На правах рукописи

ШИШКИНА
Екатерина Андреевна

ИНФАРКТ МИОКАРДА У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛЕЙ ЕГО РАЗВИТИЯ, КОМОРБИДНОСТИ И ПРОГНОЗА

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Пермь – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.П. Корюкина).

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН **Хлынова Ольга Витальевна**
доктор медицинских наук, профессор,
заслуж. деятель науки РФ **Туев Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, **Барбараш Ольга Леонидовна**

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения Здравоохранения «Городская клиническая больница №51»Департамента Здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ **Затейщиков Дмитрий Александрович**

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России **Максимов Николай Иванович**

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2021 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С авторефератом − на сайтах http://www.psma.ru/ и http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент **Карпунина Наталья Сергеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться в числе ведущих причин заболеваемости и смертности (A.Timmis et al., 2019). По данным официальной статистики, в 2018 г. в Российской Федерации (РФ) с диагнозом ИБС под медицинским наблюдением находилось 7 млн. 817 тыс. больных, при этом количество пациентов с впервые установленным диагнозом за 2018 г. превысило 1 млн. человек. (Росстат, 2019 г.).

Реализация Федеральной программы, направленной на повышение доступности современных лечебно-диагностических технологий больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), на протяжении последних десятилетий позволила добиться снижения уровня смертности от острых форм ИБС – первичного и повторного инфаркта миокарда (ИМ) – на 13,9% (И.В. Самородская и др., 2017). Однако, несмотря на наметившиеся положительные тенденции, коэффициент смертности от ИМ остается высоким и составляет 38,8 на 100 тыс. населения, а частота летальных исходов, развивающихся в течение 12ти месяцев от начала острого коронарного синдрома (ОКС), достигает 15,8% (А.Д. Эрлих, О.Л. Барбараш и др., 2018). К тому же, ИМ неизменно ассоциируется со значительным экономическим ущербом, 90% которого обусловлено преждевременной инвалидизацией и смертностью трудоспособного населения РФ (А.В. Концевая и др., 2018).

В связи с высокой медико-социальной значимостью ИМ особую актуальность представляют исследования, направленные на создание эффективных моделей профилактики и прогнозирования долгосрочных исходов коронарных катастроф. К настоящему времени уже доказана возможность использования маркеров воспаления (Н.С. Карпунина, 2013; Л.М. Василец, 2013; О.А. Осипова, 2015; О.В. Солдатова, 2017; A. Hamzic-Mehmedbasic, 2016; R. Mahmudulah, 2017; S. Hammami, 2018), гомоцистеина (ГЦ) (L. Jialin et al., 2018; T. Li et al., 2018, E. Azzini et al, 2020), ряда гематологических показателей (В.Ю. Мишланов, 2019; В.Е. Владимирский, 2019; Д.В. Шамес и др., 2019; R. Bajari, 2017; A. Ahmed, 2019) и генетических полиморфизмов (Д.А. Затейщиков и др., 2013; П.А. Шестерня, 2014; L. E. Kazemi, 2018) у больных ИБС. Тем не менее, в доступной литературе отсутствуют сведения о комплексной оценке обозначенных выше параметров у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте. Остается неясным вклад носительства полиморфизма генов-кандидатов ССЗ в развитие коронарного атеросклероза и осложнений ИМ для трудоспособного населения Пермского края.

На сегодняшний день в ряде регионов РФ уже проведены крупномасштабные исследования, в которых представлена подробная характеристика популяции больных ИМ (С.Ю. Марцевич и др., 2013; В.А. Кузнецов и др., 2015; С.В.Попов, 2016; И.М.Давидович и др., 2017; А.Д. Эрлих и др., 2018). Вместе с тем, распространенность, комбинация и прогностическая значимость факторов риска (ФР) вариабельна в пределах различных регионов нашей страны (Н.И. Максимов, и др, 2014; С.А. Бойцов и др., 2019), а уточнение клинико-демографических особенностей ИМ у больных трудоспособного возраста приобретает актуальность для каждого региона в отдельности.

На протяжении последних десятилетий среди пациентов кардиологического профиля отмечается существенное увеличение доли лиц с коморбидностью (А.И. Чесникова и др., 2016; Н.А. Козиолова и др., 2018; Е.И. Тарловская, 2018; J. Tran, 2018). Имеются сведения о неблагоприятном влиянии ассоциированных заболеваний на прогноз пациентов, перенесших ИМ (Н.Ю. Боровкова, 2017; M.Hall et al, 2018; S. Canivell et al., 2018). В ряде работ уже была проведена оценка структуры сопутствующих нозологий у различных категорий сердечно-сосудистых больных (О.Л. Барбараш и др., 2017; А.Н. Сумин и др., 2017; А.А. Низов, 2019). Однако исследований, представляющих подробные сведения об особенностях коморбидности у больных ИМ молодого и среднего возраста, явно недостаточно (А.А. Гарганеева, и др., 2018). Существует необходимость уточнения прогностической значимости сопутствующих заболеваний в обозначенной когорте пациентов.

Таким образом, «омоложение» и высокая смертность от ИМ, необходимость проведения комплексной оценки факторов кардиоваскулярного риска и коморбидности на региональном уровне, отсутствие единого мнения о влиянии лабораторно-воспалительных и генетических маркеров на течение и прогноз ИМ у больных молодого и среднего возраста предопределили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Определить клинико-патогенетические закономерности возникновения инфаркта миокарда и предикторы его неблагоприятного прогноза у пациентов молодого и среднего возраста.

Основные задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и структуру коморбидности у пациентов с ИМ, жителей Пермского края, в зависимости от возрастных и гендерных особенностей и оценить их прогностическую значимость.

2. Определить особенности клинического течения заболевания у больных молодого и среднего возраста, представить характеристику ИМ в зависимости от гендерной принадлежности больных, установить прогностическую значимость клинических и лабораторно-инструментальных параметров в отношении риска развития его неблагоприятных исходов.
3. Представить сравнительную характеристику показателей воспаления и гипергомоцистеинемии в зависимости от клинических проявлений ИБС, особенностей атеросклеротического поражения артерий коронарного русла и ФВ ЛЖ, определив их предикторное значение.
4. Исследовать встречаемость аллельных пар по полиморфным локусам ряда генов регуляции сосудистого тонуса (AGT (Thr174Met)), эндотелиальной дисфункции (eNOS (Glu298Asp), eNOS (T786C)) и системного воспаления (TNF- α (G4682A)) у пациентов с ИМ молодого и среднего возраста, жителей Пермского края, в сопоставлении с лицами без коронарной патологии.
5. Провести анализ ассоциаций полиморфизма исследуемых генов с особенностями клинического течения ИМ и определить их вклад в развитие повторного ИМ, формирование тяжелого коронарного атеросклероза и систолической дисфункции ЛЖ
6. Разработать эффективные модели прогнозирования повторного ИМ и постгоспитальной летальности в течение первого года после ИМ для лиц молодого и среднего возраста с использованием современных методов математического моделирования.

Научная новизна исследования

Благодаря созданию на базе одного из Пермских региональных сосудистых центров базы данных пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, была изучена территориальная распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и структура коморбидности при обсуждаемой кардиологической нозологии, выделены клинико-лабораторные и инструментальные параметры, влияющие на годовой постгоспитальный прогноз у данной категории больных.

Особый научный интерес имеют выявленные возрастные и гендерные особенности сопутствующих заболеваний у жителей Пермского края, перенесших инфаркт миокарда в молодом и среднем возрасте. Определено прогностическое влияние индекса коморбидности Чарлсона в отношении риска наступления летального исхода в течение годового периода наблюдения. Доказано патогенетическое влияние коморбидности на развитие повторного ИМ у данной категории больных.

Научно обосновано, что риск летального исхода в течение первого постгоспитального года у лиц молодого и среднего возраста с инфарктом миокарда не зависит от пола пациента, возраста, наличия девиации сегмента ST в момент верификации диагноза и ассоциирован с отсутствием срочного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При этом такие факторы как анамнестические сведения о перенесенном ранее ИМ и осложненном течении сахарного диабета, анемия, кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность выше 2 класса по классификации Killip, частота сердечных сокращений (ЧСС) более 100 уд при поступлении, ФВ ЛЖ менее 40% и митральная регургитация имеют как самостоятельную, так и кластерную предикторную значимость по фатальным событиям в течение одного постгоспитального года наблюдения.

У лиц с ИМ молодого и среднего возраста доказана диагностическая значимость маркеров системного воспаления (ИЛ-6, ФНО-α), цитокинового для неинвазивной оценки степени тяжести коронарного атеросклероза. Показана прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) в отношении риска наступления летальных исходов в течение года после острого коронарного события.

В результате генетического обследования изучаемой когорты пациентов определены клинические и гендерные особенности полиморфизма генов TNF- α (G4682A) и eNOS (Glu298Asp), ассоциированных с риском развития ИМ у больных молодого и среднего возраста, жителей Пермского края. Определен генотип гена eNOS, ассоциированный с риском развития повторных коронарных событий у данной категории больных. Установлены ассоциации минорного аллеля T и C/T генотипа гена AGT с риском возникновения сердечной недостаточности ишемической этиологии у лиц молодого и среднего возраста.

При проведении многофакторного анализа была построена модель прогнозирования вероятности наступления фатального исхода в течение годового периода наблюдения, предикторный потенциал которой не уступает шкале GRACE 2.0.

Вышеописанные положения позволили сформулировать научную **концепцию,** согласно которой ИМ в молодом и среднем возрасте возникает на фоне высокой распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидности, включая патологию системы пищеварения. Генетической предпосылкой к развитию заболевания служит носительство полиморфизма генов, кодирующих процесс воспаления ((rs1800629 G4682A) гена фактора некроза опухоли α) и эндотелиальной дисфункции ((rs1799983 Glu298Asp) гена эндотелиальной синтазы оксида азота). Степень коронарного атеросклероза взаимосвязана с выраженностью воспалительной реакции в подостром периоде ИМ. Одним из генетических факторов, определяющих тяжесть коронарного

атеросклероза, является носительство полиморфизма T786C гена eNOS. В постинфарктном периоде ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ развивается у каждого третьего больного и непосредственно ассоциирована с системным воспалением, гипергомоцистеинемией и генетическим полиморфизмом rs4762 T174M гена ангиотензиногена. Наступление летального исхода в течение первого года после ИМ определяется тяжестью систолической дисфункции ЛЖ, изменением соотношения клеточных популяций лейкоцитов и анемией, что подтверждается разработанной моделью прогноза.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Впервые на примере регионального сосудистого центра сформирован регистр пациентов, жителей Пермского края, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте. Проведенное исследование позволило выделить возрастные и гендерные особенности распространенности факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующих нозологий у данной категории больных. В структуре коморбидности преобладают артериальная гипертензия (АГ), анемия, сахарный диабет (СД), заболевания желудочно-кишечного тракта. В группе пациентов с перенесенным раннее ЧКВ отмечено значимое увеличение доли пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Для пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 60 лет, установлена прогностическая значимость ИЧ. Показано, что индекс Чарлсона (ИЧ) ≥2 баллов является предиктором повторных коронарных событий, ИЧ≥4 баллов ассоциирован с риском развития летального исхода в течение года после перенесенного коронарного события.

Доказана абсолютная воспроизводимость в реальной клинической практике, диагностическая и прогностическая ценность нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза при условии отсутствия возможности проведения экстренной коронароангиографии (КАГ).

Определены клинико-лабораторные и генетические предикторы неблагоприятного прогноза для лиц, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте. Показано, что такие параметры, как возраст старше 40 лет, АГ в анамнезе, анемия на момент поступления в стационар, индекс Gensini ≥48 баллов и гомозиготный генотип CC гена *eNOS* (C786T) обладают предикторной значимостью в отношении риска развития повторных коронарных событий у данной категории больных.

Установлена взаимосвязь интерлейкина (ИЛ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), нейтрофильно-лимфоцитарного и цитокинового индексов, а также носительства

генотипа T/C rs 2070744 гена *eNOS* с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Определена совместная диагностическая значимость гипергомоцистеинемии и повышения уровня ФНО-α для формирования систолической дисфункции миокарда в подостром периоде ИМ.

Для практического здравоохранения представлен алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов в течение первого постгоспитального года для обсуждаемой категории больных, который включает следующие операционные характеристики: нейтрофильно-лейкоцитарный индекс ≥4,5; уровень гемоглобина ≤ 130 г/л; фракцию выброса левого желудочка ≤40%. Предлагаемый алгоритм позволяет выделить особую группу лиц среди обсуждаемой когорты пациентов, требующих наиболее активного лечения и диспансерного наблюдения на этапе оказания амбулаторной помощи, что будет способствовать снижению уровня сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с инфарктом миокарда, лиц молодого и среднего возраста.

Уточнена прогностическая значимость шкалы GRACE 2.0 для оценки вероятности наступления летального исхода в течение первого постгоспитального года после ИМ у пациентов молодого и среднего возраста.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в молодом и среднем возрасте, жители Пермского края, характеризуются высокой распространенностью традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующих нозологий и имеют ряд клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных и генетических особенностей.
2. Структура заболеваний, ассоциированных с инфарктом миокарда у лиц молодого и среднего возраста, имеет свои гендерные и возрастные различия. Индекс коморбидности Чарлсон у данной категории больных ассоциирован с риском развития повторных коронарных событий и уровнем постгоспитальной летальности в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда.
3. Прогностическая модель, определяющая вероятность развития повторного инфаркта миокарда у лиц трудоспособного возраста, должна учитывать не только данные инструментального обследования, но и коморбидный фон пациента. Наступивший в течение первого года постинфарктного периода неблагоприятный исход ассоциирован с эхокардиографическими и гематологическими параметрами. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать вероятность наступления летального исхода у данной категории больных.

4. Для выделения группы пациентов с высоким риском смерти в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда целесообразно на этапе выписки пациента из стационара использовать предложенную шкалу прогнозирования летальности. Дополнительное лабораторное и молекулярно-генетическое тестирование пациентов позволяет стратифицировать группу лиц с высокой вероятностью развития хронической сердечной недостаточности и риском повторных коронарных событий в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда.

Степень достоверности результатов

В пользу достоверности результатов диссертационной работы свидетельствует достаточное количество пациентов, включенных в исследование (424 пациента), у 93,8% которых проведена оценка годового исхода заболевания. У 156 человек (96 пациентов с ИМ и 60 пациентов группы контроля) дополнительно проведен широкий спектр молекулярно-генетических и лабораторных исследований, определены биомаркеры субклинического воспаления, уровень гомоцистеина, полиморфные варианты изучаемых генов. Статистический анализ и обработка полученных данных выполнены с использованием программы SPSS Statistics версии 20.0 и 23.0.

Соответствие паспорту специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), пунктам – 3, 6, 11, 12, 13, 15.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные положения диссертации и результаты диссертационной работы были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); XIII Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2018); XV Всероссийском конгрессе по артериальной гипертонии (Москва, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019); VII Международном образовательном форуме Российские дни сердца (Санкт-Петербург, 2019); I Всероссийском конгрессе с международным участием «Физиология и тканевая инженерия сердца и сосудов: от клеточной биологии до протезирования» (Кемерово, 2019), X Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2019); Международном евроазиатском конгрессе по вопросам биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины «Biomed-inn-2019» (Пермь); XI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2020); Всероссийской научно–практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2020); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020).

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, в том числе – 16 статей в российских и зарубежных рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК для публикации результатов исследований по докторским диссертациям, 2 монографии. Получены две приоритетные справки на патенты: «Способ прогнозирования риска развития повторного инфаркта миокарда у мужчин трудоспособного возраста», № 2020124541 от 24.07.2020; «Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в трудоспособном возрасте» № 2020132048 от 30.09.2020.

Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах выполнения работы. Генерация идеи и разработка дизайна исследования – 80% (20% научный консультант д.м.н., член-корр. РАН Хлынова О.В.). Автором самостоятельно сформулированы цели и задачи исследования. Отбор пациентов в исследование, сбор жалоб, анамнеза, интерпретация данных историй болезни и электронных медицинских карт пациентов, оценка отдаленных исходов заболевания, систематизация полученных данных с последующим составлением статистических таблиц и статистической обработкой результатов выполнены лично соискателем. Диссертант самостоятельно проводила выборку больных для второго этапа исследования с учетом критериев отбора, проводила физикальное обследование, направляла пациентов на определение уровня маркеров воспаления (исследования выполнены на базе клинической лаборатории ГБУЗ ПК «ККД» врачом Каюмовой Р.И.), на исследование генетических полиморфизмов, лично выполняла забор буккального эпителия для генетического исследования. Все материалы для публикации в рецензируемых изданиях, автореферат и диссертация подготовлены лично автором.

Связь работы с научными программами

Тема диссертации утверждена ученым советом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от 25.12.2019 г. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер диссертационного исследования 115030310059.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу отделений ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, медицинских клиник ООО Клиника Комплексной медицины «Клиницист», ООО «Клиника Эксперт Пермь», ООО «Медицина Альфастрахования».Основные положения и практические результаты диссертационного исследования включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Объем диссертации составляет 272 страницы компьютерного текста. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, шести глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы содержит 337 наименований работ, их которых – 122 отечественных и 215 иностранных источников. Иллюстративный материал включает 52 таблицы и 48 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования, материалы и методы

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России – ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» (отделение кардиологии №1). На проведение исследования было получено одобрение локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 59 лет; верифицированный в соответствии с критериями Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов диагноз ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ; поступление в стационар в течение первых 24 часов с момента развития клинической симптоматики; получение информированного согласия на медицинское вмешательство.

К **критериям невключения** в исследование были отнесены: возраст пациента менее 18 лет; возраст пациента 60 лет и старше; ИМ, связанный с осложнениями, возникшими в течение процедуры ЧКВ; непроведение коронароангиографии (КАГ); наличие тяжелой соматической патологии, самостоятельно влияющей на прогноз (злокачественные новообразования в активной стадии с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, уровень гемоглобина менее 90 г/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее

30 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CKD–EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based); тяжелые нарушения функции печени (увеличение уровня трансаминаз более 5 раз выше нормы), хроническая обструктивная болезнь легких и дыхательная недостаточность тяжелой степени).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

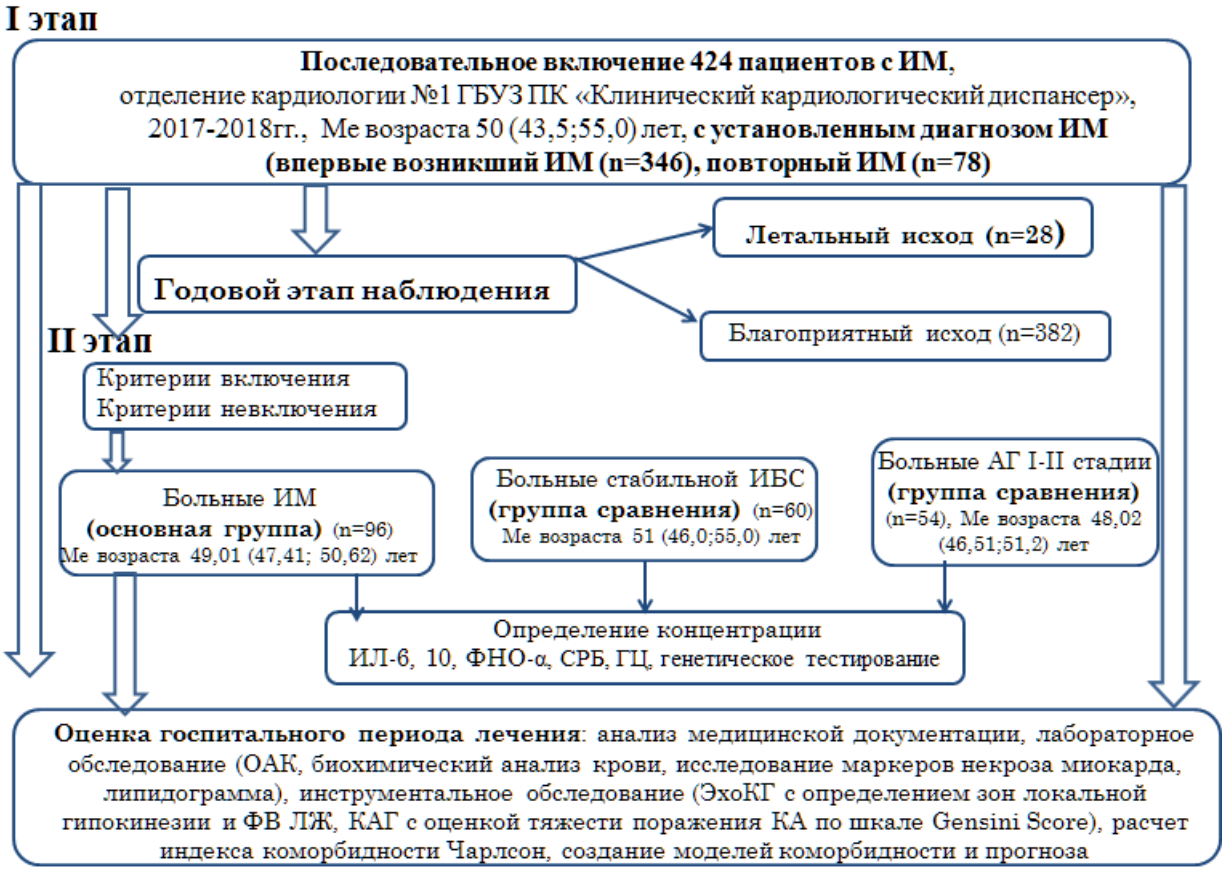


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования было определено два этапа. **Первый этап** *(субисследование №1)* представлял собой простое сравнительное клиническое наблюдательное исследование, в которое в период с 01.01.2017 г. по 30.06.2019 г. было последовательно включено 424 больных ИМ трудоспособного возраста (в том числе 373 мужчины и 51 женщина), госпитализированных в отделение кардиологии № 1 ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» г. Перми. Для реализации поставленных задач когорта пациентов с ИМ была разделена на две группы: больных молодого и среднего возраста. На данном этапе из историй болезни стационарных больных отбирали информацию о факторах риска, основном и сопутствующих диагнозах, результатах лабораторно-инструментального обследования больных ИМ.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование, стационарное лечение пациентов выполнялось в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) (приложение к приказу МЗ РФ № 404 ан, приложение к приказу МЗ РФ №405 ан от 01.07.2015). Системной тромболитической терапии были подвергнуты 17,7% пациентов (n=75), ЧКВ за время госпитализации было проведено у 56,3% пациентов (n = 238). Консервативная тактика применялась при отсутствии возможности проведения механической или фармакологической реваскуляризации, при отказе пациента от коронарного вмешательства, выявленных противопоказаниях и была определена 111 пациентам (26 %). Схема лечения пациентов на госпитальном этапе соответствовала современным Российским и Европейским рекомендациям для больных ИМ и включала двойную антитромбоцитарную терапию, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренинангиотензиновой системы, статины, ингибиторы протонной помпы. Оценку принимаемой на этапе амбулаторной реабилитации терапии проводили на основании записей врачей-кардиологов поликлиники ГБУЗ ПК «ККД», сделанных в электронной медицинской карте больного в течение периода наблюдения. После выписки из стационара все пациенты наблюдались кардиологом в поликлинике ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» и на этапе амбулаторной реабилитации получали лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом.

Через год после развития ИМ, путём анализа данных электронных медицинских карт пациентов в Региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края (“ПроМед”), предназначенной для персонифицированного учета оказанной медицинской помощи и информационного обмена между медицинскими учреждениями региона, оценивали исходы заболевания. В зависимости от зарегистрированных событий была сформирована группа больных с наступившим летальным исходом (n=28) и группа пациентов с повторным (развившимся через 28 суток от момента первичного коронарного события) ИМ (n=78).

На **втором этапе** *(субисследование № 2)* дополнительно оценивали значения показателей субклинического воспаления и гомоцистеина (ГЦ), исследовали генетические полиморфизмы с целью уточнения их предикторной ценности для больных ИМ трудоспособного возраста. Для этого у 96 больных ИМ (Me возраста 49,01 (47,41; 50,62) лет) после подписания официального информированного согласия на участие в исследовании с 10-е по 14-е сутки проводили забор биологического материала. Среди пациентов с ИМ, подвергнутых дополнительному обследованию, у 75% регистрировался ИМпST, передняя

локализация ИМ была отмечена у 56,5% больных. Группы сравнения были сформированы из пациентов, проходивших профилактическое обследование и/или лечение по поводу ИБС и/или первичной АГ в отделении кардиологии и профилактики ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер». Сравнительный анализ маркеров субклинического воспаления проводился в группе пациентов с документированным диагнозом стабильной ИБС без ИМ в анамнезе (n=60, Me возраста 51,0 (46,0; 55,0). Сравнительный анализ распространенности генетических полиморфизмов выполняли в группе пациентов с АГ I-II стадии (n=54, Me возраста 48,02 (46,51; 51,2) лет). Пациенты с ИМ, отобранные для *субисследования 2*, статистически значимо не отличались по полу, возрасту и распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (табл. 1).

Дополнительными критериями невключения на втором этапе исследования были: выраженные когнитивные нарушения, наличие психических заболеваний в анамнезе; острые инфекционные и воспалительные заболевания; аутоиммунные заболевания; сахарный диабет; вторичная симптоматическая АГ; отказ пациента от участия в исследовании.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика больных второго этапа исследования по группам

Показатель	Пациенты с ИМ, n=96 (1)	Пациенты с АГ I-II стадии, n=54 (2)	Пациенты с ИБС без ИМ, n=60 (3)	p_{1-2} p_{2-3}
Возраст, лет, Me (Q1– Q3)	49,01 (47,41;50,62)	48,02 (46,51;51,21)	51,0 (46,0;55,0)	0,098* 0,873*
Пол мужской,n (%)	78 (81,2)	45 (83,3)	48 (80)	0,978 0,808
АГ в анамнезе, n (%)	88 (91,6)	54 (100)	56 (93,3)	0,071 0,520
Курение, n (%)	67 (69,8)	37 (68,5)	39 (65)	0,472 0,345
Индекс массы тела, кг/м^2, Me (Q1– Q3)	28,06 (25,66; 30,6)	28,4 (25,65; 32,35)	27,0 (24,9;29,4)	0,684* 0,135*
Ожирение, n (%)	30 (31,25)	20 (37,0)	23 (38,3)	0,861 0,594
Гиперхолестеринемия, n (%)	55 (57,9)	32 (59,3)	34 (56,6)	0,696 0,453

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию χ^2, p* -достоверность различий по критерию Манна-Уитни

Методы исследования

Все пациенты были обследованы согласно медико-экономическим стандартам. *Расчет индекса коморбидности Чарлсон (ИЧ)* выполняли по стандартной методике, суммируя баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, с поправкой на возраст пациента (M.Charlson,1987). В анализ включали как сердечно-сосудистые, так и наиболее часто встречающиеся хронические неинфекционные заболевания. В зависимости от полученного значения выделяли пациентов с низким (0-1 балл), средним (2-3 балла) и высоким (4 и более баллов) уровнем коморбидности.

Всем пациентам выполняли лабораторное обследование по стандартным методикам с оценкой общеклинических (общий анализ крови (ОАК)) и биохимических показателей (общий холестерин (ХС), триглицериды, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности, глюкоза, креатинин, мочевина, калий).

Гиперхолестеринемией (ГХС) считалось повышение уровня общего холестерина, определяемого за время госпитализации, более 5,0 ммоль/л. Расчет СКФ производили по формуле CKD EPI (2011) (мл/мин/1,73м^2). Оценивали значения креатинфосфокиназы, ее МВ-фракций и высокочувствительного тропонина. Определение гемоглобина и лейкоцитарной формулы крови проводили на гематологическом анализаторе DREW-3 (Drew Scientific, Великобритания - США). Анемию диагностировали при снижении уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. Используя данные ОАК, путем деления абсолютного числа нейтрофилов на абсолютное число лимфоцитов, вычисляли нейтрофильно-лимфоцитарный (НЛИ) (T. Bhat et al, 2013).

Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), ИЛ)-6, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α и ГЦ выполняли количественным методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном планшетном ридере ELx800 (BioTek, Inc). Для определения концентраций СРБ и цитокинов использовали наборы производства ЗАО Вектор-Бест (Новосибирская область, пос. Кольцово). Концентрацию ГЦ определяли с использованием набора производства Axis-Shield Diagnostics (Великобритания). Дополнительно рассчитывали цитокиновый индекс (ЦИ) как количественное соотношение ИЛ-6 к ИЛ-10.

Для определения однонуклеотидных полиморфизмов исследуемых генов проводили аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию на амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) с детекцией продуктов в режиме реального времени. Для выделения ДНК использовали наборы реагентов «К-Сорб» (ООО «Синтол», г. Москва). Интерпретацию результатов проводили методом аллельной дискриминации в зависимости от характера кривых амплификации, отображаемых в программном обеспечении прибора.

Изучали полиморфные варианты генов ангиотензиногена (AGT) (Thr174Met), эндотелиальной NO - синтазы (eNOS) (Glu298Asp, T786C), фактора некроза опу холи α (TNF) (G308A).

Для проведения *ЭКГ* использовали многоканальный стационарный электрокардиограф CARDIOVIT AT-102 (SCHILLER AG, Швейцария). Всем пациентам при поступлении в стационар и на 10е-14е сутки госпитализации по стандартной методике из апикального и парастернального доступов с помощью ультразвукового аппарата Vivid E95 (GE Healthcare, США) выполняли двухмерную *эхокардиографию* (ЭхоКГ). Оценивали объемные и функциональные характеристики камер сердца, математическим методом по формуле Simpson оценивали ФВ ЛЖ. Интерпретацию значений ФВ ЛЖ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями (В.Ю. Мареев и др., 2018).

Всем пациентам с ИМ, давшим письменное информированное согласие на вмешательство, и при отсутствии противопоказаний выполняли селективную *коронароангиографию* (КАГ) по стандартной методике с использованием ангиографического комплекса GE Innova 3100. Для объективизации тяжести поражения артерий коронарного русла проводили дополнительную оценку результатов КАГ по шкале Gensini Score (GS) (рис. 2).

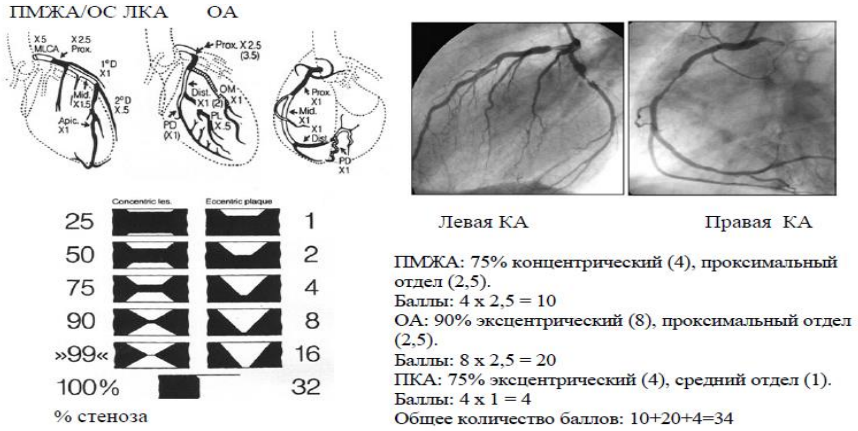


Рисунок 2 – Алгоритм оценки атеросклеротического поражения КА с использованием шкалы Gensini

Для подсчета индекса GS каждому стенозу КА от 25% до 100% необходимо присвоить баллы от 1 до 32 соответственно. В зависимости от функциональной значимости стеноза полученное значение умножают на коэффициент от 0,5 до 5,0 и выполняют расчет суммы баллов.

Статистический анализ цифровых данных выполняли с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics v.20, v.23. Необходимое количество наблюдений в группах, позволяющее достичь подходящего уровня мощности исследования определяли путем выявления связи между мощностью и объемом выборки. Минимальный объем выборки, необходимый для получения мощности исследования 80%, составил 28 человек. Для достижения мощности исследования 98% минимальное количество пациентов в группах должно было составить 55 человек.

Для уточнения характера распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Если вероятность ошибки (p) критерия Колмогорова-Смирнова была <0,05, распределение признака считалось отличным от нормального. При нормальном распределении признака для представления количественных данных использовали среднее значение *(M)* и стандартное отклонение (σ). При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) (А.Д. Наследов, 2011).

Для описания качественных показателей использовали частоты и проценты. При сравнении количественных признаков в двух независимых группах при распределении признака, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей двух групп при нормальном распределении признака статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществляли методом построения таблиц сопряженности, рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки влияния факторов на результирующую переменную, измеренную по количественной шкале, использовали корреляционный анализ. Учитывали коэффициент корреляции Спирмена. Построение математических моделей прогнозирования выполняли с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Отбор независимых переменных проводили методом пошагового исключения признаков, не оказывающих влияние на качество модели. Статистическая значимость полученной модели определяли с помощью критерия $\chi 2$. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p<0,05$. Значение p округляли до третьего знака после запятой (запись $p=0,000$ означает $p<0,0005$).

Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, выполняли ROC-анализ и расчет отношения шансов (ОШ). Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Для оценки вероятности наступления события применялся анализ Каплана-Мейера, сравнительная оценка полученных графиков проводилась с помощью лог-ранг критерия Мантеля-Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субисследование №1. **Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМ (возрастные и гендерные особенности)**.

Преимущественное большинство пациентов, госпитализированных с ИМ (373, 88%), были мужчинами. Средний возраст мужчин и женщин, включенных в исследование, был сопоставим (p=0,474) и составил 50 (43,5; 55) лет. Диагноз ИМпST был установлен у 269 человек (63,4%). Указания на АГ в анамнезе имели 88,4% пациентов (n=375). Значительная часть больных (206, 48,6 %) характеризовалась повышенным (более 5,0 ммоль/л) уровнем общего ХС. Статус курильщика на момент включения в исследование был подтвержден у 36,8% пациентов (n=164). Отягощенный анамнез по СД имели 12,3% больных (n=52), перенесенный ранее ИМ регистрировался у 18,4% больных (n=78).

Для выявления особенностей клинического течения ИМ и уточнения структуры коморбидности в зависимости от возраста когорта из 424 пациентов с ИМ, последовательно включенных в исследование, была разделена на две группы. Первую группу составили больные молодого возраста (n=129), вторую – больные в возрасте от 45 до 60 лет (n=295). Сравнительный анализ основных клинических показателей и анамнестических данных у пациентов различных возрастных групп представлен в табл. 2.

Группы пациентов были сопоставимы по гендерному составу, статусу курения, частоте встречаемости ГХС. Количество пациентов с ИМпST в группах было сопоставимо, однако ИМ с локализацией некротического повреждения на передней стенке ЛЖ статистически значимо чаще регистрировался у больных молодого возраста (83 (64%) и 141 (48%) соответственно, p=0,008).

Анализ данных КАГ показал, что атеросклеротическое поражение проксимального отдела передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) у пациентов младше 45 лет встречалось в 2,8 раз чаще (90% против 67,1%; ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,21 – 0,58, p=0,0001) в сравнении с группой больных среднего возраста. При поступлении в стационар у лиц старшей возрастной группы в 2 раза чаще выявлялась систолическая дисфункция ЛЖ (ОШ = 1,9; 95% ДИ: 1,01–3,87; p = 0,041). Сравнительный анализ сопутствующей патологии позволил установить, что АГ, хроническая болезнь почек (ХБП), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) одинаково часто наблюдались в обеих группах больных (табл.2).

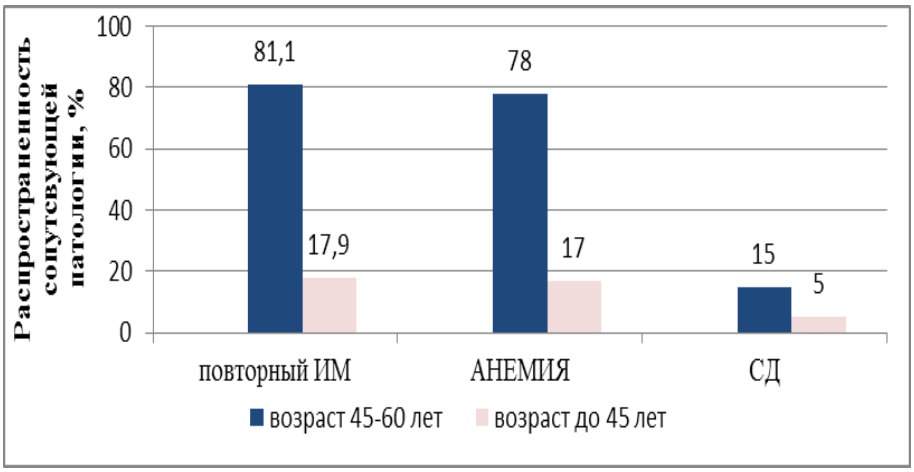
Таблица 2 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМ в зависимости от возраста (n=424)

Параметр	Возраст < 45 лет n=129	Возраст 45–60 лет n=295	*p*
Пол, мужчины/женщины (%)	88,4/11,6	87,8/12,2	0,867
Курение, n(%)	52 (40)	112 (38)	0,258
Сопутствующий диагноз АГ, n(%)	111 (86)	264 (89,5)	0,307
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	13 (10,1)	64 (21,7)	**0,004**
Коронарное шунтирование, n (%)	0 (0)	16 (3,7%)	**0,002**
Сопутствующий диагноз сахарного диабета, n(%)	10 (7,8)	42 (14,2)	**0,044**
Перенесенное ранее ОНМК, n (%)	5 (3,9)	15 (5,1)	0,589
ЯБ ДПК в анамнезе, n (%)	12(9,3)	39 (13,2)	0,254
ИМпST, n (%)	88 (68,2)	181 (61,4)	0,346
ИМ передней локализации, n (%)	83 (64)	141 (48)	**0,008**
Класс Killip ≥ 2 класса	14 (10,8)	35 (11,8)	0,593
Анемия при поступлении, n(%)	18 (14)	86 (29,2)	**0,001**
Гиперхолестериенмия, n (%)	56 (43,4)	150 (50,8)	0,159
СКФ при поступлении менее 60 мл/мин/1,73м^2, n (%)	22 (17,1)	32 (10,8)	0,083
ФВ ЛЖ ≤ 40%, n(%)	12 (9,4)	50 (17,2)	**0,041**

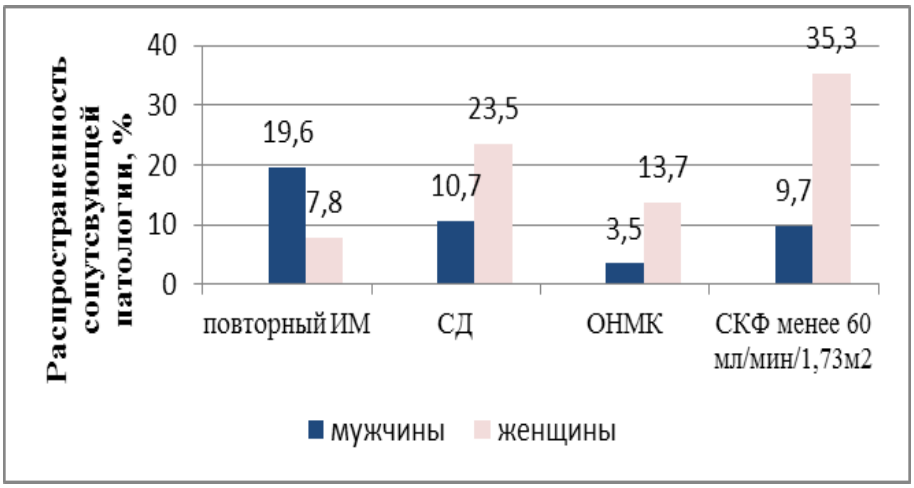
Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию χ^2

Вместе с тем, в группе пациентов в возрасте от 45 до 60 лет повторный ИМ (ОШ = 2,27, 95% ДИ: 1,22 – 4,23, p=0,008), анемия при поступлении (ОШ=2,36, 95% ДИ:1,33–4,19, p = 0,003) и СД (ОШ = 1,97, 95% ДИ: 0,95–4,07, p=0,040) регистрировались статистически значимо чаще (рис.3).

Определено, что женщины характеризовались статистически значимым увеличением доли больных с СД, ОНМК в анамнезе, а также снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2 на момент поступления в стационар (23,5 % против10,7%, ОШ = 2,2, 95% ДИ: 1,2- 3,9, p = 0,0 09; 13,7% против 3,5%, ОШ = 3,995%, ДИ: 1,65 - 9,4,p = 0,005; 35,3% против 9,7%, ОШ =1,4, 95% ДИ:1,2 - 1,6, p<0,001, соответственно) (рис.3).



а



б

Рисунок 3 – Частота встречаемости (в %) сопутствующих заболеваний в зависимости от возраста (а) и гендерной принадлежности (б) пациентов (n=424)

Согласно полученным нами данным, среднее значение ИЧ составило 2,71±0,08 балла. ИЧ был достоверно выше в группе женщин по сравнению с мужчинами (3,23±0,28 против 2,71±0,08, p=0,044) и статистически значимо не различался у пациентов с ИМпST и ИМбпST (p=0,979). Показано, что средний уровень коморбидности (ИЧ≥2 баллов) регистрировался у 88 % (260) пациентов старше 45 лет, в то время как в группе лиц молодого возраста – в 11,9% (15) случаев (p=0,000). При этом достоверное увеличение обсуждаемого показателя наблюдалось уже при достижении пациентом возраста 40 лет (ОШ = 12,35; 95% ДИ: 5,76 – 26,46, p=0,0001).

Оценка анамнестических, клинико-лабораторных параметров и лечения на госпитальном этапе у пациентов с ИМ трудоспособного возраста

В нашем исследовании через год после коронарного события повторный ИМ был зарегистрирован у 78 человек (18,4 %). Частота смертельных исходов, развившихся за 12 месяцев после выписки из стационара, составила 6,6% (n=28) (5,8% при ИМпST, 6,1% при ИМбпST соответственно; p=0,359). Для выявления факторов, способствующих наступлению неблагоприятных исходов, было проведено сравнение демографических, анамнестических и клинико-лабораторных параметров у больных с повторным ИМ и без него, а также среди умерших и выживших пациентов (табл. 3, 4).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика основных анамнестических данных у больных ИМ с различными исходами заболевания (n=424)

Показатель	Умершие (n=28) (1)	Выжившие (n=396) (2)	Повторный ИМ (n=78) (3)	Повторного ИМ не было (n=346) (4)	P_{1-2} P_{3-4}
Демографические данные					
Возраст, лет	48,76±1,9	48,59±7,19	51,0 (45,0-56,0)	49,5 (42,0 –55,0)	0,921 **0,014**
Пол, м/ж; n(%)	25 (89,2)/ 3 (10,8)	347 (93,3)/ 49 (94,3)	73(93,5)/ 5(6,5)	300 (86,7)/ 46(13,3)	0,949 0,081
Перенесенные заболевания и факторы риска, n (%)					
АГ	23 (82,1)	359 (93,9)	77 (98,7)	299 (86,4)	0,238 **0,002**
СД	4 (14,2)	48 (12,5)	13 (16,7)	39 (11,3)	0,148 0,189
ОНМК	2 (11,8)	18 (4,4)	7 (9)	13 (3,8)	0,188 0,070
ХБП	5 (17,8)	52 (13,6)	23 (17,8)	34 (11,5)	0,063 0,080
Анемия	15 (42)	83 (20,9)	29 (37,2)	66 (19,1)	**0,004** **0,001**
Курение	10 (35,7)	160(41,8)	30(38)	124 (36)	0,244 0,633

Примечание: p- достоверность различий по критерию χ^2;

при сопоставлении возраста пациентов в группах использовали критерий Стьюдента (P_{1-2}) и критерий Манна-Уитни (P_{3-4})

Группы пациентов с различными исходами заболевания были сопоставимы по гендерному составу, количеству пациентов с ИМпST, статусу курения. Частота встречаемости в группах СД, ХБП, ОНМК анамнезе также не имела статистически значимых отличий.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика основных лабораторно-инструментальных данных, полученных при анализе стационарного этапа обследования, у пациентов ИМ с различными исходами заболевания (n=424)

Показатель	Умершие (n=28) (1)	Выжившие (n=396) (2)	Повторный ИМ (n=78) (3)	Повторного ИМ не было (n=346) (4)	P_{1-2} P_{3-4}
ИМпST	15 (53,6)	260 (65,6)	43 (55,1)	226 (65,3)	0,359 0,091
Класс Killip III, IV	9(32)	17(4,3)	9 (18)	17 (8,6)	**0,000** 0,095
Креатинин, Me (Q1–Q3), ммоль/л	86,0 (75,0–115,0)	78,0 (65,5–91,0)	81,0 (71,0–98,0)	76,5 (64,0–90,5)	0,117 **0,004**
Гемоглобин, Me (Q1–Q3), ммоль/л	125,0 (117,0–138,0)	138,5 (129,5–147,5)	139,5 (129,0–149,0)	144,0 (135,0–154,0)	**0,005** **0,032**
НЛИ, Me (Q1–Q3)	3,15 (2,22–4,47)	5,26 (3,69–6,11)	4,08 (3,13–5,84)	3,17 (2,19–4,65)	**0,015** 0,087
ФВ ЛЖ при выписке, %	39,0±3,03	51,08±0,42	44,39 (42,06–46,75)	52,0 (51,11–52,84)	**0,000** **0,000**
Индекс Gensini, баллы	62,43±43,24	26,1±24,85	71,0 (50,0–112,0)	37,5 (21,75–57,0)	**0,00**7 **0,000**

Примечание: p– достоверность различий по критерию χ^2; при сопоставлении значений ФВ ЛЖ пациентов в группах использовали критерий Стьюдента (P_{1-2}) , в остальных случаях для количественных признаков применяли критерий Манна–Уитни

Преобладание среди пациентов с неблагоприятными исходами больных с систолической дисфункцией ЛЖ предопределило статистически значимые различия по частоте назначения диуретиков на госпитальном этапе (p=0,030, ОШ=3,22; 95 %ДИ:1,07–9,64 для группы больных с повторным ИМ и p=0,038, ОШ= 3,37; 95% ДИ:1,07–11,16 для группы больных, умерших на годовом этапе (табл.5).

По другим классам принимаемых на этапе выписки из стационара лекарственных препаратов статистически значимых отличий между группами пациентов найдено не было (табл.5). После выписки из стационара все пациенты наблюдались кардиологом в поликлинике регионального сосудистого центра, схема лечения на этапе амбулаторной реабилитации соответствовала стандартам оказания медицинской помощи и федеральным рекомендациям для больных ИМ.

Определено, что частота проведенного реперфузионного лечения статистически значимо не отличалась у больных с повторным ИМ. В группе пациентов с летальным исходом не оказалось ни одного пациента, которому была бы проведена только тромболитическая терапия. Доля больных, подвергнутых ЧКВ, статистически значимо не отличалась среди умерших и выживших пациентов (70,6% и 62,3%, p=0,928). Установлено,

что изолированное проведение ЧКВ и фармакоинвазивное лечение не оказывали влияния на прогноз, в то же время выбор консервативной стратегии был достоверно ассоциирован с наступлением летального исхода (r = 864, p=0,000) (табл.5).

Таблица 5 – Сравнение лечения при выписке из стационара у пациентов ИМ с различными исходами заболевания (n=424)

Показатель	Умершие (n=28) (1)	Выжившие (n=396) (2)	Повторный ИМ (n=78) (3)	Повторного ИМ не было (n=346) (4)	P_{1-2} P_{3-4}
Инвазивное/реперфузионное лечение, n (%)					
Тромболизис при ИМпST	0 (0)	75 (18,9)	13 (16,4)	62 (17,9)	**0,042** 0,549
Первичное ЧКВ	20 (70,6)	246 (62,3)	49 (62,8)	229 (66,1)	0,493 0,928
Консервативное лечение	8(28,5)	0 (0)	23 (29,4)	52 (15)	**0,002** 0,441
Лекарственная терапия на госпитальном этапе лечения, n (%)					
ДАТ	27 (96,4)	379 (95,7)	77 (99,22)	343 (99,13)	0,097 0,785
Ингибитор АПФ/БРА	24 (86,1)	374 (94,4)	74 (94,8)	269 (77,8)	0,080 0,118
Бета–блокатор	27 (96,4)	388 (98)	69 (89,5)	324 (93,9)	0,765 0,613
Статины	25 (89,5)	382 (96,5)	76 (97,4)	340 (98,3)	0,415 0,703
Диуретики	21 (75)	186 (47)	58 (74,3)	161 (46,5)	**0,038 0,030**

Примечание: достоверность различий по критерию χ^2

Роль клинических и лабораторных параметров в развитии повторного ИМ у больных трудоспособного возраста

Согласно полученным данным, больные с повторным ИМ были старше (медиана возраста 51,0 (45,0–56,0) и 49,5 (42,0–55,0) лет; ОШ =3,73; 95 % ДИ = 1,13 – 12,35, p=0,014), чаще имели установленный диагноз АГ (77 (98,7%) и 299 (86,4%), ОШ 12,1; 95 % ДИ=1,64–89,12; p=0,002) и анемии на момент поступления в стационар (29 (37,2%) и 66 (19,1%), p=0,001, ОШ=2,25; 95 %ДИ=1,33–3,8), соответственно. ИЧ в группе пациентов с повторным коронарным событием был статистически значимо выше (3,36 ±0,23 и 2,62± 0,85, p=0,0001, соответственно). Определены достоверные различия по величине ФВ ЛЖ между группами (44,39 (42,06 –46,75) % у лиц с повторным ИМ и 52,0 (51,11 – 52,84) % в группе пациентов без ИМ в анамнезе, p=0,0001). ФВ ЛЖ менее 50% регистрировалась у 25 (31,1 %) больных в первой группе и у 37 (10,9 %) – во второй, p<0,0001. При значении ФВ ЛЖ менее 50 % шансы развития повторного ИМ возрастали в 5 раз (ОШ=5,01; 95 %ДИ: 2,81–8,94, p<0,0001).

Индекс Gensini, характеризующий степень выраженности коронарного атеросклероза, также был статистически значимо выше в группе лиц с повторной коронарной катастрофой (71 (50,0–112,0) и 37,5 (21,75 – 57,0), соответственно, p=0,0001).

Настоящее исследование позволило дополнить сведения о влиянии сопутствующей патологии на прогноз больных, перенесших ИМ в трудоспособном возрасте. Так, пациенты с повторным ИМ чаще страдали АГ (ОШ для повторного ИМ при наличии АГ в анамнезе составило 12,1; 95 % ДИ=1,64–89,12; p=0,004), а при наличии анемии на момент поступления в стационар шанс развития повторного ИМ увеличивался более чем в 2 раза (ОШ=2,25, 95 %ДИ=1,33–3,8). Определено, что доля пациентов с повторным ИМ была статистически значимо выше при значении ИЧ≥ 2 (89,6% и 77%, p=0,023), при этом риск развития повторных коронарных событий увеличивался в 2,5 раза (ОШ=2,59; 95% ДИ: 1,11 – 5,89, p = 0,027).

Таблица 6 – Предикторы повторного ИМ у лиц трудоспособного возраста по данным однофакторного и многофакторного регрессионного анализов

Однофакторный регрессионный анализ			
Фактор	ОШ	5–95%ДИ	p
АГ в анамнезе	12,10	1,644 – 89,120	0,014
Кардиогенный шок	7,5	1,560–36,050	0,012
Индекс Gensini > 48 баллов	6,15	1,35 – 28,08	0,009
ФВ ЛЖ менее 50%	5,281	2,547 – 10,951	<0,0001
Возраст старше 40 лет	3,738	1,131 – 12,357	0,031
Многососудистое поражение КА	2,97	1,314–6,72	0,003
Анемия при поступлении	2,511	1,475 – 4,273	0,001
Индекс Чарлсон > 2 баллов	2,55	1,11 – 5,89	0,023
СКФ при выписке менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$	1,8	1,064–19,233	0,012
Многофакторный регрессионный анализ			
ФВ ЛЖ менее 50%	3,95	1,08 – 14,45	0,037
Анемия при поступлении	5,29	1,29 – 21,59	0,020
Индекс GS ≥48	10,63	2,49–45,28	0,001

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, ОШ – отношение шансов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Результаты регрессионного анализа показали, что наиболее значимыми факторами развития повторного ИМ у больных трудоспособного возраста, перенесших ЧКВ, в порядке убывания прогностической значимости явились АГ в анамнезе, кардиогенный шок, индекс Gensini ≥48, ФВ ЛЖ менее 50 %, возраст старше 40 лет, многососудистое поражение КА, анемия при поступлении, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2. Проведение многофакторного регрессионного анализа позволило установить, что независимыми предикторами повторного ИМ стали ФВ ЛЖ при выписке менее 50 %, анемия при поступлении, индекс Gensini ≥48 (табл.6).

Вероятность развития повторного ИМ определяли по формуле: $P = 1 / (1 + e^{-z})$, (1), где е (математическая константа) = 2,72, Z – вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено **уравнение множественной регрессии:**

$$z = -4{,}29 + 1{,}37*X_1 + 1{,}66*X_2 + 3{,}36*X_3, \quad (1)$$

где –4,29 – константа, 1,37, 1,66, 3,36 – весовые коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – ФВ ЛЖ (%) (X_1 принимает значение равное 1 при ФВ ЛЖ < 50 и равно 0 при ФВ ЛЖ ≥50); X_2 – анемия (X_2 имеет значение равное 1 при наличии анемии и равно 0 при ее отсутствии); X_3 – значение индекса Gensini (X_3 принимает значение равное 1 при индексе Gensini ≥48 баллов и равно 0 при значении индекса Gensini 47 баллов и менее).

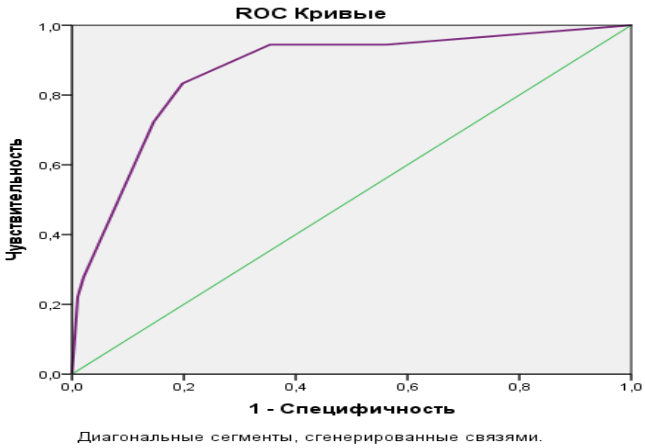


Рисунок 4 − ROC–кривая для модели лабораторно–инструментальных факторов прогнозирования повторного ИМ, p=0,0001

При выбранном пороге отсечения модели (p более 0,18) процент правильной классификации прогнозирования повторного ИМ составил 80,7%. Значение площади под ROC–кривой – 0,86±0,04, 95% ДИ: 0,77–0,95), чувствительность – 80,2 %, специфичность – 83,3 %. Модель оказалась статистически значимой (p=0,0001) (рис. 4).

Клинико–лабораторные предикторы летального исхода в течение первого года после ИМ у больных трудоспособного возраста.

Выжившие и умершие пациенты были сопоставимы возрасту, гендерным характеристикам, статусу курения, частоте встречаемости АГ, СД, ОНМК, ХБП. Количество больных с ИМпST на ЭКГ в группе умерших составило 53,6 % (n=15), во второй группе – 65,6 % (n=260), без статистически значимых различий (p=0,359) (табл.3,4). Вместе с тем, в группе с летальным исходом наблюдалось статистически значимое увеличение доли пациентов с перенесенным ранее ИМ (9 человек (31,1%) в группе умерших и 69 (18%) – в группе выживших, ОШ = 5,51; 95% ДИ 2,05–14,78, p = 0,0001). Количество летальных исходов среди пациентов с низкой коморбидностью в нашем исследовании не превышало 13,3% (n=4). В группе пациентов с высокой коморбидностью (ИЧ ≥4), напротив, в течение годового периода наблюдения умерло 15 человек (53,3% от общего количества летальных исходов). Таким образом, высокий уровень коморбидности достоверно ассоциировался с постгоспитальной летальностью (ОШ=3,82; 95% ДИ: 1,34 – 10,91, p = 0,012). При этом наибольший риск развития летальных исходов достигался у пациентов старше 45 лет (ОШ= 5,71; 95% ДИ:1,47 – 22,19, p=0,008), а также при развитии ИМбпST (ОШ = 14,3, 95% ДИ 1,64 – 124,8, p = 0,005).

Анализ клинических и лабораторно–инструментальных данных пациентов в зависимости от наступления летального исхода на годовом этапе наблюдения позволил выявить статистически значимые межгрупповые отличия. Пациенты, достигшие летального исхода на годовом этапе наблюдения, исходно имели более высокий риск по шкале GRACE (145,4 ± 11,23 vs 105,55± 3,03, p=0,0001). Кроме того, в группе умерших достоверно чаще наблюдалось развитие кардиогенного шока (17,8% против 0,8%, p=0,006), острой сердечной недостаточности 3 и 4 класса по классификации Killip (32% против 4,3%, p=0,000), статистически значимо чаще регистрировалась ЧСС более 100 ударов в минуту (28,5% против 2%, p=0,000). Среднее значение ФВ ЛЖ в группе с наступившим летальным исходом составило 39,0±3,03% против 51,08±0,42% в группе лиц с благоприятным прогнозом (p=0,000) (табл. 4). Значение ФВ ЛЖ менее 40% регистрировалось у 35,7% пациентов, достигших летальности за период годового наблюдения, в то время как у выживших пациентов ФВ ЛЖ менее 40% наблюдалась лишь у 6,5% больных (ОШ = 25,44; 95% ДИ 8,07–80,19, p = 0,000). Пациенты, достигшие летального исхода, характеризовались достоверно более низкими значениями гемоглобина (125 (Q1–Q3:117,0–138,0) против 138,5 (Q1–Q3: 129,5 – 147,5), p=0,005). Медианное значение НЛИ в группе пациентов с летальным исходом составило 5,26 (Q1–Q3: 3,69–6,11) против 3,15 (Q1–Q3: 2,22–4,47) в группе

выживших, p= 0,015. Принимая во внимание, что независимое влияние каждого параметра на риск развития летального исхода в течение 12ти месяцев могло оказаться неодинаковым в зависимости от изменений сегмента ST на ЭКГ, было принято решение провести однофакторный регрессионный для пациентов с различными вариантами ИМ и в группе больных ИМ в целом (табл.7, 8).

Таблица 7 – Предикторы летального исхода через 12 месяцев после ИМ у пациентов с ИМпST и ИМбпST по результатам однофакторного регрессионного анализа

Фактор	**ИМпST**		**ИМбпST**	
	ОШ (5–95%ДИ)	p	ОШ (5–95%ДИ)	p
ИМ в анамнезе	4,9 (0,66–36,1)	0,119	4,87 (1,09–21,78)	**0,038**
ОНМК в анамнезе	0,94 (0,91– 0,97)	0,625	3,64 (0,35–37,11)	0,310
ЧКВ в анамнезе	3,83 (0,26–56,9)	0,327	0,9 (0,12–6,7)	0,919
СД в анамнезе	5,55 (0,75–41,14)	0,061	2,87 (0,7– 16,04)	0,226
Анемия	2,68 (0,36 –19,6)	0,306	3,41(0,79 –14,69)	0,083
Гемоглобин <126 г/л	9,8 (0,99 –96,82)	**0,047**	3,37 (0,78–14,51)	0,087
Высокая коморбидность	2,0 (0,27 –14,67)	0,488	14,3 (1,64–124,8)	**0,005**
Кардиогенный шок	10,0 (0,67–149,03)	0,095	1,16 (0,86–1,57)	0,218
ОСН Killip >2 кл.	30,0 (2,87–313,47)	**0,004**	8,5 (1,56–43,38)	**0,026**
ЧСС > 100 уд.	4,0 (0,73–21,83)	**0,006**	1,6 (0,93–2,73)	**0,055**
ФВ ЛЖ менее 40%	29,57 (2,88–303,62)	**0,004**	30,83 (4,9–193,91)	**0,000**
Митральная регургитация	0,66 (0,37–11,93)	0,782	1,5 (0,8–26,8)	0,782
НЛИ ≥4,52	2,46 (1,07–5,62)	**0,033**	8,12 (1,15–59,21)	**0,049**
ТЛИ≥109,9	0,57 (0,48 – 6,83)	0,658	11,0 (1,10–109, 67)	**0,036**
Gensini score ≥33	0,67 (0,54–0,83)	0,543	0,64 (0,11–3,74)	0,667
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2	0,89 (0,84–0,93)	0,489	4,7 (1,9 – 22,19)	**0,035**

Примечание: ТЛИ – тромбоцитарно–лимфоцитарный индекс, использован статистический критерий χ^2, p –значимость различий

Таблица 8 – Анализ предикторов летальности в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда у пациентов трудоспособного возраста

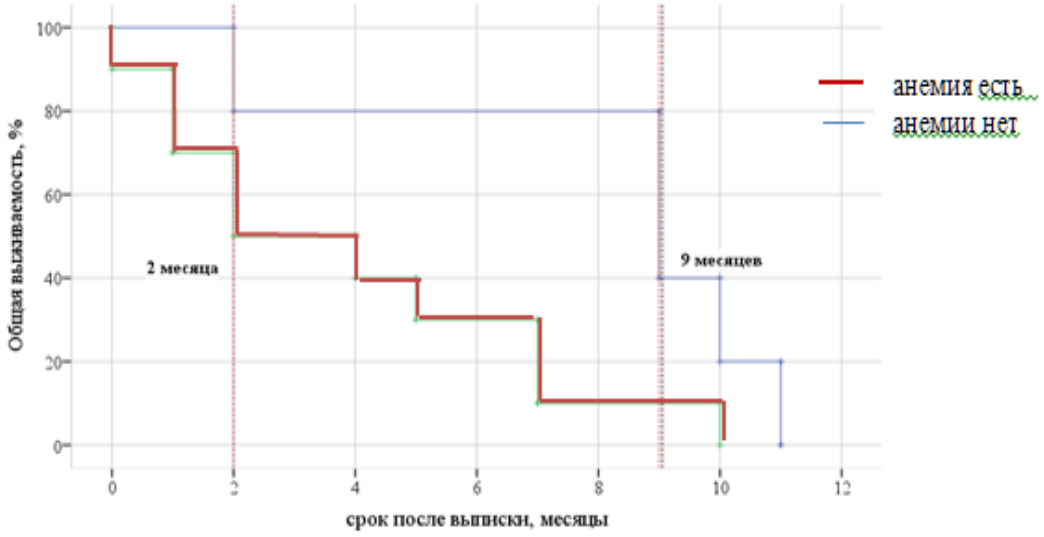
Фактор	ОШ	5–95%ДИ	p
Однофакторный регрессионный анализ			
ФВ ЛЖ ≤ 40% при выписке	25,44	8,07–80,19	**0,0001**
ОСН II–IV класса по Killip*	14,09	4,82–41,21	**0,0001**
Частота сердечных сокращений ≥100 уд./мин*	10,9	3,3–35,94	**0,0001**
Кардиогенный шок	9,66	1,99–46,97	**0,006**
ИМ в анамнезе	5,51	2,05–14,78	**0,0001**
Митральная регургитация*	5,0	1,36–18,34	**0,013**
Нейтрофильно–лимфоцитарный индекс ≥ 4,52	5,28	1,66–16,83	**0,005**
Индекс Gensini ≥ 33	4,76	1,13 – 19,97	**0,035**
Уровень гемоглобина < 130 г/л	4,43	1,53–12,82	**0,003**
Высокая коморбидность	3,82	1,34–10,91	**0,013**
Возраст старше 45 лет	1,052	0,36–3,05	0,926
Элевация сегмента ST на ЭКГ	0,63	0,24–1,68	0,359

Примечание: использован статистический критерий χ^2, p –значимость различий, * – при поступлении в стационар, ОСН – острая сердечная недостаточность.

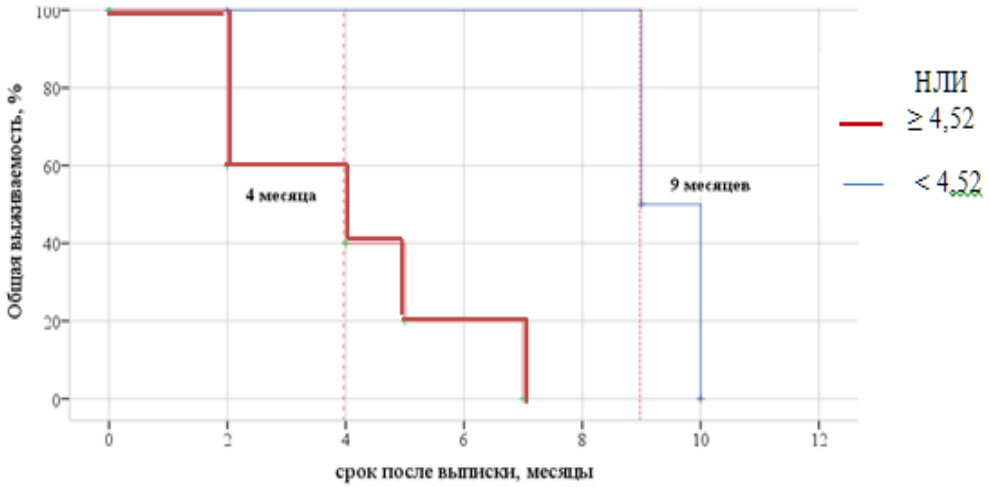
Согласно полученным данным, в обеих группах независимыми предикторами летальности явились острая сердечная недостаточность выше 2 класса по классификации Killip на момент поступления (ОШ = 30,0, 95% ДИ 2,87–313,47, p=0,004 и ОШ = 8,5, 95% ДИ: 1,56 – 43,38, p = 0,026), ФВ ЛЖ менее 40% при выписке (ОШ = 29,57, 95% ДИ: 2,88–303,62, p=0,004 и ОШ = 30,83, 95% ДИ: 4,9 – 193,91, p = 0,000) и НЛИ более 4,52 на момент поступления (ОШ = 2,46, 95% ДИ: 1,07–5,62, p=0,033 и ОШ = 8,12, 95% ДИ: 1,15 – 59,21, p = 0,049) для ИМпST и ИМбпST соответственно. Установлено, что в качестве дополнительных предикторов постгоспитальной летальности в группе пациентов с ИМбпST выступали высокий уровень коморбидности (ИЧ>4) (ОШ = 14,3, 95% ДИ: 1,64 – 124,8, p = 0,005), ТЛИ >109,9 (ОШ = 11,0, 95% ДИ: 1,10 – 109,67, p = 0,036), ИМ в анамнезе (ОШ = 4,87, 95% ДИ 1,09 – 21,78, p = 0,038) и снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ на момент поступления в стационар (ОШ = 4,7, 95% ДИ: 1,09 – 22,19, p = 0,035).

Согласно результатам регрессионного анализа, прогностической значимостью в отношении риска развития летального исхода на годовом этапе наблюдения у больных трудоспособного возраста, вне зависимости от варианта ИМ, обладали следующие факторы

(в порядке убывания прогностической мощности): ФВ ЛЖ ≤ 40% при выписке, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, ЧСС > 100 в минуту при поступлении, кардиогенный шок, ИМ в анамнезе, митральная регургитация, индекс Gensini >33 баллов, высокая коморбидность (ИЧ ≥4) (табл.8). Гематологическими предикторами наступления смертельного исхода выступали наличие анемии (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 1,54 – 40,47, p=0,013) и НЛИ≥4,52 (ОШ=5,28; 95% ДИ:1,66 – 16,83, p=0,005) (рис. 5а, б).



а



б

Рисунок 5 – Сравнение выживаемости пациентов с ИМ в зависимости от наличия анемии (а) и значений НЛИ (б) с помощью кривых Каплана–Мейера (Log rank test: p=0,040; p=0,037)

Влияние изменений сегмента ST и возраста пациента на неблагоприятный годовой прогноз не достигло уровня статистической значимости (ОШ =1,052, 95% ДИ 0,36–3,05, p=0,926; ОШ=0,63; 95% ДИ: 0,24–1,68, p=0,359 для возраста и элевации сегмента ST на ЭКГ соответственно). С помощью бинарной логистической регрессии были определены независимые клинические предикторы вероятности наступления летального исхода в течение первого года после ИМ (табл. 9).

Таблица 9 – Переменные в уравнении логистической регрессии для прогнозирования вероятности наступления летального исхода у больных ИМ

Прогностические факторы	B	Вальд	p	ОШ (95% ДИ)
НЛИ ≥4,5	1,61	3,84	0,050	5,0 (1,1; 25,07)
Гемоглобин ≤ 130 г/л	2,03	6,13	0,013	7,9(1,54; 40,47)
ФВ ЛЖ ≤ 40, %	2,15	14,33	0,000	25,66 (4,78; 137,67)
Константа	– 4,28	13,24	0,000	–

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития летального исхода возрастал при увеличении НЛИ, снижении гемоглобина и ФВ ЛЖ. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 56,0% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения летального исхода. Остальные параметры не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность развития повторного ИМ или из–за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. Вероятность наступления летального исхода вычислялась по формуле: $P = 1 / (1 + e^{-z})$ (2), где e (математическая константа) = 2,72; а Z – вспомогательная функция. Для определения значения Z получено **уравнение регрессии:**

$$z = -4{,}28 + 1{,}71*X_1 + 2{,}03*X_2 + 2{,}15*X_3, \quad (2),$$

где – 4,28 – константа; 1,61, 2,03, 2,15 – весовые коэффициенты соответствующих показателей X_1 – НЛИ (X_1 принимает значение равное 1 при НЛИ ≥4,52 и равно 0 при НЛИ < 4,52); X_2 – гемоглобин (г/л) (X_2 имеет значение равное 1 при уровне гемоглобина ≤ 130 г/л и равно 0 при уровне гемоглобина >130 г/л); X_3 – ФВ ЛЖ (%) (X_3 принимает значение равное 1 при величине ФВ ЛЖ ≤ 40% и равно 0 в случае если ФВ ЛЖ > 40%).

Процент правильной классификации модели составил 90,3%. Значение площади под ROC–кривой – 0,88±0,07, 95% ДИ: 0,77–0,95. При оптимальном пороге отсечения (p≥0,226) чувствительность модели составила 85,7%, специфичность – 90,9%. Модель оказалась статистически значимой (p=0,0001).

Анализ Каплана–Мейера показал, что зависимость риска развития летального исхода от предсказанной вероятности, полученной с помощью собственной модели прогнозирования, была статистически значимой (Log–rank критерий p=0,040) (рис. 6).

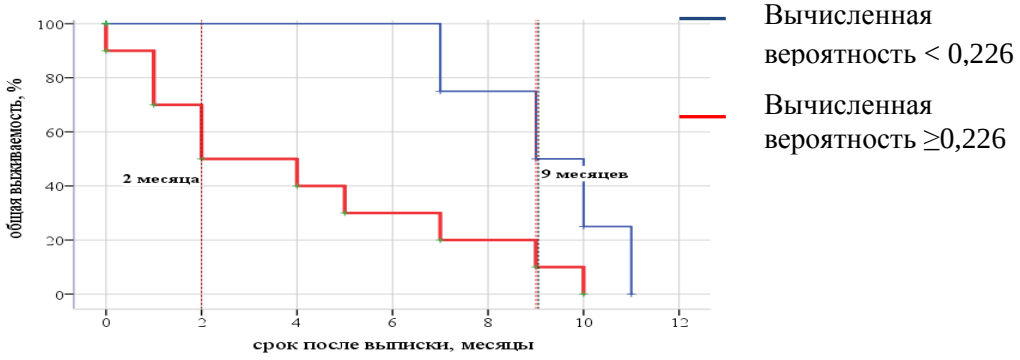


Рисунок 6 – Сравнение выживаемости пациентов с ИМ в зависимости от рассчитанного методом логистической регрессии 12ти месячного риска наступления неблагоприятного исхода, с помощью кривых Каплана–Мейера (Log rank test: p=0,040)

В последнее время в литературе обсуждается ограничение прогностической эффективности шкал GRACE и GRACE 2.0 в определении риска неблагоприятных исходов у пациентов моложе 60 лет (С.А.Бернс, и др., 2019; И.С.Скопец и др., 2016; E.Abu–Assi et al, 2010). В нашем исследовании значение площади по ROC–кривой для модели GRACE 2.0 > 128 баллов составило 0,643, модель оказалась статистически незначима (p = 0,171) (рис.7).

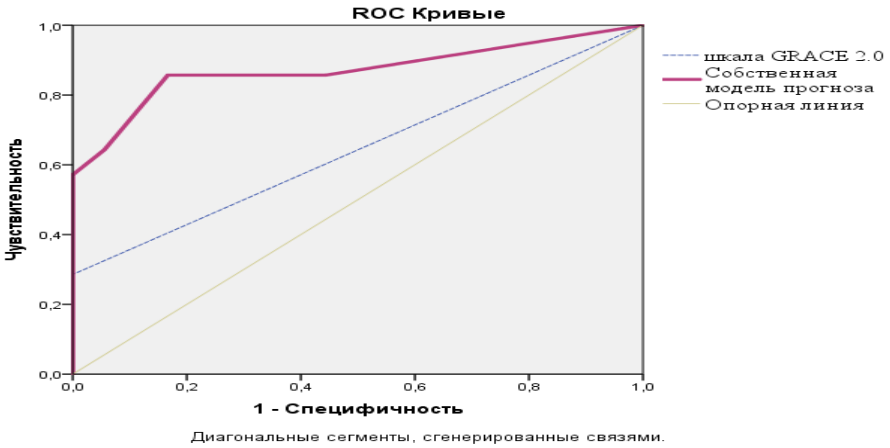


Рисунок 7 – Сравнительная оценка ROC–кривых для баллов по шкале GRACE 2.0 («отрезная точка» высокого риска 128 баллов) и для предложенной модели прогнозирования

В связи с найденными особенностями, для пациентов молодого и среднего возраста была дополнительно определена «отрезная точка» высокого риска наступления летального исхода по шкале GRACE 2.0, значение которой составило 67 баллов (ОШ=7,5, 95% ДИ 1,6–34,95, p=0,010).

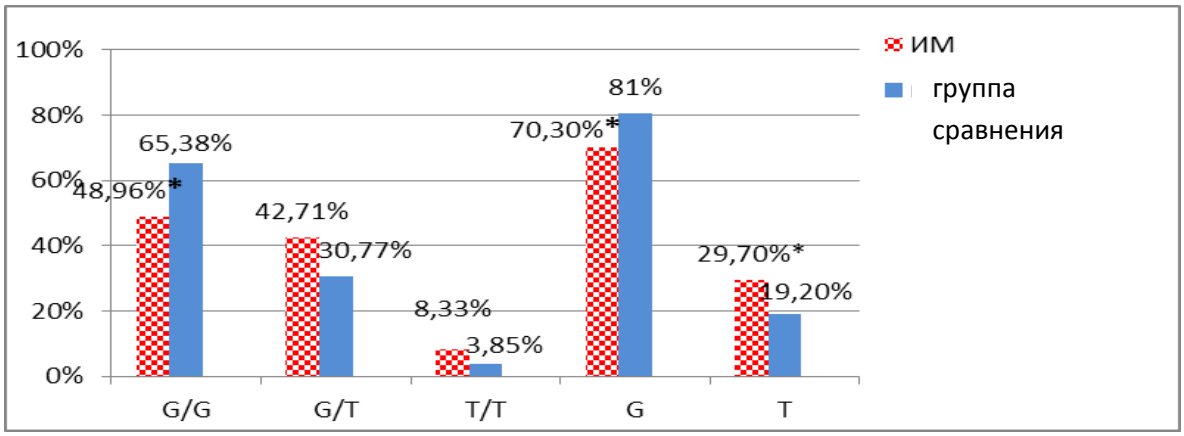
Субисследование 2. Первоначально на втором этапе исследования был проведен анализ показателей системного воспаления и частоты встречаемости генетических полиморфизмов у больных ИМ трудоспособного возраста и в группах сравнения. Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту и основным факторам сердечно–сосудистого риска. Подробная характеристика больных представлена в разделе Материалы и методы (табл.1)

Характеристика маркеров воспаления и гипергомоцистеинемии у больных ИМ и в группе сравнения

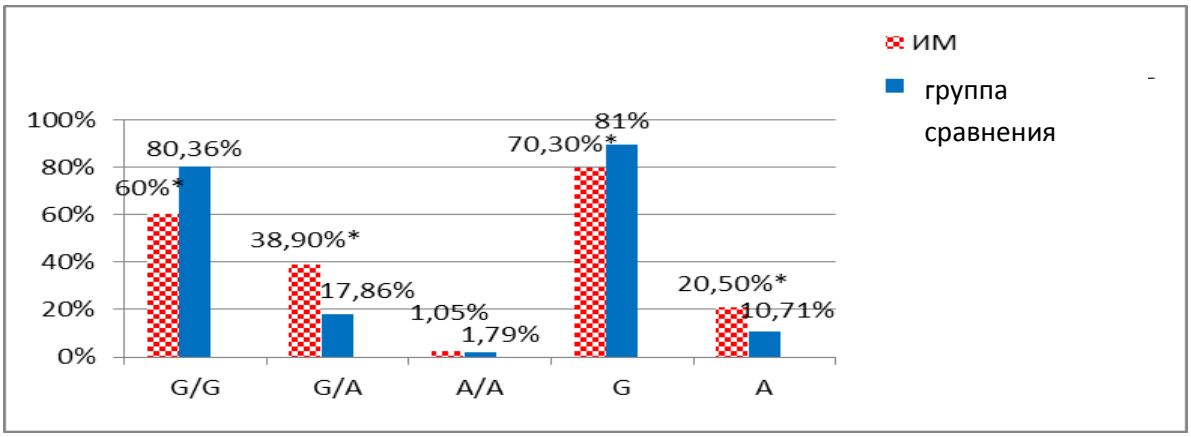
Показано, что лица с ИМ характеризовались достоверно более высокими значениями плазменных концентраций ИЛ–6, ФНО–α и СРБ в сравнении с пациентами со стабильным течением ИБС (5,0 (Q1–Q3: 2,59–9,95) и 1,16 (Q1–Q3:0,95–1,89) пг/мл, p=0,0001; (4,46 (Q1–Q3:2,32–8,82) и 0,12 (Q1–Q3: 0,01–0,51) пг/мл, p=0,000; 18,0 (Q1–Q3:7,8–38,0) и 1,91 (Q1–Q3: 1,38–4,24) мг/л, p=0,0001), соответственно). Цитокиновый индекс (ЦИ), подсчет которого проводили путем деления значений ИЛ–6 к ИЛ–10, также оказался статистически значимо выше при ИМ, чем при стабильной ИБС (1,63 (Q1–Q3:0,75–3,18) и 0,37 (Q1–Q3: 0,10–0,71) соответственно, p = 0,000). Подострый период ИМ также сопровождался достоверным повышением уровня ГЦ. Так, медиана значений ГЦ у больных ИМ составила 22,98 (Q1–Q3: 17,5–29,94) против 12,76 (Q1–Q3: 10,06–15,62) мкмоль/л у лиц со стабильным течением ИБС (p=0,000). Уровень ГЦ, превышавший пороговое значение 15 мкмоль/л, в 3 раза чаще встречался в группе мужчин с ИМ в сравнении с женщинами (ОШ=3,76; 95% ДИ: 1,01 – 14,04;p=0,039). Полученные данные демонстрируют неотъемлемое участие воспаления в де-стабилизации атеросклеротической бляшки.

Результаты исследования полиморфизма генов *eNOS* (Glu298Asp) и *TNF* (G308A) у больных ИМ и в группе сравнения

Определено, что минорный аллель T гена eNOS (Glu298Asp) достоверно чаще регистрировался у пациентов с ИМ (29,7% против 19,2% соответственно, p=0,04). Распространенность генотипа GG и аллеля G у данной категории пациентов, напротив, наблюдалась существенно реже (ОШ=0,51; 95% ДИ (0,25 – 1,02), p=0,04 и ОШ = 0,56; 95% ДИ (0,32 – 1), p=0,04 соответственно) (рис. 8).



а



б

Рисунок 8 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных маркеров Glu298Asp гена eNOS (а) и G4682A гена TNF у больных ИМ и в группе сравнения. Примечание: * – значимость различий

Таким образом, у носителей аллеля T гена eNOS (Glu298Asp) шансы развития ИМ возрастали в 1,77 раза (ОШ=1,77; 95% ДИ (1,0– 3,16), p=0,04). Наше исследование показало, что носительство минорного аллеля T гена eNOS (Glu298Asp) увеличивает риск развития ИМ у лиц с АГ в возрасте до 60 лет. Не меньший интерес представляет выявленная в нашем исследовании ассоциация rs 1800629 гена TNF с развитием ИМ. При изучении комбинаций аллельных вариантов гена TNF (G308A) в позиции rs1800629 у пациентов с АГ без ИБС преобладал генотип GG, при этом генотип GG в группе больных с перенесенным ИМ регистрировался в 2,7 раз реже (80,3% против 60%, ОШ = 0,37; 95% ДИ: 0,17 – 0,8, p=0,001). Наблюдались достоверные различия в частоте встречаемости минорного аллеля A гена TNF (G308A) и генотипа GA. В группе пациентов с ИМ аллель A регистрировался у 20,5% пациентов, а в группе изолированной АГ – лишь в 10,7% случаев. Таким образом, распространенность минорного аллеля A среди госпитализированых с ИМ, была в 2,1 раза

выше в сравнении с лицами с изолированной АГ (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,07 – 4,31, p= 0,025). Установлено, что генотип GA у пациентов с ИМ встречался в 2,9 раз чаще в сравнении с пациентами с изолированной АГ (ОШ =2,93; 95% ДИ: 1,32 – 6,52, p=0,001) (рис. 8).

Выявленная на первом этапе исследования прогностическая значимость ФВ ЛЖ и коронарного атеросклероза предопределила необходимость дальнейшего комплексного изучения маркеров воспаления и генетических полиморфизмов в зависимости от клинико–инструментальных особенностей ИМ.

Роль маркеров воспаления и гипергомоцистеинемии в прогнозировании коронарного атеросклероза и систолической дисфункции левого желудочка у больных ИМ трудоспособного возраста

При сопоставлении маркеров воспаления и гомоцистеина в группах в зависимости от значений ФВ ЛЖ и индекса Gensini определены статистически значимые различия для ИЛ–6, ФНО–α, ЦИ. Установлено, что медианные значения показателей системного воспаления у больных с ИМпST превышали таковые у лиц с ИМбпST (6,13 (Q1–Q3: 3,39–10,36) и 3,14 (Q1–Q3: 2,09–5,18) пг/мл, p=0,038 для ИЛ–6; 5,43 (Q1–Q3: 2,81 –9,27) и 2,75 (Q1–Q3: 1,75–4,45) пг/мл, p=0,034 для ФНО– α; 20,0 (Q1–Q3: 8,85–46,25) и 10,4 (Q1–Q3: 5,8–16,6) мг/л, p=0,010 для СРБ, соответственно) и не зависели от возраста больных (p>0,05). Уровень ГЦ, превышавший пороговое значение 15 мкмоль/л, в 3 раза чаще встречался в группе мужчин с ИМ в сравнении с женщинами (ОШ=3,76; 95% ДИ: 1,01 –14,04; p=0,039). В нашем исследовании определена прямая достоверная средней силы связь между значениями ГЦ и СРП (r=0,408, p=0,001) и достоверная слабой силы связь для гипергомоцистеинемии с одной стороны и ИЛ–6>5 пг/мл (r=0,32, p=0,004), ФНО–α >4,33 пг/мл (r=0,26, p=0,019), ЦИ>1,1(r=0,25, p=0,025), СРБ >18 ммоль/л (r=0,26, p=0,019) с другой. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными (T. Li et al., 2015) и демонстрируют участие ГЦ в каскаде воспалительных реакций у пациентов с ИМ.

Несмотря на то, что к моменту выписки из стационара значения ФВ ЛЖ в группах больных с ИМпST и ИМбпST были сопоставимы (p=0,187), пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ при выписке (ФВ ЛЖ<50%) характеризовались достоверно более высоким значением медианы маркеров воспаления и ЦИ: 9,27 (Q1–Q3: 4,45–15,68) пг/мл против 4,3 (Q1–Q3: 2,13–7,48) пг/мл для ИЛ–6, p=0,003; 8,35 (Q1–Q3: 4,19–13,83) пг/мл против 3,78 (Q1–Q3:1,8–6,57) пг/мл для ФНО–α, p=0,003; 1,77 (Q1–Q3: 1,43–4,61) против 1,21 (Q1–Q3:0,58–2,26) для ЦИ, p=0,012) (табл.10)

Таблица 10 – Сравнительная характеристика показателей воспаления и гомоцистеина в зависимости от клинико–инструментальных особенностей у больных ИМ (n=96)

Показатель	ФВ<50% (n=30) (1)	ФВ>50% (n=66) (2)	GS 1–32 (n=27) (3)	GS ≥33 (n=69) (4)	P_{1-2} P_{3-4}
Возраст, лет	52,5 (48,0–57,0)	49,0 (52,0–54,0)	49,0 (42,0–54,5)	50,5 (46,0–55,0)	**0,036** 0,561
Мужской пол, n (%)	25 (83,3)	61 (92,4)	24 (88,9)	59 (85,1)	0,316 0,515
ИМпST, n (%)	25(83,3)	46 (69,8)	23 (85,2)	47 (68,1)	0,173 0,112
ИЛ–6, пг/мл	9,27 (4,45–15,68)	4,3 (2,13–7,48)	4,02 (2,17–7,57)	5,37 (2,95–13,56)	**0,006** **0,048**
ИЛ–10, пг/мл	5,25 (2,68–6,81)	3,82 (5,27–2,43)	4,42 (2,58–5,78)	4,01 (1,99–6,1)	0,235 0,671
ФНО–α, пг/мл	8,35 (4,19–13,83)	3,78 (1,8–6,57)	3,61 (1,86–6,85)	4,71 (2,76–12,13)	**0,003** **0,044**
СРБ, мг/л	52,0 (48,0–57,0)	49,0 (42,0–54,0)	14,4 (7,8–38,0)	19,65 (7,0–36,6)	0,183 0,656
ЦИ, ед	1,77 (1,43–4,61)	1,21 (0,58–2,26)	1,02 (0,56–1,86)	1,78 (1,01–4,88)	**0,012** **0,005**
Гомоцистеин, мкмоль/л	23,34 (20,52–34,84)	22,5 (16,17–27,06)	23,78 (15,79–27,57)	23,34 (17,69–29,94)	0,193 0,692

Примечание: p–достоверность различий по критерию Манна–Уитни. При сопоставлении групп по полу и виду ИМ использован критерий χ^2

Медианные значения ИЛ–6 и ФНО–α были статистически значимо выше в группе больных с индексом Gensini ≥33 (5,37 (Q1–Q3: 2,95– 13,56) и 4,02 (Q1–Q3: 2,17– 7,57) пг/мл, p= 0,048; 4,71 (Q1–Q3: 2,76– 12,13) и 3,61 (Q1–Q3: 1,86– 6,85) пг/мл, p=0,044, соответственно). Кроме того, сравнительный анализ результатов ОАК в группах позволил установить, что уровень лейкоцитов и НЛИ были достоверно выше в группе тяжелого атеросклеротического поражения КА (индекс Gensini ≥33) (13,72±0,83 против 10,62±0,71, p=0,000 6,51±1,05 против 3,38±0,5, p=0,014, соответственно) (табл. 10).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что шансы наличия систолической дисфункции на момент выписки в случае, если концентрация ИЛ–6 и ФНО–α превышала значения медианной, увеличивались в 4 раза (ОШ=4,2, 95% ДИ:1,35 –13,05, p=0,010 и ОШ=4,06, 95% ДИ:1,46 11,24, p= 0,006) для ИЛ–6 и ФНО–α и в 3 раза при значении ЦИ>1,63 (ОШ=3,31; 95% ДИ: 1,2–9,16) (табл.11).

Таблица 11 – Лабораторные предикторы тяжелого коронарного атеросклероза и систолической дисфункции ЛЖ у больных ИМ по результатам однофакторного регрессионного анализа

Фактор	ФВ <50%		Индекс Gensini ≥33	
	ОШ (5–95%ДИ)	p	ОШ (5–95%ДИ)	p
ИЛ–6 ≥ 5,0 пг/мл	4,2 (1,35–13,05)	**0,013**	2,54 (0,94–6,86)	0,065
ЦИ ≥1,1	4,8 (1,44–16,22)	**0,011**	3,14 (1,15–8,53)	**0,025**
ЦИ ≥ 1,6	3,31 (1,2–9,16)	**0,021**	3,15 (1,14–8,66)	**0,026**
ФНО–α ≥ 4,3 пг/мл	3,77 (1,37–10,32)	**0,010**	2,11 (0,74–5,95)	0,158
НЛИ≥4,32	0,48 (0,55–4,28)	**0,010**	11,91 (2,18 65,14)	**0,004**

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию χ^2 Пирсон

Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями (О.А. Осипова, 2015) и подтверждают патогенетическую активацию маркеров субклинического воспаления при формировании хронической сердечной недостаточности у больных ИМ.

Установлено, что одновременное увеличение концентраций ГЦ >15 мкмоль/л и ФНО–α>6,0 пг/мл ассоциировано с риском развития систолической дисфункции ЛЖ. Шансы наличия систолической дисфункции при сочетании указанных лабораторных параметров увеличивались в 4,72 раза (ОШ=4,72; 95% ДИ: 1,56–14,24, p=0,006). В ходе исследования была разработана математическая модель прогнозирования вероятности систолической дисфункции ЛЖ в подостром периоде ИМ по пороговым значениям ФНО–α (>6,0 пг/мл) и ГЦ (>15,0 мкмоль/л) (рис. 9).

Уравнение множественной регрессии: $z = -2{,}11 + 1{,}36*X_1+0{,}03*X_2$ (3)

где X_1 – ФНО–α (0 – менее 6,0 пг/мл, 1 – более 6,0 пг/мл), X_2 – гомоцистеин (мкмоль/л)

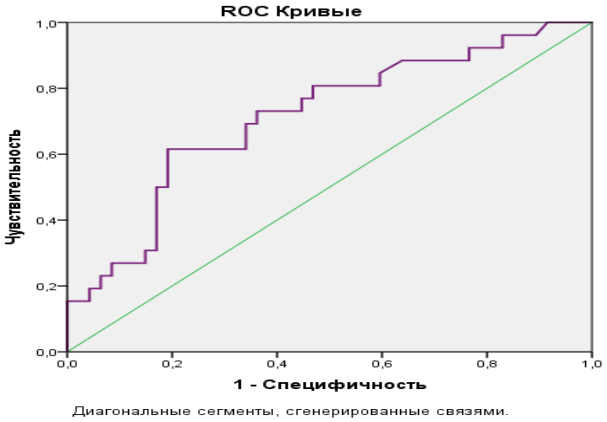


Рисунок 9 – ROC–кривая модели прогнозирования систолической дисфункции ЛЖ, созданной с использованием пороговых значений ФНО–α и гомоцистеина

Площадь под ROC–кривой составила 0,71±0,06, (95% ДИ: 0,58–0,84), при выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 65,2%, специфичность – 73,1%, модель была статистически значимой (p=0,003). Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике с целью улучшения стратификации риска пациентов, перенесших ИМ. Группа пациентов с гипергомоцистеинемией и значением ФНО–α>6,0 пг/мл требует более пристального внимания специалистов в отношении риска развития хронической сердечной недостаточности с промежуточной ФВ ЛЖ в раннем постинфарктном периоде.

Найденные нами различия для концентраций ЦИ и НЛИ позволяют предположить, что характер системного воспалительного ответа у больных определяется степенью выраженности коронарного атеросклероза и ассоциирован с дестабилизацией атеросклеротической бляшки. Вместе с тем, определена предикторная ценность НЛИ как маркера тяжелого поражения коронарных артерий (ОШ 11,9; 95% ДИ 2,18–65,16, p=0,004). Полученные данные в отношении НЛИ создают предпосылки для дальнейшего изучения возможностей данного гематологического параметра для стратификации риска неблагоприятных событий у больных ИМ.

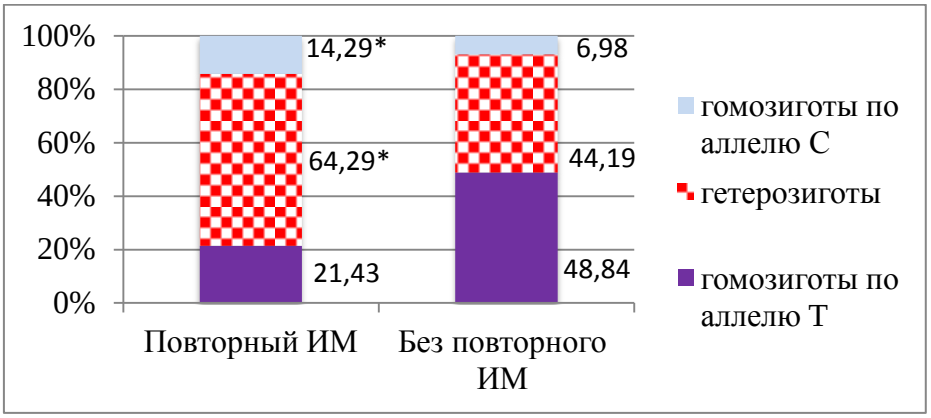
Анализ клинико–прогностической значимости генетических факторов у больных ИМ молодого и среднего возраста

Современный этап развития медицинской науки предполагает активное использование генетической информации как для персонификации риска развития заболевания, так и для прогнозирования его исходов (Д.А. Затейщиков и др., 2013; П.А. Шестерня, 2014; Н.Г. Ложкина, 2015; L. Li et al., 2016; E. Kazemi et al., 2018). Согласно поставленным задачам, в группах проведено генетическое исследование, результаты которого выявили определенные особенности.

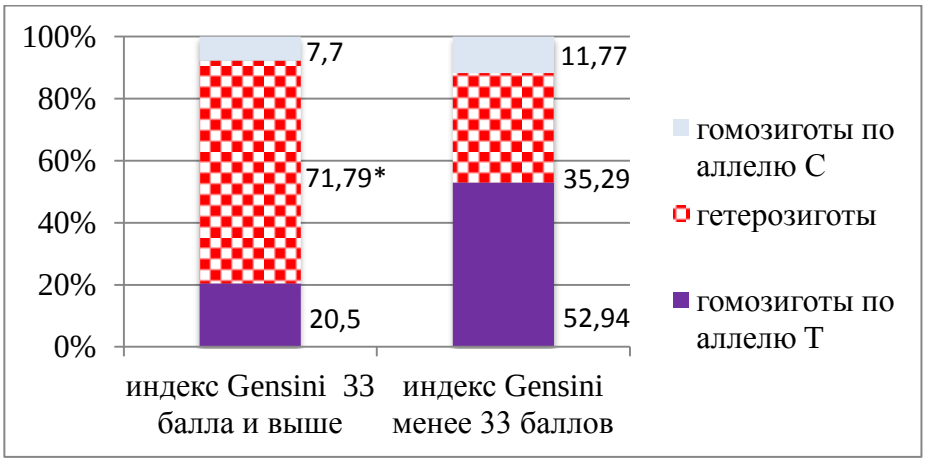
При изучении комбинации аллельных вариантов полиморфизма Thr174Met гена AGT носители генотипа C/T характеризовались достоверно более низкими значениями ФВ ЛЖ (46,0 (Q1–Q3: 43–50) против 52,0 (Q1–Q3: 47,0–60,0), p=0,008) и имели достоверные различия по КСО (69,0 (Q1–Q3: 57,0–80,0) против 57,5 (Q1–Q3: 40,0–70,0), p=0,048). Таким образом, риск развития систолической дисфункции ЛЖ в подостром периоде ИМ ассоциировался с носительством генотипа C/T гена AGT (ОШ = 4,84, 95% ДИ: 1,46 – 16,06, p= 0,024).

Изучение полиморфизма гена eNOS (T786C) показало, что носительство генотипа C/C ассоциировано с риском развития повторного ИМ (ОШ = 1,57; 95% ДИ: 1,17 – 1,91, p=0,010), а носительство генотипа T/C преобладает в группе больных с тяжелым

коронарным атеросклерозом (индекс Gensini≥33) (ОШ = 4,67, 95% ДИ (1,38 – 15,37), p=0,031) (рис.10).



а



б

Рисунок 10 – Распределение генотипов полиморфизма T786C гена *eNOS* у больных с повторным и без повторного инфаркта миокарда (а) и в зависимости от значений индекса Gensini (б)

По результатам исследования разработан **алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов** у больных ИМ (рис.11)

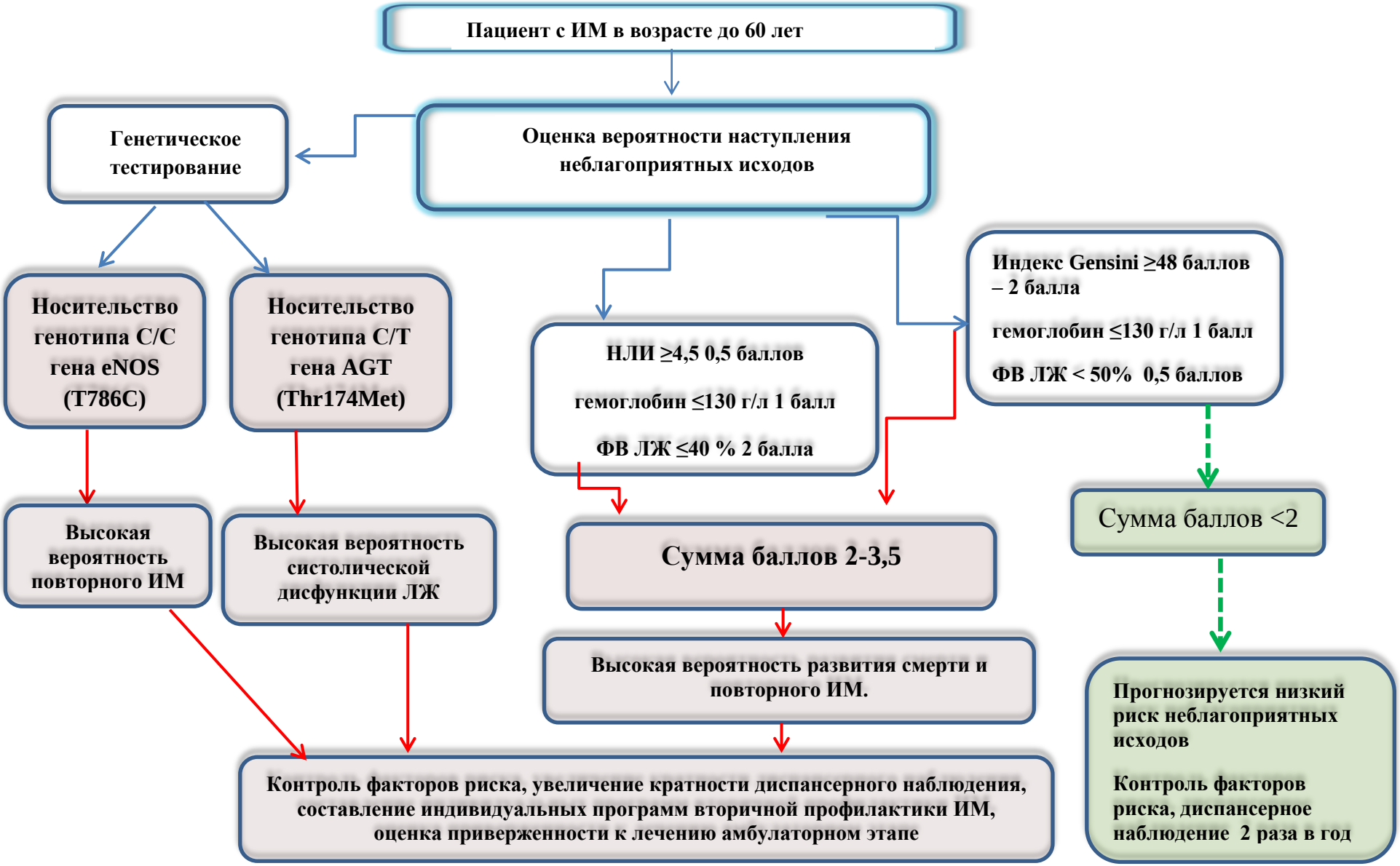


Рисунок 11 – Алгоритм прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов ИМ

ВЫВОДЫ

1. У пациентов молодого и среднего возраста ИМ развивается на фоне традиционных факторов сердечно–сосудистого риска: артериальной гипертензии (88,4%), курения (36,8%) и гиперхолестеринемии (48,6%). Вместе с тем, коморбидный фон данной группы больных дополняют анемия (24,5%), почечная дисфункция (12,7%), СД (12,3%) и заболевания ЖКТ (12%). Доля мужчин среди заболевших ИМ составляет 88%.
2. Структура коморбидности у больных ИМ в возрасте от 45 до 60 лет в сравнении с больными молодого возраста характеризуется преобладанием СД, хронической анемии и постинфарктного кардиосклероза. Гендерные различия в распространенности сопутствующих заболеваний представлены увеличением доли больных с сахарным диабетом, снижением СКФ менее 60мл/мин/1,73м^2, перенесенным ранее мозговым инсультом у женщин.
3. Пациенты с ИМ в возрасте до 45 лет характеризуются преимущественным развитием ИМпST передней локализации. Риск развития ИМбпST существенно возрастает в группе больных с ИМ в анамнезе. Установлено, что у каждого пятого пациента, включенного в исследование (18,4%), ИМ регистрируется повторно. Вероятность развития повторного ИМ определяется систолической дисфункцией ЛЖ, анемией и тяжестью коронарного атеросклероза, предикторная значимость которых установлена с помощью регрессионного анализа.
4. Пациенты с ИМ трудоспособного возраста характеризуются средним уровнем коморбидности. Индекс коморбидности Чарлсон для данной категории больных является фактором неблагоприятного прогноза. При значении ИЧ>2 риск развития повторных коронарных событий в данной группе больных увеличивается в 2,5 раза. ИЧ>4 является предиктором постгоспитальной летальности. При этом наиболее неблагоприятное влияние ИЧ на прогноз установлено для пациентов с ИМбпST (ОШ = 14,3, 95% ДИ 1,64 – 124,8, p = 0,005)
5. Пациенты с ИМ в сравнении с больными со стабильным течением ИБС характеризуются достоверно более высокими значениями плазменных концентраций СРБ, ИЛ–6, ФНО–α, величины цитокинового индекса и гомоцистеина. Медианные значения показателей субклинического воспаления и гипергомоцистеинемия зависят от трансмурального поражения миокарда левого желудочка и, вероятно, ассоциированы с тяжестью резорбционно–некротического синдрома. Гипергомоцистеинемия статистически значимо чаще встречается у мужчин.
6. Пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (индекс Gensini≥33) отличают достоверно более высокие значения плазменных концентраций факторов системного

воспаления. В частности, уровень цитокинового индекса ≥ 1,1 и значение нейтрофильно–лимфоцитарного индекса ≥4,32 независимо друг от друга обладают предикторной значимостью в отношении неинвазивной оценки степени выраженности коронарного атеросклероза.

7. Пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ, сохраняющейся к моменту выписки из стационара, отличает значимое повышение плазменного уровня ИЛ–6, ФНО–α и гомоцистеина. Вероятность прогнозирования ХСН возрастает при сочетанном повышении уровня ФНО–α >6 пг/мл и гомоцистеина>15 мкмоль/л (ОШ=4,72; 95% ДИ: 1,56–14,24, p=0,006). Носительство минорного аллеля T и генотипа C/T гена AGT ассоциировано с риском развития ХСН в постинфарктном периоде.
8. Генетическими предикторами возникновения ИМ у больных с АГ молодого и среднего возраста следует считать носительство минорного аллеля T гена eNOS (Glu298Asp) (ОШ=1,77; 95% ДИ (1 – 3,16), p=0,04), минорного аллеля A (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,07 – 4,31, p=0,025) и генотипа GA (ОШ= 2,93; 95% ДИ: 1,32 – 6,52, p=0,001) гена TNF. Носительство генотипа C/C гена eNOS (T786C) ассоциировано с риском развития повторных коронарных событий (ОШ = 1,57; 95% ДИ: 1,17 – 1,91, p=0,010). Генотип T/C rs 2070744 гена eNOS является одним из маркеров тяжелого коронарного атеросклероза.
9. В течение года постгоспитального наблюдения летальность среди пациентов, вошедших в исследование, составила 6,6 %. Наступление летального исхода достоверно ассоциировано с отсутствием срочного ЧКВ (p= 0,002) и не зависит от возраста пациента (p=0,926) и изменений сегмента ST на ЭКГ (p=0,359). Клинико–лабораторными предикторами летальности на годовом периоде наблюдения явились ФВ ЛЖ ≤40%, наличие острой сердечной недостаточности выше II класса по классификации Killip, ЧСС ≥ 100 уд в минуту при поступлении, кардиогенный шок, ИМ в анамнезе, нейтрофильно–лимфоцитарный индекс ≥ 4,52, митральная регургитация, гемоглобин≤ 130 г/л, индекс коморбидности Чарлсон ≥ 4 баллов.
10. При расчете риска развития летального исхода по шкале GRACE 2.0 «точка разделения» для прогнозирования высокого риска наступления летального исхода для больных молодого и среднего возраста составляет 67 баллов (ОШ=7,5, 95% ДИ 1,6–34,95, p=0,010). Регрессионная модель, включающая в качестве переменных гематологические параметры и ФВ ЛЖ, имеет дополнительное прогностическое значение для оценки вероятности наступления фатальных событий у больных молодого и среднего возраста в течение года после перенесенного ИМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, при оценке риска развития повторных коронарных событий и вероятности наступления летального исхода в течение первого года наблюдения всегда необходимо учитывать значение индекса коморбидности Чарлсон, доказавшего свою прогностическую значимость.
2. В случае если возможность проведения экстренной коронароангиографии отсутствует, у больных ИМ молодого возраста для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза целесообразно оценивать доступный в рутинной клинической практике лабораторный показатель – нейтрофильно–лимфоцитарный индекс (НЛИ). При значении НЛИ>4,32 необходимо учитывать, что пациент может иметь высокую вероятность наличия тяжелого атеросклероза коронарных артерий.
3. Для выделения группы пациентов, имеющих риск развития ХСН в постинфарктном периоде, в комплекс лабораторного обследования пациентов с ИМ, необходимо включать определение уровня маркеров воспаления (ИЛ–6, ФНО–а), гомоцистеина. В группу риска развития ХСН в постинфарктном периоде следует относить пациентов со значением ИЛ–6 более 5 пг/мл и ФНОα более 4,33 пг/мл, а также больных с сочетанием значений ФНОα более 6 пг/мл и гомоцистеина более 15 мкмоль/л (чувствительность 73,1%, специфичность 65,2%).
4. Персонифицированный подход в первичной и вторичной профилактике ИМ у лиц с АГ трудоспособного возраста, помимо оценки традиционных факторов сердечно–сосудистого риска, предполагает проведение молекулярно–генетического исследования. Минорный аллель Т гена eNOS (Glu298Asp), аллель А и генотип GA гена TNFa являются предикторами возникновения ИМ. Носительство генотипа T/C rs 2070744 гена eNOS является генетическим маркером повторных коронарных событий среди лиц молодого и среднего возраста представляют.
5. Для определения риска развития летального исхода на годовом этапе наблюдения у пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, необходимо использовать предложенный алгоритм прогнозирования, включающий оценку таких лабораторно–инструментальных параметров, как НЛИ, уровень гемоглобина, ФВ ЛЖ.
6. При проведении рискометрии у лиц, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, к группе больных с высоким риском развития летальности следует относить лиц, набравших по шкале GRACE 2.0 67 баллов и более.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ

1. **Шишкина, Е.А.** Индивидуальная чувствительность тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте при ИБС / О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.М.Василец, **Е.А.Шишкина,** С.А.Наумов, Т.И.Петрова, Г.Н.Спасенков // Врач. 2017. – № 9. – С. 64-66.
2. **Шишкина, Е.А.** Ишемическая болезнь сердца и кислотозависимые заболевания: избранные вопросы коморбидности / О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.М.Василец, С.А. Наумов, **Е.А.Шишкина,** Г.Н.Спасенков // Дневник Казанской медицинской школы. 2018. – №2 (20). – С.108-111.
3. **Шишкина, Е.А.** Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно–сосудистых катастроф / И.А.Новикова, Л.А.Некрутенко, Т.М.Лебедева, О.В.Хлынова, **Е.А.Шишкина** // Анализ риска здоровью. 2019. –№1. – С. 135-143.
4. **Шишкина, Е.А.** Значимость полиморфизма C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией / **Е.А.Шишкина**, О.В.Хлынова, Л.М.Василец, В.Сахена, А.В.Кривцов // Казанский медицинский журнал. 2019. –№100(3). – С.386-391.
5. **Шишкина, Е.А.** Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста/ **Е.А. Шишкина**, О.В.Хлынова, А.Б.Черемных // Доктор.Ру. – 2020. –№5 (19). – С.24-29.
6. **Шишкина, Е.А.** Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор его коронарного атеросклероза/ О.В.Хлынова, **Е.А.Шишкина**, Н.И.Абгарян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – №3 (19). – С.155-160 .
7. **Шишкина, Е.А**. Инфаркт миокарда и коморбидность у пациентов молодого и среднего возраста: опыт регионального сосудистого центра/О.В.Хлынова, **Е.А.Шишкина,** М.А.Зубова, Н.И.Абгарян //Актуальные проблемы медицины. – 2020. №2 (43). – С. 206-215.
8. **Шишкина, Е.А**. Прогностическая значимость нейтрофильно–лимфоцитарного индекса у больных инфарктом миокарда/ **Е.А.Шишкина,** О.В.Хлынова, А.В.Туев // Уральский медицинский журнал. – 2020. №7 (190). – С.26-31.
9. **Шишкина, Е.А.** Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста / Е.А. Шишкина, О.В.Хлынова, А.В.Туев, И.А.Новикова, Л.А.Некрутенко // Российский кардиологический журнал. – 2020. № 8(25) – С.69-74.
10. **Шишкина, Е.А.** Эпидемиологические аспекты желудочковых нарушений ритма сердца у молодых пациентов после инфаркта миокарда в условиях амбулаторной реабилитации /И.А.Новикова, Л.А.Некрутенко, Л.М. Василец, **Е.А. Шишкина**, О.В.Хлынова, Р.А.Родионов // Актуальные проблемы медицины. – 2020. –№3 (43). – С.383-391.
11. **Шишкина, Е.А.** Возможности использования полиморфизма rs2070744 гена эндотелиальной синтазы оксида азота для идентификации тяжелого коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста / **Е.А. Шишкина**, О.В.Хлынова, А.В.Туев // Врач. – 2020. – 31(9). – С.35-40.
12. **Шишкина, Е.А.** Возможности прогнозирования постгоспитальной летальности у больных трудоспособного возраста с инфарктом миокарда без стойкого подъема

сегмента ST / **Е.А. Шишкина,** А.В. Агафонов, О.В. Хлынова, Л.М. Василец, Г.Н. Спасенков // Врач. – 2020. – 31 (10). – С.40-45.

13. **Шишкина, Е.А.** Полиморфизм Т786С гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста / **Е.А.Шишкина**, О.В. Хлынова, А.В. Туев, А.В. Кривцов // Медицинский алфавит. – 2020 – № 28. Кардиология и неотложная медицина №3. – С.17-21.
14. **Шишкина, Е.А.** Взаимосвязь полиморфизма G–308A гена *TNF* с инфарктом миокарда у больных трудоспособного возраста / **Е.А. Шишкина**, А.В.Агафонов, О.В. Хлынова, А.В.Кривцов, Г.Н.Спасенков // Уральский медицинский журнал. – 2020 –№10 (193) . – С.109-117.
15. **Шишкина, Е.А.** Прогностическое значение анемии у больных инфарктом миокарда трудоспособного возраста / **Е.А.Шишкина,** О.В.Хлынова, А.В.Агафонов // Дневник Казанской медицинской школы. – 2020. – №2. – С.15-21.

Список работ, опубликованных по теме диссертации в международных изданиях, входящих в реферативные базы данных и системы цитирования

16. The predictive role of cardiac fibrosis markers in progression of coronary heart disease associated with cardiac arrhythmias and arterial hypertension / L. Vasilez, O. Khlynova, N. Grigoriadi, A. Tuev, L.Nekrutenko, V. Vustina, **E. Shishkina**, K.Trenogina, O. Parshakova// MOJ Biology and Medicine. – 2018. – №3 (3). – P. 69-72.

Монографии

17. Шишкина, Е.А. Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: гомеостазиологические и генетические особенности. Модели коморбидности/ О.В.Хлынова, Е.А.Шишкина, А.В.Туев/ LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG. Saarbrucken, 2020. – 153 с.: ил.
18. Шишкина, Е.А. Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: гомеостазиологические и генетические модели прогноза / О.В.Хлынова, Е.А.Шишкина, А.В.Туев// LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG. Saarbrucken, 2020. – 93 с.: ил.

Работы, опубликованные в других изданиях

19. **Шишкина, Е.**А. Индивидуальная чувствительность тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца/ О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.М.Василец, **Е.А.Шишкина,** С.А.Наумов // Сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов, Санкт–Петербург, 24–27 октября 2017г. – С. 481.
20. **Шишкина, Е.А.** Эффективность антитромбоцитарной терапии и «традиционные» факторы риска развития ишемической болезни сердца: что общего?/ **Е.А.Шишкина** // Тезисы докладов 91–й итоговой научно–практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера «Молодая наука – практическому здравоохранению». Пермь. –2018. – С.336.
21. **Шишкина, Е.А.** Факторы риска ишемической болезни сердца и эффективность антитромбоцитарной терапии: есть ли взаимосвязь?/ **Е.А.Шишкина**, О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.М.Василец, С.А.Наумов// Сб.тезисов Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 25–28 сентября 2018 г. – С.715
22. **Шишкина, Е.А.** Полиморфизм С807Т гена ITGA2 у пациентов с артериальной гипертензией как индикатор тромбоцитарной дисфункции/ **Е.А.Шишкина,** О.В.Хлынова, А.В.Туев, О.В.Обухова, С.А.Наумов // Сб. тезисов XIII Национального

Конгресса терапевтов, посвященного 120–летию со дня рождения И.А. Кассирского. Москва 21–23 ноября 2018 г. – С.146

23. **Шишкина, Е.**А. Эпидемиологические особенности артериальной гипертензии у молодых пациентов с инфарктом миокарда / И.А.Новикова, Л.А. Некрутенко, Т.М.Лебедева, **Е.А.Шишкина** // Сб. тезисов XV Всероссийского конгресса по артериальной гипертонии, Москва, 13–14 марта 2019 г. – С.52.
24. **Шишкина, Е.А.** Факторы риска инфаркта миокарда у лиц в возрасте до 45 лет: на что следует обратить особое внимание/ Н.И. Абгарян, Л.М.Василец, С.А.Наумов, О.В.Хлынова, А.Б.Черемных, **Е.А.Шишкина** // Сб. тезисов Российского национального конгресса кардиологов. Екатеринбург, 24–26 сентября 2019 г. – С.408
25. **Шишкина, Е.А**. Полиморфизм гена G894T эндотелиальной NO–синтазы у больных артериальной гипертонией/ Н.И.Абгарян, В.Саксена, Г.Н.Спасенков, О.В.Хлынова, **Е.А.Шишкина** // Сб. тезисов VII Международный образовательный форум Российские дни сердца, Санкт–Петербург, 18–20 апреля 2019г. – С. 217
26. **Шишкина, Е.А**. Результаты тестирования пациентов с артериальной гипертензией на полиморфизм C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов/ **Е.А.Шишкина**, О.В.Хлынова, А.В.Кривцов, В.Сахена// Сб. X Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». Тюмень. 22 –24 мая 2019 г. – С. 212–214.
27. **Шишкина, Е.А.** Возрастные особенности инфаркта миокарда/ **Е.А.Шишкина,** О.В.Хлынова, М.А.Зубова // Сб. материалов Международного евро–азиатского конгресса по вопросам биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины «Biomed–inn–2019». Пермь.5–8 ноября 2019г.– С.193–198.
28. **Шишкина, Е.А.** Показатели воспаления у больных инфарктом миокарда как предикторы коронарного атеросклероза / **Е.А.Шишкина**, О.В.Хлынова, А.В.Туев // Сб. материалов XIV Национального конгресса терапевтов с международным участием. Москва. 20– 22 ноября 2019 года. – С.100.
29. **Шишкина, Е.А.** Нейтрофильно–лимфоцитарный индекс как маркер тяжести коронарного атеросклероза/ **Е.А.Шишкина**, О.В.Хлынова, А.В.Туев // Сб. научных трудов IX Международного Форума кардиологов и терапевтов. Москва, 25–27 марта 2020 г. – С.244–245. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020; 25. Приложение 1.
30. **Шишкина, Е.А.** Полиморфизм T786C гена ENOS как фактор риска повторного инфаркта миокарда / **Е.А.Шишкина**, О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.М.Василец // Сб. тезисов Всероссийской научно–практической конференции «Кардиология на марше». Москва. 9–11 сентября 2020г. – С.18. Кардиологический вестник. 2020. Специальный выпуск.
31. **Шишкина, Е.А.** Генетические предикторы возникновения инфаркта миокарда у лиц трудоспособного возраста / **Е.А.Шишкина**, О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.М. Василец, В. Сахена, А.В.Кривцов // Сб. тезисов Российского национального конгресса кардиологов. Казань, 29 сентября – 01 октября 2020 г. – С.818.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
ГЦ – гомоцистеин
ДИ – 95% доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИЧ – индекс Чарлсон
КА – коронарная артерия
КАГ – коронароангиография
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НЛИ – нейтрофильно–лимфоцитарный индекс
ОАК – общий анализ крови
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С–реактивный белок
ССЗ – сердечно–сосудистые заболевания
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФНО –α – фактор некроза опухоли альфа
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦИ – цитокиновый индекс
ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЯБ – язвенная болезнь
AGT – ген ангиотензиногена
eNOS – ген эндотелиальной синтазы оксида азота
GS – шкала Gensini Score
NO – оксид азота
TNF – ген фактора некроза опухоли альфа

Подписано в печать 29.10.2020

Формат 60х90/16. Усл.печ.л. 2.0

Тираж 100 экз. Заказ №55

Отпечатано в издательско-типографическом комплексе «ОТ и ДО»

614094, г.Пермь, ул. Овчинникова,19.

тел./факс (342) 224-47-47