе, в основном из-за турбулентности кровотока или других факторов, что приводит к функциональным изменениям эндотелиальных клеток. Это так называемое повреждение 1 типа, оно приводит к накоплению липидов. Одновременно или позже активируется адгезия клеточных элементов-моноцитов и тромбоцитов. Гладкомышечные клетки также реагируют на данный процесс, выделяя различные факторы роста, что приводит к их миграции и разрастанию. В результате формируется типичная атеросклеротическая бляшка, описанная во всех академических учебниках и руководствах [9, 66, 74, 75].

Синдром ускоренного атеросклероза был впервые описан у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, операцию аорто-коронарного шунтирования или чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику [42].

В последнем случае, в отличие от спонтанного атеросклероза, обнажение эндотелия, или повреждение 2 типа с последующим образованием тромба и первичной преобладающей пролиферацией гладкомышечных клеток, как полагают, играет значимую роль в ускорении атеросклероза. Считается, что способствует данному процессу преимплантационное повреждение, денервация, вирусная инфекция, дислипидемия и иммунное повреждение [42]. Попытки замедлить данный процесс с помощью иммуносупрессоров не привели к желаемому результату [67].

Венозные трансплантаты, применяемые при АКШ, по данным разных авторов до 20 % случаев «закрываются» к концу 1 года, а через 5 лет окклюзируются 35 % венозных трансплантатов. Данный процесс способствует росту повторных случаев острой коронарной ишемии, как фатальных, так и нефатальных. Причинами служит механическое повреждение во время подготовки венозных трансплантатов и в момент самой операции, что приводит к эндотелиальному повреждению уже так называемого 3 типа (денудация с повреждением как интимы, так и медии) [67]. У этих пациентов воздействие таких факторов риска, как дислипидемия, а также АГ, СД приводит к раннему образованию тромба и острой окклюзии. Кроме того, «артериализация» венозного трансплантата приводит к снижению продукции простациклина – индуктора тромбоцитарной агрегации [82]. Следовательно, ранние окклюзии венозных трансплантатов имеют тромботическое происхождение [80].

Самый ранний опыт чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) не сопровождался имплантацией внутрикоронарных стентов, поэтому часто осложнялся реокклюзиями КА [50]. Было показано, что при надувании баллона возникает эндотелиальное повреждение 2 или 3 типа, приводящее к тромбоцитарной агрегации и тромбозу. На 3–4 день возобновляется рост эндотелия. На 2–3 неделе после вмешательства в процесс вовлекаются гладкомышечные клетки [99]. С внедрением стентирования при ЧКВ, в частности стентов с лекарственным покрытием, описанные осложнения значительно уредились [68].

Хотя общепризнанного определения прогрессирующего атеросклероза не существует, тем не менее, во многих исследованиях, описывающих это явление, использовалось следующее определение: уменьшение на 10 % и более диаметра, по крайней мере, одного ранее существовавшего 50 % стеноза или сужение на 30 % от исходного 50 %-го стеноза, или прогрессирующее поражение до полной окклюзии в течение нескольких месяцев [43].

Среди возможных факторов быстрого прогрессирования атеросклероза называют коронароспазм, вирусы, различные маркеры воспаления и некоторые генетические факторы.

Впервые роль вазоспазма в прогрессии атеросклероза (ПА) коронарных артерий была описана в 1991 г. [43] У большинства наблюдаемых пациентов в том исследовании произошел рост размеров атеросклеротических бляшек в КА в течение 4-х лет. Наиболее сильная корреляция в этом исследовании выявлена между положительным тестом на вазоспазм с эргоновином и прогрессированием заболевания. В экспериментальных исследованиях на животных показана роль интрамурального кровоизлияния в КА, возникающего при вазоспазме, в ПА. Вазоспазм также может вызвать эндотелиальную дисфункцию [56]. При остром или «внезапном» коронарном спазме может произойти разрыв капилляров, как и самой бляшки с последующим коронарным тромбозом. Принимая во внимание данное обстоятельство, пациентов с вазоспастической стенокардией следует лечить агрессивно.

Следующим механизмом, запускающим преждевременный стенозирующий процесс КА, является наличие так называемых «сложных коронарных поражений» [44]. Эта морфология определяется как поражение с неровными границами, выступающими краями и внутрикоронарными тромбами. Анализ ангиографических исследований показал, что сложная морфология КА ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда [44, 122]. Другие авторы показали связь подобной картины с быстрым прогрессированием атеросклероза. [44, 71]. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях выявлена роль сложных поражений, таких как: бифуркационные,

хронические тотальные, стеноз ствола левой коронарной артерии, стенозы артерий малого диаметра и диффузные поражения [50]. Выполнение хирургических процедур, а прежде всего баллонной ангиопластики со стентированием, в таких случаях приводило к более высоким темпам прогрессирования коронарного стеноза: 1) > или = 20 % уменьшение минимального диаметра стеноза ранее существовавшего поражения > или = 30 % и 2) прогрессирование любого поражения до новой полной коронарной окклюзии в течение 6–12 месяцев [116]. Впервые такие исследования проводились в 90-е годы прошлого столетия, когда использовалась монотерапия аспирином, а применение статинов не было систематическим [60, 85, 87, 111]. Позже, в эпоху двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), назначаемой после острых коронарных событий (ОКС) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), исследования также показали более высокие темпы быстрого прогрессирования сложных поражений КА [31].

В начале двадцатого века было признано, что с ростом и старением организма, помимо формирования субстрата атеросклеротической бляшки, изменяется архитектура стенки сосуда [129]. При рождении самый внутренний слой сосудов состоит исключительно из эндотелиальных клеток, прикрепленных к нижележащему матриксу и окруженных внутренней эластичной пластиной, в то время как медиальный слой имеет пластинчатые единицы, состоящие из гладкомышечных клеток сосудов (VSMC), соединительной ткани и эластичной ткани. Богатая коллагеном адвентиция включает фибробласты, периваскулярные нервы, перициты, адипоциты, а также резидентные популяции лейкоцитов. Из-за градиента давления диффузия растворенных веществ через проницаемую среду, такую как стенка сосуда, облегчается высоким внутриартериальным давлением и зависит от проницаемости эндотелиального слоя. С ростом толщина интимы увеличивается, и интимный слой приобретает более высокий уровень клеточной сложности [62]. В условиях гипоксии в стенке крупных кровеносных сосудов образуются мелкие артериальные сосуды, или vasa vasorum, питающие «родительский» сосуд.

Существует несомненная корреляция между неоваскуляризацией артериальной стенки и прогрессированием атеросклероза. Толщина стенки кровеносного сосуда является важным параметром, регулирующим неоваскуляризацию, но не единственным. В частности, воспаление активизирует неоангиогенез. Данные факты наблюдались у свиней с экспериментальным атеросклерозом: в «незараженных» коронарных артериях лабораторных свиней плотность vasa vasorum была значительно меньше, чем у свиней с гиперхолестеринемией [45]. Этот патологический процесс прорастания VV также наблюдался у мышей. Однако в присутствии ингибиторов ангиогенеза образование VV снижается. Подобный эффект наблюдался у онкологических больных после лечения антиангиогенными препаратами [59].

Впервые связь между атеросклерозом и неоваскуляризацией внутри бляшки была обнаружена Koester [88] и Winternitz [81], а первые идеи о механизме связи между атеросклерозом и неоваскуляризацией внутри бляшек были представлены Патерсоном [93], который смог идентифицировать разрыв капилляров, сопровождающийся попаданием эритроцитов и тромбоцитов в бляшку, как причину прогрессирования бляшки, разрыва и коронарного тромбоза (кровоизлияния в бляшку). В последние десятилетия также доказана роль кровоизлияния в бляшку как важного триггера прогрессирования, нестабильности и разрыва бляшки [48]. Однако неоваскуляризация внутри бляшки также ассоциирована с ее уязвимостью и эрозией даже при отсутствии кровоизлияния. Более того, микрососуды в бляшке экспрессируют ряд веществ: фактор межклеточной адгезии, адгезии сосудистых клеток, Е-селектин и ряд других, которые способствуют дальнейшему привлечению воспалительных клеток в бляшку [45].

При проведении операции АКШ используют подкожные вены. В процессе забора подкожной вены соединительная ткань, содержащая vasa vasorum, отделяется от вены [59, 88]. Это нередко сопровождается веноспазмом, который может способствовать заболеванию венозного трансплантата и даже отторжению венозного трансплантата [67].

Несомненна роль воспалительных маркеров. Эндотелины – это семейство сильнодействующих сосудосуживающих пептидов с митогенными свойствами. Показано, что области, богатые макрофагами, гиперклеточные области с неоваскуляризацией, и области с признаками предшествующего внутрибляшечного кровоизлияния были в значительной степени связаны с присутствием эндотелина-1. Ускоренная пролиферация сосудистых клеток может быть механизмом, способствующим быстрому прогрессированию коронарного поражения [81].

Российские исследователи выявили, что факторами риска прогрессирования стеноза КА явилось сочетание мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции [21]. В этом исследовании исключались пациенты с повышенным уровнем СРБ другого генеза. В другом исследовании с участием 124 пациентов с хронической стабильной стенокардией, ожидающих ангиопластику, было показано, что СРБ является независимым предиктором быстрого прогрессирования. Повторная коронарная ангиография у этих больных проводилась в среднем через 4,8 месяца [116].

Травма, связанная с диагностической частью процедуры, может вызвать воспалительную реакцию. Во время надувания баллона и имплантации стента разрушается бляшка и повреждается коронарная артерия. Разрушение уязвимой бляшки также вызывает микроэмболизацию и мионекроз, который и является основным источником воспалительных стимулов у таких пациентов. Считается, что СРБ эндогенно продуцируется в стенке сосуда или в коронарных атеросклеротических бляшках, поврежденных ЧКВ. Быстрое прогрессирование некритичных поражений может быть результатом отрицательного ремоделирования и организации кровоизлияний в бляшках или повторных субклинических разрывах, кровоизлияниях и организации [86]. Степень повышения уровня СРБ определяется индивидуальной реакцией. Следовательно, у пациентов с повышенной общей воспалительной реакцией будет более высокий уровень СРБ после ЧКВ и, более вероятно, что именно у них следует ожидать быстрое прогрессирование атеросклероза.

В одной работе была показана роль неоптерина – вещества, продуцируемого активированными макрофагами, которые в свою очередь приводят к разрушению фиброзной оболочки атероматозных поражений. Этот процесс стимулируется гамма-интерфероном. Исследователи предположили, что активация моноцитов и макрофагов играет патогенную роль в уязвимости бляшек и ускорении прогрессирования стенозов КА. Ограничением исследования является то, что маркеры воспаления оценивались однократно, без динамических наблюдений [48].

В одном исследовании изучены данные о 77 пациентах с острым коронарным синдромом в сравнении со стабильной стенокардией, которым выполнялись коронарные ангиограммы с интервалом в 6 месяцев [101]. У пациентов определялся при поступлении в клинику остеопонтин – вещество, активирующее высвобождение матриксной металлопротеиназы, а также неоангиогенез, кровотечение, деградацию фиброзной покрышки бляшки, и, как следствие, тромботические осложнения. Исходный повышенный уровень остеопонтина коррелировал с быстрым прогрессированием коронарных атеросклеротических бляшек [106]. Быстрое прогрессирование определялось как 1) > или = 10 % уменьшение диаметра по крайней мере одного предшествующего стеноза > или = 50 %, 2) > или = 30 % уменьшение диаметра ранее существовавшего стеноза < 50 %, 3) прогрессирование поражение до полной окклюзии или 4) уменьшение диаметра на 50 % или более в ранее успешно стентированном сегменте. Другими маркерами, измеренными в этом исследовании, были CRP и интерлейкин-6, которые не показали статистически значимой корреляции с прогрессированием КА после коррекции других изучаемых факторов [101].

В ряде исследований описывается роль пятнистой кальцификации. Кальцификация коронарной артерии может происходить в результате сложного регулируемого процесса биоминерализации, напоминающего остеогенез. «Пятнистая» кальцинированная бляшка может содержать больше липидов и воспалительных агентов, чем некальцифицированные поражения [43, 44, 71].

«Пятнистый кальциноз» определяется как наличие очагов длиной 1–4 мм,

содержащих дугу кальцификации < 90 градусов. В ряде исследований «пятнистый кальциноз» ассоциировался с большим объемом атеромы. Показана также низкая эффективность интенсивной статинотерапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [85].

Системные заболевания соединительной ткани, такие как ревматоидный артрит (РА), связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и высокой смертностью от них. В частности, показано быстрое прогрессирование атеросклероза сонных артерий у пациентов с РА [122]. Наиболее вероятное объяснение быстрого прогрессирования атеросклероза у этих пациентов, скорее всего, связано с воспалением. Патогенетическое противовоспалительное лечение метотрексатом способствует снижению прогрессирования стенозирования КА [120].

Остановимся на некоторых фундаментальных аспектах патогенеза атеросклероза. Липидная теория атеросклероза, основоположником которой является Николай Николаевич Аничков, несомненно, является лидирующей. Большинство доказательных исследований в этой области касается «ремнантного холестерина», то есть холестерина, входящего в большие, триглицерид-богатые липопротеидные частицы, то есть липопротеиды очень низкой (ЛОНП), промежуточной плотности (ЛПП) и хиломикроны. Если хиломикроны из-за своих размеров не могут проникать в субдотелиальное пространство, имея в своем составе минимальное количество ХС, то частицы ЛОНП и ЛПП – напротив. Значительное количество как проспективных, так и генетических исследований демонстрирует независимую связь ХС, входящего в их состав, с ишемическими осложнениями, которая по силе не уступает, а даже опережает таковую для атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

Ключевыми событиями в развитии атеросклероза являются удержание и накопление богатых холестерином апоВ-содержащих липопротеинов в интиме артерий в местах, предрасположенных к образованию бляшек. При уровне холестерина ЛПНП ~0,5–1,0 ммоль/л (20–40 мг/дл), характерном для новорожденных и широкого спектра видов млекопитающих, который сегодня

считается физиологически значимым, вероятность задержки частиц ЛПНП и риск развития атеросклероза низки. Однако при повышении концентрации ЛПНП выше этого уровня вероятность интимальной ретенции ЛПНП, ведущей к инициации и прогрессивному развитию атеросклеротической бляшки, увеличивается дозозависимым образом.

Многочисленные исследования подтвердили роль ЛПНП в риске ИБС (в том числе фатальных форм); в этом же метаанализе отмечено практически идентичное влияние не-ЛПВП [129].

Другая проблема – семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – это аутосомно-доминантное заболевание, которое обычно является результатом мутации с потерей функции в гене рецептора ЛПНП или, реже, мутации LOF в гене APOB, которая уменьшает связывание апоB-содержащих липопротеинов с рецептором ЛПНП, или мутации с потерей функции в гене PCSK9. Независимо от генетического дефекта, лежащего в основе заболевания, СГХ характеризуется значительно повышенным уровнем ЛПНП и преждевременным развитием атеросклероза, особенно ишемической болезни сердца [41].

P. Welsh и соавторы обнаружили, что повышенный уровень сывороточного липопротеида А (Lp A) независимо связан с быстрым прогрессированием заболевания [123]. Хотя в этом исследовании не оценивались другие известные факторы, ассоциированные с воспалением, тем не менее, по классическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний сравниваемые группы (с прогрессированием атеросклероза и без) между собой не различались.

Lp A представляет собой липопротеин плазмы, состоящий из аполипопротеина B-100 и имеющий высокую степень структурной гомологии с плазминогеном. Он ослабляет активацию плазминогена стрептокиназой и тканевым активатором плазминогена, также конкурирует с плазминогеном за сайты связывания с эндотелиальными клетками, тромбоцитами, фибриногена и фибрина. Он присутствует в тонких фиброатеромах и преимущественно секретируется макрофагами. Таким образом, он оказывает антифибринолитическое действие. Также показано, что Lp A стимулирует

пролиферацию гладкомышечных клеток человека [33]. Исследование 123 пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ и в последующем подвергнутых коронарной ангиографии через год, показало, что Lp-PLA2 является независимым предиктором быстрого прогрессирования исходно некритических поражений коронарных артерий [86].

Известно, что во многих исследованиях уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C) обратно пропорционален сердечно-сосудистому риску, последние фармакологические интервенционные исследования со стратегиями повышения HDL-C не показали преимущества с точки зрения сосудистых событий. Частицы ЛПВП гетерогенны и обладают антиатерогенными функциями и не сосудистыми эффектами. Многие факторы влияют на компоненты ЛПВП и могут либо вызывать композиционные изменения, посттрансляционные модификации белков, либо изменять липиды и другие грузовые молекулы; обычно эти факторы вызывают более одного из этих изменений, что приводит к функциональным различиям. Поэтому роль липопротеинов меняется в различных физических и болезненных условиях. В основном на протеом, аполипопротеин A1 (Apo-A1), миелопероксидазу (MPO), пароксоназу (PON) влияют воспаление или факторы, связанные с гликированием; и особенно эстерификация или неэстерификация липидов, изменения содержания фосфолипидов или ненасыщенных липидов изменяют функцию ЛПВП. Измерение уровня HDL-C, вероятно, не является хорошим предиктором его сердечно-сосудистых преимуществ, поэтому необходимы методы оценки функций HDL. В современной медицинской практике измерение различных функций этого липопротеина не является простым и осуществимым, но в ближайшем будущем могут быть разработаны соответствующие стратегии. Между тем, по мере того как мы узнаем больше о структуре ЛПВП и роли каждого компонента, мы сможем разработать терапевтические подходы для улучшения функции ЛПВП. Апо-A1-миметики, восстановленный ЛПВП, наночастицы и терапия микроРНК могут быть перспективными в качестве антиатеросклеротической терапии.

Остановимся на ряде исследований показавших, что атеросклероз начинается с повреждения эндотелия или накопления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в артериальной стенке, которые обычно подвержены окислению или модификации. Эти модифицированные или окисленные ЛПНП, наряду с воспалением низкого уровня, вызванным небольшим повреждением эндотелия, вызывают как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. В настоящее время известно, что эти иммунные реакции играют важную роль в развитии атеросклероза. Моноциты/макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты и В-лимфоциты являются основными подтипами клеток в контексте атеросклероза.

Повреждение эндотелия, характеризующееся воспалением низкой степени, вызывает повышение регуляции молекул клеточной адгезии, таких как молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и селектин. Эти молекулы позволяют моноцитам прикрепляться к эндотелиальным клеткам. Моноциты мигрируют под эндотелий после того, как они прикрепляются к поврежденным эндотелиальным клеткам, и некоторые хемокины, как сообщается, связаны с этим процессом. Например, моноцитарный хемоаттрактант протеин-1 (MCP-1) способствует миграции и инфильтрации моноцитов через свой рецептор C-C хемокинового рецептора 2 (CCR2) [98]. Аналогично IL-8 и фракталкин, как известно, связаны с миграцией клеток через C-X-C хемокиновый рецептор типа 2 (CXCR2), экспрессируемый в лейкоцитах. Моноциты дифференцируются в макрофаги под действием макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), когда они мигрируют в эндотелий, что считается решающей фазой для развития атеросклероза.

Макрофаги экспрессируют рецепторы scavenger для поглощения окисленных ЛПНП. Семейства рецепторов-мусорщиков включают рецептор-мусорщик класса A (SR-A), кластер дифференцировки (CD) 36, лектиноподобный рецептор окисленных ЛПНП-1 (LOX-1), рецептор-мусорщик для фосфатидилсерина и окисленного липопротеина (SR-PSOX) и рецептор-мусорщик класса B типа 1 (SR-B1). Макрофаги поглощают окисленные ЛПНП через эти рецепторы, что приводит к накоплению липидов и образованию

пенистых клеток. Более того, предполагается, что толл-подобные рецепторы (TLR), экспрессированные на макрофагах, которые, как известно, играют ключевую роль во врожденном иммунитете, также связаны с атеросклерозом. Считается, что окисленные ЛПНП активируют сигнальный путь TLR, что приводит к усугублению воспаления бляшек [89].

В дополнение к модифицированным или окисленным ЛПНП, несколько доказательств указывают на то, что бактериальные продукты, такие как липополисахариды и белки теплового шока, также могут способствовать прогрессированию бляшки, воздействуя на сосудистые клетки и вызывая врожденный иммунитет. Хотя макрофаги составляют подавляющее большинство лейкоцитов, обнаруженных в атеросклеротических бляшках, данные свидетельствуют о том, что тучные клетки также выделяют множество вазоактивных медиаторов, таких как гистамин и лейкотриены, которые участвуют в атерогенезе [89].

А какова роль нейтрофилов? Нейтрофилы классически признаны клетками первой линии защиты при остром воспалительном ответе, и им уделяется мало внимания в патофизиологии атеросклероза. Однако последние достижения в понимании механизмов атеросклероза позволили отнести нейтрофилы к числу наиболее важных факторов, способствующих развитию атеросклероза. Действительно, как и моноциты, нейтрофилы трансформируются в атеросклеротические поражения под воздействием определенных хемотаксических сигналов, особенно хемокинов, вырабатываемых активированными тромбоцитами. Более того, нейтрофилы также способны рекрутировать моноциты в атеросклеротические поражения путем высвобождения гранулярных белков, таких как азуроцидин, катепсин G и α-дефенсины, тем самым усугубляя атеросклероз. Кроме того, сообщалось, что эти гранулярные белки активируют макрофаги и способствуют образованию пенистых клеток [119]. В целом, участие нейтрофилов в патогенезе атеросклероза может расширить терапевтические противовоспалительные подходы. Однако следует отметить, что поскольку нейтрофилы относятся к первой линии защитных

клеток, стратегии подавления функции нейтрофилов должны тщательно контролироваться, чтобы не вызвать серьезных побочных эффектов.

Роль Т-лимфоцитов, а также моноцитов и макрофагов, определяется тем, что они являются одними из самых ранних клеток, связанных с образованием атеросклеротических бляшек [122]. Большинство молекул адгезии и хемокинов, способствующих миграции моноцитов в интиму, также участвуют в привлечении Т-клеток. Действительно, сообщалось, что в атеросклеротических бляшках человека имеется большое количество Т-клеток. Большинство Т-клеток экспрессируют CD3, CD4 и Т-клеточный рецептор, и они взаимодействуют с фагоцитами, специализирующимися на презентации антигена, такими как макрофаги и дендритные клетки. В ответ на воздействие специфического антигена эти Т-клетки вырабатывают цитокины и запускают воспаление, а некоторые Т-клетки (CD8+ Т-клетки) даже обладают механизмами уничтожения клеток, тем самым способствуя развитию атеросклероза.

Хелперные Т-клетки, которые дифференцируются из CD4+ Т-клеток и играют важную роль в распознавании антигена, делятся на подтипы Th1 и Th2. Хотя соотношение подтипов Th1 и Th2 контролируется местными цитокинами или антигенпрезентирующими клетками, большинство Т-клеток, наблюдаемых в атеросклеротических поражениях, являются Th1-клетками. Th1-клетки выделяют такие цитокины, как интерферон-γ, IL-2 и фактор некроза опухоли (TNF), которые, как известно, способствуют развитию воспаления, действуя через макрофаги или сосудистые клетки. Более того, было показано, что такие цитокины, как IL-18 и IL-12, которые стимулируют клетки Th1, также способствуют развитию атеросклероза. Вместе взятые, ответы Th1 в целом ускоряют развитие атеросклероза, усиливая провоспалительные пути [100].

Клетки Th2 также выделяют цитокины, которые могут модулировать воспаление, такие как IL-4, IL-5 и IL-10. Однако, в отличие от Th1, роль ответов Th2 в развитии атеросклероза остается спорной. Недавно признанный подтип Т-клеток, Th17, связан с широким спектром аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит. Клетки Th17 в основном вырабатывают IL-17, хотя их роль

в ССЗ еще не выяснена. Другой подтип Т-клеток, известный как регуляторные Т-клетки (Tregs), подразделяется на естественные Tregs (nTregs) и индуцированные Tregs (iTregs). В то время как nTregs развиваются в тимусе и играют роль в поддержании самотолерантности, iTregs образуются экстратимически в периферических участках. Несколько линий доказательств показали, что как nTregs, так и iTregs важны для атеропротекции путем ослабления воспалительной реакции или деактивации DCs [100].

Роль В-лимфоцитов заключается в том, что они выделяют антитела, которые играют центральную роль в гуморальном иммунитете. Накопленные данные свидетельствуют о том, что гуморальный иммунитет, по-видимому, ослабляет, а не способствует развитию атеросклероза. Однако известно, что влияние В-клеток на атеросклероз также зависит от определенных подтипов клеток, особенно известных как B1 и B2 клетки. B1-клетки в основном вырабатывают антитела IgM, и было показано, что они играют защитную роль против атеросклероза, вырабатывая антитела, способные распознавать окисленные ЛПНП [110]. С другой стороны, большинство исследований показали, что клетки B2, которые вырабатывают антитела IgG и IgE, способствуют развитию атеросклероза. Таким образом, можно предположить, что идеальной терапевтической стратегией для предотвращения атеросклероза было бы уменьшение количества клеток B2 при сохранении или увеличении количества клеток B1 [122].

Остановимся на биомаркерах воспаления. Исходя из концепции, что хроническое воспаление способствует патогенезу атеросклероза, были проведены многочисленные исследования, которые показали, что различные биомаркеры воспаления могут предсказывать будущие сердечно-сосудистые события не только у пациентов с ССЗ, но и у внешне здоровых людей.

Хотя уровень С-реактивного белка повышается после различных неспецифических воспалительных стимулов, накапливаются доказательства того, что СРБ, измеренный высокочувствительным анализом вч-СРБ, может предсказывать будущие сердечно-сосудистые события независимо от

традиционных факторов риска. Более того, сообщалось, что величина сердечно-сосудистого риска по вч-СРБ по крайней мере такая же, как и по традиционным факторам риска, таким как гиперлипидемия или гипертония [65]. На основании этих наблюдений вч-СРБ стал ведущим биомаркером для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Действительно, вч-СРБ служит полезным инструментом для повышения оценки сердечно-сосудистого риска. Например, в оценке риска по шкале Рейнольдса добавление вч-СРБ, наряду с семейным анамнезом, к традиционным факторам риска, как сообщается, улучшает общий прогноз будущего риска [66].

Более того, вопрос о том, можно ли использовать вч-СРБ для мониторинга пациентов, получающих сердечно-сосудистое лечение, изучался в основном в контексте терапии статинами. Например, исследование Cholesterol and Recurrent Events (CARE) показало, что статины снижают уровень вч-СРБ независимо от уровня холестерина ЛПНП, а клиническая польза от терапии статинами, как правило, была выше среди пациентов с повышенным уровнем вч-СРБ [90]. Эти выводы согласуются с результатами нескольких последующих исследований, таких как Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL), Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT) и Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) [111]. Следует отметить, что исследование Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) включало более 17 000 человек и проспективно проверяло гипотезу о том, что лица с низким уровнем холестерина ЛПНП, но повышенным уровнем hsCRP также получат пользу от терапии статинами. Результаты этого исследования четко показали, что лечение статинами снижает количество сердечно-сосудистых событий среди внешне здоровых людей с высоким уровнем hsCRP, что позволяет предположить, что клиническая польза статинов обусловлена как снижением уровня холестерина ЛПНП, так и противовоспалительным эффектом за счет снижения уровня CRP [113].

Какова роль интерлейкина-6? Как и вч-СРБ, IL-6 привлекает внимание как

биомаркер-кандидат для прогнозирования сердечно-сосудистого риска, поскольку известно, что он индуцирует выработку вч-СРБ в печени и классифицируется как цитокин, отражающий воспаление. Более двух десятков проспективных когортных исследований показали, что, как и вч-СРБ, IL-6 связан с сердечно-сосудистым риском независимо от традиционных факторов риска [91]. Более того, было показано, что уровень IL-6 коррелирует с дисфункцией эндотелия и субклиническим атеросклерозом [111].

Другой интерлейкин, IL-1 индуцирует синтез и экспрессию различных вторичных воспалительных цитокинов, включая IL-6, можно легко представить, что сигнальные пути IL-1 также имеют решающее значение для прогрессирования атеросклероза. Было показано, что два генетически кодируемых белка, IL-1α и IL-1β, связывают один и тот же рецептор. В то время как IL-1α обычно связан с мембраной и оказывает свое действие в основном локально, а не системно в ответ на повреждение, IL-1β является основной формой циркулирующего IL-1 и изначально синтезируется в виде предшественника, который активируется путем расщепления каспазой-1 в условиях инфламмасомы [111], содержащей нуклеотид-связывающий домен олигомеризации, подобный рецептору семейства пириновых доменов, содержащему домен 3 (NLRP3). Таким образом, роль IL-1β в системном воспалении более важна, чем роль IL-1α. В отличие от вч-СРБ и IL-6, не существует эпидемиологических исследований, демонстрирующих IL-1β как биомаркер сердечно-сосудистого риска, поскольку прямое измерение IL-1β в плазме затруднено и обычно ненадежно. Однако большое количество исследований свидетельствует о том, что IL-1β принимает критическое участие в патогенезе атеросклероза, что делает сигнальный путь IL-1 привлекательной мишенью для атеропротекции.

Принимая во внимание данные, свидетельствующие о том, что хроническое воспаление играет важную роль в прогрессировании бляшек, терапевтическое воздействие на воспаление рассматривается как дополнительная стратегия к снижению ЛПНП для снижения риска атеросклеротического сосудистого заболевания [69, 116]. Эта идея была положена в основу недавно законченного

исследования CANTOS, в котором было изучено около 10 000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с целью определения возможности снизить частоту повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и повышенными уровнями С-реактивного белка путем введения канакинумаба. Более 90 % пациентов получали сопутствующую терапию статинами. Результаты CANTOS продемонстрировали весьма оптимистичные данные: прием 150 мг канакинумаба каждые 3 месяца приводил к статистически значимому снижению основной комбинированной конечной точки: нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0,85 по сравнению с плацебо, P = 0,021). Этот эффект был связан со снижением уровня CRP, но без значительных изменений LDL или HDL в плазме [91]. Таким образом, исследование CANTOS показало положительный эффект блокирования воспаления независимо от роли липидов, подчеркивая перспективность терапии, направленной против воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Вслед за большим количеством данных, свидетельствующих о том, что снижение воспаления может быть перспективной новой стратегией для уменьшения атеросклероза, исследование CANTOS четко подтвердило концепцию о том, что воспаление непосредственно участвует в патогенезе атеросклероза. Борьба с воспалением как триггером атеросклероза в настоящее время становится новым терапевтическим вариантом снижения заболеваемости ССЗ в клинической практике. Однако необходимо соблюдать осторожность, поскольку противовоспалительные стратегии могут усугубить или вызвать такие неблагоприятные последствия, как инфекция. Действительно, в исследовании CANTOS [69, 91, 111] наблюдалась более высокая частота смертельных инфекций и сепсиса при применении канакинумаба по сравнению с плацебо. Более того, учитывая, что IL-1β является лишь одной из многих потенциальных терапевтических мишеней для лечения воспаления, безусловно, необходимо дальнейшее изучение того, какие противовоспалительные стратегии могут быть наиболее целесообразными или применимыми для профилактики атеросклероза.

Хроническое употребление табакосодержащих продуктов и разнообразных курительных смесей, вероятно, является относительно новым фактором риска прогрессирования атеросклероза. Перечисленные вещества повреждают эндотелий, способствуют вазоспазму, повреждению и тромбообразованию артериальных сосудов, напоминая изменения в КА, описанные при хроническом употреблении кокаина. РКИ в этом направлении не было, но имеются ряд наблюдений, когда значительное прогрессирование коронарного атеросклероза произошло у молодых пациентов (в возрасте от 30 лет) в течение 9–16 месяцев [115].

В последние годы активно изучается роль новых фундаментальных показателей, и в частности, микроРНК – небольших некодирующих РНК, которые могут влиять на работу нескольких генов. Дисфункция ряда микроРНК связана с атеросклерозом [127], а значит, гены-мишени могут также влиять на прогрессирование атеросклероза. Например, miR-126 обладает атеропротекторным действием за счет уменьшения экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и ингибирования ангиогенеза в зрелых эндотелиальных клетках. Однако в условиях гипоксии описан несколько обратный эффект этой микроРНК-стимуляции неоангиогенеза, что, как уже было сказано выше, является проатерогенным фактором. Подобный дуализм эффектов описан и в отношении miR-92a, miR-221 и miR-222 [84].

Помимо оценки различных показателей исследователями предпринимались попытки разработать способ или формулу определения вероятности прогрессирующего атеросклероза.

Например, способ экспресс-диагностики тяжести ишемических повреждений сердца и предрасположенности больного с ИБС к прогрессированию атеросклероза (патент РФ № 2408019, авторы: Биленко М. В., Владимиров Ю. А., Хильченко А. В., Павлова С. А.) [16] заключается в том, что проводят оценку степени стимуляции атерогенной функции моноцитпроизводных макрофагов из крови больных по способности макрофагов продуцировать активные формы кислорода, окислять липопротеины низкой плотности, поглощать липопротеины низкой плотности, а также проводят оценку снижения

количества жизнеспособных макрофагов; на основании полученных результатов у больного ИБС констатируют тяжелую форму повреждения сердца и умеренную или высокую предрасположенность больного к прогрессированию атеросклероза.

Другой «Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по содержанию ИЛ-10 продуцирующих Т-лимфоцитов в периферической крови» авторов Арефьевой Т. И и др. требует проточной цитофлуометрии.

Согласно описанию этого способа, содержание ИЛ-10-продуцирующих Т-лимфоцитов (CD4 + ИЛ-10 + клеток), выраженное в процентном отношении от CD4+ лимфоцитов, менее 3,5 % свидетельствует о высоком риске прогрессирования атеросклероза.

3-й «Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по отношению концентрации интерлейкина-10 и интерлейкина-17 в периферической крови» авторов Арефьевой Т. И. и др. характеризуется тем, что анализируют образец периферической венозной крови пациента для определения концентрации интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерлейкина-17 (ИЛ-17) и при отношении концентрации ИЛ-10 и ИЛ-17 менее 1,5 делают вывод о высоком риске прогрессирования атеросклероза.

Все вышеперечисленные способы ограничены необходимостью использовать специальное оборудование, стоимостью, а значит, низкой доступностью.

Из официально рекомендованных рискометров SCORE, GRACE, «стратификация общего сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии» и других ни один не выделяет понятия прогрессирующего атеросклероза. Понятие об экстремальном сердечно-сосудистом риске имеется в российских рекомендациях [7]. Однако, в эту категорию входит «сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет у пациента с ассоциированным сердечно-сосудисым

заболеванием, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП ≤ 1,4 ммоль/л». Тем не менее, сахарный диабет, как известно, сопровождается развитием микро- и макроангиопатий. Между тем имеется определенная когорта пациентов без СД, но с прогрессирующим поражением артерий с присоединением осложнений: ИМ, инсультом, тромбозом [73]. Кроме того, сам факт «недостигнутого уровня ХС ЛНП ≤ 1,4 ммоль/л» не должен считаться фактом, ограничивающим определение варианта течения атеросклероза как прогрессирующего, если у пациента уже в анамнезе два и более сердечно-сосудистого события за два последних года.

Итак, персистирующее воспаление управляет ангиогенезом, развитием бляшек и возникновением сердечно-сосудистых событий. Повышенный уровень СРБ и других маркеров воспаления связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, а снижение уровня воспалительных маркеров, как было показано, также коррелирует с сердечно-сосудистыми исходами, как и снижение уровня липидов, являющееся классической терапевтической целью. Воспаление адвентиции, инфильтрация макрофагами и экспансия vasa vasorum сопровождает элевацию воспалительных показателей. Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается усиленным образованием VV при аутоиммунном ревматоидном артрите. Несомненна взаимосвязь этих факторов с «пятнистой кальцификацией», остеопонтином и другими маркерами. Классические факторы риска – пол, возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, ожирение, малоподвижный образ жизни, употребление табакосодержащих продуктов, несомненно, влияют кумулирующим образом на прогрессию атеросклероза. Особые свойства относительно новых изучаемых показателей – miRNA, такие как клеточно-специфическая экспрессия и регуляция, делают их привлекательными для изучения и определения их терапевтического потенциала. Следует признать, однако, что в настоящий момент нет четкого понимания проблемы выделения пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, а значит, и подходов к их персонализированному ведению.

1.2 Молекулярно-генетические маркеры, потенциально связанные с прогрессирующим атеросклерозом

Ген супероксиддисмутазы 1, SOD1, I/D полиморфизм, rs36232792

SOD (супероксиддисмутаза) – фермент, входящий в антиоксидантную систему. SOD ускоряет процесс превращения кислородного радикала, являющегося токсичным агентом для организма – в перекись водорода и молекулярный кислород. В организме млекопитающих три типа SOD: цитозольная (Cu/Zn-SOD; SOD1), митохондриальная (Mn-SOD; SOD2) и внеклеточная (EC-SOD; SOD3) [49]. Ген, кодирующий полипептид SOD1, расположен на 21-й хромосоме (q22.11), состоит из 5 экзонов и 4 интронов. В нескольких исследованиях был выявлен ряд полиморфизмов в гене SOD1, в том числе в регуляторных областях, включая промоторную область. Фермент SOD1 локализуется в цитозоле, ядре, пероксисомах и митохондриях. Открытие связи мутаций в гене SOD1 с семейным боковым амиотрофическим склерозом привлекло большое внимание к поиску мутаций в кодирующей области гена и их влиянию на белок. Понимание тонких молекулярных процессов, участвующих в регуляции экспрессии гена SOD1, может не только раскрыть новые регуляторные пути, которые могут управлять клеточными фенотипами и изменениями при заболеваниях, но также могут выявить терапевтические цели и методы лечения [118]. Полиморфизм с делецией 50 п. н. в промоторе SOD1 (1,684 п. н. выше стартового кодона ATG) не показал ассоциации с экспрессией мРНК [70]. Хотя по другим данным получено значимое снижение активности фермента в сыворотке крови ($p = 0,003$) у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена SOD1. Активность снижалась в ряду генотипов – II, ID, DD [39].

Считается, что одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является общий окислительный стресс в сочетании с неэффективной антиоксидантной системой. Супероксиддисмутаза 1 (SOD1), цитозольный антиоксидантный фермент, играет ключевую роль в нейтрализации избыточного прооксиданта путем удаления анионов супероксида. Полиморфные

варианты SOD1 влияют на функциональные свойства фермента или на его количество. В иранском исследовании была изучена связь между I/D полиморфизмом гена SOD1 и развитием ССЗ (стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, смерть от ССЗ) в течение 6 лет наблюдения (n = 9 761). Носительство аллеля D ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в иранской популяции (ОШ = 4,8, 95 % ДИ 2,692–8,426, p < 0,001) [39].

При 6-летнем проспективном исследовании когорт DIABHYCAR и DIABHYCAR_GENE было проанализировано 7 ОНП в области SOD1 у 3 744 европейских пациентов с диабетом 2-го типа для оценки рисков развития диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых событий. Обнаружена связь rs1041740 с распространенностью микроальбуминурии на исходном уровне (ОШ 1,51, 95 % ДИ 1,10–2,10, p = 0,01). Ассоциации с уровнем креатинина в сыворотке крови, необходимостью гемодиализа, трансплантации почки, сердечно-сосудистыми событиями во время наблюдения – не получено. Однако для 3 ОНП показана связь с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 6 лет наблюдения (внезапная смерть, фатальный инфаркт миокарда или инсульт) во время последующего наблюдения: rs9974610 (ОР 0,64, 95 % CI 0,46–0,88, p = 0,005), rs10432782 (ОР 1,71, 95 % ДИ 1,16–2,48, p = 0,007) и rs1041740 (ОР 1,78, 95 % ДИ 1,10–2,78, p = 0,02). Авторы считают, что эти результаты согласуются с основной ролью SOD1 в механизмах защиты сердечно-сосудистой системы от окислительного стресса, особенно у пациентов с диабетом 2-го типа [46].

В Японии в 10-летнем проспективном когортном исследовании (n = 2799) изучили ассоциации 639 ОНП с сердечно-сосудистой смертностью. Показали ассоциацию rs1041740 и rs17880487 в гене SOD1 с сердечно-сосудистой смертностью. Аллель T rs1041740 был связан со смертью от всех причин и со смертельным исходом от сердечно-сосудистых заболеваний после поправки на сопутствующие факторы. Точность прогноза модели была значительно улучшена за счет добавления rs1041740 в качестве фактора риска сердечно-сосудистых

заболеваний. С другой стороны, сердечно-сосудистая смерть не наблюдалась у гомозиготных носителей Т-аллеля rs17880487 [126].

В ещё одном исследовании, выполненном на иранской популяции (n = 400) подтвердили ассоциацию I/D полиморфизма гена SOD1 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОР = 2,096, 95 % ДИ: 1,336–3,286, p = 0,001 для генотипа I/D и ОР = 4,811, 95 % ДИ: 1,734–13,346, P = 0,003 для генотипа D/D). Аллель D также связан с повышенным риском ССЗ (ОР = 2,281, 95 % ДИ: 1,586–3,279, p = 0,001). Дополнительный анализ показал, что носительство аллеля D чаще встречалось у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, с гипертонией, сахарным диабетом 2-го типа [39].

Ген каспазы 8, CASP8, I/D полиморфизм, rs3834129

Каскад реакций протеаз ответственен за апоптотические изменения, наблюдаемые в клетках млекопитающих, при запрограммированной гибели клеток. Этот каскад включает в себя членов аспартат-специфических цистеиновых протеаз семейства ICE/CED3, также известное как семейство каспаз [47]. Описаны ассоциации полиморфизмов этого гена с несколькими десятками патологических фенотипов, большая часть которых относится к злокачественным новообразованиям. Кроме них описаны ассоциации с аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, ССЗ, инсультами, ИБС, долгожительством [52, 104]. В 2015 году исследовали связь между циркулирующими белками и соответствующими генами, экспрессируемыми в коронарных тромбах, у пациентов с острым инфарктом миокарда и обнаружили, что уровень каспазы 8 обратно коррелировал со временем ишемии [54]. В эксперименте на крысах с использованием мезенхимальных стволовых клеток, модифицированных с помощью рекомбинантного аденовируса, несущего пре-miRNA-155 shРНК каспазы 8, которая ингибирует экспрессию каспазы 8 в мезенхимальных стволовых клетках, было показано, что снижение активности каспазы 8 снижает скорость апоптоза кардиомиоцитов, что может значительно улучшить сердечную функцию и ослабить сердечный фиброз [124]. Каспаза-8 представляет собой молекулярный переключатель, который контролирует

апоптоз, некроптоз и пироптоз и предотвращает повреждение тканей во время эмбрионального развития и во взрослом возрасте [61]. Метформин реализует своё защитное действие в отношении повреждения эндотелия, снижая уровень апоптоза, в том числе через снижение активности каспаз 3, 8, 9 [96]. Фолиевая кислота подавляет индуцированный гомоцистеином апоптоз эндотелиальных клеток. Она увеличивает жизнеспособность клеток и снижает апоптоз дозозависимым образом, этот эффект опосредован подавлением экспрессии TP53, CASP3 и CASP8 [77]. Кроме медикаментозных воздействий экспрессия белка CASP8 в эндотелии меняется под влиянием вибрации и гипергравитации [125].

Однонуклеотидный полиморфизм rs3746444

Согласно базе данных dbSNP https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/] rs3746444 относится сразу к 3 последовательностям: ген MYH7B (интрон), гены MIR499A и MIR499B.

В недавнем мета-анализе исследований, отобранных из баз данных PubMed, EMBASE, ISI Web of Science и Scopus, оценили связи между полиморфизмами миРНК и предрасположенностью к ИМ: 2 507 пациентов с ИМ и 3 796 здоровых людей в контрольной группе, 9 генов миРНК, содержащих 11 различных локусов: miR-149 (rs71428439 и rs2292832), miR-126 (rs4636297 и rs1140713), miR-146a (rs2910164), miR-218 (rs11134527), miR-196a2 (rs11614913), miR-499 (rs3746444), miR-27a (rs895819), miR-26a‑1 (rs7372209) и miR-100 (rs1834306). Было установлено, что miR-146a rs2910164 и miR-499 rs3746444 имеют значительную связь с предрасположенностью к инфаркту миокарда (rs2910164: GG/CC, отношение шансов (ОШ): 1,40, 95 % ДИ 1,05–1,74, $p < 0,001$; rs3746444: AA + AG/GG, ОШ = 2,04, 95 % ДИ 1,37–2,70, $p < 0,001$) [55].

В Греции в исследовании случай-контроль (200 пациентов с ИБС и 200 здоровых лиц) изучили ассоциацию полиморфизмов miR196a2 C > T (rs11614913) и miR499 A > G (rs3746444) с ИБС. Оба ОНП оказались ассоциированными с ИБС ($p = 0,0388$ и $p = 0,0013$, соответственно). Кроме того, комбинация аллелей miR146C-miR149C-miR196T-miR499G оказалась связанной с распространенностью ИБС ($p = 0,0185$) [97]. На китайской популяции также

подтверждена ассоциация rs3746444 с ИБС (435 пациентов с ИБС и 480 контрольных пациентов): AG vs. AA ОШ = 1,41, 95 % ДИ 1,02–1,94, p = 0,04; GG против AA: ОШ = 3,14, 95 % ДИ 1,77–5,56, p < 0,001. В рецессивной модели гомозиготный генотип GG был связан со значительно повышенным риском ИБС (ОШ 2,87, 95 % ДИ 1,63–5,04, p < 0,001). Факторы риска, такие как сахарный диабет, гипертония, курение и низкий уровень холестерина ЛПВП, также были связаны со значительно повышенным риском ИБС [83]. В Египте изучили относительную экспрессию miR-499a в сыворотке у 110 пациентов с острым инфарктом миокарда, 76 пациентов с гипертонией и 121 здорового человека в контрольной группе с помощью количественной РТ-ПЦР, а также выполнили генотипирование rs3746444 MIR-499a. У пациентов с острым инфарктом миокарда была обнаружена высокая относительная экспрессия miR-499a (повышена более чем в 100 раз, p < 0,001, тогда как она почти не определялась у здоровых людей из контрольной группы и пациентов с гипертонией. rs3746444 ассоциирован с предрасположенностью к острому инфаркту миокарда и ИБС у населения Египта [51].

Ген MTHFD1L, однонуклеотидный полиморфизм rs6922269

Ген MTHFD1L (methylene-tetra-hydro-folate dehydrogenase 1-like, nadp (+) – dependent) находится на длинном плече 6-й хромосомы (6q25.1). Одноуглеродные замещенные формы тетрагидрофолата (ТГФ) участвуют в синтезе пуринов и тимидилата de novo и поддерживают реакции метилирования в клетках за счет регенерации метионина из гомоцистеина. MTHFD1L – это фермент, участвующий в синтезе ТГФ в митохондриях, высоко экспрессируется в сердце [47].

Одно из первых исследований, в которых идентифицировали ассоциацию rs6922269 гена MTHFD1L с ИБС, выполнили в Западной Европе (1 926 пациентов с ИБС и 2 938 пациентов в контроле) с репликацией на независимых выборках (875 пациентов с инфарктом миокарда и 1 644 человека в контрольной группе). Всего выявили 9 локусов, которые были связаны с ИБС. Помимо хромосомы 9p21.3, были успешно реплицированы ещё 2 локуса rs6922269 и rs2943634 [131]. Однако в последующих исследованиях, в том числе выполненных в Англии и в

Австрии, соответственно, ассоциации не обнаружили [72, 101]. В 2011 году в США решили проверить новые гены-кандидаты для острого коронарного синдрома, найденные при полногеномных ассоциативных исследованиях на связь со смертностью после ОКС. Авторы исследовали 95 полиморфизмов в 69 генах. На 1-м этапе работы изучили 811 пациентов, на 2-м реплицировали результаты на большой когорте пациентов с инфарктом миокарда (n = 2 284), с анализом выживаемости Каплана – Мейера. На 3-м этапе дополнительно проверили обнаруженные ассоциации у 6 086 пациентов с ИБС. После поправки на влияние других факторов риска ОКС, из 95 ОНП, протестированных у 811 пациентов, только ассоциация с rs6922269 в гене MTHFD1L осталась статистически значимой, с риском смертности повышенным в 2,6 раза (p = 0,007). Рецессивный генотип AA имел пограничную значимость при анализе всей объединенной когорты с поправкой на возраст и расу (n = 3 095; p = 0,052), но этот результат не был подтвержден в независимых когортах (n = 6 086) [92]. В Ливане нашли ассоциацию rs6922269 с ИМ (ОШ = 0,68, p = 0,0035) [75]. В Новой Зеландии в проспективном исследовании показали, что генотипы rs6922269 гена MTHFD1L связаны с исходным уровнем активного витамина B12 и могут быть маркерами прогноза выживаемости у пациентов с установленной ИБС [79].

Польза оценок генетического риска в качестве независимых предикторов риска остается предметом обсуждения, дискуссий, исследования продолжаются. В одном из таких исследований авторы оценили ценность многолокусного генетического рискометра (ГР) по сравнению с шкалой риска Фрамингема (ШРФ) при прогнозировании риска ИБС. Всего в анализ было взято 2 888 человек (1 566 пациентов с ИБС и 1 322 человека из контрольной группы), которых разделили на три подгруппы в соответствии с ШРФ. Многолокусный генетический рискометр состоял из 32 генетических вариантов, связанных с ИБС (в том числе и rs6922269). Логистическая регрессионная модель и оценка площади под кривой (AUC) были определены сначала с использованием традиционных факторов риска (ТФР) для каждой подгруппы ШРФ, а потом с добавлением ГР. Различные модели (ТФР, ТФР + ГР) использовались для

классификации пациентов по категориям риска для 10-летнего прогнозируемого риска ШРФ. Многомерный анализ показал, что ГР был независимым предиктором риска развития ИБС (ОР = 1,87; $p < 0,0001$). Сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение также были независимыми предикторами развития ИБС ($p < 0,05$). ГР добавил ШРФ прогностическую ценность для всех подгрупп риска, но особенно значим его вклад был в промежуточной подгруппе. По мнению авторов, использование генотипирования в этой подгруппе может быть рассмотрено для лучшей стратификации сердечно-сосудистого риска [20]. Однако, в целом генетические исследования носят довольно разноречивый характер и требуют проверки на сибирской популяции.

Таким образом, очевидно, что синдром прогрессирующего атеросклероза представляют собой проблему, требующую дальнейшего изучения и понимания законов прогрессии заболевания с целью стратификации риска и оптимального ведения пациентов, страдающих данным синдромом.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика больных и дизайн исследования

Диссертационное исследование было проведено в рамках программы научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН). Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Всего в исследование включено 202 больных с подтвержденным диагнозом ИБС: 147 мужчин и 55 женщин. Средний возраст больных составил (53,3 ± 7,16) года.

Критериями включения являлись мужчины и женщины 38–74 лет с ИБС, подтвержденной по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2019), включающих: а) стеноз просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более по данным селективной коронароангиографии; б) изменения ЭКГ в 2 и более последовательных отведениях (патологический Q, или наличие QR; в) наличие зон локального гипокинеза по ЭхоКГ.

Дизайн исследования (Рисунок 1): открытое сплошное ретроспективное и проспективное исследование методом параллельных групп.

В диссертационной работе определены три контрольных точки: нулевая точка – ретроспективная, за 2 года до начала исследования; первая – день включения в исследование; вторая – через 12 месяцев от момента включения.

Ретроспектива охватывала 2 года от даты включения пациента в исследование (период с января 2019 г. по январь 2021 г.) с определением большого спектра параметров клинического, инструментального, лабораторного характера, потенциально влияющих на появление и прогрессирование

атеросклероза (по данным литературного анализа). Указанные обследования проводились и оценивались по двум точкам: нулевая – в момент первого предшествующего ишемического события в течение двух лет ретроспективного периода, первая – в момент включения пациента в настоящее исследование. 202 пациента были разделены на две группы.

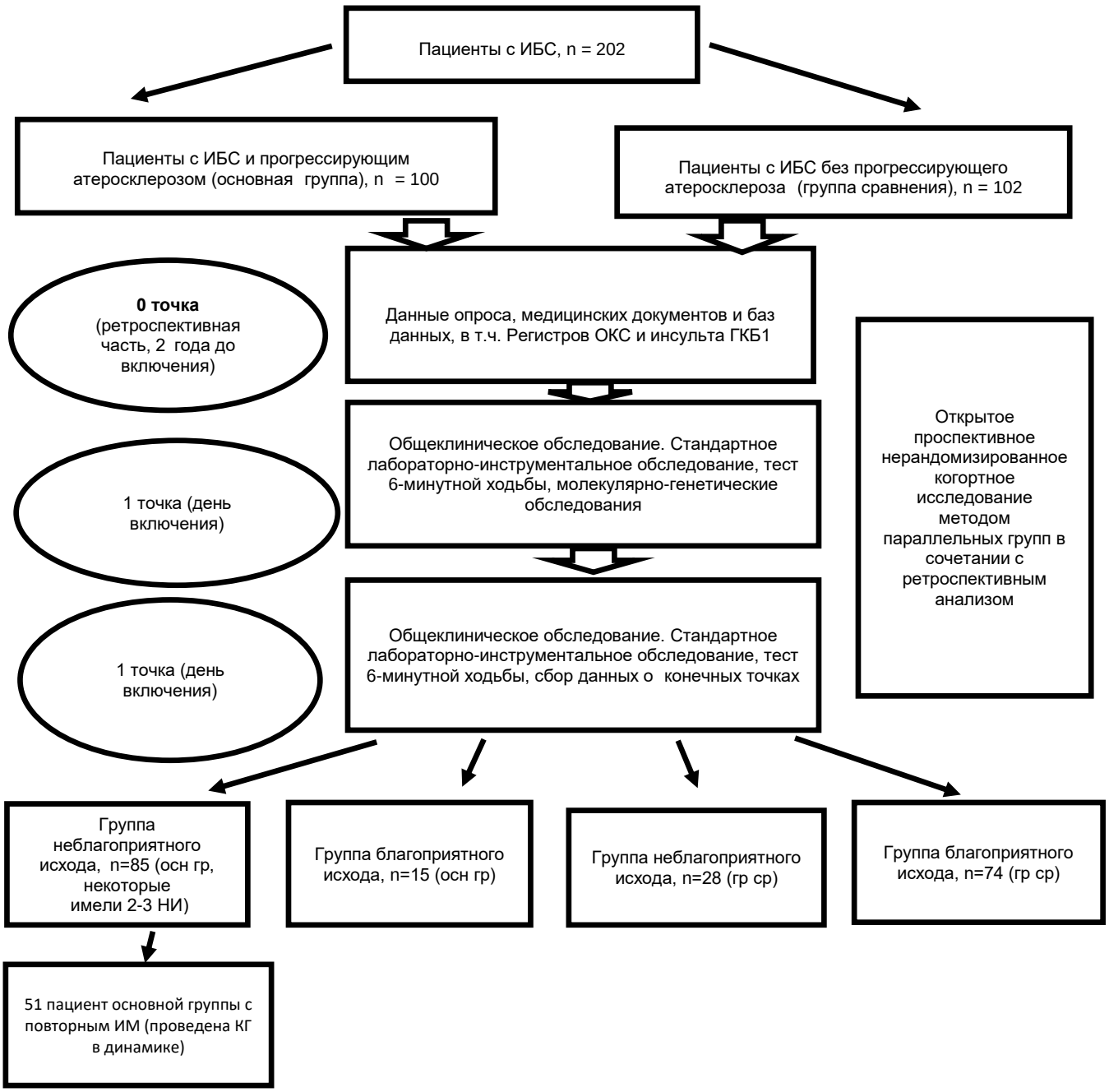

Рисунок 1 – Дизайн исследования

В основную группу (100 человек) вошли лица, у которых в течение двух лет до момента исследования имел место инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа (54 человека) или диагноз ИБС был установлен по данным селективной коронарной ангиографии: наличию стеноза просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более (46 человек) и дополнительно два (или более) сердечно-сосудистых события из следующих: ИМ или нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия или ампутация нижних конечностей. Данные клинические состояния свидетельствуют о нестабильном, или прогрессирующем течении заболевания; это критерии истинного прогрессирования, т.к. сахарный диабет и фибрилляция предсердий также могут привести к вышеперечисленным состояниям, но они имеют под собой несколько иную причину, не связанную с простым повреждением бляшки. Основным документом, пожалуй, следует считать рекомендации ESC/EAS по применению ингPCSK [31]. В источниках 29 и 73 прогрессирующий атеросклероз описан в категории экстремального сердечно-сосудистого риска. Наиболее подробный обзор по этой проблеме сделан в 2015 г. [108]. Российские ученые [16, 17, 18] обосновали 3 способа предсказания прогрессирующего атеросклероза, основанных на маркерах воспаления, концентрации Интерлейкин-10-продуцирующих Т-лимфоцитов, способности макрофагов а) продуцировать активные формы кислорода, оцененные по величине люминол-зависимой хемилюминесценции, б) окислять липопротеины низкой плотности, оцененные по накоплению в них продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в) поглощать липопротеины низкой плотности, оцененные по накоплению в макрофагах общего холестерина и г) по сохранению 50–70 % жизнеспособных макрофагов в процессе 1 часа инкубации в безбелковой субстрат-дефицитной среде.

В группу сравнения вошли 102 пациента с ИБС, подтвержденной аналогичным образом (56 человек в прошлом перенесли только один ИМ 1-го типа и 46 человек имели ИБС, подтвержденную по данным селективной

коронарной ангиографии), у которых за два года до включения в исследование не было ни одного из вышеописанных сердечно-сосудистых событий, что свидетельствовало об отсутствии быстрого прогрессирования атеросклероза (о спонтанном течении атеросклероза).

Критериями исключения явились больные обструктивной, дилатационной и рестриктивной кардиомиопатией, клапанными пороками сердца, злокачественными новообразованиями, с острыми воспалительными процессами печени, почек, эндокринных желёз и других органов и систем, и хроническими заболеваниями в фазе обострения и неполной ремиссии; с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа; фибрилляцией предсердий любого типа, тяжелой печёночной и почечной недостаточностью; хроническим алкоголизмом и психическими расстройствами, отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

Методы исследования. В момент включения (1 точка) в исследование всем больным проводили общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, в том числе специальное биохимическое исследование сыворотки крови для определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ, мг/л) и липидного спектра, включающего общий холестерин (ОХ, ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л); общего анализа мочи и инструментальные обследования: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (Эхо-КГ), R-графию органов грудной клетки, селективную коронароангиографию на базе ГБУЗ НСО «ГКБ № 1». Данные для 0-й точки (ретроспективная часть) были собраны по сведениям из регистров ОКС и инсультов ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», а также по данным МИС и иным медицинским документам пациентов. Во 2-ю точку обследования повторялись как в 1-ю точку, за исключением молекулярно-генетических исследований.

Для расчета скорости клубочковой фильтрации использовали формулу CKD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration,

http://nkdep.nih.gov/professional/gfr_calculator/index.htm).

Диагноз СД 2-го типа подтверждался на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999), стандартов медицинской помощи при диабете Американской диабетической ассоциации (ADA) (2018, 2019) и рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) (2017, 2019, 2021) [1, 2, 35].

Верификация диагноза острой и хронической сердечной недостаточности (ОСН, ХСН) проводилась на основании клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2016, 2021), объединенных рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), российского кардиологического общества (РКО) и российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) (2018). Использовали классификацию ХСН по стадиям заболевания (Стражеско-Василенко, 1935) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), также для оценки степени выраженности симптомов использовали классификацию сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964) [27, 36]. Применяли классификацию ОСН по Killip [14, 32].

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) основывался на рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2018) [3, 34].

Диагноз ожирения верифицирован на основании данных индекса массы тела (ИМТ) по классификации ВОЗ (1997) [15].

Дислипидемия, целевые уровни отдельных ее показателей устанавливалась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2019) [37].

Оценку толерантности к физической нагрузке для подтверждения функционального класса хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН), проводили с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Электрокардиографию проводили по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате электрокардиографе Megacart (Simens-Elema AB,

Германия). При оценке ЭКГ применяли Миннесотский код, предложенный ВОЗ. По динамике ЭКГ определяли характер изучаемых явлений (рубцовые изменения, признаки ишемии, признаки гипертрофии и/или перегрузки различных отделов сердца, нарушения ритма сердца). Электрокардиографические признаки недостаточности коронарного кровообращения оценивали по наличию изменений конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST, элевации сегмента ST и инверсии или сглаженности зубца T. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического зубца Q, снижению амплитуды зубца R.

Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась на аппарате «Phillips HD 15» в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Исследование включало одно- и двухмерное сканирование, с применением допплерографии в импульсном и постоянном волновом режимах, а также цветовое допплеровское картирование кровотока. При анализе ЭхоКГ в покое оценивался конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, который был измерен из длинной оси на уровне головок папиллярных мышц, конечный диастолический объём (КДО) ЛЖ и индекс конечного диастолического объёма (ИКДО) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный систолический объём (КСО) ЛЖ и индекс конечного систолического объёма (ИКСО) ЛЖ. Для вычисления глобальной сократимости ЛЖ использовалась количественная оценка двухмерных эхокардиограмм – метод дисков (модифицированный метод Симпсона), учитывая КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Ударный объем (УО) ЛЖ был рассчитан по следующей формуле:

$$YO = TVI \times LVOT\ area, \tag{1.1}$$

где TVI – время интегральной скорости в выходном отделе ЛЖ;

LVOT area – площадь выходного отдела ЛЖ.

Время интегральной скорости в аорте рассчитывалось пульсовым допплером в апикальной позиции. Сердечный выброс (СВ) рассчитывался как произведение УО ЛЖ на частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ) – отношение СВ к площади поверхности тела. Для оценки

геометрических особенностей ремоделирования ЛЖ также измерялась толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2 H/D = ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР ЛЖ), индекс сферичности ЛЖ в систолу ($ИС_{сист.}$ = КСР ЛЖ / продольный размер ЛЖ в систолу), индекс сферичности ЛЖ в диастолу ($ИС_{диаст.}$ = КДР / продольный размер ЛЖ в диастолу), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР = ФВ ЛЖ/$ИС_{сист.}$). Проводились продольное и поперечное измерения левого предсердия (ЛП), площадь ЛП оценивалась планометрически.

Оценка степени митральной недостаточности была рассчитана двумя способами: 1 – как соотношение площади митральной регургитации к площади левого предсердия; 2 – по PISA (площадь проксимальной струи регургитации). PISA была оценена при цветной допплерографии путем измерения радиуса гемисферы, образованной проксимальной струей регургитации, рассчитана как $2\pi r^2$. Затем рассчитывалась площадь поверхности эффективной регургитации (ERO), которая равнялась соотношению скорости потока PISA к пиковой скорости митральной регургитации (Piak MR).

С помощью цветного допплеровского картирования оценивалась степень трикуспидальной регургитации. Систолическое давление в лёгочной артерии (ДЛА) было рассчитано по скорости трикуспидальной регургитации (TR velocity) по данным непрерывно-волнового допплера. ДЛА = 4 $(TRvelocity)^2$ + давление правого предсердия (ДПП). Давление в ПП определяли эмпирически по размерам нижней полой вены (НПВ) на вдохе. Если на вдохе размер НПВ уменьшается на 40 % и больше, то ДПП соответствует 5 мм рт. ст., если уменьшение составляет 10–39 %, то ДПП – 10 мм рт. ст., если уменьшение менее 10 %, то ДПП – 15 мм рт. ст.

Анализ сегментарной сократимости проводили по модели, предложенной Американской ассоциацией эхокардиографистов, основанной на анализе сократимости 16 сегментов миокарда ЛЖ, получаемых из парастернального доступа по длинной оси, апикального доступа (двух- и четырехкамерная позиция) и поперечных сечений на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и апикальной части ЛЖ [9]. Количественную оценку кинетики стенок ЛЖ

осуществляли с использованием общепринятой четырехбалльной системы, где за 1 балл принимался нормокинез, за 2 – гипокинез, за 3 – акинез, за 4 – дискинез; определялся индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС), как отношение суммы баллов к общему количеству сегментов. При нормальной сократимости всех визуализированных сегментов ИНСС равен 1,0, который увеличивается при наличии зон с нарушенной сократимостью ЛЖ.

Систолическая функция правого желудочка (ПЖ) была оценена визуально и разделена на 3 категории: нормальная функция, умеренная дисфункция, выраженная дисфункция.

Для определения диастолической функции ЛЖ была проведена трансмитральная допплерография, по данным которой оценивалась скорость раннего наполнения ЛЖ (пик Е), скорость позднего наполнения ЛЖ с систолой предсердия (пик А), измерено время пика Е или время диастолы (ДТ). Нормальная диастолическая функция, где Е/А = 0,8…1,5, ДТ = 160…240 м/с, первый тип диастолической дисфункции миокарда – инвертированный или псевдонормальное наполнение, где Е/А < 0,8, ДТ > 160–240 м/с, второй тип нарушения диастолической дисфункции — рестриктивное наполнение, где Е/А > 1,5, ДТ < 160–240 м/с, возникает при возрастании давления в ЛП. Кроме того, с помощью эхокардиографии оценивали изменения геометрии ЛЖ, выявляли либо исключали тромбоз полостей сердца, септальные дефекты.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1–3 сутки от развития симптомов ОКС на ангиографической установке «Allura CV20» фирмы Philips с фиксацией изображения на компьютере. Исследование проводилось путем пункции бедренной артерии по Сельдингеру (трансфеморальный доступ), либо лучевой артерии (трансрадиальный доступ). В качестве рентгенконтрастного вещества применяли «Ультравист» или «Омнипак». Препарат вводили в левую коронарную артерию по 8–10 мл со скоростью 3–4 мл/с, в правую коронарную артерию – по 6–8 мл со скоростью 2 мл/с. Для катетеризации левой коронарной артерии (ЛКА) использовали левые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr при пункции

бедренной артерии, и катетеры Sonos диаметром 5 Fr при пункции лучевой артерии. Для ЛКА записывали 6 стандартных проекций: прямая (переднезадняя) проекция без ангуляции; правая косая проекция с каудальной ангуляцией; правая косая проекция с краниальной ангуляцией; левая косая проекция с краниальной ангуляцией; левая косая проекция с каудальной ангуляцией («паук»); левая боковая проекция. Для катетеризации правой коронарной артерии (ПКА) использовали правые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr при трансфеморальном доступе, и катетеры Sonos диаметром 5 Fr при трансрадиальном доступе. Для ПКА записывали 3 стандартных проекции: левая косая проекция; переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией; правая боковая проекции.

При анализе коронарограмм определялся тип коронарного кровоснабжения (правый, левый, сбалансированный) по методике M. J. Shlesinger, а также характер поражения артерий (количество, локализацию, степень) в соответствии с модифицированной классификацией ACC/AHA.

Степень атеросклеротических стенозов оценивали по шкале SYNTAX https://rnoik.ru/syntax/syntaxscore/frameset.htm

Помимо стандартных методов исследования всем пациентам в 1 точку определялись молекулярно-генетические показатели в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор В. Н. Максимов) следующим образом.

<u>Подготовка препаратов ДНК</u>. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [11, 23]. К 1 объёму образца крови добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМ трис-HCl, pH = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ $MgCl_2$) и растирали сгустки в гомогенизаторе. После центрифугирования при 2 500g 15 мин. осадки трехкратно промывали буфером А и ресуспендировали в 1 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-HCl, pH = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы Е до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение 12 часов при 56 ºС. Депротеинизацию проводили последовательно смесью

фенол-хлороформ (1 : 1), водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1 : 1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NaCl до 1 М и 1 V изопропилового спирта. После этого раствор охлаждали 1 час при –20 ºС. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» при 12 000 g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75 % этанолом с последующим центрифугированием 5 мин. 12 000g и после высушивания при 56 ºС, растворяли в деинонизованной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование I/D полиморфизма rs36232792 гена SOD1

Детекцию проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами. Структура праймеров:

прямой 5’ – AATTCCTTACCCCTGTTCTA-3’

обратный 5’ – GGCAGATTTCAGTTCATTGT -3’

Смесь для проведения ПЦР с общим объемом 25 мкл включала: Трис-HCI (pH 9,0) 75 мМ, $(NH_4)_2$ SO_4 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 2,5 мМ $MgCI_2$, по 0,6 мМ обоих праймеров, 0,2 мМ смеси dNTP, 1 мкг ДНК, 1 единица Taq ДНК полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: цикл – 95 ºС 30 секунд, 56 ºС 30 секунд, 72 ºС 30 секунд. Количество циклов 33. Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr). Размер продукта амплификации при генотипе II составлял 297 п. н., при гомозиготном генотипе DD – продукт 247 п. н., при гетерозиготном генотипе ID все перечисленные продукты: 297 п. н., 247 п. н.

Генотипирование I/D полиморфизма гена CASP8

В гене каспазы 8 CASP8 в промоторе проверялось наличие/отсутствие делеции в 6 п. н. -652 AGTAAG ins/del (rs3834129). Использовали праймеры: прямой 5-gccat-agtaa-ttctt-gctct-gc-3, обратный 5-tttat-gaatg-agccg-aggaa-3. Смесь для амплификации объёмом 25 мкл содержала: 67 мМ Трис-HCI, pH 8,8, 50 мМ KCl, 98 мМ β-меркаптоэтанол, 0,01 % Tween-20, 0,5 мкг тотальной ДНК, по 1 мкМ прямого и обратного праймера, 0,2 мМ каждого из четырех дезоксинуклеозидтрифосфатов, 2 мМ $MgCl_2$, и 1,25 ед. Taq-полимеразы. Использованный режим амплификации включал стадии: денатурация при 95 ºС в

течение 30 сек., затем отжиг в течение 30 сек. при 62 ºС, элонгация при 72 ºС – 30 сек., всего 31 цикл. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 8 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Генотипирование полиморфизмов rs3746444 и rs6922269

Генотипирование полиморфизмов rs3746444 и rs6922269 проводилось с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, USA) на приборе StepOnePlus. Они были отобраны по результатам международных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), подтвердивших ассоциацию этих ОНП с ишемической болезнью сердца (ИБС), процессами воспаления, играющими весомую роль в прогрессировании атеросклероза.

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводился с помощью IBM «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0 (2013) а также с помощью авторского калькулятора отношения шансов, при консультативной помощи доктора физико-математических наук, заведующего кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (НГАСУ), проф. Ю. Е. Воскобойникова.

При разработке математической модели вероятности прогрессирующего течения атеросклероза использовались методы корреляционного, факторного и регрессионного анализа. Первые две группы методов применялись для определения значимых независимых переменных (признаков), которые хорошо коррелируют с вероятностью наступления прогрессирующего атеросклероза, но слабо коррелируют между собой (для исключения мультиколлинеарности модели). Методы регрессионного анализа использовались для выбора структуры регрессионной модели и оценивания ее коэффициентов.

При статистическом анализе данных по молекулярно-генетическим исследованиям использовался пакет программ SPSS 22.0. Первым этапом определились частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в группе больных ИБС с прогрессирующим атеросклерозом, далее оценивалось соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в группе сравнения (по критерию хи-квадрат). Ассоциация ОНП с прогрессирующим атеросклерозом, относящемуся

как фактору к категориальным переменным, проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) исхода заболевания/наличия фактора риска по конкретному аллелю или генотипу вычислялся как отношение шансов.

Были изучены годовые «конечные точки», такие, как летальный исход, внеплановая коронарная реваскуляризация, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, госпитализация вследствие нестабильной стенокардии, тромбоз стента, стентирование/пластика артерий нижних конечностей. Влияние клинических, демографических, функциональных, метаболических и воспалительных показателей маркеров некроза миокарда на отдаленные исходы оценивалось по отношению шансов (доверительный интервал 0,95).

С момента включения в исследование и в течение года пациенты принимали назначенную терапию, соответствовавшую клиническим рекомендациям.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Факторно-регрессионная модель прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца

В работе проанализировано влияние клинических, биохимических, ангиографических факторов на прогрессирующее течение атеросклероза у 202 больных ИБС (147 мужчин и 55 женщин), средний возраст больных составил (53,3 ± 7,16) года. Вначале у пациентов было исследовано 100 параметров клинического, инструментального, лабораторного характера, потенциально влияющих на появление скорости прогрессирования атеросклероза (по данным литературного анализа). В таблице 1 приведены некоторые наиболее значимые клинические, демографические и анамнестические показатели обследованных больных.

Таблица 1 – Клинико-демографическая и анамнестическая характеристика больных ишемической болезнью сердца с прогрессирующим и спонтанным течением атеросклероза

Показатель	Основная группа (прогрессирующий атеросклероз) (n = 100)		Группа сравнения (спонтанный атеросклероз) (n = 102)	
	n	%	n	%
Возраст (M ± s)	50,5 ± 8,3	—	54,3 ± 8,1	—
Мужчины/женщины	85/15	85/15	52/50	50,9/49,1
ФВ ЛЖ < 40 %	10	10	3	2,9
Перенесенный ИМ любой давности	54	54	56	54,9
ИБС подтверждена по КГ: стеноз просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более	46	46	46	45,1

Продолжение таблицы 1

Показатель	Основная группа (прогрессирующий атеросклероз) (n = 100)		Группа сравнения (спонтанный атеросклероз) (n = 102)	
	n	%	n	%
Стенокардия напряжения любого ФК без хирургического лечения	55	55	13*	12,7
Стеноз периферических артерий, подтвержденный визуализирующими методами	19	19	10*	9,8
Артериальная гипертензия	90	90	89	87,3
Курение сигарет 1 пачка и более	88	88	79*	77,5
Ожирение любой степени	33	33	30	29,4
Однососудистое поражение коронарных артерий по данным КАГ	13	13	43*	42,3
Поражение 2 и более коронарных артерий по данным КАГ	87	87	57*	57,8
ХБП более 3 ст.	24	24	2*	1,9
Отягощенная наследственность (анамнестически)	45	45	23*	22,5
Примечание. * P < 0,05 (показатель рассчитан при помощи t-критерия Стьюдента для количественных данных, хи-квадрата по Пирсону для качественных данных.				

Очевидно, что пациенты из группы прогрессирующего атеросклероза значимо отличались существовавшей стенокардией напряжения любого ФК до включения в исследование, у них чаще имелся стеноз периферических артерий, подтвержденный визуализирующими методами, поражение 2 и более коронарных артерий по данным селективной КАГ, они больше курили и чаще страдали ХБП более 3-й стадии в сравнении с пациентами со спонтанным течением атеросклероза. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, по данным анамнеза, также значимо чаще имела место в основной группе. Медикаментозная терапия представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Медикаментозная терапия изучаемых групп больных

Группы препаратов	Основная группа (прогрессирующий атеросклероз) (n = 100)		Группа сравнения (спонтанный атеросклероз) (n = 102)	
	n	%	n	%
b-адреноблокаторы	79	79	76	74,5
Ингибиторы АПФ/Сартаны	81	81	82	80,3
Статины	100	100	102	100
Эзетимиб	30	30	4	3,9
Ингибиторы PCSK 9	2	2	—	—
Аспирин	100	100	102	100
Тиенопиридины	83	83	55	53,9
Ингибиторы SGLT2 (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа)	10	10	3	2,9
Спиронолактон/Эплеренон	10	10	3	2,9

Далее были оценены показатели липидного обмена и уровня вчС-реактивного протеина.

Таблица 3 – Показатели уровня вчСРБ, мг/л в активной группе и группе сравнения

Показатели	Me	Q_1–Q_3	n	min	max
СРБ, мг/л в активной группе	7,0	3,7–11,8	90	1,1	68,6
СРБ, мг/л в группе сравнения	2	2–3	90	1	5

Из таблицы видно, что в группе прогрессирующего атеросклероза уровень высокочувствительного С-реактивного протеина значимо выше, чем при спонтанном его течении. Также установлено, что значение вчСРБ более 5 мг/л значительно увеличивало риск быстрого прогрессирования атеросклероза ОШ 21,545 (ДИ 9,597; 48,369). Данные подтверждают роль асептического воспаления в ускорении течения атеросклероза и развитию его осложнений.

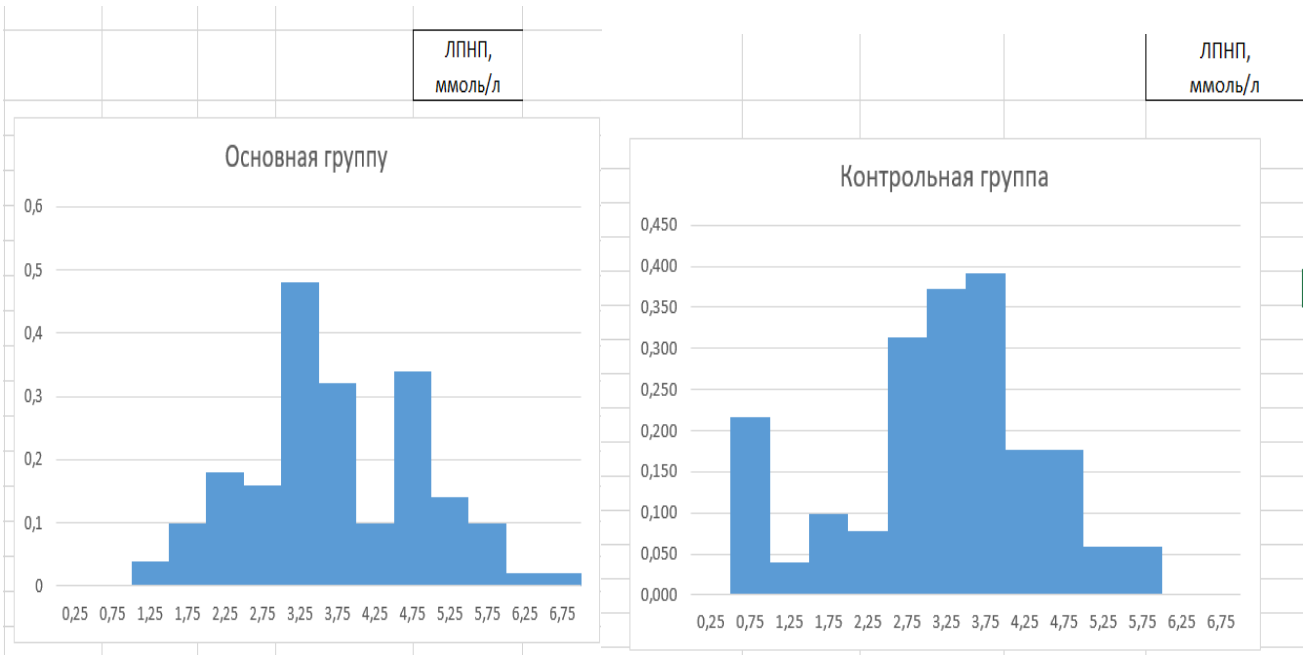

Рисунок 2 – Показатели ХС ЛПНП в активной группе и группе сравнения

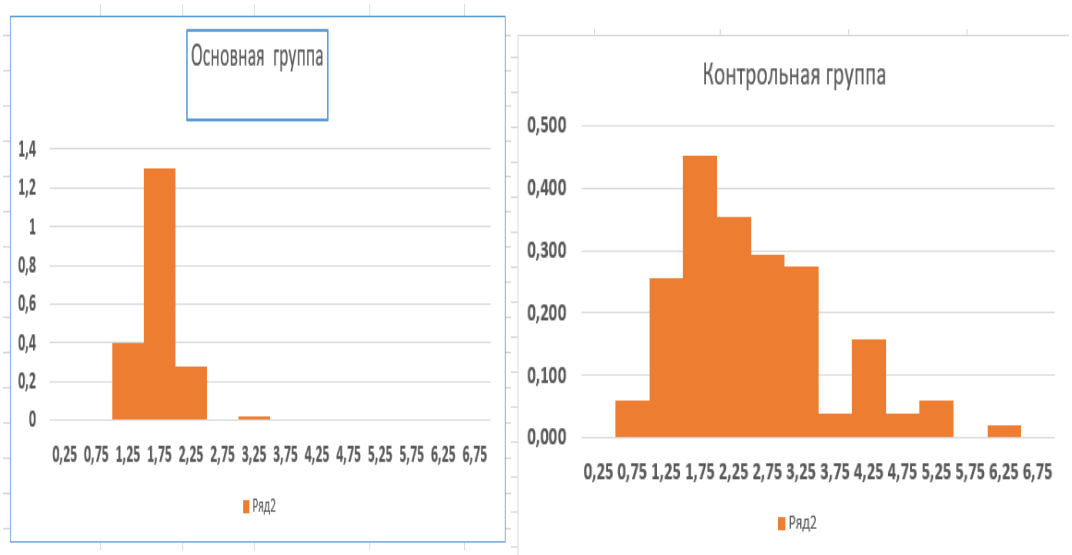

Рисунок 3 – Показатели ХС ЛПВП в активной группе и группе сравнения

В диссертации исследованы показатели липидного обмена в обеих изучаемых группах больных как в инициальном периоде (в точке включения), так и через год. Средние значения показателей общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов статистически значимо не отличались между

подгруппами несмотря на различия в оценке дисперсии. Возможно, это было связано с тем, что включенные пациенты уже имели подтвержденный диагноз ишемической болезни сердца и получали липидснижающую терапию (статины, эзетимиб или их сочетание).

Однако при анализе гистограмм показатели ХС ЛПВП в активной группе и группе сравнения различались при анализе по Х2-критерию. Очевидно, что лица с прогрессирующим атеросклерозом имеют более атерогенный липидный профиль, и именно ХС ЛПВП отличает их от лиц со спонтанным течением атеросклероза.

Для всесторонней и объективной оценки влияния клинических, инструментальных и лабораторных факторов была построена нелинейная регрессионная модель. Из 100 изучаемых факторов были отобраны следующие 15, удовлетворявшие двум требованиям:

- значимая корреляция с зависимой переменной (исход-сердечно-сосудистое событие);
- слабая корреляция этих независимых переменных между собой.

Такими переменными оказались: возраст пациента – Х1, пол пациента – Х2, стеноз сонных артерий на 50 % и более хотя бы на одной стороне – Х3, артериальная гипертензия – Х4, курение– Х5, ожирение более 1 степени – Х6, стабильная стенокардия в анамнезе – Х7, уровень лейкоцитов в крови ЕД/л – Х8, уровень креатинина крови – Х9, уровень С-реактивного протеина в мг/л – Х10, уровень общего холестерина крови в мМ/л – Х11, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в мМ/л – Х12, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в мМ/л – Х13, фракция выброса левого желудочка в % – Х14, многососудистое поражение коронарного русла – Х15.

Для установления степени влияния этих переменных на зависимую переменную были вычислены в табличном процессоре Excel соответствующие коэффициенты парной корреляции, приведенные в таблице на рисунке 4.

	Y	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14	X15
Y	1															
X1	-0,67	1														
X2	0,37	-0,36	1													
X3	-0,15	0,00	0,02	1,00												
X4	0,18	-0,14	-0,03	0,10	1											
X5	0,50	-0,43	0,41	0,40	0,15	1,00										
X6	-0,21	0,11	-0,16	0,11	-0,03	-0,05	1									
X7	0,60	-0,28	0,26	-0,02	0,17	0,27	-0,04	1,00								
X8	0,20	-0,30	-0,01	0,04	-0,01	0,19	0,14	0,11	1							
X9	0,36	-0,23	0,17	-0,07	0,04	0,28	0,05	0,24	0,23	1,00						
X10	0,20	-0,17	0,00	0,02	0,04	0,14	0,04	0,03	0,27	0,28	1					
X11	-0,10	-0,10	-0,09	0,03	-0,10	-0,07	0,00	-0,11	0,07	0,11	0,03	1,00				
X12	-0,45	0,26	-0,16	0,10	0,05	-0,19	0,14	-0,27	-0,02	-0,16	-0,07	0,18	1			
X13	0,19	-0,18	0,03	-0,07	-0,09	0,08	-0,04	0,09	0,07	0,18	0,06	0,67	-0,40	1,00		
X14	-0,27	0,14	-0,17	0,13	-0,02	-0,03	0,07	-0,21	0,00	-0,24	-0,13	0,06	0,19	-0,09	1	
X15	0,33	-0,15	-0,01	0,02	0,00	0,27	-0,04	0,22	0,13	0,06	0,02	-0,20	-0,15	-0,05	-0,07	1

Рисунок 4 – Таблица коэффициентов парной корреляции для 15 переменных модели

При объеме выборки 202 квантиль распределения Стьюдента $t(1-0.05, 202-2)=1.97$ и тогда из формулы (1.2) следует, что коэффициенты корреляции, которые по абсолютной величине больше значения 0,140 являются значимыми. Этому условию удовлетворяют коэффициенты корреляции зависимой переменной со следующими независимыми переменными: X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X12, X13, X14, X15. Переменная X11 имеет с зависимой переменной не значимый коэффициент корреляции (выделен серым фоном), так как $r_{YX_{11}}=-0.10$ по модулю меньше 0,140. Поэтому переменная X11 исключается из дальнейшего рассмотрения, как независимая переменная определяемой регрессионной модели.

Заметим, что оставшиеся независимые переменные слабо коррелированы между собой (по модули все коэффициенты корреляции между независимыми переменными меньше 0,70). Это предотвращает появление *эффекта мультиколлинеарности* регрессионной модели, который отрицательно сказывается на точности вычисленных коэффициентов модели [6]. Поэтому все перечисленные выше независимые переменные (за исключением X11) можно включить в искомую регрессионную модель.

Построение логистической регрессионной модели

Так как зависимая переменная Y принимает только два значения (1 – наступление сосудистой катастрофы, т. е. неблагоприятный исходом, условное обозначение НИ, 0 – отсутствие сосудистой катастрофы, т. е. благоприятный исход, условное обозначение БИ). Поэтому первоначально для описания исследуемого процесса в качестве математической модели была принята регрессионная логистическая модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода.

В общем виде эта модель, определяется выражением:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}, \tag{2.1}$$

где $z(X) = \beta_0 + \sum_{j=1}^{M} \beta_j \cdot X_j$, β_j – неизвестные коэффициенты регрессионной модели;

X_j – независимые переменные (факторы) модели.

Видно, что значение $p(X)$ может меняться от 0 ($z(X) = -\infty$) до 1 ($z(X) = +\infty$) и поэтому значения $p(X)$ интерпретируется как вероятность неблагоприятного исхода.

Для прогнозирования значений переменной Y (0 или 1) используется следующее правило:

$$Y = \begin{cases} 0, & если\ p(x) \le C_p; \\ 1, & если\ p(x) > C_p, \end{cases} \tag{2.2}$$

где C_p – величина порога $(0 < C_p < 1)$.

Очевидно, что от выбора пороговой величины C_p зависят точностные характеристики логистической регрессионной модели. Выбор этой величины будет рассмотрен позже.

Для определенных выше переменных логистическая модель имеет вид:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-\left[\beta_0 + \sum\limits_{j=1,\, j \neq 11}^{15} \beta_j X_j\right]}}.$$

Так как коэффициенты β_j неизвестны, то для них вычисляются соответствующие оценки b_j и выборочное (экспериментальное) уравнение логистической регрессии принимает вид:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-\left[b_0 + \sum\limits_{j=1,\, j \neq 11}^{15} b_j X_j\right]}}, \qquad (2.3)$$

где $\hat{p}(X)$ – оценка вероятности неблагоприятного исхода.

Обычно для вычисления оценок b_j используется метод наименьших квадратов [6]. К сожалению, табличный процессор Excel не содержит встроенной функции, позволяющей непосредственно вычислить оценки b_j для логистической регрессионной модели, а также оценить точностные характеристики вычисленных оценок. Поэтому нахождение этих оценок осуществлялось с использованием модуля РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (версия 22), где такая возможность существует.

Для проверки адекватности логистической модели (2.3) используют три характеристики [53]:

- коэффициент чувствительности $K_{чув}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода;
- коэффициент специфичности $K_{спец}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования благоприятного исхода;
- коэффициент точности $K_{точ}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода и правильного прогнозирования благоприятного исхода.

Для вычисления этих коэффициентов будем использовать следующую четырёхпольную таблицу (Таблица 4).

Таблица 4 – Четырёхпольная таблица для вычисления коэффициентов чувствительности, специфичности и точности

Исходы	Результат прогнозирования		Итого
	благоприятный исход БИ (0)	неблагоприятный исход НИ (1)	
БИ (0)	a – число больных с БИ и результат прогнозирования БИ	b – число больных с БИ и результат прогнозирования НИ	a + b – общее число больных с БИ
НИ (1)	c – число больных с НИ и результат прогнозирования БИ	d – число больных с НИ и результат прогнозирования НИ	c + d – общее число больных с НИ

Тогда коэффициенты чувствительности и специфичности вычисляются следующим образом:

$$K_{чув} = \frac{d}{c+d}; \tag{2.4}$$

$$K_{спец} = \frac{a}{a+b}; \tag{2.5}$$

$$K_{точ} = \frac{a+d}{a+b+c+d}. \tag{2.6}$$

Очевидно, что значения величин a,b,c,d, а, следовательно, и величина коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$ зависят от пороговой величины C_p, входящей в условие (2.6). Как выбрать эту пороговую величину? С одной стороны, при заниженных значениях C_p получаем *высокочувствительное прогнозирование* НИ или *гиперпрогнозирование* с небольшой вероятностью (риском) пропустить НИ, но это может привести к необоснованному лечению с использованием дорогих препаратов и возможно к серьезным побочным эффектам. С другой стороны, при завышенных значениях C_p получаем *высокоспецифичное прогнозирование*, но возрастает риск пропустить НИ со всеми вытекающими последствиями. Поэтому выбор пороговой величины C_p при прогнозировании с использованием

логистической модели приобретает большое значение. В литературе [53] рекомендуется выбирать величину C_p из условия максимума величины $K_{точ}$. Для такого выбора необходимо вычислить значения $K_{точ}$ при разных значениях пороговой величины C_p. Для этого были выполнены следующие вычисления.

С использованием модуля РЕГРЕССИЯ пакета SPSS по пространственной выборке 202 пациентов строилось уравнения регрессии (2.3). В нижеследующей таблице приведено соответствие переменных SPSS обозначениям переменных регрессионной модели.

VAR00001	VAR00002	VAR00003	VAR00004	VAR00005	VAR00006	VAR00007	VAR00008	VAR00009	VAR00010	VAR00011	VAR00012	VAR00013	VAR00014	VAR00015	пер
1,00	57,00	1,00	1,00	1,00	1,00	,00	1,00	5,46	77,60	6,58	1,70	1,10	47,00	1,00	
1,00	60,00	1,00	,00	1,00	1,00	,00	,00	6,70	86,30	7,50	1,15	1,50	49,00	1,00	
1,00	50,00	1,00	,00	1,00	,00	1,00	1,00	7,31	90,30	4,43	1,08	3,10	42,00	,00	

B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Исходы	Возраст	Пол	Стеноз сонных артерий	Артериальная гипертензия	Курение	ожирение	стенокардия в анамнезе	Лейкоциты, 10^9/л	Креатинин, мкм/л	СРБ, мг/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ФВ, %	ОС/МС
Y	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X12	X13	X14	X15
1	57	1	1	1	1	0	1	5,46	77,6	6,58	1,7	1,1	47	1
1	60	1	0	1	1	0	0	6,7	86,3	7,5	1,15	1,5	49	1

Рисунок 5 – Соответствие обозначений переменных SPSS переменным регрессионной модели (фрагмент)

Меняя значения порога C_p, вычислялся коэффициент $K_{точ}(C_p)$ (функция порога C_p), а затем находилось значение $\hat{C}_p$, при котором функция $K_{точ}(C_p)$ принимала максимальное значение. На рисунке 6 показаны значения функции $K_{точ}(C_p)$. Графически можно определить, что при $\hat{C}_p = 0.4$ коэффициент точности принимает максимальное значение. Заметим, что точность такого графического вычисления $\hat{C}_p$ вполне достаточна для практических построений логистических моделей.

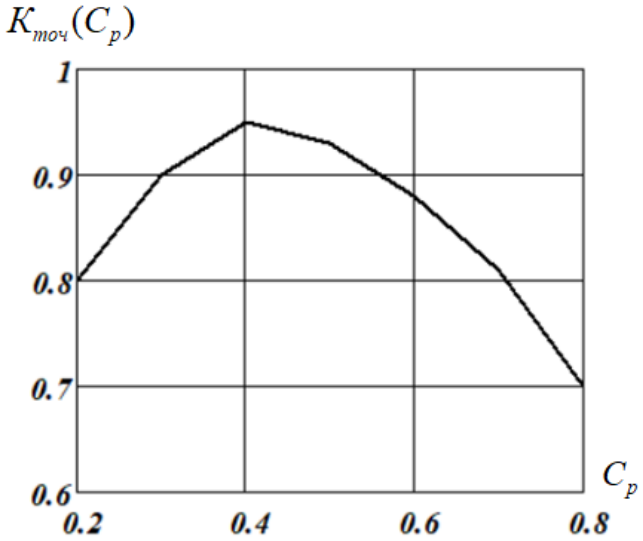

Рисунок 6 – График значений коэффициента точности как функции от порога C_p

Перейдем к вычислению коэффициентов b_j в уравнении (2.3) логистической регрессии. Для этого обратимся к модулю РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS. Для определения наиболее информативных независимых переменных в логистической регрессионной модели и коэффициентов этих переменных использовался метод Вальда вперед (то есть построение моделей начиналось с модели с одной переменной, а затем вводилась на каждом шаге новая переменная – наиболее информативная для данного шага). В таблице на рисунке 7 (скрин окна вывода пакета SPSS) приведены значения $K_{чув}$, $K_{спец}, K_{точ}$, вычисляемые на каждом шаге процедуры введения независимых переменных в логистическую регрессионную модель при оптимальном уровне $\hat{C}_p = 0.4$. На последнем шестом шаге имеем следующие значения коэффициентов: $K_{чув} = 94.1$, $K_{спец} = 97.0$, $K_{точ} = 95.5$. Значения этих коэффициентов говорит о высоких точностных характеристиках модели.

Таблица классификации[a]

Наблюденные			Предсказанные		
			VAR00001		Процент правильных
			,00	1,00	
Шаг 1	VAR00001	,00	75	27	73,5
		1,00	0	100	100,0
	Общая процентная доля				86,6
Шаг 2	VAR00001	,00	89	13	87,3
		1,00	10	90	90,0
	Общая процентная доля				88,6
Шаг 3	VAR00001	,00	92	10	90,2
		1,00	6	94	94,0
	Общая процентная доля				92,1
Шаг 4	VAR00001	,00	94	8	92,2
		1,00	4	96	96,0
	Общая процентная доля				94,1
Шаг 5	VAR00001	,00	95	7	93,1
		1,00	4	96	96,0
	Общая процентная доля				94,6
Шаг 6	VAR00001	,00	96	6	94,1
		1,00	3	97	97,0
	Общая процентная доля				95,5

a. Значение отсечения - ,400

Рисунок 7 – Характеристики процедуры введения независимых переменных модели

В таблице на рисунке 8 (скрин окна вывода пакета SPSS) приведены вычисляемые на каждом шаге коэффициенты (второй столбец) и соответствующие им *P*-величины. Значимыми (для уровня значимости 0,05) будут те коэффициенты уравнения регрессии, для которых *P*-величина меньше 0,05. Результаты вычисления коэффициентов на последнем шаге с указанием обозначения переменных приведены в таблице 5.

Переменные в уравнении

		B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	Знач.
Шаг 1[a]	VAR00002	-,440	,070	39,813	1	,000
	Константа	26,016	4,141	39,464	1	,000
Шаг 2[b]	VAR00002	-,460	,083	30,439	1	,000
	VAR00008	4,112	,762	29,094	1	,000
	Константа	25,899	4,834	28,707	1	,000
Шаг 3[c]	VAR00002	-,556	,122	20,858	1	,000
	VAR00008	3,973	,857	21,499	1	,000
	VAR00012	-2,146	,635	11,436	1	,001
	Константа	34,688	7,500	21,390	1	,000
Шаг 4[d]	VAR00002	-,650	,150	18,834	1	,000
	VAR00004	-2,492	,974	6,549	1	,010
	VAR00008	4,074	,904	20,314	1	,000
	VAR00012	-2,260	,652	12,029	1	,001
	Константа	40,782	9,306	19,204	1	,000
Шаг 5[e]	VAR00002	-,669	,149	20,025	1	,000
	VAR00004	-2,500	1,029	5,903	1	,015
	VAR00007	-1,349	,579	5,433	1	,020
	VAR00008	4,317	1,068	16,332	1	,000
	VAR00012	-1,954	,703	7,720	1	,005
	Константа	42,201	9,237	20,875	1	,000
Шаг 6[f]	VAR00002	-,766	,183	17,441	1	,000
	VAR00004	-3,119	1,178	7,014	1	,008
	VAR00007	-1,678	,670	6,277	1	,012
	VAR00008	4,016	1,055	14,493	1	,000
	VAR00011	,082	,037	5,003	1	,025
	VAR00012	-1,989	,736	7,305	1	,007
	Константа	47,581	11,237	17,930	1	,000

Рисунок 8 – Вычисляемые на каждом шаге коэффициенты и их значимость

Таблица 5 – Коэффициенты вычисленных переменных уравнения логистической регрессии

Обозначения в пакете SPSS	Обозначения в логистической модели	Коэффициенты b_j	*P*-величина
VAR 00002	X1	–0,766	0,000
VAR 00004	X3	–3,119	0,008
VAR 00007	X6	–1,678	0,012
VAR 00008	X7	4,016	0,000
VAR 000011	X10	0,082	0,025
VAR 000012	X12	–1,989	0,007
Константа	b_0	47,581	0,000

Видно, что все вычисленные коэффициенты являются значимыми. Переменные, не вошедшие в таблицу 3, являются неинформативными (их введение в уравнение регрессии ухудшает значение критерия отбора независимых переменных, запрограммированного в пакете SPSS) и поэтому они не вошли в построенное уравнение регрессии.

Подставим вычисленные коэффициенты b_j в уравнение (3). Получаем следующую логистическую модель:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1+e^{-Z(X)}}, \tag{2.7}$$

где $Z(X) = 47.581 - 0.766X_1 - 3.119X_3 - 1.678X_6 + 4.016X_7 + 0.082X_{10} - 1.989X_{12}$. (2.8)

Подставляя функцию (2.8) в (2.7), получаем логистическое уравнение регрессии:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1+e^{-\left[47.581-0.766X_1-3.119X_3-1.678X_6+4.016X_7+0.082X_{10}-1.989X_{12}\right]}}. \tag{2.9}$$

Клинический пример. Пациент Ю. 59 лет *доставлен бригадой скорой медицинской помощи в РСЦ № 1 с острым инфарктом миокарда.*

Анамнез заболевания. Ишемический анамнез наблюдается в течение последних 4 лет. Двумя годами ранее наблюдаемый пациент перенес первичный инфаркт миокарда с последующим рецидивом через 2 дня. В динамике после выписки пациента беспокоили давящие боли на фоне физической нагрузки, купируемые приемом нитроглицерина. На день поступления приступ возник на фоне бытовых работ дома. Пациент почувствовал жгучую, давящую загрудинную боль, ощущение головокружения и резкой слабости. Вследствие большей интенсивности приступа и неэффективности приема нитроглицерина, было принято решение вызова бригады СМП. Проведенное на месте электрокардиографическое обследование выявило признаки острой стадии

нижнего инфаркта миокарда. Диагноз был подтвержден положительной динамикой маркеров некроза миокарда с последующим проведением КАГ и ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной артерии.

Анамнез жизни: пациент имеет отягощенный гипертонический анамнез в течение 5 лет с уровнем АД 140/90 на фоне антигипертензивной терапии.

Объективный статус: состояние средней степени тяжести, кожные покровы чистые. Тоны сердца приглушены, АД 140/90, ЧСС 67 уд. в мин., ритм правильный, границы сердца расширены влево. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем отделам. ЧДД 18 в мин. Живот мягкий безболезненный, отеков нет.

Данные обследования:

По результатам общего анализа крови патологии не выявляется

По результатам биохимического анализа крови отмечается синдром дислипидемии, проявляющийся увеличением уровня холестерина ЛПНП — 6 ммоль/л, увеличением уровня триглицеридов 2,15 ммоль/л.

По ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 69 уд. в мин., острая стадия крупноочагового нижнего инфаркта миокарда.

По данным коронарографии: Многососудистое поражение. Стеноз ПНА 50 %, рестеноз стента ПКА 50 %, в стенте ОА-ВТК3, в месте отхождения д/З ОА выявлен одиночный пристеночный тромб, перекрывающий просвет сосуда менее чем на 50 %.

По результатам ЭхоКГ: Гипокинез 3, 4, 5, 9, 10, 11, 15, 16, 13 сегментов, ФВ ЛЖ – 50 %.

Окончательный клинический диагноз: ИБС, ОИМnST, повторный Q-позитивный, нижний инфаркт миокарда. Killip I от 24.03.2019. КАГ от 24.03.2019. ПИКС (01.09.18, рецидив от 03.09.2018) Состояние после КАГ, ЧТКА со стентированием ОА, ПКА от 01.09.2019. Ранний тромбоз стента ОА. КАГ, тромбаспирация. ЧТКА со стентированием реоклюзии ОА от 03.09.2018. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. ХСН I ФК I (NYHA).

На момент нахождения в стационаре пациент получал: аспирин 500 мг

1/4 тб в день, Лирта 75 мг 1 р.д. с отменой, Брилинта 90 мг 2 р/д, Эзомепразол 20 мг, Аторвастатин 40 мг, Лозартан 50 мг 2 р.д., Метопролол 50 мг.

Данный пациент был выбран исходя из гипотезы вероятного прогрессирующего течения атеросклероза. Наличие инфаркта миокарда (01.09.2018) с последующим рецидивом (03.09.2018) и повторным ИМ (24.03.2019), вынуждает применить описываемый авторами метод диагностики прогрессирующего атеросклероза к данному пациенту. Необходимые характеристики, а именно возраст, наличие у пациента ожирения, наличие стеноза сонных артерий более 50 %, наличие стабильной стенокардии в анамнезе, уровень СРБ (50,5 мг/л), концентрация ХС ЛПВП (0,9 ммоль/л) были внесены в математическую формулу, запрограммированную в табличном процессоре Excel. Полученный результат был равен 0,67, соответствуя заданному критерию быстропрогрессирующего атеросклероза (более 0,4), благодаря чему была назначена более интенсивная гиполипидемическая терапия. Ниже приведен скриншот интерфейса калькулятора прогноза варианта течения атеросклероза у этого пациента.

	B	C	D	E	F	G
1	Обозначения переменных регрессионной модели	Обозначения коэффициентов регрессионной модели	Значения коэффициентов регрессионной модели			
2		b0	47,581			
3	X1	b1	-0,766	порог=	0,4	
4	X3	b3	-3,119			
5	X6	b6	-1,678	Z(X)	Вероятность P(Z)	Y предск
6	X7	b7	4,016	6,634	1,00	1
7	X10	b10	0,082			
8	X12	b11	-1,989			
9						
10				Риск ускоренного развития атеросклероза ВЫСОКИЙ		
11						
12		Введите значения переменных регрессионной модели (6 величин)				
13						
14	X1	X3	X6	X7	X10	X12
15	Возраст	Стеноз сонных артерий	Ожирение	Стенокардия в анамнезе	СРБ	ЛПВП
16	56	0	0	1	7,3	1,34

Пациент 45 Исход 1

Рисунок 9 – Скриншот интерфейса калькулятора прогноза варианта течения атеросклероза

Данный клинический случай демонстрирует эффективность предлагаемого метода в плане скрининговой диагностики прогрессирующего атеросклероза. Раннее выявление и назначение интенсивной гиполипидемической терапии позволит повысить продолжительность и качество жизни подобных пациентов.

Таким образом, в настоящей работе разработан способ выявления больных ИБС с риском прогрессирующего атеросклероза. Несомненным преимуществом способа является то, что он основан на данных рутинного клинического обследования в пределах федерального стандарта диагностики и лечения данной нозологии, что означает его доступность. Прост в применении. Способ можно широко применять в практике, выявление таких пациентов будет способствовать оптимизации их ведения и предотвращения ранней смерти.

3.2 Течение и однолетние исходы у больных ишемической болезнью сердца со спонтанным и прогрессирующим атеросклерозом

В диссертационной работе определены однолетние исходы у больных ИБС со спонтанным (102 человека) и прогрессирующим атеросклерозом (100 человек). В основной группе зафиксировано 5 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, 51 нефатальных инфарктов миокарда, 5 инсультов (ишемических – 4, геморрагических – 1), 65 внеплановых ЧТКА со стентированием, 2 АКШ; 37 случаев госпитализации вследствие нестабильной стенокардии, 3 поздних тромбоза стентов КА, 5 случаев стентирований/пластики артерий нижних конечностей; всего пациентов с неблагоприятными годичными исходами оказалось 85, и некоторые из них имели по 2-3 конечные точки. Значимое влияние на развитие этих неблагоприятных однолетних исходов оказали: стенокардия напряжения любого ФК без хирургического лечения, существовавшая у пациента до включения в исследование – 4,125 (1,213; 14,027), многососудистое поражение коронарных артерий – ОШ 3,929, ДИ (1,156–13,350). Из биохимических показателей повлиял уровень С-реактивного протеина 5 мг/л и выше – ОШ 18,667, ДИ (4,684–74,393). По другим

клиническим, инструментальным и биохимическим факторам связи с исходами не обнаружено в основной группе.

В группе сравнения количество неблагоприятных исходов было значительно меньше: 1 случай смерти от сердечно-сосудистых причин, 10 нефатальных инфарктов миокарда, 1 инсульт (ишемических – 1, геморрагических – 0), 13 внеплановых ЧТКА со стентированием, 3 случая госпитализации вследствие нестабильной стенокардии, других событий в этой подгруппе не наблюдалось. В данной группе отмечена статистически значимая корреляция с неблагоприятными исходами только по показателю – поражение 2 и более коронарных артерий по данным КАГ ОШ 14,0, ДИ (1,762–111,210).

Проведенное изучение течения заболевания у лиц с прогрессирующим атеросклерозом в течение года от момента выявления данного состояния позволяет сделать вывод о том, что эти больные требуют более интенсивного лечения и наблюдения длительное время, а вероятно, пожизненно.

3.3 Субанализ динамики состояния коронарного русла в течение года по данным селективной коронорографии у пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда

В исследовании проведен субанализ динамики состояния коронарного русла в течение года по данным селективной КГ у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом. Настоящий субанализ стал возможен в связи с тем, что у 51 пациента основной группы случился повторный ИМ в течение 1 года последующего наблюдения после включения. Из 51 пациента, включенного в анализ, 49 были подвергнуты процедуре ЧКВ со стентированием: одной артерии (40 человек), 9 – двух КА; двоим пациентам проведена операция КШ (Таблица 6). Две трети случаев повторных ИМ произошли в первые 6 месяцев после включения в исследование.

Таблица 6 – Процедуры реваскуляризации у больных с повторным ИМ

Показатель	ЧКВ со стентированием одной КА	ЧКВ со стентированием двух КА	Операция КШ
Количество пациентов	40 (78,4 %)	9 (17,6 %)	2 (4 %)

При сравнении данных селективной коронарографии в момент повторного ИМ с первичной КГ установлено нарастание стенозов коронарных артерий, что было оценено в процентном отношении. Значимым нарастанием стеноза в работе считали увеличение на 20 % и более от исходного сужения просвета КА или появление нового стеноза 20 % и более в ранее интактной КА (Таблица 7).

Таблица 7 – Прогрессирование стенозов в коронарных артериях в течение года у обследованных пациентов, выраженное в процентах

Показатель	Прогрессирование стенозов КА 20–30 % (n, %)	Прогрессирование стенозов КА 31–50 % (n, %)	Прогрессирование стенозов КА более 50 % (n, %)
Количество пациентов	42 (82,3 %)	8 (15,6 %)	1 (2,1 %)

Из таблицы видно, что у всех пациентов с повторным инфарктом миокарда имелись признаки прогрессирования стенозов КА; у большинства пациентов было «легкое» прогрессирование – 82,3 %, в отличие от «среднетяжелого» и «тяжелого» – 15,6 и 2,1 % соответственно. Полученные результаты о довольно выраженном годичном приросте стенозов КА у обследованных пациентов. Поскольку в представленном исследовании содержатся данные по особой категории пациентов – тех, которые уже имели несколько ишемических событий в анамнезе за последние два года, что соответствует клиническим признакам ускоренного, или прогрессирующего атеросклероза, то эти результаты вполне ожидаемы.

Далее у этих 51 пациентов рассчитан средний балл по шкале SYNTAX Score в начале исследования: 21,5 ± 2,5 и в момент повторного ИМ: 26,5 ± 1,5; прирост

баллов достоверен (p < 0,05).

Рисунок 10 – Средние значения баллов по шкале SYNTAX Score в начале исследования и в момент повторного ИМ

SYNTAX Score был взят в работу в связи с тем, что он считается наиболее валидизированным критерием оценки поражения КА. Он достаточно полно освещен в литературе, но в основном применительно к процедурам инвазивного лечения – ЧКВ и АКШ [3]. Данные по корреляциям величины баллов SYNTAX Score с госпитальной и постгоспитальной летальностью, повторными нефатальными ишемическими событиями у больных с ИМ противоречивы, что во многом определялось изучаемой выборкой пациентов. Проведенная работа подтверждает связь величины баллов SYNTAX Score с тяжестью атеросклеротического поражения КА.

В настоящей работе также показано, что значение SYNTAX Score > 22,5 баллов являлось предиктором годичных неблагоприятных исходов: ОШ 6,349, ДИ (2,548–15,823). Эти пациенты были старше и чаще курили.

В настоящем субанализе представлены данные о динамике атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов, а также клинических проявлений, имевших несколько ишемических событий до включения в исследование, в сравнении с пациентами со спонтанным течением атеросклероза. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с синдромом ускоренного, или прогрессирующего атеросклероза имеют значимо

более высокий риск неблагоприятного течения болезни в течение длительного периода, вероятнее, пожизненно, несмотря на современное медикаментозное и хирургическое их лечение. Таким образом, крайне важно выделение данной подгруппы с целью стратификации риска и оптимального ведения этой сложной категории пациентов.

3.4 Генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца

В работе проведена оценка ассоциаций SOD1 (ген супероксиддисмутазы 1-го типа), CASP8 (ген каспазы 8), rs3746444, rs6922269 с прогрессирующим атеросклерозом у больных ИБС, отобранных по результатам GWAS, показавших корреляции этих ОНП с подтвердивших ассоциацию этих ОНП с ИБС и процессом воспаления.

I/D полиморфизм, rs36232792 гена SOD1

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена SOD1 находятся в равновесия Харди – Вайнберга (X2 = 0,714).

Таблица 8 – Частоты генотипов полиморфизма rs36232792 гена SOD1 в исследуемых группах

Генотип	Прогрессирующий атеросклероз		Группа сравнения	
	n	%	n	%
II	75	75,0	78	76,5
ID	22	22,0	22	21,6
DD	3	3,0	2	2,0
Уровень значимости (p)	0,887			
мужчины				
II	62	72,9	36	69,2
ID	20	23,5	14	26,9
DD	3	3,5	2	3,8
Уровень значимости (p)	0,896			

Продолжение таблицы 8

Генотип	Прогрессирующий атеросклероз		Группа сравнения	
	n	%	n	%
женщины				
II	13	86,7	42	84,0
ID	2	13,3	8	16,0
DD	0	0	0	0
Уровень значимости (p)	0,802			
Примечание: n – число индивидов.				

По частотам генотипов и аллелей rs36232792 гена SOD1 не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и группой сравнения, ни в целом, ни при разделении по полу (см. Таблицу 1), по возрасту.

I/D полиморфизм, rs3834129 гена CASP8

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена CASP8 находятся в равновесия Харди – Вайнберга (X2 = 0,194).

По частотам генотипов rs3834129 гена CASP8 получены статистически значимые различия между группой с прогрессирующим атеросклерозом и группой сравнения (Таблица 9). Отношение шансов обнаружить носительство редкого гомозиготного генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом в 2,3 раза выше по сравнению с группой сравнения (DD vs II + ID, 95 % ДИ 1,1–5,1; p = 0,037). У мужчин отношение шансов выше, чем в общей группе – 4,4, p = 0,015. У женщин тоже есть тенденция к накоплению носителей генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом (26,7 % vs 16,0 %), но различия не достигают уровня статистической достоверности, вероятнее всего из-за недостаточного количества женщин в анализируемых группах.

Таблица 9 – Частоты генотипов полиморфизма rs3834129 гена CASP8 в исследуемых группах

Генотип	Прогрессирующий атеросклероз		Группа сравнения	
	n	%	n	%
II	30	30,0	38	37,2
ID	48	48,0	53	52,0
DD	22	22,0	11	10,8
Уровень значимости (p)	0,089			
II + ID	78	78,0	91	89,2
DD	22	22,0	11	10,8
ОШ, 2-стор. тест Фишера	2,333; p = 0,037			
95 % ДИ ОШ	1,065–5,113			
мужчины				
II	26	30,6	24	46,2
ID	41	48,2	25	48,1
DD	18	21,2	3	5,8
Уровень значимости (p)	0,028			
II + ID	67	78,8	49	94,2
DD	18	21,2	3	5,8
ОШ, 2-стор. тест Фишера	4,388; p = 0,015			
95 % ДИ ОШ	1,224–15,728			
женщины				
II	4	26,7	14	28,0
ID	7	46,7	28	56,0
DD	4	26,7	8	16,0
Уровень значимости (p)	0,636			
Примечание: n – число индивидов.				

rs3746444 гена MIR499A

Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена MIR499A находятся в равновесия Харди – Вайнберга (X2 = 0,601).

По частотам генотипов и аллелей rs3746444 гена MIR499A не получено

статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем, ни в целом, ни при разделении по полу (Таблица 8). Однако при разделении по возрасту (до 55 лет/55 лет и старше) обнаружено значимое различие по частоте генотипа AA у лиц 55 лет и старше между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем. В группе с прогрессирующим атеросклерозом генотип AA отсутствовал, как у мужчин, так и у женщин, тогда как в сравнительной группе его частота достигала 8,3 % (p = 0,044). То есть носительство генотипа AA rs3746444 гена MIR499A является протективным фактором в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше.

Таблица 10 – Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена MIR499A в исследуемых группах

Генотип	Прогрессирующий атеросклероз		Группа сравнения	
	n	%	n	%
AA	3	3,0	8	7,8
AG	32	32,0	32	31,4
GG	65	65,0	62	60,8
Уровень значимости (p)	0,313			
мужчины				
AA	2	2,4	4	7,7
AG	30	35,3	15	28,8
GG	53	62,4	33	63,5
Уровень значимости (p)	0,284			
женщины				
AA	1	6,7	4	8,0
AG	2	13,3	17	34,0
GG	12	80,0	29	58,0
Уровень значимости (p)	0,273			
Примечание: n – число индивидов.				

Таблица 11 – Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена MIR499A в исследуемых группах в возрасте 55 лет и старше

Генотип	Прогрессирующий атеросклероз		Группа сравнения	
	n	%	n	%
AA	0	0	7	8,3
AG	18	34,6	27	32,1
GG	34	65,4	50	59,5
Уровень значимости (p)	0,102			
мужчины				
AA	0	0	3	7,7
AG	16	37,2	12	30,8
GG	27	62,8	24	61,5
Уровень значимости (p)	0,169			
женщины				
AA	0	0	4	8,9
AG	2	22,2	15	33,3
GG	7	77,8	26	57,8
Уровень значимости (p)	0,453			
Примечание: n – число индивидов.				

rs6922269 гена MTHFD1L

Частоты генотипов полиморфизма rs6922269 гена MTHFD1L находятся в равновесия Харди – Вайнберга (X2 = 1,116).

По частотам генотипов rs6922269 гена MTHFD1L получены статистически значимые различия между группой с прогрессирующим атеросклерозом и группой сравнения (Таблица 12). Отношение шансов обнаружить носительство гетерозиготного генотипа AG в группе с прогрессирующим атеросклерозом в 0,5 раза ниже по сравнению с группой сравнения (AG vs AA + GG, 95 % ДИ 0,3–0,9; p = 0,034). У женщин найдено накопление генотипа GG в группе с прогрессирующим атеросклерозом, отношение шансов 3,8 (95 % ДИ 1,1–13,6; p = 0,042).

Таблица 12 – Частоты генотипов полиморфизма rs6922269 гена MTHFD1L в исследуемых группах

Генотип	Прогрессирующий атеросклероз		Группа сравнения	
	n	%	n	%
AA	7	7,0	5	4,9
AG	35	35,0	51	50,0
GG	58	58,0	46	45,1
Уровень значимости (p)	0,097			
AG	35	35,0	51	50,0
AA + GG	65	65,0	51	50,0
ОШ, 2-стор. тест Фишера	0,538; p = 0,034			
95 % ДИ ОШ	0,306–0,948			
мужчины				
AA	7	8,2	3	5,8
AG	31	36,5	24	46,2
GG	47	55,3	25	48,1
Уровень значимости (p)	0,511			
женщины				
AA	0	0	2	4,0
AG	4	26,7	27	54,0
GG	11	73,3	21	42,0
Уровень значимости (p)	0,095			
GG	11	73,3	21	42,0
AA + AG	4	26,7	29	58,0
ОШ, 2-стор. тест Фишера	3,798; p = 0,042			
95 % ДИ ОШ	1,061–13,587			
Примечание: n – число индивидов.				

Таким образом, в работе изучены rs36232792, rs3834129 гена CASP8, rs3746444 гена MIR499A, rs6922269 гена MTHFD1L и их взаимосвязи с прогрессирующим течением атеросклероза у больных ИБС. Выявлены генетические маркеры повышенного риска развития прогрессирующего

атеросклероза, информативность которых необходимо проверить на других, более масштабных выборках. Использование генотипирования позволит персонализировано подойти к стратификации сердечно-сосудистого риска.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе проведен ретроспективный и проспективный анализ двух групп больных ИБС: с прогрессирующим и спонтанным течением атеросклероза на основании данных опроса, осмотра, инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических обследований, а также данных медицинской документации и медицинских информационных систем. В качестве критериев для отбора пациентов в основную группу были взяты клинические: в нее вошли пациенты, у которых в течение 2 лет до включения в настоящее исследование имел место инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа или ишемическая болезнь сердца была подтверждена ангиографическими критериями и дополнительно произошло одно (или более) сердечно-сосудистое событие из следующих: повторный ИМ, нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей. Сочетание двух и более указанных сердечно-сосудистых событий, происшедших в течение двух лет, свидетельствовало о быстром прогрессировании атеросклероза у данных больных. В группе сравнения не было перечисленных событий; диагноз ИБС подтверждался в обеих подгруппах по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2019 г.), включающих: а) стеноз просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более по данным селективной коронароангиографии; б) изменения ЭКГ в 2 и более последовательных отведениях (патологический Q, или наличие QR, в) наличие зон локального гипокинеза по ЭхоКГ.

По литературным источникам, быстрое прогрессирование атеросклероза также может быть определено данными ангиографии: уменьшение диаметра по крайней мере одного предшествующего стеноза артерии на 20–50 % и более в течение 3–6, 9 или 12 месяцев, либо прогрессирование поражения до полной окклюзии или уменьшение диаметра на 50 % или более в ранее успешно стентированном сегменте [104]. Поскольку ангиография не может проводиться

без клинических, и чаще всего неотложных показаний согласно существующим федеральным стандартам диагностики и лечения, то проведение динамической плановой ангиографии в реальной клинической практике невозможно.

Следует также учесть, что диагностическая часть процедуры КА не является абсолютно безобидной, а травма, связанная с баллонированием и имплантацией стента разрушает бляшку и даже может повредить коронарную артерию; микроэмболизация и мионекроз также могут вызвать эндогенную продукцию СРБ в стенке сосуда или в коронарных атеросклеротических бляшках. Быстрое прогрессирование некритичных поражений может быть результатом отрицательного ремоделирования и организации кровоизлияний в бляшках или повторных субклинических разрывах, кровоизлияниях и организации [14, 32].

Ретроспективный анализ проводился для выявления основных факторов, играющих роль в прогрессировании атеросклероза. Для всесторонней и объективной оценки влияния клинических, инструментальных и лабораторных факторов была построена нелинейная регрессионная модель. Из 100 изучаемых факторов были отобраны следующие 15, которые имели значимую корреляцию с зависимой переменной (исход-сердечно-сосудистое событие) и слабую корреляцию этих независимых переменных между собой. Такими переменными оказались: возраст пациента – X1, пол пациента – X2, стеноз сонных артерий на 50 % и более хотя бы на одной стороне– X3, артериальная гипертензия – X4, курение – X5, ожирение более 1 степени – X6, стабильная стенокардия в анамнезе – X7, уровень лейкоцитов в крови ЕД/л – X8, уровень креатинина крови – X9, уровень С-реактивного протеина в мг/л – X10, уровень общего холестерина крови в мМ/л – X11, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в мМ/л – X12, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в мМ/л – X13, фракция выброса левого желудочка в % – X14, многососудистое поражение коронарного русла – X15.

В окончательное уравнение регрессии вошли возраст пациента, наличие или отсутствие у него стеноза сонных артерий на 50 % и более просвета сосуда хотя бы с одной стороны, наличие или отсутствие ожирения по индексу массы тела,

наличие или отсутствие стабильной стенокардии в анамнезе, уровень высокочувствительного С-реактивного протеина в сыворотке крови пациента и холестерина липопротеидов высокой плотности. Указанные факторы имеют значимую корреляцию с исходом – прогрессирующим атеросклерозом и слабую корреляцию между собой. Регрессионная модель обладает хорошей прогностической точностью ($K_{чув} = 94.1$, $K_{спец} = 97.0$, $K_{точ} = 95.5$).

Для удобства использования модели в клинической практике уравнение регрессии было запрограммировано в табличном процессоре Excel под названием «Калькулятор оценки повышенного риска прогрессирующего атеросклероза».

В других исследованиях, в частности, в японском, факторами риска прогрессирования стеноза КА в течение 7 месяцев после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST были: повышение СРБ при поступлении (ОШ 2,92) и после ЧКВ (ОШ 2,67), а также сложные коронарные стенозы, выявленные в момент индексного события. В следующем исследовании пациентов с хронической стабильной стенокардией было показано, что СРБ является независимым предиктором быстрого прогрессирования [122, 123].

В ряде работ была показана связь различных биомаркеров с быстрым прогрессированием атеросклероза, а именно, неоптерина – вещества, продуцируемого активированными макрофагами, которые в свою очередь приводят к разрушению фиброзной оболочки атероматозных поражений [48]. Подобные данные касаются остеопонтина – вещества, активирующего высвобождение матриксной металлопротеиназы, а также неоангиогенез, кровотечение, деградацию фиброзной покрышки бляшки [106].

Роль персистирующего воспаления в прогрессировании бляшек, эффект от терапевтического воздействия на воспаление хорошо продемонстрирована [69, 111] в недавно законченном исследовании CANTOS, где у 10 000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, прием 150 мг канакинумаба каждые 3 месяца приводил к статистически значимому снижению основной комбинированной конечной точки: нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0,85 по сравнению с плацебо,

P = 0,021). Этот эффект был связан со снижением уровня CRP, но без значительных изменений LDL или HDL в плазме [69, 91, 111]

Липидная теория атеросклероза, основоположником которой является Николай Николаевич Аничков, несомненно, является лидирующей. Большинство доказательных исследований в этой области касается «ремнантного холестерина», то есть холестерина, входящего в большие, триглицерид-богатые липопротеидные частицы, то есть липопротеиды очень низкой (ЛОНП), промежуточной плотности (ЛПП) и хиломикроны. Если хиломикроны из-за своих размеров не могут проникать в субдотелиальное пространство, имея в своем составе минимальное количество ХС, то частицы ЛОНП и ЛПП – напротив. Значительное количество как проспективных, так и генетических исследований демонстрирует независимую связь ХС, входящего в их состав, с ишемическими осложнениями, которая по силе не уступает, а даже опережает таковую для атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Роль последних неоспорима, и они являются маркером, на который ориентируются врачи всего мира при подборе гиполипидемической терапии.

Роль холестерина липопротеидов высокой плотности изучена, но как цели лечения весьма дискуссионна. Хотя во многих исследованиях уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C) обратно пропорционален сердечно-сосудистому риску, последние фармакологические интервенционные исследования со стратегиями повышения HDL-C не показали преимущества с точки зрения сосудистых событий. Частицы ЛПВП гетерогенны и обладают антиатерогенными функциями и не сосудистыми эффектами. Многие факторы влияют на компоненты ЛПВП и могут либо вызывать композиционные изменения, посттрансляционные модификации белков, либо изменять липиды и другие грузовые молекулы; обычно эти факторы вызывают более одного из этих изменений, что приводит к функциональным различиям. Поэтому роль липопротеинов меняется в различных физических и болезненных условиях. В основном, на протеом, аполипопротеин A1 (Apo-A1), миелопероксидазу (MPO), пароксоназу (PON) влияют воспаление или факторы, связанные с гликированием;

и особенно эстерификация или неэстерификация липидов, изменения содержания фосфолипидов или ненасыщенных липидов изменяют функцию ЛПВП.

В настоящем исследовании именно ЛПВП показали сильную корреляцию с быстрым прогрессированием атеросклероза, особенно это проявляется в составе прогностической модели настоящего заболевания. В связи с этим, необходимо разработать терапевтические подходы для улучшения функции ЛПВП. Апо-А1-миметики, восстановленный ЛПВП, наночастицы и терапия микроРНК могут быть перспективными в качестве антиатеросклеротической терапии, в особенности у лиц с прогрессирующим атеросклерозом.

По данным литературы, прогрессирующий атеросклероз можно предсказывать путем оценки степени стимуляции атерогенной функции моноцитпроизводных макрофагов [16]. Другие российские исследователи предлагают диагностировать предрасположенность к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по содержанию ИЛ-10 продуцирующих Т-лимфоцитов в периферической крови [18]. Эти же авторы рекомендуют еще один способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца «по отношению концентрации интерлейкина-10 и интерлейкина-17 в периферической крови» [17].

Предлагаемый авторский калькулятор оценки риска прогрессирующего атеросклероза имеет несомненные преимущества: простота и доступность использования, так как в нем применяются параметры, определяемые в рамках федеральных стандартов ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. Данный способ также определяет новую цель лечения, влияющую на прогрессирование атеросклероза – уровень холестерина ЛПВП, в отличие от существующей – уровня холестерина ЛПНП, что расширяет перспективы лечения таких пациентов.

В диссертации изучены отдаленные (однолетние) исходы. Выявлено, что больные с прогрессирующим атеросклерозом имеют худший отдаленный прогноз в сравнении со спонтанным его течением, значимое влияние на неблагоприятные

исходы оказывают: стенокардия напряжения любого ФК без хирургического лечения – ОШ 4,125 ДИ (1,213–14,027), многососудистое поражение коронарных артерий – ОШ 3,929, ДИ (1,156–13,350), уровень С-реактивного протеина 5 мг/л и выше – ОШ 18,667, ДИ (4,684–74,393). В целом это согласуется с данными других исследований [4, 25, 26].

В работе установлено, что у 51 пациента с повторным инфарктом миокарда из активной группы имелись признаки прогрессирования стенозов КА; у большинства пациентов было «легкое» прогрессирование – 82,3 %, в отличие от «среднетяжелого» и «тяжелого» – 15,6 и 2,1 % соответственно. Исследователи изучают этот феномен на примере коронарного, церебрального артериальных бассейнов, а также артерий нижних конечностей [25, 26]. В исследовании G. Ndrepepa были обследованы 605 пациентов с ИБС, прогрессирование атеросклероза в КА отмечено у 53 человек (8,8 %) [53]. В исследовании Y. Han изучались годовые исходы у пациентов с ИМпST, перенесших ЧКВ со стентированием инфарктзависимой КА [120]. Прогрессирование неоперированных стенозов КА в течение года наблюдалось у трети пациентов. Авторы высказали гипотезу, что перенесенный ИМпST способен потенцировать атеросклеротический процесс в интактных КА. Полученные данные в диссертации не противоречат данным других исследований.

В работе выполнены молекулярно-генетические исследования. Выбор полиморфизмов определялся известными данными об их ассоциативной связи с прогнозом ИМ, а также отсутствием исследований по этим полиморфизмам в популяции Российской Федерации. Среди множества вариантов полиморфизмов были выбраны 4 полиморфизма.

Один из них это rs36232792, делеция 50 п. н. в промоторе гена SOD1, которая по одним данным связана со сниженной экспрессией мРНК гена SOD1 со снижением активности фермента в сыворотке крови ($p = 0,003$) у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена SOD1, активность фермента снижалась в ряду генотипов – II, ID, DD [39]. По другим данным ассоциация этого полиморфизма с экспрессией мРНК отсутствует [70]. Нет единого мнения и по

ассоциации полиморфизма rs36232792 гена SOD1 с атеросклерозом, ИБС. Так в иранском исследовании нашли ассоциацию носительства аллеля D с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ = 4,8, 95 % ДИ 2,692–8,426, p < 0,001) [39]. Тогда как в европейском исследовании на материале когорт DIABHYCAR и DIABHYCAR_GENE не обнаружили такой связи, хотя для 3-х других ОНП в этом гене была показана связь с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 6 лет наблюдения (внезапная смерть, фатальный инфаркт миокарда или инсульт): rs9974610 (ОР 0,64, 95 % CI 0,46–0,88, p = 0,005), rs10432782 (ОР 1,71, 95% ДИ 1,16–2,48, p = 0,007) и rs1041740 (ОР 1,78, 95% ДИ 1,10–2,78, p = 0,02). Авторы считают, что эти результаты согласуются с основной ролью SOD1 в механизмах защиты сердечно-сосудистой системы от окислительного стресса, особенно у пациентов с диабетом 2-го типа [46]. В Японии в 10-летнем проспективном когортном исследовании тоже не выявили ассоциации этого ОНП с ССЗ. Хотя воспроизвели ассоциацию rs1041740 с сердечно-сосудистой смертностью. Причём, точность прогноза модели была значительно улучшена за счет добавления rs1041740 в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [126]. В ещё одном исследовании, выполненном на иранской популяции, реплицировали ассоциацию I/D полиморфизма гена SOD1 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОР = 2,096, 95 % ДИ 1,336–3,286, p = 0,001 для генотипа I/D и ОР = 4,811, 95% ДИ 1,734–13,346, P = 0,003 для генотипа D/D). Дополнительный анализ также показал ассоциацию аллеля D с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, с гипертонией, сахарным диабетом 2-го типа [39]. Такие разноречивые результаты и стали одной из причин включения этого полиморфизма в настоящее исследование. В Новосибирске не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем по частотам генотипов и аллелей rs36232792 гена SOD1, ни в целых группах, ни при разделении групп по полу и возрасту. Что ещё раз подчёркивает необходимость проверки маркёров в разных популяциях. Недавно на основании очень большого анализа данных из Британского биобанка

(391 124 человека, 245 фенотипов) авторы пришли к выводу, что низкая воспроизводимость полигенных оценок риска среди населения мира является серьезной проблемой, которую необходимо решить, прежде чем эти оценки можно будет использовать в клинике. Они показали, что точность предсказания снижается в зависимости от генетического расстояния между обучающей и тестовой когортами. Однако такие когорты отличаются не только своим генетическим расстоянием, но и географическим расстоянием, а также сбором и анализом данных, объединяющим множество факторов [41]. В частности, прогностическая эффективность оценок снижалась до 93,8 % у северо-восточных европейцев, до 85,6 % у южно-европейцев, до 72,2 % у ближневосточной группы и 85,7 % у евреев-ашкенази. Показатели прогностической эффективности оценок были еще ниже среди групп Восточной Азии, Карибского бассейна и Западной Африки: 48,6 %, 25,2 % и 18 % соответственно. Эти анализы показывают, что точность предсказаний снижается уже в пределах европеоидной расы и уменьшается в глобальном масштабе пропорционально генетической дистанции. Прогнозируемая потеря точности оценки риска потенциально может быть рассчитана для большинства фенотипов, хотя есть и исключения (цвет волос, способность загорать, некоторые показатели крови). Но в любом случае это будут сугубо теоретические оценки, для перевода таких знаний в практическую плоскость необходимо проводить собственные исследования прогностической значимости конкретных молекулярно-генетических маркёров в отношении развития строго очерченных фенотипов.

В настоящем исследовании получены статистически значимые различия по частотам генотипов rs3834129 гена CASP8 между группой с прогрессирующим атеросклерозом и группой сравнения. Отношение шансов обнаружить носительство редкого гомозиготного генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом в 2,3 раза выше по сравнению с группой контроля (DD vs II + ID, 95 % ДИ 1,1–5,1; p = 0,037). У мужчин отношение шансов выше, чем в общей группе – 4,4; p = 0,015. У женщин тоже есть тенденция к накоплению носителей генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом (26,7 % vs 16,0 %), но

различия не достигают уровня статистической достоверности, вероятнее всего из-за недостаточного количества женщин в анализируемых группах. Настоящее исследование, выполненное на пациентах жителях Новосибирска, впервые показало повышение вероятности прогрессирования атеросклероза у носителей гомозиготного генотипа по делеции в гене CASP8 (rs3834129). Подавляющее большинство исследований полиморфизмов в гене CASP8 было посвящено онкологическим заболеваниям, что, в общем-то, ожидаемо, поскольку основная функция белка-фермента, продукта этого гена заключается в участии в процессах апоптоза [47]. Тем не менее, всё-таки есть небольшое количество публикаций в которых описаны ассоциации с аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, ССЗ, инсультами, ИБС, долгожительством [52, 104]. Так, в 2015 году у пациентов с острым инфарктом миокарда в коронарных тромбах обнаружили, что уровень каспазы 8 обратно коррелировал со временем ишемии [54]. А в эксперименте на крысах показали, что снижение активности каспазы 8 снижает скорость апоптоза кардиомиоцитов, что может значительно улучшить сердечную функцию и ослабить сердечный фиброз [124]. Уже эти косвенные данные позволяли думать о влиянии полиморфизмов в гене CASP8 на состояние эндотелия сосудов, что в свою очередь не может не сказываться на развитии атеросклероза в коронарных артериях. Кроме того, имеются результаты исследований, в которых показали, что метформин реализует своё защитное действие в отношении повреждения эндотелия, через снижение уровня апоптоза, в том числе через снижение активности каспазы 8 [96]. И даже фолиевая кислота подавляет вызванный гомоцистеином апоптоз эндотелиальных клеток и увеличивает их жизнеспособность посредством подавлением экспрессии, в том числе и CASP8 [77]. Таким образом, участие каспаз в процессе апоптоза обязательно независимо от причины, запускающей это процесс. Это могут быть и такие факторы, как вибрация и гипергравитация [125]. И результаты настоящего исследования хорошо согласуются с этими представлениями о влиянии CASP8 на состояние эндотелия. Но если в случае с уже упомянутыми выше общими влияниями, снижение апоптоза реализуемое через сложную сеть молекулярных

взаимодействий имеет положительное значение, то в случае атеросклероза снижение экспрессии CASP8 вследствие наличия делеции в промоторе гена (особенно в гомозиготном состоянии) [105] приводит к ускоренному прогрессированию патологического процесса, возможно вследствие дисбаланса в сложной сети регулировки апоптоза.

В настоящем исследовании не получено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей rs3746444 гена MIR499A между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем, ни в целом, ни при разделении по полу. Однако при разделении по возрасту (до 55 лет/55 лет и старше) обнаружено значимое различие по частоте генотипа AA у лиц 55 лет и старше между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем. В группе с прогрессирующим атеросклерозом генотип AA отсутствовал, как у мужчин, так и у женщин, тогда как в контрольной группе его частота достигала 8,3 % ($p = 0,044$). То есть носительство генотипа AA rs3746444 гена MIR499A является протективным фактором в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше. Таким образом, результаты, полученные в Новосибирске, в целом согласуются с данными исследований в Греции (случай-контроль, 200 пациентов с ИБС и 200 здоровых лиц) – $p = 0,0013$) [97]; в Китае (435 пациентов с ИБС и 480 контрольных пациентов): AG vs. AA ОШ = 1,41, 95 % ДИ 1,02–1,94, $p = 0,04$; GG против AA: ОШ = 3,14, 95 % ДИ 1,77–5,56, $p < 0,001$. В рецессивной модели гомозиготный генотип GG был связан со значительно повышенным риском ИБС (ОШ 2,87, 95 % ДИ 1,63–5,04, $p < 0,001$) [83]. А в Египте не только подтвердили ассоциацию rs3746444 с предрасположенностью к острому инфаркту миокарда и ИБС, но и показали, что у пациентов с острым инфарктом миокарда имеется высокая относительная экспрессия miR-499a (повышена более, чем в 100 раз, $p < 0,001$, тогда как она почти не определяется у здоровых людей из контрольной группы и пациентов с гипертонией [51]. Тонкие механизмы влияния изменения структуры гена, кодирующего miR-499a и в частности rs3746444 на прогрессирование атеросклероза пока не изучены. Возможно это связано с изменением

функциональных свойств miR-499a, экспрессия, которой столь сильно повышается при ишемии миокарда. А может быть rs3746444 играет заметную роль в прогрессировании атеросклероза за счёт влияния на последовательности гена MYH7B (интрон) и гена MIR499B. По результатам настоящего исследования обнаружено, ассоциация rs3746444 с прогрессированием атеросклероза не зависит от пола, но зависит от возраста: влияние становится особенно заметным в возрасте после 55 лет.

В настоящем исследовании получены статистически значимые различия по частотам генотипов rs6922269 гена MTHFD1L между группой с прогрессирующим атеросклерозом и сравнительной. Отношение шансов обнаружить носительство гетерозиготного генотипа AG в группе с прогрессирующим атеросклерозом в 0,5 раза ниже по сравнению с группой контроля (AG vs AA + GG, 95 % ДИ 0,3–0,9; p = 0,034). У женщин найдено накопление генотипа GG в группе с прогрессирующим атеросклерозом, отношение шансов 3,8 (95 % ДИ 1,1–13,6; p = 0,042). Проведение этого исследования было необходимо в связи с разноречивыми данными литературы по ассоциациям этого ОНП с ИБС. Одно из первых исследований, в которых идентифицировали ассоциацию rs6922269 гена MTHFD1L с ИБС выполнили в Западной Европе (1 926 пациентов с ИБС и 2 938 пациентов в контроле) с репликацией на независимых выборках (875 пациентов с инфарктом миокарда и 1 644 человека в контрольной группе). Была показана ассоциация rs6922269 с ИБС [131]. Однако в последующих исследованиях, в том числе выполненных в Англии и в Австрии, соответственно, ассоциации не обнаружили [72, 101]. В 2011 году в США решили проверить новые гены-кандидаты для острого коронарного синдрома, найденные при полногеномных ассоциативных исследованиях на связь со смертностью после ОКС. Авторы исследовали 95 полиморфизмов в 69 генах. На 1-м этапе работы изучили 811 пациентов, на 2-м реплицировали результаты на большой когорте пациентов с инфарктом миокарда (n = 2 284), с анализом выживаемости Каплана – Мейера. На 3-м этапе дополнительно проверили обнаруженные ассоциации у 6 086 пациентов с ИБС.

После поправки на влияние других факторов риска ОКС, из 95 ОНП, протестированных у 811 пациентов, только ассоциация с rs6922269 в гене MTHFD1L осталась статистически значимой, с риском смертности повышенным в 2,6 раза (p = 0,007). Рецессивный генотип AA имел пограничную значимость при анализе всей объединенной когорты с поправкой на возраст и расу (n = 3 095; p = 0,052), но этот результат не был подтвержден в независимых когортах (n = 6 086) [92]. В Новосибирске также не получена значимая ассоциация с генотипом AA и аллелем A, хотя последний был ассоциирован с ИБС в Западной Европе [131]. Протективная роль в отношении ИМ гетерозиготного генотипа AG была обнаружена в Ливане (ОШ = 0,68, p = 0,0035) [75]. В Новой Зеландии в проспективном исследовании показали, что генотипы rs6922269 гена MTHFD1L связаны с исходным уровнем активного витамина B12 и могут быть маркерами прогноза выживаемости у пациентов с установленной ИБС. То есть подтвердилась гипотеза авторов, что уровни гомоцистеина и активного витамина B12 в плазме будут нарушены у пациентов с генотипом высокого риска AA rs6922269, что отражает роль MTHFD1L в метаболизме фолиевой кислоты [79]. В настоящем исследовании результаты соответствуют полученным в Ливане, где гетерозиготный генотип оказался протективным в отношении ИМ, а оба гомозиготных, наоборот, преобладают в группе с прогрессирующим атеросклерозом, что не согласуется с данными исследований на выборках из Западной Европы и Новой Зеландии. Различия могут объясняться целым рядом факторов: разные группы сцепления, разный профиль множества других факторов риска, различия в диете и в том числе в уровнях витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а соответственно и гомоцистеина и темпов прогрессирования атеросклероза. Хотя нельзя исключить и влияния разных подходов к формированию исследуемых групп. Поэтому для получения более надёжных оценок ассоциации rs6922269 с прогрессирующим атеросклерозом в европеоидной популяции Сибири необходимы дополнительные независимые исследования на больших группах. Вклад другого гена (MTHFR), вовлечённого в обмен фолатов и гомоцистеина, в развитие тромбозов глубоких вен нижних

конечностей (ТГВНК) ранее также был показан на жителях Новосибирска. В группе пациентов с ТГВНК, поступивших в хирургический стационар, не удалось обнаружить значимого повышения частоты носительства мутантных аллелей в генах FII (G20210A) и FV (A506G), но при этом выявлено значимое 3-кратное повышение частоты носителей генотипа TT полиморфизма C677T (rs1801133) гена MTHFR. Частота носительства была ещё выше у мужчин особенно в возрасте 50 лет и старше [20]. Можно предположить, что имеет место недооценка нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии ССЗ в Сибири, обусловленных большим дефицитом фолиевой кислоты в рационе питания, который усугубляется на фоне неблагоприятных наследственных особенностей.

В целом польза оценок генетического риска в качестве независимых предикторов риска остается предметом обсуждения, дискуссий, исследования продолжаются. В одном из таких исследований авторы изучили ценность многолокусного генетического рискометра (ГР) по сравнению со шкалой риска Фрамингема (ШРФ) при прогнозировании риска ИБС. Всего в анализ было взято 2 888 человек (1 566 пациентов с ИБС и 1 322 человека из контрольной группы), которых разделили на три подгруппы в соответствии с ШРФ. Многолокусный генетический рискометр состоял из 32 генетических вариантов, связанных с ИБС (в том числе и rs6922269). Логистическая регрессионная модель и оценка площади под кривой (AUC) были определены сначала с использованием традиционных факторов риска (ТФР) для каждой подгруппы ШРФ, а потом с добавлением ГР. Различные модели (ТФР, ТФР + ГР) использовались для классификации пациентов по категориям риска для 10-летнего прогнозируемого риска ШРФ. Многомерный анализ показал, что ГР был независимым предиктором риска развития ИБС (ОР = 1,87; $p < 0,0001$). Сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение также были независимыми предикторами развития ИБС ($p < 0,05$). Генетический рискометр (ГР) добавил ШРФ прогностическую ценность для всех подгрупп риска, но особенно значим его вклад был в промежуточной подгруппе. По мнению авторов, использование генотипирования в этой подгруппе может быть рассмотрено для лучшей

стратификации сердечно-сосудистого риска [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о том, что необходимо создание системы прогнозирования прогрессирующего течения атеросклероза при ишемической болезни сердца; предложенный подход позволит выявлять таких больных с целью персонифицированного лечения: агрессивной липидснижающей, антитромботической терапии и реабилитации.

Для проверки гипотезы проведена комплексная оценка анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических данных у пациентов с ишемической болезнью сердца и признаками прогрессирующего атеросклероза (основная группа): наличие повторного ИМ, нестабильной стенокардии, стентирования артерий по неотложным показаниям, инсульта, тромбоза периферических артерий, критической ишемии и ампутации нижних конечностей в течение двух лет до включения в исследование; в группе сравнения не было перечисленных событий, свидетельствовавших о быстром прогрессировании атеросклероза. Применяя методы факторного регрессионного анализа, был разработан способ оценки риска прогрессирующего атеросклероза у больных ИБС, включающий в себя возраст пациента, определение наличия или отсутствия у него стеноза сонных артерий на 50 % и более просвета сосуда хотя бы с одной стороны, наличия или отсутствия ожирения по индексу массы тела, наличия или отсутствия стабильной стенокардии напряжения в анамнезе, определяют концентрации в сыворотке крови пациента высокочувствительного С-реактивного протеина и холестерина липопротеидов высокой плотности. Данная модель запрограммирована в табличном процессоре Excel, что позволяет каждому врачу на приеме или у постели больного легко и быстро рассчитать индивидуальный риск быстрой прогрессии атеросклероза у каждого пациента.

При оценке годичных исходов у лиц основной и сравнительной групп выявлено, что больные с прогрессирующим атеросклерозом имеют худший отдаленный прогноз в сравнении со спонтанным его течением, а значимое влияние на неблагоприятные исходы оказывает стабильная стенокардия напряжения любого ФК, не леченная хирургическим путем, многососудистое

поражение коронарных артерий (по данным селективной ангиографии), уровень С-реактивного протеина 5 мг/л и выше.

Несмотря на то, что оценка генетического риска как независимого предиктора риска заболевания остается предметом обсуждения и дискуссий, в настоящем исследовании выполнена молекулярно-генетическая часть, которая позволила выявить маркеры риска развития прогрессирующего атеросклероза: редкий гомозиготный генотип DD rs3834129 гена CASP8 и генотип GG rs6922269 гена MTHFD1L (только у женщин); а также обнаружен протективный генотип AA rs3746444 гена MIR499A в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше. Однако включение этих маркёров в созданную модель оценки риска прогрессирующего атеросклероза не давало существенного улучшения точности оценки риска. С учётом этого обстоятельства, а также необходимости иметь возможность молекулярно-генетического тестирования в случае включения этих маркёров в модель, что ограничило бы её применимость в широкой клинической практике, маркёры в финальную модель не вошли. Поиск и верификация таких маркёров, оценка их пригодности для включения в рискометр для представителей определённой расовой, этнической принадлежности является сложной многоэтапной задачей. В последние десятилетия научное мировое сообщество прилагает значительные усилия по созданию полигенных рискометров различных распространённых заболеваний. Но ни один из созданных рискометров пока не используется в клинической медицине. Данные по ассоциации молекулярно-генетических маркеров с риском развития прогрессирующего атеросклероза у пациентов из нашей популяции, полученные в настоящем исследовании, являются вкладом в общую копилку знаний о таких маркёрах. Первый (пилотный) этап изучения эти маркёры прошли успешно, следующий этап – это репликация результатов на больших независимых выборках.

Полученные данные необходимо широко внедрять в клиническую практику с целью стратификации риска и оптимального ведения пациентов, страдающих прогрессирующим атеросклерозом, и эффективнее использовать ресурсы здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный авторский подход оценки риска прогрессирующего атеросклероза, включающий определение возраста пациента, наличие или отсутствие у пациента стеноза сонных артерий на 50 % и более просвета сосуда хотя бы с одной стороны, наличие или отсутствие ожирения по индексу массы тела, наличие или отсутствие стабильной стенокардии в анамнезе, концентрацию высокочувствительного С-реактивного протеина в сыворотке крови (вчСРП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), обладает хорошей прогностической точностью ($K_{чув} = 94.1$, $K_{спец} = 97.0$, $K_{точ} = 95.5$).

2. Больные с прогрессирующим атеросклерозом имеют худший отдаленный (годичный) прогноз в сравнении со спонтанным его течением, значимое влияние на неблагоприятные исходы оказывают: стенокардия напряжения любого ФК без хирургического лечения – ОШ 4,125 (1,213; 14,027), многососудистое поражение коронарных артерий – ОШ 3,929, ДИ (1,156–13,350), уровень С-реактивного протеина 5 мг/л и выше – ОШ 18,667, ДИ (4,684–74,393).

3. У большинства пациентов с клиническими критериями прогрессирующего атеросклероза происходит значимый прирост сужений коронарных артерий на 20–30 % и более при проспективном годичном наблюдении.

4. Носительство редкого гомозиготного генотипа DD rs3834129 гена CASP8 встречаются в группе с прогрессирующим атеросклерозом в 2,3 раза выше по сравнению с группой сравнения (DD vs II + ID, 95 % ДИ 1,1–5,1; p = 0,037); у мужчин отношение шансов выше, чем в общей группе – 4,4, p = 0,015.

5. Носительство генотипа AA rs3746444 гена MIR499A является протективным фактором в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше.

6. У женщин наличие генотипа GG rs6922269 гена MTHFD1L увеличивает риск прогрессирующего атеросклероза, ОШ 3,8 (95 % ДИ 1,1–13,6; p = 0,042).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется к применению авторский способ определения повышенного риска прогрессирующего атеросклероза следующим образом:

- у пациента определяют возраст (X1) в виде полных лет пациента на момент оценки, определяют уровень стеноза сонных артерий и при сужении на 50 % просвета и более хотя бы на одной стороне значение X2 указывают равным 1, при величине стеноза сонных артерий менее 50 % просвета – равным 0, при наличии у пациента ожирения более 1 степени значение X3 указывают равным 1, при отсутствии – равным 0, при наличии стабильной стенокардии в анамнезе значение X4 указывают равным 1, при ее отсутствии – равным 0;
- концентрация вчСРП (X5) указывается в мг/л, а концентрация ХС ЛПВП (X6) указывается в мМ/л

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-\left[47.581 - 0.766X_1 - 3.119X_2 - 1.678X_3 + 4.016X_4 + 0.082X_5 - 1.989X_6\right]}},$$

затем вычисляют значение $\hat{p}(X)$ и при величине $\hat{p}(X)$, равной или превышающей 0,4, прогнозируют повышенный риск прогрессирующего атеросклероза, а при величине $\hat{p}(X)$менее 0,4 прогнозируют спонтанное течение атеросклероза. Для удобства использовался калькулятор запрограммированный в табличном процессоре Excel и размещен в свободном доступе на сайте ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» http://gkb1.mznso.ru/.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АРА II	антагонисты рецепторов к ангиотензину II
БИ	благоприятный исход
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
вчСРП	высокочувствительный с-реактивный протеин
ГБ	гипертоническая болезнь
ГР	генетический рискометр
ГХ	гиперхолистеринемия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДЛА	давление в лёгочной артерии
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖТ	желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
И-АПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМбпST	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	индекс массы тела
КА	коронарная артерия
КАГ	коронароангиография
КГ	коронарография
КДО	конечный диастолический объём
КДР	конечно-диастолический размер
ККТ	комбинированная конечная точка

КСО	конечный систолический объём
КСР	конечно-систолический размер
КТ	конечная точка
АКШ	аортокоронарное шунтирование
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МВ-КК	МВ-фракция креатинкиназы
МЖП	межжелудочковая перегородка
НИ	неблагоприятный исход
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НС	нестабильная стенокардия
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбпST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	однонуклеотидные последовательности
ОПН	острая почечная недостаточность
ОСН	острая сердечная недостаточность
ПЖ	правый желудочек
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПКА	Правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет

СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СП	скорая помощь
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССР	сердечно-сосудистый риск
ТГ	триглицериды
ТЛТ	тромболитическая терапия
ФВ	фактор выброса
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФЖ	фибрилляция желудочков
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	факторы риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС	холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечный сокращений
ЧТКА	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ШРФ	шкала риска Фрамингема
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиография
AUC	площадь под ROC кривой
Killip	классификация острой сердечной недостаточности
OR 95 % ДИ	относительный риск 95 % доверительный интервал
TIMI	Thrombolisis In Myocardial Infarction

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова [и др.]. – 8-й вып. – М. : УП ПРИНТ, 2017. – 112 с. DOI: 10.14341/DM20171S8.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов [и др.]. – 9-й вып., доп. – М. : УП ПРИНТ, 2019. – 214 с. DOI: 10.14341/DM221S1.

3. Артериальная гипертензия у взрослых : Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество. – Год утверждения: 2020. – 136 с. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG _2020.pdf. – Текст : электронный.

4. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения / М. В. Жаткина, В. А. Метельская, Н. Е. Гаврилова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (6). – С. 4559. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4559.

5. Брусенцов, Д. А. Ангиографическая динамика состояния коронарного русла после чрескожного коронарного вмешательства у носителей полиморфных вариантов RS1800470 гена TGF-β1 / Д. А. Брусенцов, С. Ю. Никулина, П. А. Шестерня // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 8. – С. 77–82. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-77-82.

6. Воскобойников, Ю. Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели / Ю. Е. Воскобойников. – Санкт-Петербург : Лань, 2016. – С. 260.

7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 38 (1). – С. 7–40. DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.01.0002.

8. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с

ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Е. В. Шляхто, С. В. Недогода, А. О. Конради. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.

9. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза / В. А. Метельская, Н. Е. Гаврилова, Е. А. Яровая, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 132–138. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.

10. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–158. DOI: 10.18087/cardio. 2475.

11. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – Москва : Мир, 1984. – С. 357.

12. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского кардиологического общества/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 131–142.

13. Немик, Д. Б. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д. Б. Немик, Г. В. Матюшин, С. А. Устюгов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 3. – С. 324–329. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329.

14. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (зарегистрирован в Минюсте России 20.07.2015 N 38092) : приказ Минздрава России от 01.07.2015 № 404ан.

15. Ожирение : Клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. – Год утверждения: 2020. –

43 с. – URL: disuria.ru. – Текст : электронный.

16. Патент 2408019 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ экспресс-диагностики тяжести ишемических повреждений сердца у больного с ишемической болезнью сердца и предрасположенности больного к прогрессированию атеросклероза : № 2009121616/15 : ЗАЯВЛ. 08.06.2009 : опубл. 27.12.2010 / Биленко М. В., Владимиров Ю. А., Хильченко А. В., Павлова С. А. ; заявитель и патентообладатель ИБМХ РАМН. – 8 с.

17. Патент 2566288 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по отношению концентраций Интерлейкина-10 и Интерлейкина-17 в периферической крови : № 2014141099/15 : заявл. 13.10.2014 : опубл. 20.10.2015 / Арефьева Т. И., Балахонова Т. В., Красникова Т. Л., Ноева Е. А., Потехина А. В., Проваторов С. И., Пылаева Е. А., Рулева Н. Ю. ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. – 6 с.

18. Патент 2575791 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по содержанию Интерлейкин-10-продуцирующих Т-лимфоцитов в периферической крови : № 2014141098/15 : заявл. 13.10.2014 : опубл. 20.02.2016 / Арефьева Т. И., Балахонова Т. В., Красникова Т. Л., Ноева Е. А., Потехина А. В., Проваторов С. И., Пылаева Е. А., Рулева Н. Ю. ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. – 6 с.

19. Повышенный уровень липопротеида (А) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей / Н. А. Тмоян, О. И. Афанасьева, А. Е. Зотиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 8. – С. 7–12. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12.

20. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Д. Н. Ровенских, В. Н. Максимов, Н. П. Татарникова [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 32, № 4. – С. 90–94.

21. Связь мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию / К. С. Шафранская, М. В. Зыков, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 72–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-3-72-81.

22. Слепцов, А. А. Структурная вариабельность генома лейкоцитов и клеток артерий при атеросклерозе у человека / А. А. Слепцов, М. С. Назаренко, В. П. Пузырев // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10. – С. 140–146. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-140-146.

23. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор // Анализ генома ; под ред. К. Дейвиса ; пер. с англ. – Москва : Мир, 1990. – С. 58–94.

24. Стабильная ишемическая болезнь сердца : Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество. – Год утверждения: 2020. – 114 с. – URL: cardioweb.ru. – Текст : электронный.

25. Уткина, Е. А. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень / Е. А. Уткина, О. И. Афанасьева, С. Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (6). – С. 4138. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138.

26. Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования / А. В. Безденежных, А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 39–47. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-39-47.

27. Хроническая сердечная недостаточность : Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество. – Год утверждения: 2020. – 183 с. – URL: https://russjcardiol.elpub.ru. – Текст : электронный.

28. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2002. – С. 266.

29. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. – Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (5). – 3826 с. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.

30. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.

31. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. / Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 39 (14). – P. 1131-43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx549.

32. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewal [et al.] // European Heart J. – 2018. – Vol. 39, Iss. 2. – P. 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

33. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / Fr.-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // European Heart J. – 2019. – Vol. 40, Iss. 2. – P. 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

34. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / W. Bryan, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart J. – 2018. – Vol. 39, Iss. 33. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy33108.

35. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and

the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // European Heart J. – 2019. – Ehz486. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.

36. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, Iss. 36. – P. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

37. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, Iss. 34. – P. 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.

38. 50-bp deletion in promoter superoxide dismutase 1 gene and increasing risk of cardiovascular disease in Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder cohort study / S. Darroudi, A. Tajbakhsh, H. Esmaily [et al.] // Biofactors. – 2020. – Vol. 46 (1). – P. 55–63. DOI: 10.1002/biof.1575.

39. 50-bp Ins/Del polymorphism of SOD1 is associated with increased risk of cardiovascular disease / E. Eskandari-Nasab, E. Kharazi-Nejad, A. Nakhaee [et al.] // Acta Med Iran. – 2014. – Vol. 52 (8). – P. 591–595. PMID: 25149881.

40. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers / T. Sun, Y. Gao, W. Tan [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39 (5). – P. 605–613. DOI: 10.1038/ng2030.

41. Additional value of a combined genetic risk score to standard cardiovascular stratification / A. Pereira, M. I. Mendonca, S. Borges [et al.] // Genet Mol Biol. – 2018. – Vol. 41 (4). – P. 766–774. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0173.

42. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines Front / I. M. Rea, D. S. Gibson, V. McGilligan [et al.] // Immunol. – 2018. –

Vol. 9. – P. 586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.

43. Ahmadi, A. Precluding revascularization in stable coronary disease: the power of double negatives / A. Ahmadi, J. Narula // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72 (16). – P. 1936–1939. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1040.

44. Ahmadi, A. Primary and secondary prevention, or subclinical and clinical atherosclerosis / A. Ahmadi, J. Narula // J Am Coll Cardiol Img. – 2017. – Vol. 10 (4) – P. 447–450. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.08.002.

45. Alfonso, F. Vasa vasorum and coronary artery disease progression: optical coherence tomography findings / F. Alfonso, J. M. De la Torre Hernández // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 280–282. DOI: 10.1093/ehjci/jev318.

46. Allelic variations in superoxide dismutase-1 (SOD1) gene and renal and cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic subjects / A. L. Neves, K. Mohammedi, N. Emery [et al.] // Mol Genet Metab. – 2012. – Vol. 106 (3). – P. 359–365. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.04.023.

47. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders : [сайт]. – URL: http://omim.org/. – Текст : электронный.

48. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377 (12). – P. 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.

49. Antioxidant gene therapy for cardiovascular disease: current status and future perspectives / A. L. Levonen, E. Vähäkangas, J. K. Koponen, S. Ylä-Herttuala // Circulation. – 2008. – Vol. 22, № 117 (16). – P. 2142–2150. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718585.

50. Association of coronary stenosis and plaque morphology with fractional flow reserve and outcomes / A. Ahmadi, G. W. Stone, J. Leipsic [et al.] // JAMA Cardiol. – 2016. – Vol. 1 (3). – P. 350–357. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0263.

51. Association of MIR-499a expression and seed region variant (rs3746444) with cardiovascular disease in Egyptian patients / M. S. Fawzy, E. A. Toraih, E. O. Hamed [et al.] // Acta Cardiol. – 2018. – Vol. 73 (2). – P. 131–140.

DOI: 10.1080/00015385.2017.1351243.

52. Association of polymorphic markers of CASP8, BCL2 and BAX genes with aging and longevity / V. V. Erdman, T. R. Nasibullin, I. A. Tuktarova, O. E. Mustafina // Adv Gerontol. – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 398–404. PMID: 23289213.

53. Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis / G. Ndrepepa, R. Iijima, S. Kufner [et al.] // Am. Heart J. – 2016. – Vol. 177. – P. 9–16. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.03.016.

54. Associations between circulating proteins and corresponding genes expressed in coronary thrombi in patients with acute myocardial infarction / R. Helseth, T. W. Weiss, T. B. Opstad [et al.] // Thromb Res. – 2015. – Vol. 136 (6). – P. 1240–1244. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.005.

55. Associations between genetic variations in microRNA and myocardial infarction susceptibility: a meta-analysis and systematic review / Y. Yang, X. Shi, Z. Du [et al.]. – DOI: 10.1007/s00059-021-05086-3. – Текст : электронный // Herz. – 2021. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878577/. – Dec 8. Epub ahead of print.

56. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve / H. B. Park, R. Heo, B. ó Hartaigh [et al.] // J Am Coll Cardiol Img. – 2015. – Vol. 8 (1). – P. 1–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.11.002.

57. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction / P. Jabre, X. Jouven, F. Adnet [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123 (19). – P. 2094–2100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.

58. Bioinformatics Analysis Reveals Diagnostic Markers and Vital Pathways Involved in Acute Coronary Syndrome / M. Li, C. Ren, C. Wu [et al.] // Cardiol Res Pract. – 2020. – Vol. 6. – P. 3162581. DOI: 10.1155/2020/3162581.

59. Boyle, E. C. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis / E. C. Boyle, D. G. Sedding, A. Haverich // Vascul Pharmacol. – 2017. – Vol. 96-98. – P. 5–10. DOI: 10.1016/j.vph.2017.08.003.

60. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry / A. Singh, B. L. Collins, A. Gupta [et al.] // J Am Coll

Cardiol. – 2018. – Vol. 71 (3). – P. 292–302. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.

61. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis / M. Fritsch, S. D. Günther, R. Schwarzer [et al.] // Nature. – 2019. – Vol. 575 (7784). – P. 683–687. DOI: 10.1038/s41586-019-1770-6.

62. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances In reverse Cholesterol Transport / H. H. Wang, G. Garruti, M. Liu [et al.] // Ann Hepatol. – 2017. – Vol. 16 (Suppl. 1: s3-105.). – P. s27–s42. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5495.

63. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019/ American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42 (Suppl 1). – P. 13–28. DOI: 10.2337/dc19-S002.

64. Clinical SYNTAX Score predicts outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting / G. Melina, E. Angeloni, S. Refice [et al.] // Am Heart J. – 2017. – Vol. 188. – P. 118–126. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.03.016.

65. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 132–140. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.

66. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score / P. M. Ridker, J. E. Buring, N. Rifai, N. R. Cook // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 611–619. DOI: 10.1001/jama.297.6.611.

67. Dierickx, D. Olivier Gheysens How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders / D. Dierickx, T. Toussey // Blood. – 2015. – Vol. 126 (20). – P. 2274–2283. DOI: 10.1182/blood-2015-05-615872.

68. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression / A. Ahmadi, J. Leipsic, R. Blankstein [et al.] // Circ Res. – 2015. – Vol. 117. – P. 99–104. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305637.

69. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated

patients: the GLAGOV randomized clinical trial / S. J. Nicholls, R. Puri, T. Anderson [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 316. – P. 2373. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.

70. Effect of the 50 bp deletion polymorphism in the SOD1 promoter on SOD1 mRNA levels in Italian ALS patients / P. Milani, S. Gagliardi, P. Bongioanni [et al.] // J Neurol Sci. – 2012. – Vol. 15, № 313 (1-2). – P. 75–78. DOI: 10.1016/j.jns.2011.09.026.

71. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study / S. E. Lee, H. J. Chang, J. M. Sung [et al.] // J Am Coll Cardiol Img. – 2018. – Vol. 11 (10). – P. 1475–1484. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015.

72. Evaluation of the association of genetic variants on the chromosomal loci 9p21.3, 6q25.1, and 2q36.3 with angiographically characterized coronary artery disease / A. Muendlein, C. H. Saely, S. Rhomberg [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 205 (1). – P. 174–180. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.035.

73. Extreme cardiovascular risk-do we need a new risk category? / K. Dyrbus, M. Gąsior, P. Penson [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 43 (19). – P. 1784–1786. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab771.

74. Fang, Z. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study / Z. Fang, H. Wang, Y. Cai [et al.] // Peige Song. – 2020. – Vol. 8 (5). – P. E721–E729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.

75. FGENTCARD consortium. Large scale association analysis identifies three susceptibility loci for coronary artery disease / S. Saade, J. B. Cazier, M. Ghassibe-Sabbagh [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (12). – P. e29427. DOI: 10.1371/journal.pone.0029427.

76. Five-year outcomes of staged percutaneous coronary intervention in the SYNTAX study / S. Watkins, K. G. Oldroyd, I. Preda [et al.] // EuroIntervention. – 2015. – Vol. 10. – P. 1402–1408. DOI: 10.4244/EIJV10I12A24.

77. Folic acid inhibits homocysteine-induced cell apoptosis in human umbilical vein endothelial cells / S. Cui, W. Li, P. Wang [et al.] // Mol Cell Biochem. – 2018. – Vol. 444 (1-2). – P. 77–86. DOI: 10.1007/s11010-017-3232-5.

78. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, Is. 3. – P. 237–269.

79. Genetic polymorphism rs6922269 in the MTHFD1L gene is associated with survival and baseline active vitamin B12 levels in post-acute coronary syndromes patients / B. R. Palmer, S. Slow, K. L. Ellis [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (3). – P. e89029. DOI: 10.1371/journal.pone.0089029.

80. GimbroneJr, M. A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis Circulation Research / M. A. GimbroneJr, G. García-Cardeña // 2016. – Vol. 118. – P. 620–636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

81. Hansson, G. K. Inflammation and plaque vulnerability / G. K. Hansson, P. Libby, I. Tabas // J Intern Med. – 2015. – Vol. 278 (5). – P. 483–493. DOI: 10.1111/joim.12406.

82. Haverich, A. A surgeon's view on the pathogenesis of atherosclerosis / A. Haverich // Circulation. – 2017. – Vol. 135 (3). – P. 205–207. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025407.

83. Hsa-mir-499 rs3746444 T/C Polymorphism is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease in a Chinese Population / W. Chen, D. Shao, H. Gu [et al.] // Acta Cardiol Sin. – 2017. – Vol. 33 (1). – P. 34–40. DOI: 10.6515/acs20160303a.

84. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling / D. A. Chistiakov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev // Biomed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 354517. DOI: 10.1155/2015/354517.

85. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial / K. Tsujita, S. Sugiyama, H. Sumida [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol. 66 (5). – P. 495–507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.

86. Impact of intensive LDL cholesterol lowering on coronary artery atherosclerosis progression: a serial CT angiography study / S. Shin, H. B. Park, H. J. Chang [et al.] // J Am Coll Cardiol Img. – 2017. – Vol. 10. – P 437. DOI: 10.1016

/ j.jcmg.2016.04.013.

87. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring / J. D. Mitchell, N. Fergestrom, B. F. Gage [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72 (25). – P. 3233–3242. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.051.

88. Impaired production and diurnal regulation of vascular RvDn-3 DPA increase systemic inflammation and cardiovascular disease / R. A. Colas, P. R. Souza, M. E. Walker [et al.] // Circ Res. – 2018. – Vol. 122 (6). – P. 855–863. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312472.

89. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.

90. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators / P. M. Ridker, N. Rifai, M. A. Pfeffer [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 839–844. DOI: 10.1161/01.cir.98.9.839.

91. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S. R. Seshasai, P. Gao [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35 (9). – P. 578–589. DOI: 10.1093/eurheartj/eht367.

92. Investigation of 95 variants identified in a genome-wide study for association with mortality after acute coronary syndrome / T. M. Morgan, J. A. House, S. Cresci [et al.] // BMC Med Genet. – 2011. – Vol. 12. – P. 127. DOI: 10.1186/1471-2350-12-127.

93. Kral, B. G. Relation of Plasma Lipoprotein(a) to Subclinical Coronary Plaque Volumes, Three-Vessel and Left Main Coronary Disease, and Severe Coronary Stenoses in Apparently Healthy African Americans with a Family History of Early Onset Coronary Artery Disease / B. G. Kral, R. R. Kalyani, L. R. Yanek // Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 118 (5). – P. 656–661. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.06.020.

94. Lesion-specific and vessel-related determinants of fractional flow reserve beyond coronary artery stenosis / A. Ahmadi, J. Leipsic, K. A. Øvrehus [et al.] // J. Am.

Coll. Cardiol. Img. – 2018. – Vol. 11. – P. 521–530. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.020.

95. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Graham [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38 (32). – P. 2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.

96. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the Hedgehog pathway / C. Niu, Z. Chen, K. T. Kim [et al.] // Autophagy. – 2019. – Vol. 15 (5). – P. 843–870. DOI: 10.1080/15548627.2019.1569913.

97. miRNA polymorphisms and risk of premature coronary artery disease / K. Agiannitopoulos, P. Samara, M. Papadopoulou [et al.] // Hellenic J Cardiol. – 2021. – Vol. 62 (4). – P. 278–284. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.01.005.

98. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S. L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B. Seaway // J Interferon Cytokine Res. – 2009. – Vol. 29. – P. 313–326. DOI: 10.1089/jir.2008.0027.

99. Moriya, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis / J. Moriya // J Cardiol. – 2019. – Vol. 73 (1). – P. 22–27. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.

100. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice / H. Ait-Oufella, B. L. Salomon, S. Potteaux [et al.] // Nat Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 178–180. DOI: 10.1038/nm1343.

101. Novel genetic variants linked to coronary artery disease by genome-wide association are not associated with carotid artery intima-media thickness or intermediate risk phenotypes / M. S. Cunnington, B. M. Mayosi, D. H. Hall [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 203 (1). – P. 41–44. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.025.

102. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study / A. Mazzone, M. S. Parri, D. Giannessi [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2011. – Vol. 22 (3). – P. 179–187. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283441d0b.

103. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography

and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up / S. Motoyama, H. Ito, M. Sarai [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol. 66 (4). – P. 337–346. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.069.

104. Polymorphic variants of Caspase genes (8 & 3) in the risk prediction of Coronary Artery Disease / K. K. Gundapaneni, N. Shyamala, R. K. Galimudi [et al.] // Gene. – 2017. – Vol. 5, № 627. – P. 278–283. DOI: 10.1016/j.gene.2017.06.035.

105. Portability of 245 polygenic scores when derived from the UK Biobank and applied to 9 ancestry groups from the same cohort / F. Privé, H. Aschard, S. Carmi [et al.] // Am J Hum Genet. – 2022. – Vol. 6, № 109 (1). – P. 12–23. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.11.008.

106. Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v7.9) : [сайт]. – URL : http://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePedia.action. – Текст : электронный.

107. Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review / P. Shah, S. Bajaj, H. Virk, M. Bikkina // Thrombosis. – 2015. – Vol. 2. – P. 1–6. DOI: 10.1155/2015/634983.

108. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review / P. Shah, S. Bajaj, H. Virk, M. Bikkina [et al.] // Thrombosis. – 2015. – Vol. 2015. – P. 634983. DOI: 10.1155/2015/634983.

109. Reference SNP (refSNP) Cluster Report : [сайт]. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs3746444 /. – Текст : электронный.

110. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis / H. Hasturk, R. Abdallah, A. Kantarci [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. – Vol. 35 (5). – P. 1123–1133. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305324.

111. Ridker, P. M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection / P. M. Ridker // Circ Res. – 2016. – Vol. 118. – P. 145–156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.

112. Role of lipids and intraplaque hypoxia in the formation of

neovascularization in atherosclerosis / D. A. Chistiakov, A. A. Melnichenko, V. A. Myasoedova [et al.] // Ann Med. – 2017. – Vol. 49 (8). – P. 661–677. DOI: 10.1080/07853890.2017.1366041.

113. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson. F. A. Fonseca [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.

114. Sage, A. P. Multiple potential roles for B cells in atherosclerosis / A. P. Sage, Z. Mallat // Ann Med. – 2014. – Vol. 46. – P. 297–303. DOI: 10.3109/07853890.2014.900272.

115. Sen, N. Cocaine cardiomyopathy, physicians should be aware and focused on management / N. Sen. – DOI: 10.31579/2641-0419/024. – Текст : электронный // J Clinical Cardiology and Cardiovascular Interventions. – 2020. – Vol. 3 (1). – P. 1–3. – URL: https://auctoresonline.org/uploads/articles/1624971691157846352 0Galley_Proof-08_01_2020-24.pdf

116. Serhan, C. N. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution / C. N. Serhan, N. Chiang, J. Dalli // Semin Immunol. – 2015. – Vol. 27 (3). – P. 200–215. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.004.

117. Skeoch, S. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? / S. Skeoch, I. N. Bruce // Nature Reviews Rheumatology. – 2015. – Vol. 11 (7). – P. 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40.

118. SOD1 Transcriptional and Posttranscriptional Regulation and Its Potential Implications in ALS / P. Milani, S. Gagliardi, E. Cova, C. Cereda // Neurol Res Int. – 2011. – Vol. 2011. – P. 458427. DOI: 10.1155/2011/458427.

119. Soehnlein, O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis / O. Soehnlein // Circ Res. – 2012. – Vol. 110. – P. 875–888. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.257535.

120. ST elevation acute myocardial infarction accelerates non–culprit coronary lesion atherosclerosis / Y. Han, J. Jing, S. Tu [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 30 (2). – P. 253–261. DOI: 10.1007/s10554-013-0354-z.

121. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid

progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis / I. del Rincón, J. F. Polak, D. H. O'Leary [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – Vol. 74. – P. 1118–1123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.

122. Taleb, S. Inflammation in atherosclerosis / S. Taleb // Arch Cardiovasc Dis. – 2016. – Vol. 109. – P. 708–715. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.04.002.

123. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? / P. Welsh, G. Grassia, S. Botha [et al.] // Br J Pharmacol. – 2017. – Vol. 174 (22). – P. 3898–3913. DOI: 10.1111/bph.13818.

124. The caspase-8 shRNA-modified mesenchymal stem cells improve the function of infarcted heart / Y. Liang, Q. Lin, J. Zhu [et al.] // Mol Cell Biochem. – 2014. – Vol. 397 (1-2). – P. 7–16. DOI: 10.1007/s11010-014-2165-5.

125. The impact of altered gravity and vibration on endothelial cells during a parabolic flight / M. Wehland, X. Ma, M. Braun [et al.] // Cell Physiol Biochem. – 2013. – Vol. 31 (2-3). – P. 432–451. DOI: 10.1159/000343380.

126. The Impact of Superoxide Dismutase-1 Genetic Variation on Cardiovascular and All-Cause Mortality in a Prospective Cohort Study: The Yamagata (Takahata) Study / Y. Otaki, T. Watanabe, S. Nishiyama [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 18, № 11 (10). – P. e0164732. DOI: 10.1371/journal.pone.0164732.

127. The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodeling / S. M. Welten, E. A. Goossens, P. H. Quax, A. Y. Nossent // Cardiovasc Res. – 2016. – Vol. 110 (1). – P. 6–22. DOI: 10.1093/cvr/cvw039.

128. Toldo, S. Targeting interleukin-1 in heart disease / S. Toldo, E. Mezzaroma, A. Abbate // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 1910–1923. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199.

129. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial / M. Ferencik, T. Mayrhofer, D. O. Bittner [et al.] // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol. 3 (2). – P. 144–152. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4973.

130. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study / T. R. Tromp, M. L. Hartgers, G. K. Hovingh [et al.] //

Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10326). – P. 719–728. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.

131. WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease / N. J. Samani, J. Erdmann, A. S. Hall [et al.] // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 2, № 357 (5). – P. 443–453. DOI: 10.1056/NEJMoa072366.

132. Xu, J. Vasa Vasorum in Atherosclerosis and Clinical Significance / J. Xu, X. Lu, G.-P. Shi // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16 (5). – P. 11574–11608. DOI: 10.3390/ijms160511574.

133. Zheng, L. Correlation of Adventitial Vasa Vasorum with Intracranial Atherosclerosis: A Postmortem Study / L. Zheng, W. J. Yang, C. B. Niu // Journal of Stroke. – 2018. – Vol. 20 (3). – P. 342–349. DOI: 10.5853/jos.2018.01263.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . . С. 39
2. Рисунок 2 – Показатели ХС ЛПНП в активной группе и группе сравнения. . . . . С. 53
3. Рисунок 3 – Показатели ХС ЛПВП в активной группе и группе сравнения. . . . . С. 53
4. Рисунок 4 – Таблица коэффициентов парной корреляции для 15 переменных модели. . . . . С. 55
5. Рисунок 5 – Соответствие обозначений переменных SPSS переменным регрессионной модели (фрагмент)……... . С. 59
6. Рисунок 6 – График значений коэффициента точности как функции от порога . . . . . С. 60
7. Рисунок 7 – Характеристики процедуры введения независимых переменных модели. . . . . С. 61
8. Рисунок 8 – Вычисляемые на каждом шаге коэффициенты и их значимость. . . . . С. 62
9. Рисунок 9 – Скриншот интерфейса калькулятора прогноза варианта течения атеросклероза. . . . . С. 65
10. Рисунок 10 – Средние значения баллов по шкале SYNTAX Score в начале исследования и в момент повторного ИМ. . . . . С. 69
11. Таблица 1 – Клинико-демографическая и анамнестическая характеристика больных ишемической болезнью сердца с прогрессирующим и спонтанным течением атеросклероза. . . . . С. 50
12. Таблица 2 – Медикаментозная терапия изучаемых групп больных. С. 52
13. Таблица 3 – Показатели уровня вчСРБ, мг/л в активной группе и группе сравнения. . . . . С. 52
14. Таблица 4 – Четырёхпольная таблица для вычисления коэффициентов чувствительности, специфичности и точности…….....С. 58

15. Таблица 5 – Коэффициенты вычисленных переменных уравнения логистической регрессии С. 62
16. Таблица 6 – Процедуры реваскуляризации у больных с повторным ИМ. . . . . С. 68
17. Таблица 7 – Прогрессирование стенозов в коронарных артериях в течение года у обследованных пациентов, выраженное в процентах. . . . . С. 68
18. Таблица 8 – Частоты генотипов полиморфизма rs36232792 гена SOD1 в исследуемых группах. . . . . С. 70
19. Таблица 9 – Частоты генотипов полиморфизма rs3834129 гена CASP8 в исследуемых группах. . . . . С. 72
20. Таблица 10 – Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена MIR499A в исследуемых группах. . . . . С. 73
21. Таблица 11 – Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена MIR499A в исследуемых группах в возрасте 55 лет и старше. . . . . С. 74
22. Таблица 12 – Частоты генотипов полиморфизма rs6922269 гена MTHFD1L в исследуемых группах. . . . . С. 75