На правах рукописи

Пархоменко Ольга Михайловна

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

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 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»

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

Официальные оппоненты:
Рябов Вячеслав Валерьевич – доктор медицинских наук, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии
Каретникова Виктория Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патологии кровообращения НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте 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» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; https://iimed.ru/

Автореферат разослан « ___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Мустафина Светлана Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Метельская В. А. и др., 2017; Ridker P. M. et al., 2007; Fang Z. et al., 2020;

Saade S. et al., 2011). Синдром ускоренного атеросклероза является предметом изучения последних десятилетий (Rea I. M. et al., 2018; Dierickx D., Toussey T., 2015; GimbroneJr M. A., García-Cardeña G., 2016; Moriya J., 2019). 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: $N_{\min} = 4Z^2 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2}$,

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

Примем априорную информацию $p = 0.5$ (обуславливает максимальный объем выборки) и ширину доверительного интервала $W = 0.2$. Подставляя эти значения в формулу, 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, Москва, 2022); 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» (Китай, Пекин, 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, 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)».

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 (см. Рисунок 1).

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 (Valgimigli M. et al., 2018). В других источниках прогрессирующий атеросклероз описан в категории экстремального сердечно-сосудистого риска. Наиболее подробный обзор по этой проблеме сделан в 2015 г. (Shah P. Et al., 2015). Российские ученые (Биленко М. В. и др., 2010; Арефьева Т. И. и др. 2015; Арефьева Т. И. и др. 2016) 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. ЭКГ выполнялась по стандартной методике в 12 отведениях. При оценке ЭКГ использовался Миннесотский код, предложенный ВОЗ. По динамике ЭКГ определяли характер и стадию изучаемых явлений (рубцовые изменения, признаки ишемии, признаки гипертрофии и/или перегрузки различных отделов сердца, нарушения ритма сердца). ЭКГ-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.

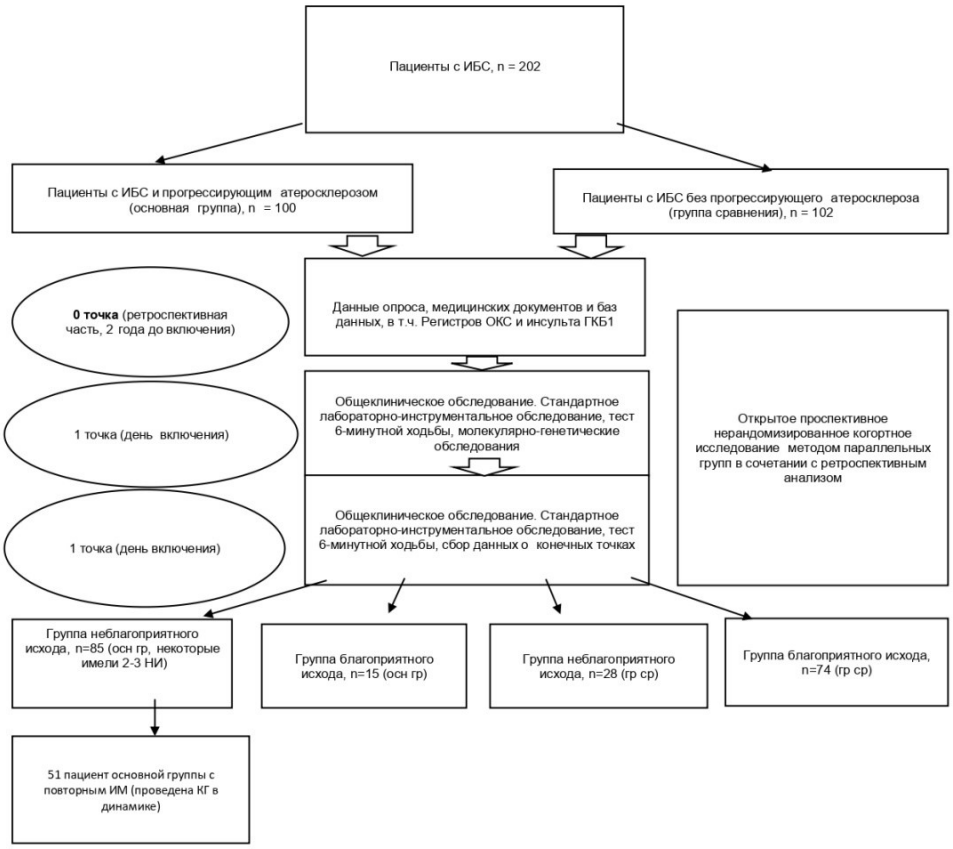

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась на аппарате «Phillips HD 15» в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Селективная коронарография проводилась по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на ангиографической установке «Allura CV20» фирмы Philips с фиксацией изображения на компьютере.

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).

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.

С момента включения в исследование и в течение года пациенты принимали назначенную терапию, соответствовавшую клиническим рекомендациям. Статистический анализ проводился с помощью «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0 (2013) и табличного процессора Microsoft Excel IBM, 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 (Таблица 1).

Регрессионная модель обладает хорошей прогностической точностью ($K_{чув} = 94.1$, $K_{спец} = 97.0$, $K_{точ} = 95.5$).

Таблица 1 – 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

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

Роль персистирующего воспаления в прогрессировании бляшек, эффект от терапевтического воздействия на воспаление хорошо продемонстрирована в 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.

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.

Роль холестерина липопротеидов высокой плотности изучена, но как цель 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, но они проводились на общей популяции пациентов ИБС.

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 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. Далее у этих 51 пациента 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 2 – 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. 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 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 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. 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 [http://omim.org/.]. Результаты данного исследования хорошо согласуются с этими представлениями о влиянии CASP8 на состояние эндотелия.

В диссертационном исследовании не получено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей rs3746444 гена MIR499A между группой с прогрессирующим атеросклерозом и сравнением, 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 сравнением. 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. 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) (Agiannitopoulos K., 2021); 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. Тонкие механизмы влияния изменения структуры гена, кодирующего miR-499a, 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.

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 (Samani N. J., 2007). Однако в последующих исследованиях, в том числе выполненных в Англии и в Австрии, соответственно, ассоциации не обнаружили (Muendlein A., 2009; Cunnington M. S., 2009).

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 B12 и фолиевой кислоты, а соответственно и гомоцистеина и темпов прогрессирования атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о том, что необходимо создание системы прогнозирования прогрессирующего течения атеросклероза при ишемической болезни сердца. Автором 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. Данная математическая 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. Последующее годичное наблюдение показало, что в группе прогрессирующего атеросклероза действительно намного чаще возникали повторные сердечно-сосудистые события, чем в группе сравнения. Генетическая часть исследования показала: редкий гомозиготный генотип DD rs3834129 гена CASP8 и генотип GG rs6922269 гена MTHFD1L (только у женщин) повышает риск прогрессирующего атеросклероза; а генотип AA rs3746444 гена MIR499A условно протективен в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше.

Полученные данные необходимо широко внедрять в клиническую практику с целью стратификации риска и оптимального ведения данной группы пациентов.

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

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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Parkhomenko, O. M. Personalized risk assessment of rapidly progressive atherosclerosis // O. M. Parkhomenko, N. G. Lozhkina, Yu. E. Voskoboinikov // Medical & Pharmaceutical Journal Pulse. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 57–62.

2. Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. Н. Максимов, О. М. Пархоменко, Н. Г. Ложкина [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 6–13.

3. Изучение ассоциации rs3746444 гена MIR499A и rs6922269 гена MTHFD1L с прогрессирующим атеросклерозом у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. Н. Максимов, О. М. Пархоменко, Н. Г. Ложкина [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 87–94.

4. Пархоменко, О. М. Прогрессирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий у пациентов с несколькими ишемическими событиями в анамнезе / О. М. Пархоменко, Н. Г. Ложкина // Пульс. – 2021. – Т. 23, № 9. – С. 113–119.

5. Ложкина, Н. Г. Атеросклероз спонтанный и прогрессирующий – есть ли разница? / Н. Г. Ложкина, О. М. Пархоменко // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 14. – С. 70–76.

6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2019621543 Российская Федерация. Характеристика случаев перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с прогрессирующим течением атеросклеротического процесса (г. Новосибирск) : № 2019621543 ; рег.: 02.09.2019; заявл. 16.08.2019, № 2019621428; опубл. 02.09.2019, бюл. № 9 / Ложкина Н. Г., Найдена Е. А., Пархоменко О. М., Толмачева А. А. ; заявитель и правообладатель : ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,

ГБУЗ НСО ГКБ № 1 // Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем». – 2019. – № 9.

7. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и роль генетических маркеров при остром инфаркте миокарда и неклапанной фибрилляцией предсердий / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина [и др., в том числе О. М. Пархоменко] // VIII Всероссийский съезд аритмологов : сборник тезисов. – Томск, 2019. – С. 196.

8. Течение и ранние осложнения у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др., в том числе О. М. Пархоменко] // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : материалы VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов. – Москва, 2019. – С. 51.

9. Маркеры неблагоприятного пятилетнего прогноза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / А. А. Толмачева, В. А. Козик, Е. А. Стафеева [и др., в том числе О. М. Пархоменко] // X Российская (итоговая) научно-практическая конкурс-конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2019», посвященная 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Марии Ильиничны Лосевой : материалы конференции. – Новосибирск, 2019. – С. 197–198.

10. Острый коронарный синдром: роль генетических полиморфизмов в развитии данной патологии / В. А. Козик, Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева [и др., в том числе О. М. Пархоменко] // Российский национальный конгресс кардиологов 2019, 24–26 сентября 2019 г. : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 790.

11. Полиморфизм RS2820315 гена LMOD1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. Б. Барбарич, В. А. Козик, Н. Г. Ложкина [и др., в том числе О. М. Пархоменко] // Российский национальный конгресс кардиологов-2019 : сборник тезисов. – Екатеринбург, 2019. – С. 701.

12. Структура сосудистых осложнений острого инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета 2 типа / О. М. Пархоменко, А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина [и др.] // Инновационные технологии в эндокринологии : сб. тез. IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – Москва, 2021. – С. 42.

13. Lozhkina, N. G. Finding a method for predicting rapidly progressing atherosclerosis in patients with coronary heart disease / N. G. Lozhkina, O. M. Parkhomenko //

Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Proceedings of the International Conference. – Beijing, 2022. – С. 26–32.

Список сокращений и условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
вчСРП	высокочувствительный с-реактивный протеин
ГБ	гипертоническая болезнь
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ЛЖ	левый желудочек
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ОНП	однонуклеотидные последовательности
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечный сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиография