

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук
профессор, член–корр. РАН
Хлынова Ольга Витальевна

доктор медицинских наук,
профессор
Туев Александр Васильевич

Пермь – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
1.1. Современные представления об эпидемиологии и этиопатогенетических составляющих ишемической болезни сердца.....	21
1.2. Инфаркт миокарда у пациентов молодого и среднего возраста.....	30
1.3. Коморбидность и ее прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда.....	37
1.4. Современные возможности стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Объем наблюдений и дизайн исследования.....	51
2.2. Клиническая характеристика больных.....	57
2.3. Методы исследования	64
2.3.1. Лабораторные методы исследования.....	64
2.3.2. Генетическое тестирование.....	66
2.3.3. Инструментальные методы обследования	67
2.4. Методы статистической обработки данных	69
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА	73
3.1. Коморбидность у больных инфарктом миокарда: возрастные и гендерные особенности.....	73
3.2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов с инфарктом миокарда.....	80
3.2.1. Сравнительная характеристика показателей гемограммы у пациентов с инфарктом миокарда.....	80

3.2.2. Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у пациентов с инфарктом миокарда.....	87
3.3. Сравнительная характеристика показателей инструментальных методов обследования пациентов с инфарктом миокарда.....	90
3.3.1. Особенности эхокардиографических данных пациентов с инфарктом миокарда.....	90
3.3.2. Сравнительная характеристика ангиографических данных у пациентов с инфарктом миокарда.....	97
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРНЫХ МАРКЁРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА НА ПОСТГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (12 МЕСЯЦЕВ)	105
4.1. Сравнительная характеристика демографических, анамнестических, клинико-лабораторных параметров и лекарственных препаратов, принимаемых на стационарно этапе лечения, у больных ИМ с различными годовыми исходами заболевания.....	106
4.2. Роль клинических и лабораторных параметров в развитии повторного ИМ у больных трудоспособного возраста.....	110
4.3 Роль клинических и лабораторных параметров в развитии летального исхода у больных ИМ трудоспособного возраста.....	120
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА.....	143
5.1. Характеристика маркеров воспаления у больных инфарктом миокарда.....	144
5.2. Анализ взаимосвязей маркеров воспаления с основными клинико-лабораторными данными пациентов с инфарктом миокарда.....	151
5.3. Возможности прогнозирования степени тяжести коронарного атеросклероза и систолической дисфункции левого желудочка у больных инфарктом миокарда с помощью метода логистической регрессии.....	154

5.4. Взаимосвязь плазменного уровня гомоцистеина и маркеров воспаления у больных инфарктом миокарда.....	164
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА	172
6.1. Исследование полиморфизма генов AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp), eNOS (T786C), TNF (G308A), MTHFR (C677T) у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте.....	173
6.2 Ассоциация генетических факторов с клинико-anamнестическими и лабораторно-инструментальными параметрами у больных ИМ.....	177
6.2.1. Ассоциация полиморфизма T786C гена eNOS с клиническими и инструментальными характеристиками больных инфарктом миокарда.....	177
6.2.2. Ассоциация полиморфизма T174M гена AGT с клиническими и эхокардиографическими параметрами больных инфарктом миокарда.....	181
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	189
ВЫВОДЫ.....	220
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	223
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	225
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	227

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
гиперГЦ – гипергомоцистеинемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ГЦ – гомоцистеин
ГЭРБ – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
ДИ – 95% доверительный интервал
ДЭ – дисфункция эндотелия
ЗС – задняя стенка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЧ – индекс Чарлсон
КА – коронарная артерия
КАГ – коронароангиография
КЗЗ – кислотозависимые заболевания
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
ОА – огибающая артерия
ОАК – общий анализ крови
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОПП – острое почечное повреждение
ОШ – отношение шансов
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс
ТЛТ – тромболитическая терапия
ФВ – фракция выброса
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦИ – цитокиновый индекс
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

AGT – ген ангиотензиногена

eNOS – ген эндотелиальной синтазы оксида азота

GS – шкала Gensini Score

MTHFR – ген метиленгидротетрафолатредуктазы

NO – оксид азота

TNF – ген фактора некроза опухоли альфа

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают удерживать лидирующую позицию в структуре смертности населения большинства экономически развитых стран [138, 272, 295, 298]. В Российской Федерации в 2018г. ССЗ унесли жизни 856 127 тыс. человек, при этом более половины смертей произошло по причине ишемической болезни сердца (ИБС) [33].

Известно, что инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее тяжелых проявлений ИБС. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия существенные успехи в области эндоваскулярного лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС) [34], уровень заболеваемости и смертности от ИМ в Российской Федерации остается достаточно высоким [15, 93, 94]. К тому же, отмечается рост экономического ущерба, связанного с ИМ [51]. В связи с высокой социально-экономической значимостью данной нозологии, особую обеспокоенность специалистов здравоохранения вызывает «омоложение» заболевания [19, 50, 131].

Прогнозирование долгосрочных исходов у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, представляет собой непростую задачу. В настоящее время непрерывно продолжается научный поиск клинико-лабораторных и инструментальных параметров, способных оказывать влияние на долгосрочный неблагоприятный прогноз у больных ОКС. Проведенные ранее исследования убедительно доказывают, что возраст старше 75 лет, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [1, 27, 55, 259], девиация сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [143], концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови имеют прогностическое значение у больных ИМ [241, 302]. Установлена прогностическая роль сахарного диабета (СД), почечной дисфункции, анемии у больных, перенесших ОКС [29, 46, 161]. Тем не менее, сведения о распространенности и структуре коморбидности, а также информация о предикторной значимости сопутствующих заболеваний у больных ИМ молодого и среднего возраста практически отсутствуют.

Известно, что прогностическое значение каждого из перечисленных факторов неодинаково в зависимости от клинико-демографических и популяционных особенностей пациента [66, 85, 261]. Имеются сведения о неэффективности хорошо известной и валидизированной шкалы GRACE в прогнозировании риска неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 60 лет [98, 123]. Таким образом, использование известных шкал рискметрии может представлять определенные трудности для лиц молодого возраста. Имеются предпосылки для создания «новых» инструментов стратификации риска у данной категории больных.

Справедливо предполагать, что возникновение коронарного атеросклероза у лиц молодого и среднего возраста может быть обусловлено не только традиционными факторами риска. В настоящее время представлено достаточное количество данных о влиянии факторов неспецифического воспаления, дисфункции эндотелия (ДЭ), гипергомоцистеинемии (гиперГц) на патогенез атеросклероза и развитие ОКС [97, 106, 114, 129]. Все больше сведений появляется о предикторной ценности ряда генетических факторов для развития и неблагоприятных исходов ИБС [2, 23, 24, 40, 166, 194, 317]. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствует единое мнение о влиянии генетического полиморфизма на течение ИМ у больных ИМ молодого и среднего возраста. Остается неизученным совместное влияние маркеров субклинического воспаления и гиперГц на фенотипические особенности ИМ и прогноз у пациентов с ИМ молодого и среднего возраста. Не определена роль совместного влияния гиперГц и воспалительного статуса на постинфарктное ремоделирование левого желудочка, тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ИМ.

На протяжении последнего десятилетия в литературе активно обсуждается возможность оценки тяжести коронарного атеросклероза и стратификации риска сердечно-сосудистых событий с помощью различных гематологических показателей [21, 178, 136, 326, 335]. В ряде исследований качестве предиктора

неблагоприятных исходов у больных ОКС показана прогностическая значимость нейтрофильно–лимфоцитарного индекса (НЛИ), расчет которого производится делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное содержание лимфоцитов [115, 128, 134]. Тем не менее, информация о прогностическом значении гематологических индексов в когорте пациентов с ИМ молодого и среднего возраста практически отсутствует.

Таким образом, проблема прогнозирования отдаленных исходов ИМ у больных молодого и среднего возраста далека от своего решения. Представляется перспективным проведение научных исследований, направленных на комплексное изучение факторов риска, клинико-генетических компонентов ИМ, структуры коморбидности у данной категории больных. Исследование вышеперечисленных параметров позволит уточнить вклад отдельных факторов в развитие неблагоприятного прогноза, повысить качество стратификации риска и оптимизировать стратегию ведения таких пациентов.

Степень научной разработанности темы исследования

Прогнозирование долгосрочных исходов у больных, перенесших ОКС, представляет собой сложную научно-практическую задачу. Справедливо заметить, что разработка моделей прогнозирования отдаленных результатов ИМ невозможна без учета клинико-демографических данных пациентов. Одним из эффективных способов получения такого рода информации является создание независимых регистров больных, перенесших ИМ. К настоящему времени в Российской Федерации уже проведен ряд регистровых исследований, подробно характеризующих популяцию больных ОКС [6, 7, 30, 64, 66]. Однако работы, в которых была бы проведена оценка долгосрочного прогноза у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, единичны [29, 87]. В Пермском крае исследования, организованные на базе сосудистого центра и направленные на изучение влияния «традиционных» факторов риска, коморбидности, клинических и лабораторно-инструментальных данных на отдаленный прогноз жизни у данной категории пациентов ранее не проводились. Между тем

совместное изучение вышеперечисленных факторов позволило бы повысить качество стратификации риска с выделением группы больных, особенно нуждающихся в интенсивном врачебном наблюдении и лечении на амбулаторном этапе.

К настоящему времени уже проведен ряд исследований, направленных на изучение клинической и прогностической значимости маркеров воспаления [25, 101, 129, 155], гомоцистеинемии [133, 166, 169], НЛИ [124, 134, 153] у больных ИМ. Тем не менее, работы, в которых бы у больных ИМ уровень Гц оценивался совместно с маркерами воспаления на сегодняшний день единичны [224], а сведения о прогностической значимости НЛИ у больных ИМ молодого и среднего возраста практически отсутствуют. Мало работ, в которых бы оценивалось влияние маркеров воспаления на степень выраженности коронарного атеросклероза [175, 185]. Работы, в которых бы НЛИ применялся для оценки тяжести поражения коронарных сосудов у больных ОКС, в основном представлены в зарубежной печати [128, 141, 210].

Одним из направлений современного научного поиска является изучение возможности клинического применения имеющихся генетических маркеров как для стратификации риска развития ИМ, так и прогнозирования его исходов [40, 61, 118, 207]. К настоящему времени в популяции пациентов с ИМ Пермского края не определена роль носительства полиморфизма генов-кандидатов ССЗ в развитии отдаленных исходов заболевания. Данное исследование носит пилотный характер и предполагает проведение комплексной оценки взаимосвязи полиморфных локусов генов-кандидатов ССЗ с развитием и клиническими характеристиками ИМ у больных молодого и среднего возраста.

Цель исследования

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

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 инфаркт миокарда в молодом и среднем возрасте, была изучена территориальная распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и структура коморбидности при обсуждаемой кардиологической нозологии, выделены клиничко-лабораторные и инструментальные параметры, влияющие на годовой постгоспитальный прогноз у данной категории лиц.

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 инфаркта миокарда 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. При этом такие факторы, как анамнестические сведения о перенесенном ранее инфаркте миокарда и осложненном течении сахарного диабета, анемия, кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность выше 2 класса по классификации Killip, ЧСС более 100 уд при поступлении, фракция выброса левого желудочка менее 40%, митральная регургитация имеют как самостоятельную, так и кластерную предикторную значимость по фатальным событиям в течение одного постгоспитального года наблюдения.

У лиц с инфарктом миокарда молодого и среднего возраста доказана диагностическая значимость маркеров системного воспаления (ИЛ-6, ФНО- α), цитокинового и нейтрофильно-лимфоцитарного индексов как для неинвазивной

оценки степени тяжести коронарного атеросклероза, так и для 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 инфаркта миокарда 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 (AGT). 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 работы

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 ранее 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 клиничко-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 СС 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 $\geq 4,5$; уровень гемоглобина ≤ 130 г/л; фракцию выброса левого желудочка $\leq 40\%$. 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.

Соответствие паспорту специальности

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

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-anamnestических, 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.

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.

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 192 пациентов 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.

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, посвященном 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского (Москва, 2018); VI Международном форуме XV Всероссийском конгрессе по артериальной гипертензии (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 евро-азиатском 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. Получена приоритетная справка на патент «Способ прогнозирования риска развития повторного инфаркта миокарда у мужчин трудоспособного возраста» № 2020124541 от 24.07.2020.

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, из которых – 122

отечественных и 215 иностранных источников. Иллюстративный материал включает 52 таблицы и 49 рисунков.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу отделений ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, ООО Клиника Комплексной медицины «Клиницист», ООО «Клиника Эсперт Пермь», ООО «Медицина Альфастрахования».

Теоретические положения и практические результаты научного исследования включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об эпидемиологии и этиопатогенетических составляющих ишемической болезни сердца

В современном мире сердечно–сосудистые заболевания (ССЗ) неизменно остаются глобальной медико–социальной проблемой [138, 272, 295, 298]. По прогнозам экспертов всемирной организации здравоохранения, ожидается дальнейший рост ССЗ и смертности от них, что может быть обусловлено как изменением демографической ситуации, старением населения, так и возрастающим влиянием многочисленных факторов риска, связанных с современным образом жизни.

По данным эпидемиологических исследований, за период с 1990 по 2015 гг. абсолютное число случаев ССЗ в Европе возросло на 29% у мужчин и 34% у женщин [269]. Показатель заболеваемости варьирует от низких значений (в Португалии, Испании, Франции, Италии, Нидерландах, Швейцарии) до более высоких в странах Восточной и Центральной Европы. По данным официальной статистики, в 2017г. в Европе насчитывалось 108,7 млн жителей, страдающих ССЗ. При этом число пациентов с вновь установленным диагнозом ИБС только за 2017 г. составило 3,6 млн человек [298]. Согласно данным Росстата, в заболеваемость ССЗ среди населения старше 18ти лет Российской Федерации в 2018г. составила 28 891,9 на 100 тыс. населения, при этом на каждые 100 тыс. населения регистрировалось 5324,4 случаев ИБС [41].

Известно, что доля умерших от ССЗ является одним из важных показателей в структуре смертности населения развитых стран. Ежегодно ССЗ, составляя до 40% в структуре смертности, являются причиной смерти 4 млн европейцев [137, 189, 298]. В Российской Федерации только в 2018г. ССЗ привели к гибели 856 127 тыс. наших соотечественников. При этом более половины смертей произошли по причине ИБС (453 306 тыс. человек из 856 127 тыс. умерших [33]. Следует

подчеркнуть, что наибольшее число потерянных лет потенциальной жизни обусловлено смертностью среди мужского населения в возрасте до 60 лет [15, 95].

Начиная с 2007г., в России проводится широкое внедрение новых технологий и принципов оказания медицинской помощи по профилю «кардиология». На основании постановления Правительства Российской Федерации №280 от 10.05.07 была создана Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями». В рамках национального проекта «Здоровье» (распоряжение Правительства РФ № 170-р от 14.02.08) осуществлялось совершенствование и модернизация оказания медицинской помощи при ССЗ. Внедрение системы маршрутизации пациентов с ИМ, создание сети сосудистых центров и использование высокотехнологичных методов лечения позволило снизить уровень смертности от болезней системы кровообращения за период 2006–2016 гг. [34].

Несмотря на наметившиеся положительные тенденции, в Российской Федерации сохраняется высокий уровень заболеваемости ИМ (138,2 на 100 тыс. населения), а коэффициент смертности от данной нозологии составляет 38,8 на 100 тыс. населения [17, 33]. При этом наблюдается существенная неоднородность регионов нашей страны по обсуждаемым показателям. Так, наименьший уровень потерянных лет потенциальной жизни наблюдается в регионах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, в Центральном федеральном округе. Высокий коэффициент смертности от ССЗ регистрируется в большинстве регионов Сибирского федерального округа [15].

Но не только высокий уровень заболеваемости и смертности от ИМ обеспечивает пристальное внимание к проблеме. ССЗ наносят и существенный урон экономике развитых стран [51, 138, 148, 176, 244]. Так, по имеющимся данным, экономические потери от ССЗ за 2016г. в Российской Федерации составили 2,7 трлн рублей, из них 213 млрд. рублей пришлось на ИМ. При этом 90% ущерба обусловлены преждевременной смертностью трудоспособного населения [51].

Широкая распространенность и высокая социальная значимость ССЗ предопределили проведение многочисленных крупномасштабных исследований с целью определения наиболее существенных факторов для развития ИБС. Результаты исследования INTERHEART, включившего 15152 человек, перенесших ИМ, и 14820 человек без признаков болезни, показали, что вне зависимости от региона проживания, ключевое влияние на риск развития ИМ оказывают 9 факторов: курение, отношение аполипопротеина В к аполипопротеину А1, артериальная гипертензия (АГ), СД, ожирение, психосоциальные факторы, недостаточное потребление фруктов и овощей, гиподинамия и злоупотребление алкоголем. Именно этими факторами объясняется более 90% популяционного атрибутивного риска ИМ по всему миру. [327].

По данным эпидемиологических исследований «ЭССЕ-РФ» и «ЭССЕ-РФ-2», факторы риска (ФР) ССЗ широко представлены в популяции РФ. Установлено, что АГ выявляется у 44,2% лиц трудоспособного возраста [4], курение регистрируется у 30,5% обследуемых [28, 96], а 23% населения имеют значительное (более 6,2 ммоль/л) повышение уровня общего ХС [67]. При этом факторы сердечно-сосудистого риска имеют определенные гендерные различия [54] и отличаются в зависимости от региона проживания [14, 38, 63, 77, 104].

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что задолго до появления клинических проявлений атеросклероза в интиме и субэндотелиальном слое артерии запускается сложный патогенетический механизм формирования атеромы. Последующее образование нестабильной бляшки является критической стадией прогрессирования атеросклероза [160]. В последние годы в качестве одного из ведущих механизмов патогенеза, течения и прогноза ОКС и ИМ рассматривается воспаление. Результаты большого количества клинических исследований свидетельствуют о непосредственном участии системных и местных воспалительных реакций как в формировании и прогрессировании атеросклероза, так и в развитии его осложнений [214, 228, 232, 243, 275, 324].

К настоящему времени уже известно, что иммуновоспалительные реакции различной степени выраженности встречаются при многих ССЗ [25, 113, 203]. При этом наибольшая степень выраженности иммуновоспалительных реакций достигается у пациентов с нестабильным течением ИБС [106, 129]. В литературе существует достаточное количество работ, посвященных уточнению роли факторов воспаления в прогрессировании ИБС и развитии острого коронарного синдрома [88, 101, 155, 186, 257].

Увеличение в плазме крови белков острой фазы, рассматриваемых в качестве маркеров воспаления, является необходимым компонентом воспалительной реакции. В настоящее время одним из наиболее изученных факторов воспаления при ИБС и признанным инициатором острофазового ответа является С-реактивный белок (СРБ). Известно, что синтез СРБ модулируется гепатоцитами и опосредован участием интерлейкина (ИЛ) 6. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о многогранной роли СРБ в развитии атеросклероза. Скрининговое определение СРБ рекомендовано у пациентов с высоким риском развития ССЗ. Показано, что даже незначительное повышение концентрации обсуждаемого маркера (до 3 мг/л) свидетельствует об активности процессов субклинического воспаления при атерогенезе. Установлено, что СРБ снижает экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и простаглицинсинтазы, может связываться с модифицированными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и накапливаться локально в области эндотелия, модулируя процессы атерогенеза. [167]. Имеются убедительные доказательства того, что увеличение концентрации СРБ в постинфарктном периоде независимо от других предикторов ассоциировано с увеличением частоты неблагоприятных событий, включая развитие сердечной недостаточности и смерти [61, 126, 241, 302]. Тем не менее, достаточно низкая специфичность СРБ и повышение его базального уровня в ответ на тканевое повреждение или локальное воспаление требует индивидуального подхода к интерпретации клиничко-лабораторных данных у каждого пациента. Справедливо и утверждение, что максимальная прогностическая значимость достигается при оценке влияния на прогноз не одного, а нескольких маркеров воспаления, а также

при их сочетании с другими показателями, не отражающими субклиническое воспаление [277].

Известно, что помимо СРБ и белков острой фазы ключевая роль в регуляции процесса воспаления отводится цитокинам – гормонам белковой природы, которые выделяются в кровь активированными клетками и являются медиаторами воспалительной реакции. По механизму действия выделяют про- и противовоспалительные цитокины. В ряде исследований показана предикторная ценность фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1, -6, -8, -10 для формирования атеросклероза и его осложнений [108, 171, 175, 179, 240, 292, 305, 306].

Среди провоспалительных цитокинов особого внимания заслуживают ИЛ-6 и ФНО- α . Установлено, что ИЛ-6 продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами, кардиомиоцитами, адипоцитами, гладкомышечными клетками коронарных артерий. Роль ИЛ-6 в развитии и прогрессировании атеросклероза не вызывает сомнений. Так, по данным мета-анализа, включившего данные 125 222 участников 82 исследований, установлена взаимосвязь между развитием ИБС и уровнем ИЛ-6 [273]. Получены сведения о взаимосвязи концентрации в крови ИЛ-6 и смертельных исходах в течение шести месяцев после ИМ [171, 186].

Одним из самых значимых маркеров воспаления, имеющих доказанную прогностическую роль, считается ФНО- α . Продуцируемый моноцитами и макрофагами, ФНО- α представляет собой «многофункциональный» цитокин, который, за счет активации различных рецепторов, обладает способностью определять уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, прогрессирование атеросклероза, а также повреждение атеросклеротической бляшки [333]. Известно, что плазменный уровень ФНО- α у больных ИМ взаимосвязан с обширностью поражения миокарда [274]. Прогностическое значение ФНО- α убедительно доказано проведенными исследованиями [25]. Так, известно, что уровень в крови ФНО- $\alpha > 9$ пг/мл является независимым прогностическим фактором при определении долгосрочного прогноза у пациентов после ОКС [292].

В другом исследовании (Солдатова О.В. и соавт., 2017) было показано, что повышение сывороточных значений ИЛ–6 и ФНО– α ассоциируется с развитием острой левожелудочковой недостаточности и высокой вероятностью смертельного исхода [101].

В сравнении с провоспалительными цитокинами, активность противовоспалительных цитокинов (ИЛ–4, ИЛ–10) у больных различными формами ИБС изучена в настоящее время не столь подробно. Тем не менее, установлено, что ИМ характеризуется низкими концентрациями ИЛ–4 и ИЛ–10 в сравнении с пациентами стабильной ИБС, а ИЛ–10 оказывает благоприятное влияние на прогноз у больных ИМ [332].

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой токсичный продукт метаболизма метионина. Проведенные ранее исследования позволили установить ассоциацию между плазменным уровнем ГЦ и риском развития ССЗ [119, 133, 169, 206]. В ряде работ показана прогностическая значимость гипергомоцистеинемии (гиперГЦ) для наступления неблагоприятных исходов у больных ИБС [97, 211, 222, 322]. В одной из работ китайских авторов (2017г.) убедительно продемонстрировано, что пациенты с высоким риском неблагоприятных исходов ИМ (по шкале GRACE) характеризовались значимо большим уровнем ГЦ в сравнении с пациентами низкого риска. Кроме того, включение ГЦ в прогностическую модель позволило модифицировать шкалу GRACE, повысив ее чувствительность и специфичность. Авторы делают вывод о том, что использование ГЦ позволяет улучшить стратификацию риска пациентов, перенесших ОКС [229]. Известно, что накапливаясь в организме, ГЦ способствует возникновению повреждения сосудистой стенки за счет нарушения эндотелий–зависимой вазодилатации, окислительного стресса, а также усиления тромбогенеза и коагуляции, реализуя основные патогенетические компоненты ДЭ [32, 224, 308].

В настоящее время ДЭ признана неотъемлемой частью патогенеза сердечно–сосудистых катастроф. Представляя собой высокоактивный эндокринный орган, эндотелий принимает непосредственное участие в регуляции сосудистого тонуса, процессов гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую

стенку [107, 290]. Предполагается, что в патогенезе ИБС ДЭ может иметь определяющее значение, играть более важную роль, чем морфологические изменения сосудов, вызванные атеросклерозом [84, 99, 227, 242, 294]. Распространенность ДЭ, в основе которой лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов, достигает у пациентов с ОКС 89%. Существует мнение, что неблагоприятное течение ИМ у пациентов молодого возраста ассоциировано именно с ДЭ [47].

Справедливо заметить, что анализ гуморальных факторов, отражающих различные звенья патогенеза ИБС в молодом возрасте, зачастую сопровождается рядом ограничений, обусловленных лабильностью данных параметров от времени начала симптомов заболевания, от коморбидной патологии, проводимой стратегии лечения. В связи с этим продолжает возрастать интерес к «статичным» генетическим факторам. Требуется уточнение возможности их клинического применения как в стратификации риска развития ИБС, так и прогнозировании неблагоприятных исходов у больных, перенесших эпизод ОКС.

В последние годы проведено достаточное количество исследований на крупных выборках больных, позволивших выделить большое количество «генов-кандидатов» ИБС [48, 81, 118, 142, 212, 215, 258, 287, 319]. В настоящее время активно изучаются генетические полиморфизмы функционально значимых генов, белковые продукты кодирования которых принимают участие в патогенезе ИБС [58, 59, 162, 177, 193, 208, 219, 238, 314]. Результаты крупного метаанализа (2015г.), включившего 60 800 пациентов с ИБС и 123 504 пациентов группы контроля демонстрируют связь 202 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с ИБС [251].

Представляют интерес полиморфизмы генов, участвующих в обмене липидов (LDLR, ApoB, ApoE, PCSK, LDLRAP1) [100, 117], тромбообразовании (FGB, F2, F5, ITGA2, PAI-1) и обмене фолатов (MTHFR) [91, 119, 135, 166], эндотелиальной дисфункции (EDN1, eNOS, VEGF) и регуляции сосудистого тонуса (AGTR1, AGTR2, AGT, ACE) [76, 83, 223, 230, 330], воспалительных реакций (CRP, LTA, TGFB1, TNF α , IL) [23, 109, 120, 163, 192, 194, 207, 326].

Одним из первых в клинических исследованиях стал изучаться ген ангиотензиногена (AGT) [40, 116, 265]. Установлено, что полиморфный вариант M235T гена AGT ассоциирован с повышением плазменного уровня ангиотензиногена у носителей аллели TT. Известно, что AGT является предшественником ангиотензина II, роль которого в формировании ДЭ не вызывает сомнений. Рядом исследователей установлена положительная корреляция между генотипом AGT M235T и плазменным уровнем AGT у пациентов, перенесших ИМ [265, 330]. Тем не менее, имеются данные и о том, что наблюдаемые ассоциации носят порой противоположный характер в различных мировых популяциях, что создает предпосылки для их дальнейшего изучения.

В исследовании отечественных авторов (2014г.) [40] было показано, что генетический полиморфизм рецептора ангиотензина II типа и NO-синтазы типа 3 ассоциирован с различным уровнем протромботических изменений. Авторы отмечают, что увеличение риска развития неблагоприятных конечных точек у пациентов, перенесших эпизод нестабильной стенокардии, возрастает при одновременном наличии в генотипе аллели 4b/4b гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и аллели С гена AT2R1. В другом отечественном исследовании показана ассоциация мутантного аллеля Т с более ранним началом ИБС [110]. При этом наличие таких сопутствующих факторов риска, как мужской пол, курение и отягощённая наследственность по ССЗ увеличивают достоверность наличия связи полиморфного варианта гена eNOS с более ранним началом ИБС [110].

Ген ФНО- α (TNF) картирован в хромосомном регионе 6p23-q12. Одним из наиболее значимых полиморфных вариантов гена является полиморфизм G(-308) A. Показаны ассоциации данного полиморфизма с развитием ИБС, СД, метаболического синдрома, АГ, диабетической нефропатии, онкологическими заболеваниями [42, 109, 194, 207, 317, 333]. В литературе описано двухкратное увеличение риска развития ОКС у носителей аллеля А полиморфного варианта A308G гена TNF [163]. Данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи полиморфного маркера G(-308)A гена TNF с неблагоприятными исходами

коронарных событий в русской популяции также достаточно подробно представлены отечественными исследователями. Взаимосвязь носительства аллеля А гена TNF с риском коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития ОКС убедительно продемонстрирована в регистровых исследованиях ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II [23].

Не менее интересны ассоциации полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с развитием атеросклероза. Метаанализ данных 80 клинических исследований, включивший 26000 больных ИБС и 31183 лиц без признаков ИБС, показал, что наличие полиморфизма С677Т гена MTHFR ассоциировано с гипергомоцистеинемией [119]. Вместе с тем, данные о взаимосвязи носительства генотипа ТТ гена MTHFR с риском ИБС неоднородны и демонстрируют гетерогенность результатов в зависимости от этнической предрасположенности обследуемых [307].

Таким образом, ССЗ и ИМ в частности продолжают оставаться одной из важнейших проблем современной кардиологии. Изучение закономерностей возникновения и развития ИМ у пациентов молодого и среднего возраста представляет несомненный практический интерес. Учитывая, что атеросклероз является примером классического многофакторного заболевания, прогностическая роль отдельных гуморальных факторов в патогенезе ИМ имеет достаточно скромную оценку. Напротив, возможность применения мультимаркерного подхода в ранней диагностике и прогнозировании исходов ИБС является актуальным направлением научного поиска.

1.2. Инфаркт миокарда у пациентов молодого и среднего возраста

Взаимосвязь возраста и уровня заболеваемости ИМ убедительно доказана в многочисленных эпидемиологических исследованиях конца XX века. Так, по данным одного из самых известных и продолжительных эпидемиологических исследований, Фремингемского Исследования Сердца (Framingham Heart Study), частота возникновения ИМ была в 8–9 раз выше у мужчин и женщин в возрасте от 55 до 64 лет по сравнению с лицами младше 55 лет [205]. Однако, если еще в 80х годах прошлого столетия существовала необходимость изучения ИБС и ее острых форм в основном у пациентов 60–65 лет, то в условиях современного общества прослеживается устойчивая тенденция к «омоложению» ИМ и его развитие у лиц младше 45 лет перестает быть клинической редкостью [19,50]. По данным некоторых авторов, в настоящее время заболеваемость ИМ среди лиц молодого возраста имеет отчетливую тенденцию к росту. Так, по данным исследования ARIC, доля лиц младше 55 лет среди пациентов, госпитализированных с ИМ, в 1995-1999гг не превышала 27%, в то время как в 2010-2014 гг. количество больных возросло до 32 % ($p=0,002$) [132].

На страницах современных отечественных и зарубежных медицинских изданий появляется все больше публикаций, посвященных эпидемиологии и факторам риска развития ИМ у лиц молодого возраста [63, 87, 127, 131, 170, 182, 279, 280, 300]. Известен регистр больных, перенесших ИМ в возрасте до 50 лет (YOUNG-MI registry) [281]. Согласно полученным данным, у подавляющего большинства (83%, $n=1225$) был выявлен как минимум один фактор риска развития ССЗ [282]. Перечисленное выше подчеркивает необходимость дальнейшего изучения эпидемиологии, факторов риска и клинического течения ИМ в молодом возрасте.

Имеющиеся в литературе данные убедительно демонстрируют, что ИМ у пациентов молодого и среднего возраста имеет свои гендерные, этиопатогенетические, клинические и ангиографические особенности, которые, в свою очередь, во многом определяют прогноз пациента [70, 86, 132, 140, 149,

199, 268, 270, 303, 336]. Результаты многочисленных исследований показывают, что подавляющее большинство пациентов с ИМ в возрасте до 45 лет – мужчины. По некоторым данным, лица мужского пола в данной когорте пациентов составляют 79% – 95% [150, 221]. Имеющиеся наблюдения, с одной стороны, способствуют укреплению традиционного представления об ИБС как о «мужской» патологии. Вместе с тем, низкая настороженность в отношении ССЗ у женщин молодого и среднего возраста зачастую приводит к недооценке лечащим врачом имеющихся у жалоб и факторов риска ССЗ, затрудняет своевременную постановку диагноза.

Необходимо отметить, что ранняя диагностика ИМ у лиц молодого возраста зачастую сопряжена с определенными трудностями. Это объясняется как существующими особенностями клинической картины заболевания, так и более поздним обращением за медицинской помощью данной когорты пациентов. Установлено, что у большинства молодых пациентов с ИМ отсутствует предшествующая наступлению сердечно–сосудистой катастрофы типичная клиника стенокардии [165]. Так, по имеющимся данным, только у 25% «молодых» пациентов с ИМ отмечались стенокардитические боли в течение месяца до индексного события. С еще меньшей частотой о наличии предшествовавшего ИМ болевого синдрома сообщали молодые женщины [102, 221, 239, 300].

Результаты проведенных исследований убедительно доказывают, что молодые пациенты с ИМ принимают решение о необходимости обратиться за медицинской помощью намного позднее, чем пациенты старших возрастных групп [50, 87]. Имеющиеся данные позволяют считать данное обстоятельство существенным в возникновении неблагоприятных исходов и течения ИМ, а лиц в возрасте до 50 лет – наиболее уязвимой группой пациентов по развитию догоспитальной летальности.

По данным отечественного исследования (2010г.) [19], включившего 285 736 человек, выявлены различия в частоте развития летального исхода у больных ИМ различных возрастных групп. Авторами особо подчеркивается, что вероятность наступления летального исхода существенно выше в том случае, если на момент

развития ИМ возраст пациента младше 50 лет. По мнению исследователей, такая особенность объясняется как несовершенством компенсаторных механизмов в миокарде и коронарных артериях (КА) (отсутствие сети коллатерального кровообращения), так и ошибками в лечебно–диагностической тактике и низкой настороженностью врачей в отношении возможного развития ИМ у данной категории пациентов.

Еще одной особенностью ИМ у лиц молодого возраста является развитие ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [279]. Следует отметить, что смещение сегмента ST от изолинии является важным прогностическим признаком и используется в большинстве моделей оценки риска госпитального прогноза больных с ИМ [154, 168, 304]. Установлено, что с девиацией сегмента ST связано почти 5–кратное увеличение риска госпитальной летальности и увеличение риска смерти в течение года после индексного события в 3–6 раз [143, 144]. Кроме того, рядом авторов отмечено, что течение ИМ у лиц молодого возраста имеет злокачественный характер как за счет глубины и обширности некроза миокарда, так и за счет частого развития постинфарктных аневризм и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [85].

Имеющиеся наблюдения позволяют разделить ИМ у молодых пациентов на две группы: ИМ с ангиографически интактными КА и ИМ с атеросклеротическим поражением КА. Имеются данные о том, что у молодых пациентов с ИМ интактные КА встречаются у 16% мужчин и 20% женщин [336]. Однако, в последние годы все больше обсуждается роль атеросклеротического поражения КА у молодых пациентов с ИМ. В ряде работ показано, что ангиографические характеристики «молодых» пациентов ИМ имеют свои особенности [132, 280]. По данным Singh и соавт., [280] в когорте молодых пациентов с ИМ поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) наблюдалось в 67,3% случаев, а однососудистое поражение регистрировалось у 50% обследуемых. Учитывая, что ИМ как клиническое проявление атеросклероза, возникает уже в среднем возрасте, справедливо предположить, что процесс атерогенеза, начинающийся еще в детском и юношеском возрасте, происходит в результате взаимодействия

многочисленных факторов риска развития ССЗ и окружающей среды. В этой связи интересно отметить исследование McGill, которое по результатам аутопсий продемонстрировало наличие коронарного атеросклероза у 20% мужчин и 8% женщин в возрасте от 30 до 34 лет [237].

Важнейшим фактором риска развития коронарной болезни сердца в молодом возрасте является генетическая предрасположенность [289]. Известно, что атеросклероз представляет собой классический пример комплексного мультифакториального заболевания, ранее развитие и прогрессирование которого происходит при взаимодействии множественных генетических и внешних (средовых) факторов. [238]. Достижения в области лабораторной генетики позволили выявить большое количество «генов–кандидатов», связанных с развитием ИБС [238]. Установлено, что большинство генов предрасположенности являются генами, белковые продукты которых кодируют метаболические процессы и участвуют в патогенезе ССЗ [48, 142, 162]. В современных условиях, когда дальнейшее развитие профилактической медицины предполагает использование данных о генетике пациента, интерес к идентификации и определению предикторной ценности генов–кандидатов только растет. Имеющиеся данные убедительно доказывают, что генетические нарушения оказывают существенное влияние на восприимчивость сосудов к атеросклеротическому поражению. Генеалогические исследования демонстрируют влияние наследственных механизмов на локализацию атеросклеротических поражений [177, 181]. Интересно, что среди родственников больных с ранним возникновением ИМ, регистрируется повышенная распространенность атеросклероза КА. Однако, реализация наследственных факторов невозможна без воздействия факторов окружающей среды [208].

В настоящее время становится очевидным, что «протективная» роль молодого возраста в развитии ССЗ постепенно утрачивает свою значимость из-за возросшей распространенности факторов риска ИБС среди молодых людей. Гиподинамия, курение, рост потребления легкоусвояемых углеводов и жиров, сопровождающийся развитием дислипидемии, ожирения и СД, а также АГ вносят

существенный вклад в увеличение частоты встречаемости ИМ среди молодых [132].

Установлено, что больные ИМ молодого возраста, как правило, имеют «традиционные» факторы, способствующие раннему развитию и прогрессированию коронарного атеросклероза [248]. Однако их распространенность, комбинация и «ключевая» роль в развитии сердечно-сосудистых событий могут отличаться от таковых в сравнении с пациентами более старших возрастных групп. В свою очередь, это может сказаться на эффективности проводимых программ первичной профилактики ССЗ и иметь самостоятельное клиническое значение.

Существует мнение, что курение выступает одним из ключевых факторов риска ИМ у пациентов молодого возраста [231, 319]. Известно, что распространенность курения среди «молодых» пациентов с ИМ колеблется в пределах от 51% до 89% [165, 199, 279]. По данным ряда исследователей, у курящих пациентов моложе 45 лет риск развития ИМ возрастает в 3,33 раза по сравнению с некурящими. В то же время, у пациентов более старших возрастных групп курение увеличивает риск возникновения ИМ менее чем в 2,5 раза. По имеющимся наблюдениям, имеется дозозависимое отношение между количеством выкуриваемых сигарет в день и риском развития ИМ. Имеются данные, что курение более 15 сигарет в сутки у «молодых» пациентов увеличивает риск возникновения ИМ практически в 5 раз [231].

Отягощенный семейный анамнез является независимым и универсальным фактором риска развития ССЗ и их осложнений для пациентов любого возраста. Некоторыми авторами особенно подчеркивается роль наследственности в развитии ИМ у молодых мужчин [336]. Известно, что распространенность отягощенного семейного анамнеза по ИБС встречается у данной категории пациентов от 41 до 71% [199].

Помимо курения и отягощенного по ИБС семейного анамнеза, многие авторы демонстрируют более высокую распространенность гиперлипидемии, СД

и АГ у молодых пациентов с ИМ в сравнении с пациентами более старшего возраста [279, 281].

Роль нарушений липидного обмена в развитии ИБС была показана в крупных международных исследованиях [327, 328]. Однако вклад гиперхолестеринемии (ГХС) в развитие неблагоприятных сердечно–сосудистых событий неодинаков у пациентов различных возрастных групп. По данным исследования, включившего 10 476 участников, наиболее значимая связь ГХС и риска развития ИБС прослеживается у пациентов младше 60 лет. Показано, что при повышении концентрации уровня общего ХС в крови до 5–6 ммоль/л риск возникновения ИБС у пациентов младше 60 лет возрастал в 2 раза, при концентрации ХС 6–8 ммоль/л и >8 ммоль/л – в 3 и 5 раз, соответственно. Напротив, у пациентов с ИМ в возрасте 60–70 концентрация ХС 6–8 ммоль/л повышала риск развития ИБС в 1,3 раза, при ХС более 8 ммоль/л – лишь в 2,3 раза [198].

Тем не менее, данные о распространенности ГХС среди пациентов с ИМ молодого возраста порой носят противоречивый характер. Результаты исследований некоторых авторов демонстрируют наличие нарушений липидного обмена более чем у 50% пациентов данной категории [279]. Другие авторы не разделяют данное мнение и считают, что ГХС у пациентов с ИМ молодого возраста встречается реже по сравнению с пациентами более старших возрастных групп [336].

Высокая распространенность ГХС в Российской Федерации позволяет с уверенностью считать проблему нарушений липидного обмена актуальной для практического здравоохранения. По данным популяционного исследования [68] более половины обследованных лиц трудоспособного возраста в нашей стране имеют повышенный уровень ХС. Особую тревогу медицинских работников вызывает и ситуация с осведомленностью населения Российской Федерации об уровне ХС. Так, среди респондентов в возрасте от 25 до 64 лет, только 20% мужчин и 30% женщин знали свой уровень ХС [67]. Результаты крупномасштабного исследования АЙСБЕРГ, включившего 18 489 пациентов, также продемонстрировали высокую частоту встречаемости

гиперхолестеринемии (84%) и низкий уровень назначения статинов среди пациентов амбулаторного звена [37].

Учитывая, что совокупный экономический ущерб от ГХС, обусловленный в 97,7% случаев потерями в экономике за счет преждевременной смертности и снижения производительности труда в российской популяции в 2016 г. составил 1,29 трлн. рублей [51], уточнение предикторной роли показателей липидного обмена в развитии ИМ у лиц молодого и среднего возраста представляется актуальным.

Обсуждается роль влияния ГЦ на развитие ИМ у пациентов молодого возраста. В проспективных исследованиях, включивших более двух тысяч пациентов, установлено, что среди молодых мужчин с ИМ гиперГЦ выявлялась в 30% случаев [166, 169, 307, 322]. В литературе имеются данные о возможном использовании ГЦ для стратификации риска после перенесенного острого коронарного события [206, 229, 322]. Таким образом, представляется актуальным дальнейшее уточнение патогенетической роли ГЦ и его прогностической значимости в развитии ИМ у лиц молодого возраста.

Находясь в поиске новых биохимических и генетических маркеров прогнозирования ИМ и его исходов у молодых, не стоит забывать, что ИМ у данной категории больных развивается, как правило, на фоне отягощенного анамнеза и широкой распространенности факторов риска ИБС. В недавнем исследовании отечественных авторов [87] (2016г.), было показано, что частота встречаемости АГ и СД среди «молодых» пациентов с ИМ имеет опасную тенденцию к росту. Существуют данные и о том, что коморбидный фон пациентов с ИМ имеет свои гендерные особенности. Известно, что у женщин, перенесших ИМ в молодом возрасте, СД, метаболический синдром, АГ и хроническая болезнь почек (ХБП), встречаются чаще, чем у молодых мужчин [87]. При этом популяцию молодых мужчин с ИМ характеризует достаточно частая встречаемость сопутствующих АГ, СД и ожирения [20, 29]. Индивидуальный подход к больному требует продолжения проведения дальнейших исследований в отношении изучения распространенности и

прогностической значимости коморбидной патологии у «молодых» больных ИМ. Данное утверждение особенно актуально в отношении широко распространенных и социально значимых заболеваний, таких как ИБС и АГ, ИБС и кислотозависимые заболевания (КЗЗ). Использование новых генетических и биохимических маркеров прогнозирования ИМ и его исходов, дополненное традиционными факторами риска и сведениями о коморбидности, возможно, позволит существенно индивидуализировать программу профилактики ССЗ у молодых пациентов.

Таким образом, несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости, ИМ у лиц молодого возраста представляет важную социально-экономическую проблему, требующую всестороннего изучения. На сегодняшний день хорошо известно, что ИМ у пациентов молодого и среднего возраста имеет свои гендерные, этиопатогенетические, клинические и ангиографические особенности, которые, в свою очередь, во многом определяют прогноз пациента. Современная пациенториентированная стратегия в медицине диктует необходимость выявления эпидемиологических особенностей ИМ с учетом пола, возраста, имеющихся факторов риска, сопутствующих заболеваний. В прогнозировании развития и исходов ИМ представляется актуальным использование современных биохимических и генетических маркеров. Складывается впечатление, что лучшее понимание причин и механизмов развития ИМ у пациентов молодого возраста является актуальной задачей современной медицинской науки.

1.3. Коморбидность и ее прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда

В настоящее время в отечественной и мировой медицинской литературе проблеме ассоциированного течения заболеваний уделяется большое внимание. [16, 103, 260]. Известно, что в условиях реальной клинической практики большинство пациентов характеризуется сочетанием двух и более болезней. Наличие у одного больного нескольких нозологий, симптомы которых зачастую

причудливо переплетаются между собой, затрудняет диагностику и выбор рациональной терапии в определенной клинической ситуации.

В большинстве отечественных и зарубежных публикаций для описания сочетанных, ассоциированных заболеваний все чаще применяется понятие “коморбидность” (лат. со – “вместе” и morbus — “болезнь”) [26, 35, 79, 105].

Ввиду актуальности проблемы коморбидности в профессиональных медицинских сообществах Российской Федерации были созданы рабочие группы и секции. В 2017г. вниманию целевой аудитории были представлены клинические рекомендации “Коморбидная патология в клинической практике” [78], ставшие «настолярной книгой» для специалистов первичного звена. В этих рекомендациях под термином “коморбидность” понимается сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [78]. В 2019г. ассоциаций врачей общей практики РФ совместно с Национальной медицинской Ассоциацией по изучению Сочетанных Заболеваний были разработаны алгоритмы диагностики и лечения больных с коморбидной патологией [80].

В силу высокой распространенности и социальной значимости ССЗ проблема коморбидности у данной категории больных привлекает внимание многих исследователей [3, 8, 103]. Согласно имеющимся данным, наиболее частыми коморбидными состояниями у пациентов с ИМ являются АГ (74,9%), СД (34,8%), ХБП (21,7%), хроническая обструктивная болезнь легких (18,2%), депрессия (18,2%) [185].

Несмотря на имеющиеся данные о том, что коморбидность чаще встречается у пожилых больных, а количество ассоциированных нозологий повышается с возрастом, известно, что у лиц младше 65 лет наличие сопутствующей патологии отмечается в 61,4% случаев [278]. Так, по данным недавнего отечественного исследования РЕКВАЗА, частота коморбидности среди молодых пациентов (возраст младше 45 лет) составила 47,2% [75].

Принимая во внимание имеющуюся на сегодняшний день негативную тенденцию к “омоложению” ИМ, комплексное изучение вопросов коморбидности у пациентов молодого и среднего возраста и ее влияния на прогноз является актуальным направлением научного поиска. Однако публикации по данной проблеме в доступной отечественной литературе нам не встретились.

Артериальная гипертензия

Накопленные на сегодняшний день данные позволяют рассматривать АГ как хорошо доказанный ФР развития атеросклероза и его многочисленных проявлений [52, 147, 328]. Известно, что в возрасте 40–70 лет повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 20 мм рт. ст. или диастолического АД на 10 мм рт. ст. выше нормы удваивает риск развития сердечно–сосудистой патологии [327]. Имеются сведения и о том, что АГ является независимым предиктором многососудистого поражения коронарных артерий у больных ИМ молодого возраста [172].

Результаты зарубежных исследований показывают, что распространенность АГ варьирует от 30 до 40% среди пациентов с ИМпST до 70% среди пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) [264, 266, 267]. Отличительной особенностью АГ на современном этапе является высокая частота сочетания АГ с другими нозологиями [111]. По некоторым данным, АГ наиболее распространена у женщин старших возрастных групп, имеющих сопутствующий СД, ГХС, ХБП и перенесших ИМ или коронарную реваскуляризацию [102, 239].

Анализ доступных на сегодняшний день отечественных данных показал, что АГ как фактор риска ИМ имеет еще большую распространенность в российской популяции. Так, по данным отечественного регистрового исследования РЕКОРД-3 (2015г.), АГ страдали 79,6% пациентов с ОКС [6, 7]. Сходные данные получены и авторами другого регистрового исследования [71]. По данным Тюменского регистра чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (объем наблюдений – 1018 человек) АГ регистрировалась у 83,8% пациентов, подвергнутых ЧКВ. При этом 3 степень повышения АД наблюдалась более чем у половины пациентов (574

пациента) [57]. Интересно, что средний возраст пациентов, включенных в этот регистр, составлял $58,9 \pm 9,7$ лет, а 75% пациентов составляли мужчины.

Согласно результатам зарубежных исследователей, АГ как фактор риска встречается у молодых пациентов с ИМ почти в 40% случаев [267]. Следует особо подчеркнуть, среди данной категории пациентов в 3 раза чаще встречается «нелеченная» АГ. В то же время по результатам исследования INTERHEART адекватная коррекция АГ снижает абсолютный риск развития ИБС на 36% [327]. Очевидно, что своевременная диагностика и адекватная терапия АГ у лиц молодого возраста позволяет существенно отдалить перспективу развития ИМ.

Сахарный диабет

Последние годы ознаменовались значительным увеличением распространенности СД как в России, так и во всем мире. Специалисты считают, что к 2040 г. число больных СД увеличится до 642 млн человек. По данным ряда крупных эпидемиологических исследований, СД является независимым фактором риска ССЗ как у мужчин, так и у женщин. Установлено, что ССЗ наблюдаются более чем у половины пациентов с СД и являются причиной смерти большинства из них. Так, например, риск развития ИМ у больных СД, по различным данным в 6–10 раз выше по сравнению с пациентами без СД [31].

На сегодняшний день механизмы неблагоприятного воздействия СД на развитие патологических изменений макро- и микрососудистого русла хорошо изучены. Показана роль СД и гипергликемии в нарушении метаболических процессов в миокарде, активации свободнорадикального окисления, развитии ДЭ, нарушении равновесия системы гемостаза [32]. Для пациентов с СД характерно диффузное и многососудистое поражение КА, а имеющаяся исходно диабетическая кардиомиопатия способствует развитию у пациентов с ИМ тяжелых форм хронической сердечной недостаточности (ХСН) [39].

В литературе накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих в пользу того, что СД или гипергликемия при поступлении у пациентов с ИМ являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов. Установлено, что как впервые диагностированный, так и

предшествовавший ИМ СД являются независимым предиктором смерти и неблагоприятных сердечно–сосудистых событий в течение года после индексного события [29].

Вопрос коморбидности ИМ и СД активно изучается в когорте больных старше трудоспособного возраста. В условиях современной клинической медицины отчетливо прослеживается тенденция к «омоложению» СД: около 50% всех больных СД в мире приходится на возраст 40–59 лет [39]. Известно, что СД и метаболический синдром чаще встречаются у женщин, перенесших ИМ в молодом возрасте, чем у мужчин [64, 87, 103]. Нетрудно предположить, что неблагоприятное сочетание ИМ и СД в молодом возрасте также может иметь другие особенности, комплексное изучение которых приобретает особую актуальность.

Хроническая болезнь почек

Последнее время ХБП является предметом пристального внимания специалистов здравоохранения. Это, во многом, обусловлено не только значительной распространенностью ХБП в популяции и ее высокой социальной значимостью, но и существенным повышением вероятности развития сердечно–сосудистых осложнений у пациентов, имеющих почечную дисфункцию [45, 46, 213, 254, 284]. Имеющееся неблагоприятное сочетание ИБС и ХБП способствует формированию диффузного множественного поражения КА с признаками кальцификации. При этом частота и тяжесть стенозирования КА увеличивается пропорционально степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11, 327].

Отечественные регистровые исследования показали, что распространенность ХБП среди кардиоваскулярных больных составляет от 4% до 13% [6, 57, 75]. При этом по данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА, ХБП в 83% случаев ассоциирована с ИБС [75]. Следует отметить, что течение ХСН ишемической этиологии при ХБП также имеет определенные особенности. Проведенные исследования убедительно демонстрируют, что поражение органов-мишеней при

коморбидности ХБП и ХСН характеризуется более выраженной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и повышением истинной жесткости артерий [49].

Развитие острого почечного повреждения (ОПП) у больных ИМ также является серьезным осложнением основного заболевания. Доказано, что ОПП ухудшает течение ИМ, влияет на прогноз и увеличивает затраты на лечение больных. По имеющимся литературным данным, частота встречаемости ОПП у пациентов с ИМ достигает 65% [22, 44].

В литературе представлено большое количество исследований как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных изучению отдаленных исходов ИМ у пациентов с ХБП [45, 46, 213, 247, 284, 312]. Показано, что снижение СКФ у пациентов с ИМ достоверно ассоциировано с ростом 30-дневной и 6-месячной летальности, рецидивами ишемии, риском инсультов и кровотечений.

Известно, что риск развития ХБП увеличивается после 50 лет, достигая максимума среди пациентов старших возрастных групп. Принимая во внимание имеющийся рост заболеваемости АГ, СД и ИМ среди пациентов молодого и среднего возраста, комплексное изучение коморбидности ХБП и ИМ и оценка ее прогностической значимости у данной категории пациентов приобретает актуальность.

Ожирение

По данным исследования ЭССЕ-РФ, в РФ ожирение является самым распространенным после АГ и дислипидемии фактором сердечно-сосудистого риска [5]. Кроме того, достоверно известно, что у больных с ожирением чаще регистрируются АГ, СД и нарушения липидного обмена [188, 196]. Имеющиеся в литературе сведения позволяют считать толщину эпикардальной жировой ткани мощным и независимым предиктором ИМ [293]. Кроме того, данный параметр достоверно ассоциирован со степенью атеросклеротического поражения КА [112]. Вместе с тем, в ряде исследований было показано, что у пациентов с высоким индексом массы тела наблюдались низкие показатели смертности [145, 196]. Выявленные особенности позволяют говорить о «парадоксе ожирения».

Противоречивые данные о коморбидности ожирения и ИМ требуют проведения дальнейших исследований, посвященных данному нозологическому сочетанию, в группе лиц молодого и среднего возраста.

Анемия

Результаты многочисленных исследований демонстрируют достаточно частое (от 10% до 43%) сочетание анемии и ОКС. Распространенность анемии варьирует в зависимости от региона проживания, возраста пациента, половых различий, особенностей питания и ряда других факторов. Следует подчеркнуть, что рядом авторов показана большая распространенность сопутствующей патологии у пациентов с сочетанием ИМ и анемии [184, 233]. Установлено, что курение, гиперлипидемия, стенокардия, предшествующие ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ХСН и заболевания периферических артерий независимо взаимосвязаны с обсуждаемой коморбидной патологией. Имеющиеся литературные данные убедительно свидетельствуют в пользу неблагоприятного влияния анемии на ближайший и отдаленный прогноз пациентов с ИМ. Так, риск наступления летального исхода возрастает как при анемии, выявленной при поступлении, так при анемии, возникшей во время пребывания в стационаре [161, 201, 286, 291, 321]. Тем не менее, вопрос о том, насколько сопутствующая анемия маркирует тяжесть клинического состояния пациента с ИМ, остается открытым. Несмотря на доказанное прогностическое значение, данные о распространенности анемии и ее влиянии на клинические исходы у пациентов с ИМ молодого и среднего возраста в доступной литературе нам не встретились.

Кислотозависимые заболевания

Не имея возможности останавливаться на всех коморбидных ИМ состояниях, хотелось бы особо подчеркнуть, что последние десятилетия характеризуются возросшим интересом исследователей к так называемой «неуточненной» коморбидности. Согласно современной типологии коморбидности, «неуточненная» коморбидность предполагает наличие единых патогенетических механизмов, приводящих к возникновению определенной

комбинации нозологий [35, 60], однако связь обсуждаемых нозологий ясна не в полной мере и требует проведения ряда исследований, подтверждающих выдвигаемую гипотезу. Хорошо изучены и патогенетически обоснованы сочетания ИБС с СД, АГ, ХБП. Вместе с тем, проблема коморбидной патологии в отношении ИБС и других социально–значимых заболеваний, в частности кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), приобретает все большую актуальность.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и язвенная болезнь ДПК (ЯБ ДПК) по праву относятся к наиболее обсуждаемым и изучаемым КЗЗ на современном этапе. Высокая распространенность и социальная значимость данных нозологий дают основание считать КЗЗ актуальной медицинской проблемой [43]. Более того, в литературе имеются указания на достаточно частое совместное течение КЗЗ и АГ, КЗЗ и ИБС [62, 92, 109].

На современном этапе исследований установлено, что суточный профиль АД, показатели вариабельности ритма сердца, ремоделирование миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с КЗЗ имеют свои особенности [62, 92, 209]. Складывается впечатление, что ассоциированное течение КЗЗ и АГ может иметь определенную патогенетическую закономерность, а пациенты с обсуждаемой коморбидностью, вероятно, характеризуются изменением суммарного сердечно–сосудистого риска.

Взаимному отягощению обсуждаемых нозологий способствуют некоторая общность патогенеза и факторов риска, таких как курение, атеросклероз, генетическая предрасположенность [317, 109], стрессовые ситуации, нервно–психическое и физическое перенапряжение, ожирение. На сегодняшний день имеются убедительные доказательства в пользу того, что патология верхних отделов желудочно–кишечного тракта и гастроэзофагеальный рефлюкс в частности способны играть роль триггеров в возникновении стенокардии и нарушений ритма сердца [62, 92, 152]. Кроме того, ряд исследований свидетельствуют в пользу значительного повышения риска развития сердечно–сосудистых событий у пациентов с КЗЗ [130, 195, 220]. В недавней работе Lei и соавт. (2017), на основании анализа данных медицинских карт 54 422 пациентов с

ГЭРБ и 269 572 пациентов из группы сравнения, убедительно продемонстрирован рост заболеваемости ИМ в группе пациентов с ГЭРБ. Относительный риск возникновения ИМ у пациентов с ГЭРБ в течение 3х лет наблюдения составил 1,48 (95% ДИ 1,31–1,66, $p < 0,001$) в сравнении с пациентами контрольной группы [220].

На сегодняшний день в литературе имеются неопровержимые доказательства того, что кровотечение из верхних отделов желудочно–кишечного тракта у больных ИБС повышает риск развития нового ИМ более чем в два раза. В зоне особого риска находятся пациенты пожилого возраста, с сопутствующей анемией, гипотонией, СД при поступлении [190, 314].

Таким образом, наличие большого количества нерешенных патогенетических, диагностических и терапевтических вопросов при коморбидном течении ИБС и КЗЗ не вызывает сомнений. Патогенетическая и клиническая неоднородность коморбидных заболеваний диктует необходимость дифференцированного подхода к их диагностике и лечению. Тем не менее, в рекомендациях различного уровня на сегодняшний день отсутствуют алгоритмы ведения больных с ассоциацией ИБС и КЗЗ. В доступных нам на сегодняшний день литературных источниках нет сведений об особенностях поражения артерий коронарного русла у пациентов с ассоциированным течением ИБС и КЗЗ, отсутствуют клиничко–генетические характеристики пациентов с обсуждаемой коморбидностью, не установлены предикторы неблагоприятных исходов ИМ у данной категории больных.

Высокая распространенность острых форм ИБС и обусловленная ими смертность трудоспособного населения Российской Федерации создают предпосылки для разностороннего изучения проблемы и определения приоритетных направлений оказания медицинской помощи населению. Детальное изучение факторов риска, особенностей клиники и течения ИМ, и, наконец, коморбидности у мужчин и женщин трудоспособного возраста позволит не только определить оптимальную тактику ведения пациентов данной возрастной

группы, но и позволит повысить эффективность программ первичной и вторичной профилактики

1.4. Современные возможности стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда

Несмотря на продолжающееся совершенствование медицинской помощи больным ОКС, верификация факторов, влияющих на развитие постгоспитальных осложнений у пациентов с ИМ, является актуальной медицинской задачей. В литературе накоплено большое количество данных, позволяющих судить о влиянии тех или иных факторов на прогноз больных ИМ [12, 144, 157, 174, 246, 255, 285, 323]. Однако, оценка только лишь одного параметра, оказывающего влияние на исходы заболевания, в настоящее время не представляет актуальности.

К наиболее информативным показателям, входящим в состав многих прогностических шкал, относятся пол, возраст, систолическое АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), локализация и степень девиации сегмента ST на ЭКГ, систолическая дисфункция миокарда, характер поражения КА, ряд анамнестических (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), СД, ожирение) и лабораторных (маркеры некроза миокарда, показатели активности воспалительного ответа, клиренс креатинина, гликемический статус и др.) данных, степень атеросклеротического поражения КА [9, 13, 20, 125, 234, 252, 263, 271, 276, 283, 310, 331, 334].

На современном этапе развития медицинских технологий создаются электронные калькуляторы и мобильные приложения, позволяющие использовать различные клинические шкалы для оценки риска у пациентов с ИМ [10]. Одним из наиболее удобных инструментов для оценки отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ является шкала GRACE (Global Registry for Acute Coronary Events) [168]. Данная шкала была разработана в результате анализа данных 43 810 пациентов и валидизирована в исследованиях GRACE и GUSTO.

Шкала GRACE демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании неблагоприятных исходов, имеет широкую доказательную базу и рекомендована к использованию в клинической практике Европейским Обществом Кардиологов (2017) [197].

Вместе с тем, в литературе имеются сведения о недостаточной прогностической эффективности шкалы GRACE после ЧКВ. Так, рядом исследователей было показано, что сочетание ангиографических показателей с определенными клиническими, электрокардиографическими и лабораторными переменными позволяет создать шкалу, превосходящую шкалу GRACE по своей прогностической значимости [123, 323, 335].

В литературе имеется достаточное количество публикаций, отражающих многочисленные попытки исследователей повысить прогностическую ценность существующих моделей оценки риска с помощью включения в них тех или иных дополнительных «новых» факторов прогноза (клинических, биохимических, генетических) [179, 229, 276, 325, 335]. Однако в эпоху персонализированной медицины изучение возможностей прогнозирования неблагоприятных исходов ИМ невозможно без учета индивидуальных особенностей пациента. Известно, что больные с ИМ различных возрастных групп отличаются по набору факторов сердечно-сосудистого риска, уровню коморбидности, гендерному составу, частоте встречаемости ИМбпST, характеру реваскуляризации миокарда [157, 255, 266, 270, 331]. Справедливо предположить, что влияние некоторых параметров рискометрии на вероятность развития постгоспитальной летальности у пациентов молодого и пожилого возраста будет существенно различаться.

Подобные результаты получены в работе Y. Plakht и соавт. (2015) [261]. Анализ данных историй болезни 2763 пациентов с ИМ позволил установить наиболее значимые предикторы постгоспитальной летальности в течение 10-летнего периода наблюдения у лиц различных возрастных групп. Для пациентов пожилого возраста таковыми являлись возраст, поражение ствола левой коронарной артерии и неврологические нарушения. Наступление постгоспитальной летальности в когорте больных младше 65 лет значимо

ассоциировалось с анемией, злоупотреблением алкоголем, почечной дисфункцией и перенесенным ранее ИМ.

Хотя поиск маркеров неблагоприятного прогноза у больных ИМ молодого и среднего возраста является важной научно-практической задачей, исследования клинико-лабораторных и инструментальных параметров рискометрии у данной категории больных достаточно скромно представлены в отечественных источниках.

В Российской Федерации уже имеется положительный опыт создания оригинальных моделей оценки ближайшего и отдаленного прогноза у пациентов с ИМ [121]. На основании данных пациентов, включенных в российский регистр ОКС РЕКОРД-3, была предложена прогностическая шкала РЕКОРД-6. Шкала позволяет оценить вероятность наступления летального исхода через 6 месяцев от выписки из стационара после ОКС [121]. Согласно полученным данным, предикторами летального исхода являлись следующие параметры: неназначение аспирина и бета-блокатора при выписке из стационара, новая сердечная недостаточность, развившаяся в стационаре, возраст старше 75 лет, индекс массы тела ≤ 30 кг/м², креатинин сыворотки при поступлении ≥ 100 мкмоль/л, невыполнение срочного ЧКВ. При наличии 3 баллов по шкале РЕКОРД пациенты имели высокий риск наступления летального исхода.

Результаты исследования «ЛИС» [66] позволили выделить 15 переменных, влияющих на прогноз пациентов с ИМ. Авторами предложена формула для расчета ЛИС–индекса, позволяющего производить оценку риска неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ОКС.

Следует отметить, что одним из перспективных направлений современных медицинских исследований является уточнение прогностической значимости геномной информации у пациентов с ИМ [23, 40, 76]. Так, в исследовании Ложкиной Н.Г. и соавт. (2015г.) были отобраны 5 показателей, влияющих на отдаленный прогноз пациентов после ИМ: возраст, ФВ ЛЖ, наличие СД, концентрация СРБ и генотип СТ гена TAS2R50 (rs1376251) [61]. В исследовании

убедительно продемонстрировано, что использование построенной модели позволяет с высокой вероятностью прогнозировать неблагоприятный исход ИМ.

В работе Шестерни П.А. (2014г.) также предложено использование генотипа rs1333049 для прогнозирования отдаленных исходов у больных ИМ. Следует отметить, что в обсуждаемых работах средний возраст пациентов составил $60,1 \pm 5,4$ лет и 54 (48; 59) лет соответственно [118]. Аналогичных исследований, позволяющих провести рискметрию в когорте пациентов молодого возраста, в доступной литературе нам не встретилось.

Несмотря на развитие современной предиктивной медицины, широкое внедрение генетического тестирования у больных с ИМ порой может иметь ряд ограничений, как ввиду дороговизны, так и ввиду сложности исполнения генетических анализов.

На протяжении последнего десятилетия в литературе активно обсуждается возможность оценки тяжести коронарного атеросклероза и стратификации риска сердечно-сосудистых событий с помощью различных гематологических показателей [21, 69, 136, 156, 158, 159, 311]. Определенный научно-практический интерес представляет НЛИ, расчет которого производится делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное содержание лимфоцитов. Так, в исследовании Jackson Heart Study было установлено, что НЛИ более 2,15 достоверно ассоциирован с уровнем смертности от всех причин (отношение шансов (ОШ)=1,40; 95% доверительный интервал (ДИ):1,14-1,70) и ССЗ (ОШ=1,69; 95%ДИ:1,23-2,34) [210]. В литературе обсуждается возможность использования НЛИ как маркера тяжести атеросклеротического поражения КА [225, 337], показана взаимосвязь НЛИ с ДЭ у пациентов с ОКС [153, 226, 236]. В ряде исследований установлена прогностическая значимость НЛИ для развития неблагоприятных исходов после ИМ [115, 124, 128, 210, 227, 300]. Кроме того, по данным Zhou D. и соавт. интегрирование НЛИ в шкалу GRACE статистически значимо улучшало возможность прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ОКС [335].

Таким образом, возможность практического применения обсуждаемых гематологических показателей в стратификации риска у пациентов с ИМ молодого и среднего возраста, представляется актуальной. Тем не менее, информация о прогностическом значении гематологических индексов у обсуждаемой категории больных в доступной нам отечественной литературе практически отсутствует.

РЕЗЮМЕ

Резюмируя представленные в этой главе данные, необходимо подчеркнуть, что ИМ по-прежнему является актуальной медико-социальной проблемой. Ввиду высокой социально-экономической значимости данной нозологии возрастает интерес к изучению вопросов этиологии, патогенеза и клинических особенностей ИМ у лиц молодого и среднего возраста. Несмотря на достаточное количество данных литературы, характеризующих этиопатогенез ИМ в целом, остается открытым вопрос о значимости тех или иных традиционных факторов риска в формировании ИМ у пациентов молодого и среднего возраста. В настоящее время практически отсутствуют исследования, посвященные изучению структуры и прогностической значимости коморбидных состояний у данной категории больных. Существует необходимость создания оригинальных статистических моделей стратификации риска у больных ИМ молодого и среднего возраста с использованием «новых» генетических и биохимических маркеров. Однако возможность объединения гуморальных и клинико-генетических маркеров для прогнозирования и стратификации риска ИМ у пациентов молодого и среднего возраста требует дальнейшего изучения и имеет самостоятельное практическое значение для составления эффективных программ первичной и вторичной профилактики ИМ у данной категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объем наблюдений и дизайн исследования

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России (ректор И.П.Корюкина) – ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» (отделение кардиологии №1). Для решения поставленных в диссертации задач в соответствии с соблюдением требований приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001–2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также основных принципов Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993), проведено простое, открытое сравнительное проспективное исследование.

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 м² по формуле СКД–ЕPI (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.

I этап

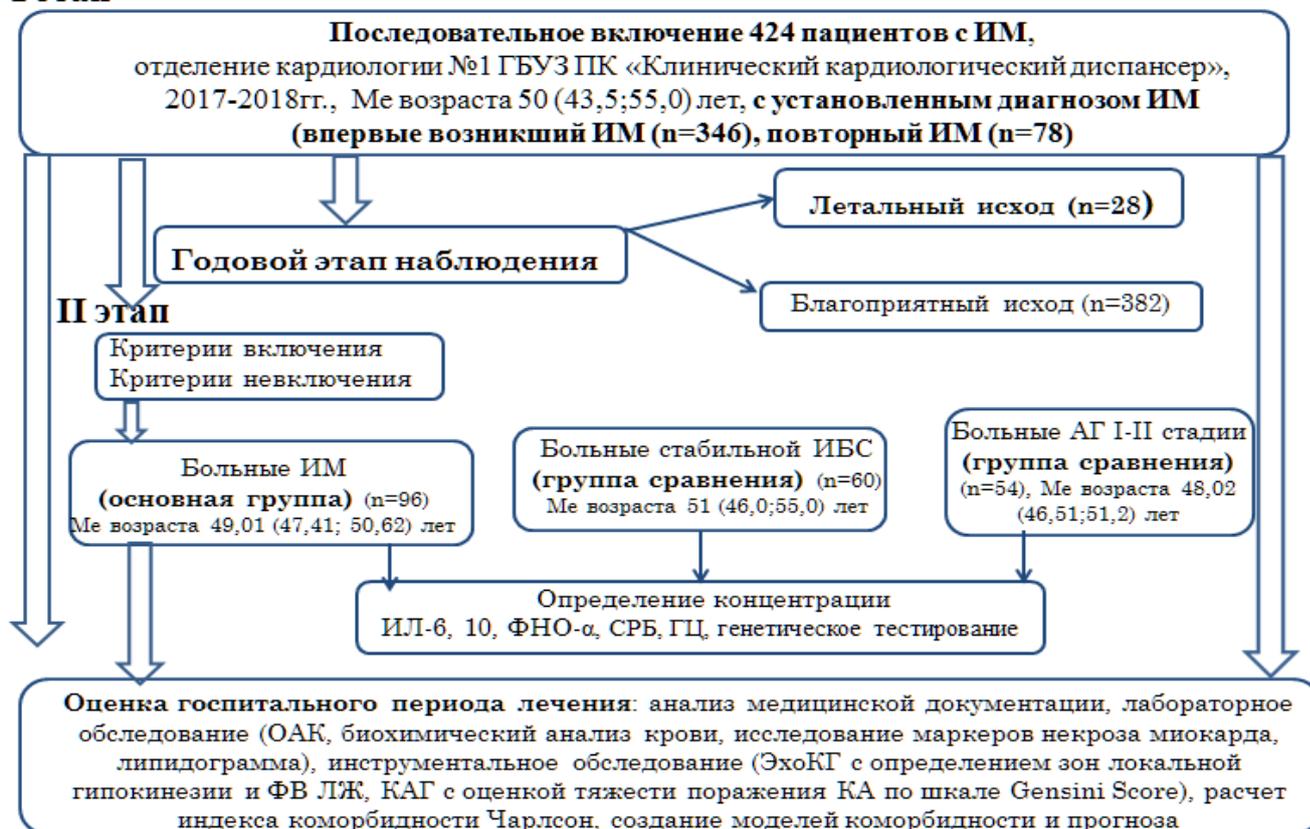


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 и 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).

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов [197]. Основанием для верификации диагноза ИМ являлся болевой ангинозный синдром длительностью более 20 минут, сопровождавшийся изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента $ST \geq 0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V_1 по V_3 , $\geq 0,1$ мВ в стандартных и усиленных отведениях от конечностей для ИМпST или депрессии сегмента ST более 1 мм /инверсии зубца T на ЭКГ для ИМбпST и повышением уровня тропонина T или I более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении или при оценке в динамике [297]. Рецидивом ИМ считали повторный эпизод ишемии миокарда с соответствующими признаками, возникающий ранее 28 дней с момента предыдущего. Степень недостаточности кровообращения в острой стадии ИМ оценивали, используя классификацию Killip и Kimball (1967г.). Оценку риска госпитальной летальности проводили на основании баллов, полученных по шкале GRACE [168].

В соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМпST, ИМбпST (приложение к приказу МЗ РФ № 404 ан, приложение к приказу МЗ РФ №405 ан от 01.07.2015) всем пациентам выполнялось клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза пациента, анамнеза перенесенных заболеваний, информацию о наличии традиционных ФР ССЗ, наследственности, принимаемых лекарственных препаратов, данные объективного осмотра. У всех пациентов при поступлении регистрировалась стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в 12ти отведениях,

выполнялся забор крови на общеклинические и биохимические исследования, маркеры некроза миокарда, выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ) с определением зон локальной гипокинезии и фракции выброса (ФВ) ЛЖ, оценивался риск по шкале GRACE. После получения согласия пациента на медицинское вмешательство выполнялась селективная коронароангиография (КАГ). На госпитальном этапе проводилась динамическая оценка клинического состояния, а также ряда лабораторных и инструментальных параметров, регистрировались исходы госпитализации, развитие осложнений ИМ.

При согласии пациента на медицинское вмешательство проводилась экстренная процедура эндоваскулярной реваскуляризации миокарда – ЧКВ (баллонная ангиопластика и/или стентирование симптомзависимой КА). Показания к проведению экстренной реваскуляризации определяли в соответствии с существующими рекомендациями [250]. Проведение медикаментозной реваскуляризации (тромболитической терапии (ТЛТ) с использованием альтеплазы/тенектеплазы) проводилось на этапе оказания скорой медицинской помощи или в первичном сосудистом отделении в случае поступления пациента до 12 часов от начала ИМпСТ и при отсутствии противопоказаний к ТЛТ. При невозможности проведения механической или фармакологической реваскуляризации при обнаружении временных или иных противопоказаний выполнялось консервативное лечение.

Системной ТЛТ 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 ренин-ангиотензиновой 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 (Ме 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 ИМпСТ, 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 не включения 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

2.2. Клиническая характеристика больных

В исследование было включено 424 пациента, из которых 88% мужчин (n=373) и 12 % женщин (n=51). Медиана возраста пациентов составила 50 (43,5; 55) лет. Пациенты мужского и женского пола были сопоставимы по возрасту (p=0,474). Распределение пациентов с ИМ в зависимости от возраста представлено на рисунке 2.

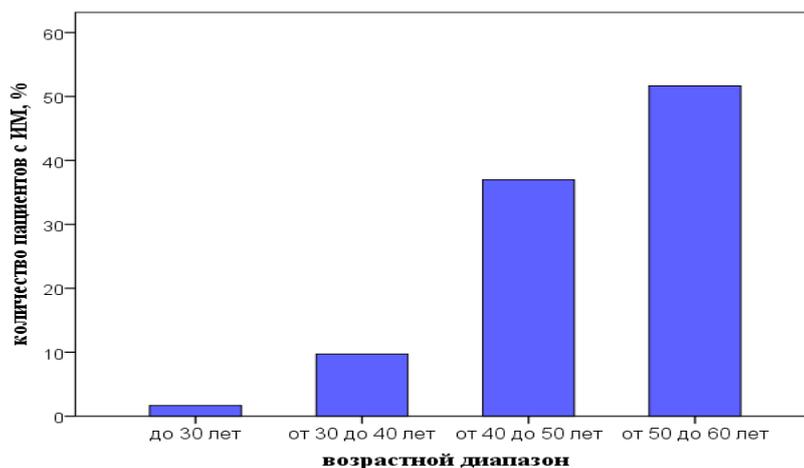


Рисунок 2 – Процентное соотношение пациентов с ИМ в зависимости от возраста

Проведенный анализ структуры возраста пациентов показал, что у пациентов младше 40 лет ИМ регистрировался лишь в 11,3% случаев (n=48). Пациенты в возрасте от 40 до 49 лет составили 36,8% (n=156) от общего количества больных, включенных в исследование. Наибольшее количество пациентов с ИМ (51,4%) находились в возрасте от 50 до 60 лет (n=220).

Как и следовало ожидать, доля пациентов мужского пола среди больных ИМ различных возрастных групп была существенно выше в сравнении с представительницами женского пола. Представляет интерес тот факт, что в возрастном диапазоне от 40 до 50 лет 91,7% пациентов (n=143) составляли мужчины (рис. 3).

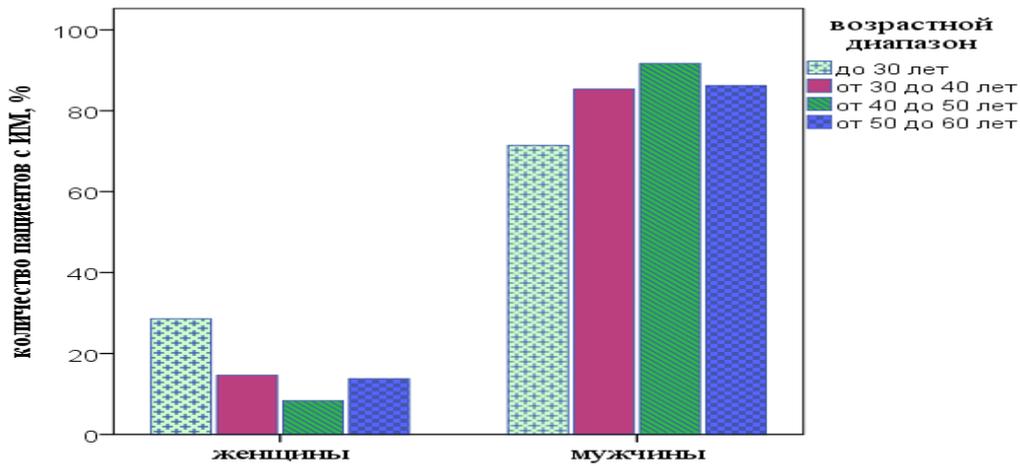


Рисунок 3 – Гендерная характеристика пациентов с ИМ различных возрастных групп.

Следует отметить, что медиана возраста пациентов, перенесших ИМ, предшествовавший индексному событию, была статистически значимо выше в сравнении с пациентами, у которых ИМ регистрировался впервые (51 (Q1–Q3: 46–56) против 49 (Q1–Q3: 42–55)), $p = 0,007$ (рис. 4).

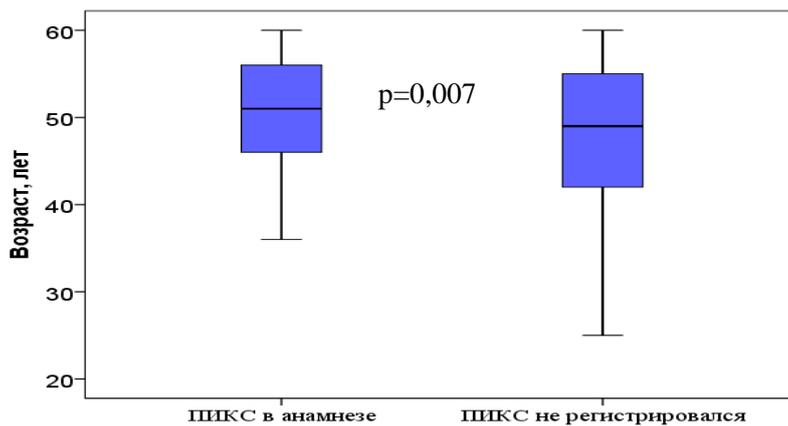


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика возраста пациентов с ИМ в зависимости от наличия ПИКС в анамнезе

Сравнительная характеристика основных клинико–анамнестических данных в общей выборке пациентов и у пациентов молодого (до 45 лет) и среднего (от 45 до 60 лет) возраста представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико–анамнестические характеристики пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст младше 45 лет	Возраст 45–60 лет (n=295)	<i>p</i> ₂₋₃
Возраст, лет, Me (Q1;Q3)	50 (43,5; 55,0)	41 (37,0; 43,0)	53,0 (49,0; 56,0)	0,001
Пол, мужчины/женщины (%)	88/12	88,4/11,6	87,8/12,2	0,867
Жители г. Перми/ Пермского края, n (%)	53,8/46,2	54,3/45,7	53,6/46,4	0,894
АГ в анамнезе, n (%)	375 (88,4)	111 (86)	264 (89,5)	0,307
ИМ в анамнезе, n (%)	77 (18,2)	13 (10,1)	64 (21,7)	0,004
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	16 (3,7%)	0 (0)	16 (3,7%)	0,002
ЧКВ в анамнезе, n (%)	65 (15,3%)	12 (9,5)	53 (17,9)	0,269
СД в анамнезе, n (%)	52 (12,3)	10 (7,8)	42 (14,2)	0,061
Курение в анамнезе, n(%)	164 (36,8)	52 (40)	112 (38)	0,258
ОНМК в анамнезе, n (%)	20 (4,7)	5 (3,9)	15 (5,1)	0,589
ЯБ ДПК в анамнезе, n (%)	51 (12,0)	12(9,3)	39 (13,2)	0,254
Анемия при поступлении, n (%)	104 (24,5)	18 (14)	86 (29,2)	0,001
ГХС, n (%)	206 (48,6)	56 (43,4)	150 (50,8)	0,159
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	109 (25,7)	33 (25,6)	76 (25,8)	0,969
СКФ при поступлении менее 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	54 (12,7)	22 (17,1)	32 (10,8)	0,083
ФВ ЛЖ ≤ 40%, n(%)	62 (14,6)	12 (9,4)	50 (17,2)	0,041
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, M ±σ	2,71±0,08	1,38 ±0,65	3,27± 1,39	0,000*

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

Согласно полученным данным, у больных среднего возраста настоящий ИМ достоверно чаще сопровождался сведениями о ПИКС (ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,3–4,7; *p*=0,004), коронарном шунтировании (КШ) в анамнезе (*p*=0,002). При поступлении в стационар у лиц старшей возрастной группы в 2 раза чаще

выявлялась анемия (ОШ = 2,0; 95% ДИ: 1,28–3,13; $p = 0,001$), систолическая дисфункция ЛЖ (ОШ = 1,9; 95% ДИ: 1,01–3,87; $p = 0,041$). При сопоставлении пациентов обеих групп по частоте встречаемости таких факторов сердечно-сосудистого риска, как курение, СД, ГХС, АГ, ХБП достоверные отличия получены не были. Большинство пациентов на момент ИМ, послужившего причиной госпитализации, проживали в г. Перми (табл. 2).

При сравнении клиничко-anamнестических данных в зависимости от гендерной принадлежности были получены статистически значимые различия по некоторым параметрам (табл. 3).

Таблица 3 – Гендерные особенности клиничко-anamнестических показателей пациентов с ИМ

Параметр	Общая выборка (n=424)	Мужчины (n=373)	Женщин ы (n=51)	p_{2-3}
Возраст, лет, Me (Q1;Q3)	50 (43,5; 55,0)	50 (44,0; 55,0)	51,0 (43,0; 55,5)	0,474
Жители г. Перми/ Пермского края, n (%)	53,8/46,2	51,7/48,3	68,6/31,4	0,023
АГ в анамнезе, n (%)	375 (88,4)	330 (88,5)	45 (88,2)	0,960
ИМ в анамнезе, n (%)	77 (18,2)	73 (19,6)	4 (7,8)	0,042
КШ в анамнезе, n (%)	16 (3,7%)	14 (3,8)	2 (5,4)	0,871
ЧКВ в анамнезе, n (%)	65 (15,3)	65 (17,4)	0 (0)	0,590
СД в анамнезе, n (%)	52 (12,3)	40 (10,7)	12 (23,5)	0,009
Курение в анамнезе, n (%)	164 (36,8)	153 (41)	11 (21,5)	0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	20 (4,7)	7 (13,7)	13 (3,5)	0,005
ЯБ ДПК в анамнезе, n (%)	51 (12,0)	46 (12,4)	5 (9,6)	0,568
Анемия при поступлении, n(%)	104(24,5)	94 (25,2)	10 (19,6)	0,384
ГХС, n (%)	206 (48,6)	178 (47,7)	28 (54,9)	0,336
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	109 (25,7)	98 (26,3)	11 (21,6)	0,471
СКФ при поступлении менее 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	54 (12,7)	18 (35,3)	36 (9,7)	0,001
ФВ ЛЖ ≤ 40%, n (%)	62 (14,6)	57 (15,4)	5 (10,2)	0,399

Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, М ±σ	2,71±0,08	2,71±0,08	3,23±0,28	0,044 *
---	-----------	-----------	-----------	-------------------

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

Установлено, что частота встречаемости некоторых сопутствующих заболеваний и ФР была неодинакова в группах мужчин и женщин. Так, например, СД, перенесенное ранее ОНМК, а также почечная дисфункция при поступлении в стационар (СКФ менее 60мл/мин/1,73м²) статистически значимо чаще встречались у женщин, чем у мужчин (23,5 % против 10,7%, ОШ = 2,2, 95% ДИ: 1,2–3,9, p = 0,009; 13,7% против 3,5%, ОШ = 3,9, 95% ДИ: 1,65–9,41, p = 0,005; 35,3% против 9,7%, ОШ = 1,4, 95% ДИ: 1,2 – 1,6, p <0,001 соответственно).

Примечательно, что в мужской когорте обследуемых отмечалось преобладание пациентов с ПИКС (19,6% против 7,8%, ОШ = 2,9; 95% ДИ: 1,1–8,2, p = 0,042) и курящих (41% против 21,5%, p<0,001). ИМ с подъемом сегмента ST встречался у 63,3% пациентов (n= 269), ИМ с зубцом Q на ЭКГ – у 61 % пациентов (n= 259). Гендерно-возрастных различий при сопоставлении пациентов с ИМ в зависимости от изменений сегмента ST на ЭКГ выявлено не было.

Вместе с тем, получены статистически значимые различия при анализе структуры коморбидной патологии в группах пациентов с ИМбпSTи ИМпST. Так, пациенты с ИМбпST характеризовались преобладанием АГ (92,9% в сравнении с 85,9%, p=0,029), предшествовавшим настоящей госпитализации ИМ (22,6 % против 15,6%, p=0,049) и КШ (8,1% против 2,9%, p=0,036). ИМ второго типа встречался у 2,5% пациентов (n = 10).

Установлено, что у пациентов группы молодого возраста достоверно чаще регистрировалась локализация некротического повреждения на передней стенке ЛЖ (p=0,008) (рис.5).

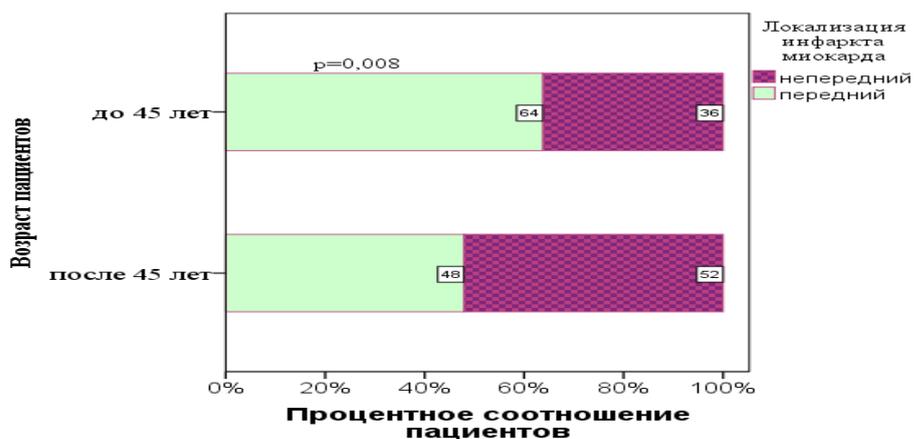


Рисунок 5 – Процентное соотношение пациентов с передним и непередним ИМ в зависимости от возраста

Шансы развития ИМ непередней локализации в группе пациентов молодого возраста были в 1,91 раза ниже, чем для пациентов в возрасте от 45 до 60 лет (ОШ = 0,522; 95% ДИ: 0,34 – 0,80), различия были статистически значимы, $p = 0,003$.

Системная ТЛТ проводилась в соответствии с показаниями по стандартному протоколу на этапе оказания скорой медицинской помощи в случае, если транспортировка пациента до регионального сосудистого центра занимала более 120 минут. Всего ТЛТ были подвергнуты 17,7% пациентов ($n=75$). ЧКВ во время госпитализации в ГБУЗ ПК «ККД» проведено у 56,3% пациентов ($n = 238$). По результатам КАГ 43 пациентам (10,1%), имеющим показания для последующей реваскуляризации миокарда, было рекомендовано проведение ЧКВ со стентированием инфаркт-несвязанной КА в плановом порядке. 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%). Во время нахождения в стационаре лекарственная терапия назначалась в соответствии с принятыми рекомендациями [197] (табл. 4).

Таблица 4 – Основные группы лекарственных препаратов, назначаемые пациентам с ИМ на госпитальном этапе наблюдения

Назначаемые лекарственные препараты	Общая группа пациентов (n=424)
Аспирин, n (%)	410 (96,7)
Клопидогрель, n (%)	226 (53,4)
Тикагрелор, n (%)	169 (39,8)
Прасугрел, n (%)	29 (6,8)
Статины, n (%)	415 (98,1)
Бета–блокаторы, n (%)	391 (92,2)
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n(%)	318 (75,0)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны) n(%)	379 (89,6)
Диуретики, n (%)	201 (47,6)
Антагонисты альдостерона, n (%)	164 (38,8)
Нитраты пролонгированного действия, n (%)	107 (25,4)

Ангинозный статус у пациентов в остром периоде ИМ купировался введением наркотических и ненаркотических анальгетиков. Антикоагулянтная терапия проводилась нефракционированным гепарином под контролем активированного частичного тромбопластинового времени с последующим назначением низкомолекулярных гепаринов на 5-7 дней. Средняя длительность нахождения пациентов в стационаре составила $9,6 \pm 2,7$ дня. На госпитальном этапе лечения умерло 14 пациентов (3,3%).

2.3 Методы исследования

Для решения поставленных задач всем пациентам проводилось общеклиническое, лабораторное, инструментальное и генетическое обследование.

В рамках проведения общеклинического исследования проводился сбор жалоб и анамнеза, осмотр пациента. При сборе анамнеза проводилась детализация факторов сердечно-сосудистого риска, учитывался статус курения, отягощенной наследственности по ранним ССЗ, проводился анализ сопутствующей патологии пациента и ранее перенесенных заболеваний. Расчет индекса коморбидности Чарлсон (ИЧ) проводили по стандартной методике, суммируя баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, с поправкой на возраст пациента [151]. Оценивались гемодинамические параметры (ЧСС и АД). Используя данные, полученные при поступлении в стационар, проводили расчет степени риска летальности, используя on-line калькулятор GRACE 2.0 ACS RISK Calculator <http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx> [168].

2.3.1 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование по стандартным методикам с оценкой общеклинических (общий анализ крови (ОАК)) и биохимических показателей (трансаминазы, общий ХС, триглицериды, ХС ЛПНП и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкоза, креатинин, мочевины, калий). Расчет СКФ производили по формуле СКД EPI (2011) ($\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$). Выполнялась оценка общей креатинфосфокиназы, ее МВ-фракции и высокочувствительного тропонина. Определение гемоглобина и лейкоцитарной формулы крови проводили на гематологическом анализаторе DREW-3 (Drew Scientific, Великобритания - США). Используя данные ОАК, вычисляли НЛИ, а также соотношение тромбоцитов к абсолютному значению лимфоцитов (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ) [141].

Дополнительно к стандартным лабораторным тестам у 96 пациентов (группа биохимического подисследования) выполнено специализированное комплексное лабораторное обследование. Для исследования использовали кровь, взятую из кубитальной вены пациентов утром натощак. Исследуемая кровь доставлялась в лабораторию не позднее 60 минут после забора, отстаивалась при комнатной температуре ($+15^{\circ}\text{C}$ $+20^{\circ}\text{C}$) до образования сгустка 30 минут, после чего образцы крови центрифугировались при 2000 об/мин. в течение 15 минут для получения плазмы. Затем плазма замораживалась в специальные эпиндорфы при температуре -20°C и хранилась не более 6 месяцев.

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

Метод ИФА основан на использовании сорбированных в ячейках планшета моноклональных антител, специфичных к определяемым сывороточным маркерам. На первом этапе анализа исследуемые сывороточные маркеры и контрольные образцы инкубируют в ячейках планшета с иммобилизованными антителами. Вслед за этим добавляется смесь конъюгата, которая связывает определяемые сывороточные маркеры, захваченные первыми антителами. Вслед за инкубацией и промывкой связавшийся конъюгат реагирует с субстратным раствором. Ферментную реакцию останавливают добавлением раствора стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации определяемых сывороточных маркеров в исследуемых образцах. Характеристика используемых лабораторных

тестов и концентрации биомаркеров, определенные в группе контроля, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика реактивов и референсные значения биомаркеров, концентрации биомаркеров, определенные в группе контроля (Me (Q25; Q75))

Биомаркер	Реактивы	Референсные значения, указанные производителем	Группа контроля (n=60)
ИЛ-6 (IL-6), пг/мл	«Интерлейкин-6 — ИФА — БЕСТ», Россия	0–10 пг/мл	1,12 (0,93; 1,67)
ИЛ-10 (IL-10), пг/мл	«Интерлейкин-10 — ИФА — БЕСТ», Россия	0–20 пг/мл	2,66 (1,65; 4,66)
ФНО- α (TNF- α), пг/мл	«Альфа-ФНО — ИФА — БЕСТ», ВекторБест, Россия	0–6 пг/мл	0,09 (0; 0,51)
СРБ (CRP), мг/л	«СРБ — ФА — Бест (вы окочувствительный)», Россия	0–5 мг/л	1,91 (1,27; 4,68)
Гомоцистеин (Hcys), мкмоль/л	Axis-Shield Diagnostics, Великобритания	5-15 мкмоль/л	12,88 (11,41; 15,57)

За референсные значения принимали медианы уровней биомаркеров у пациентов с АГ и хронической ИБС без ИМ в анамнезе (группа контроля), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы (n=60).

2.3.2 Генетическое тестирование

У пациентов группы генетического подисследования после подписания дополнительного информированного согласия стерильным зондом с ватными тампонами вращательными движениями без травматизации производили забор буккального эпителия. Для определения однонуклеотидных полиморфизмов

исследуемых генов выполняли 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). Каждый цикл амплификации включал в себя три температурных режима: денатурацию ДНК (92-94°C 1 мин.), отжиг праймеров (46-68°C в течение 0–2 мин.), синтез комплементарной цепи (70-72°C в течение 1 мин.). В последующем регистрировали сигнал флюоресценции, возникающий при накоплении продуктов амплификации ДНК. Интерпретацию результатов проводили методом аллельной дискриминации в зависимости от характера кривых амплификации, отображаемых в программном обеспечении прибора. Проанализированные полиморфные варианты генов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Полиморфные варианты генов, проанализированных в исследовании

Ген	Полиморфный маркер	Rs вариант полиморфного маркера
AGT (ген ангиотензиногена)	Thr174Met	rs4762
eNOS (ген эндотелиальной NO-синтазы)	Glu298Asp	rs1799983
eNOS (ген эндотелиальной NO синтазы)	T786C	rs2070744
TNF(ген фактора некроза опухоли α)	G308A	rs1800629
MTHFR (ген метилентетрагидрофолатредуктазы)	C677T	rs1801133

2.3.3 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография. Исследование проводили по общепринятой методике с записью ЭКГ в 6 стандартных и 6 грудных отведениях с помощью многоканального стационарного электрокардиографа CARDIOVIT AT-102 (SCHILLER AG, Швейцария). Дополнительно по показаниям регистрировали ЭКГ в отведениях по Небу и по Слопаку [74]. Запись ЭКГ осуществляли немедленно при поступлении пациента в клинику. Показатели ЭКГ оценивали в динамике в

течение периода госпитализации пациента. Обязательным было снятие ЭКГ в день выписки пациента из стационара.

Эхокардиография. 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 двухмерная ЭхоКГ. Оценивали объемные и функциональные характеристики камер сердца: конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ. Оценивали размеры и объем левого предсердия (ЛП), состояние клапанного аппарата, измеряли толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Обязательным этапом исследования являлась оценка наличия дискинезии, зон некроза и рубцовых изменений миокарда, аневризмы ЛЖ. ФВ ЛЖ оценивали математическим методом по формуле Simpson [89]. ФВ ЛЖ считали сохраненной при ее значении более 50%. В случае, если значение ФВ ЛЖ находилось в диапазоне от 40 до 49%, ФВ ЛЖ считали умеренно сниженной. Низкая ФВ ЛЖ определялась в случае, если ее значение не превышало 40% [65].

Коронароангиография. Всем пациентам, давшим письменное информированное согласие на вмешательство, и при отсутствии противопоказаний выполняли селективную КАГ по стандартной методике [204] с использованием ангиографического комплекса GE Innova 3100. Под местной инфильтрационной анестезией осуществляли пункцию артерии по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 6-7 Fr. Преимущественно использовался лучевой доступ. Для оценки анатомии левой КА (ЛКА) использовался катетер Judkins left (JL 4.0). Катетеризацию правой КА (ПКА) выполняли с помощью катетера Judkins right (JR 4.0). Для визуализации КА проводили съемку минимум в шести проекциях для ЛКА и минимум трех для ПКА. На одну съемку вводили 6-7 миллилитров контрастного вещества. Оценку диаметра и протяженности стеноза КА проводили с помощью количественной компьютерной ангиографии, результаты которой способствовали принятию командой специалистов решения о

проведении стентирования КА или избрании консервативной стратегии терапии. При выявлении гемодинамически значимых стенозов КА ($\geq 70\%$ для основных КА и $\geq 50\%$ для ствола ЛКА) выполнялось ЧКВ [250].

Для объективизации тяжести поражения артерий коронарного русла проводили дополнительную оценку результатов КАГ по шкале Gensini Score (GS) [173]. Индекс GS учитывает не только степень стенозирования всех коронарных артерий, но и позволяет рассчитывать индекс функционального значения стеноза для каждого сегмента КА, включая ветви 1 и 2 порядков. При подсчете индекса GS каждому стенозу КА от 25% до 100% присваиваются баллы от 1 до 32 соответственно. Полученное значение степени стеноза умножается на коэффициент от 0,5 до 5,0 в зависимости от его функциональной значимости. Далее производят расчет суммы полученных значений (рис. 6) [173].

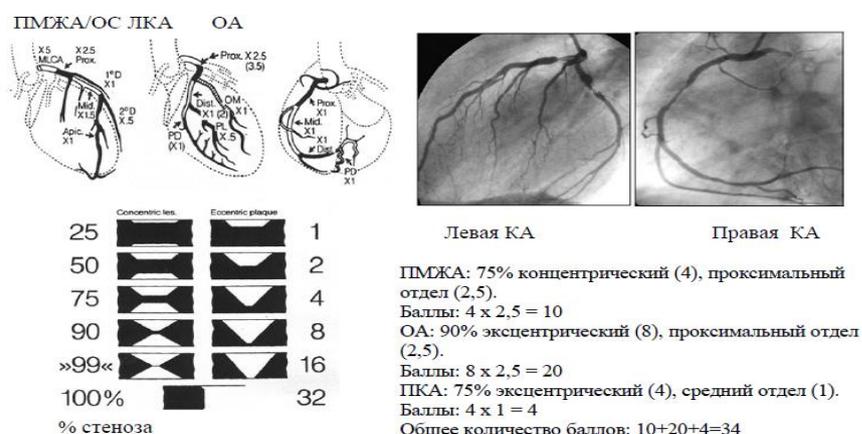


Рисунок 6 – Алгоритм оценки атеросклеротического поражения коронарных артерий с использованием шкалы Gensini

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ цифровых данных, полученных в результате исследования, проводился с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics v.20, v.23. Первичная база данных создавалась путем накопления, и систематизации исходной информации в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Для теоретического обоснования

применяемых статистических расчетов использовали руководство Наследова А.Д. [72].

Необходимое количество наблюдений в группах, позволяющее достичь подходящего уровня мощности исследования определяли путем выявления связи между мощностью и объемом выборки. Расчет мощности производился в программе Statistica 12.0 по значению абсолютного количества нейтрофилов. Определено, что 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 (рис.7).

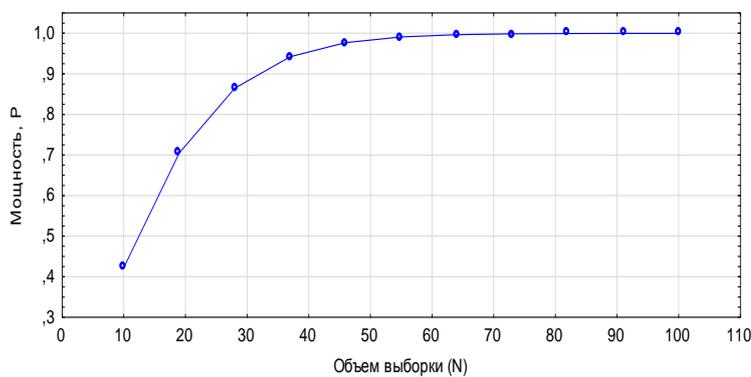


Рисунок 7 – Графический анализ мощности исследования

Для уточнения характера распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Распределение признавалось отличным от нормального в случае если вероятность ошибки (p) критерия Колмогорова-Смирнова для параметра достигала уровня статистической значимости ($p < 0,05$). При нормальном распределении признака количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). При распределении признака, отличном от нормального, для представления непрерывных данных использовалась медиана (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Для описания качественных показателей использовали частоты и проценты.

Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках при распределении признака, отличном от нормального, использовался 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 осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера.

Для оценки влияния факторов на результирующую переменную, измеренную по количественной шкале, использовался корреляционный анализ. Учитывали коэффициент корреляции Спирмена. Тесноту связи между переменными оценивали как сильную при $R > 0,7$, средней силы при R от 0,3 до 0,7, слабую при R менее 0,3. Построение математических моделей прогнозирования летального исхода и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий осуществлялось с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. В зависимости от типа измерения признаков (количественная переменная, измеренная по непрерывной порядковой шкале, качественная переменная, измеренная по номинальной шкале), включаемых в прогностические модели, использовались методы парной линейной, бинарной логистической регрессии, а также метод дискриминатного анализа. Отбор независимых переменных проводился методом пошагового исключения признаков, не оказывающих влияние на качество модели. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Нулевая гипотеза отклонялась при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Значение p округляли до третьего знака после запятой, следовательно запись $p = 0,000$ означает $p < 0,0005$.

Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводился ROC-анализ и расчет

отношения шансов (ОШ). Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Чем выше показатель AUC, тем большей прогностической силой обладает модель.

Для прогнозирования выживаемости использовалась дополнительно регрессия Кокса с пошаговым включением. Для оценки вероятности наступления события применялся анализ Каплана-Мейера, сравнительная оценка полученных графиков проводилась с помощью лог-ранг критерия Мантеля-Кокса.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТом МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

3.1 Коморбидность у больных инфарктом миокарда: возрастные и гендерные особенности

Оценка коморбидности у пациентов кардиологического профиля в настоящее время представляет собой актуальную клиническую задачу. Доказано, что наличие двух и более коморбидных заболеваний является независимым предиктором высокой вероятности раннего наступления летального исхода в течение 30-ти дней после перенесенного ИМ [319]. Одной из задач нашего исследования было изучить структуру сопутствующей патологии у больных у ИМ, выделить ее возрастные и гендерные различия, оценить влияние коморбидности на ближайший и отдаленный прогноз пациентов. В анализ коморбидной патологии были включены как сердечно-сосудистые, так и другие наиболее часто встречающиеся хронические неинфекционные заболевания. Дополнительно рассчитывали ИЧ [151] по стандартной методике. В зависимости от полученного значения выделяли пациентов с низким (0-1 балл), средним (2-3 балла) и высоким (4 и более баллов) уровнем коморбидности.

В целом пациенты с ИМ характеризовались средним уровнем коморбидности. ИЧ составил $2,71 \pm 0,08$ балла. При сопоставлении групп пациентов по уровню коморбидности в зависимости от возраста выявлены статистически значимые различия. Согласно полученным данным, пациенты старше 40 лет характеризовались достоверно более высокими значениями ИЧ ($2,94 \pm 0,89$ против $1,43 \pm 0,12$, $p=0,000$) в сравнении с лицами более молодого возраста. При сопоставлении лиц молодого и среднего возраста ИЧ также оказался достоверно выше в группе лиц старше 45 лет ($3,27 \pm 1,39$ против $1,38 \pm 0,65$, $p=0,000$) (рис. 8).

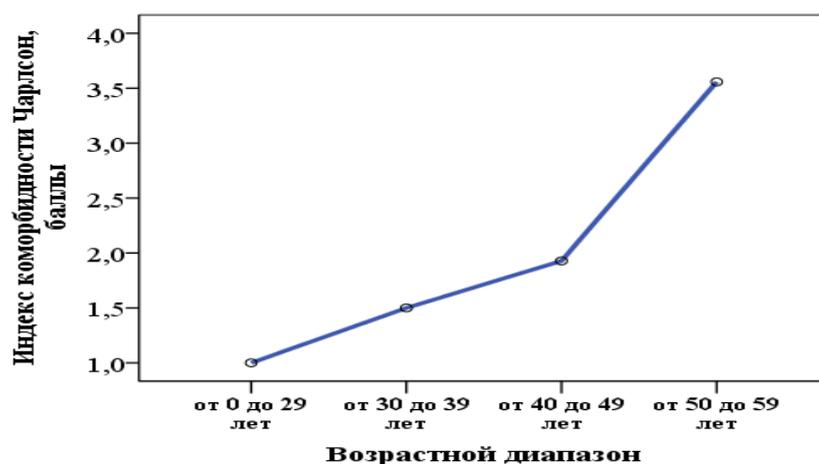


Рисунок 8 – Среднее значение ИЧ в группах в зависимости от возраста

Среди пациентов в возрасте до 45 лет на долю лиц со средним и высоким уровнем коморбидности пришлось всего 11,9% (n=15), в то время как среди в группе больных старше 45 лет ИЧ более 2 наблюдался в 88,1% случаев. Различия были статистически значимы (p=0,000).

Достоверных отличий уровней коморбидности при сравнении пациентов в зависимости от гендерной принадлежности найдено не было (p=0,203) (рис. 9).

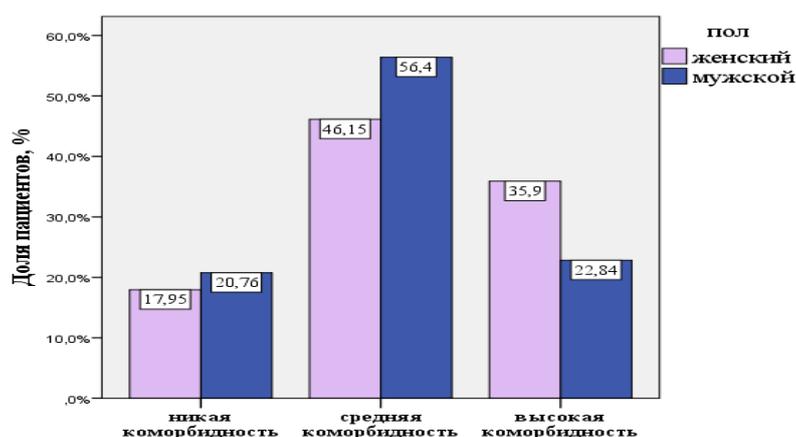


Рисунок 9 – Гендерные особенности коморбидности в группах (ИЧ)

Вместе с тем, женщины характеризовались достоверно более высоким значением ИЧ в сравнении с мужчинами ($3,23 \pm 0,28$ против $2,71 \pm 0,08$, p=0,044). Одной из причин отсутствия таких различий может быть небольшое количество женщин, включенных в исследование (n=51).

Значения ИЧ были сопоставимы при сравнении пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ ($p=0,979$). В нашем исследовании пациенты с ИМ передней локализации оказались достоверно моложе тех, у кого ИМ локализовался на ЗСЛЖ (51,0 (Q1–Q3: 45,0–55,5) против 45 (Q1–Q3: 42,0–54,0), $p= 0,013$). Выявленные возрастные особенности могут служить объяснением того, что ИЧ был достоверно выше в группе лиц с ИМ ЗСЛЖ ($2,98\pm 0,12$ против $2,57\pm 0,11$, $p=0,018$).

Таблица 7 – Частота встречаемости коморбидной патологии в общей группе пациентов и в зависимости от возраста, n (%)

Нозология	Общая выборка (n=424)	Возраст до 45 лет (n=129)(2)	Возраст 45–60 лет (n=295) (3)	P_{2-3}
АГ, n (%)	376 (88,7)	105 (81,3)	337 (89,6)	0,085
ПИКС, n (%)	78 (18,4)	14 (17,9)	64 (81,1)	0,008
ОНМК, n (%)	20 (4,7)	5 (3,9)	15 (5,1)	0,589
СД, n (%)	52 (12,3)	10 (7,8)	42 (14,2)	0,040
ХБП, n (%)	57 (13,4)	23 (17,8)	34 (11,5)	0,080
ЯБ желудка/ДПК, n (%)	51 (12)	5 (11,8)	45(88,2)	0,915
Анемия, n (%)	104 (24,5)	18 (14)	86 (29,2)	0,001
Болезни органов дыхания, n (%)	31 (7,3)	13 (41,9)	18 (58,1)	0,125

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

Структура коморбидной патологии в общей группе пациентов с ИМ и в зависимости от возраста представлена в таблице 7. Согласно полученным нами данным, АГ регистрировалась у подавляющего большинства пациентов с ИМ (88,7%, $n=376$) и заняла ведущее место в структуре сопутствующих заболеваний. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [57, 71, 87] и

подтверждают неоспоримое значение АГ как модифицируемого фактора риска ИМ.

На следующем этапе нашего исследования был проведен анализ частоты встречаемости АГ среди пациентов с ИМ в зависимости от возрастных, гендерных и клинических особенностей. Достоверных отличий по распространенности АГ в зависимости от пола и возраста получено не было. Вместе с тем, пациенты с ИМбпST характеризовались достоверно более частой встречаемостью АГ (92,9%, n=144 против 86,2%, n=232, p=0,037). Шансы АГ среди пациентов с ИМпST были в 2,08 раза ниже, чем среди пациентов с ИМбпST (ОШ = 0,48, 95% ДИ: 0,23–0,97). Также было установлено, что АГ достоверно чаще регистрировалась у пациентов с ФВ при поступлении менее 40% (16,1%, n=60, против 4,3%, n=2, ОШ=4,3, 95% 1,05–1,23, p= 0,031).

Анализ коморбидной патологии в зависимости от возраста показал, что группы были сопоставимы по частоте встречаемости ОНМК в анамнезе (p=0,589). Вместе с тем, сведения о перенесенном ранее инсульте достоверно чаще встречались у женщин в сравнении с мужчинами (15,4%, n=8, против 3,2%, n=12, p=0,000). Таким образом, шансы встретить ОНМК среди мужчин были в 5,46 раз ниже, чем среди женщин (ОШ = 0,18, 95% ДИ: 0,14–0,49).

Проведенные ранее исследования убедительно доказывают, что СД является одним из прогностически неблагоприятных предикторов летального исхода у пациентов с ИМ [29]. Следует отметить, что группы пациентов с ИМпST и ИМбпST были сопоставимы по количеству пациентов, страдающих СД (p=0,218). Вместе с тем, были выявлены определенные гендерные и возрастные особенности встречаемости СД в группах. Наше исследование продемонстрировало, что у лиц с ИМ в возрасте от 45 до 60 лет СД встречался в 1,9 раз чаще, чем в группе больных в возрасте до 45 лет (14,2%, n=42 против 7,8%, n=10, ОШ = 1,97, 95% ДИ: 0,95–4,07, p=0,040). При этом женщины в сравнении с мужчинами достоверно чаще страдали СД (23,1%, n=12 против 10,8%, n=40, p=0,011). Осложненное течение СД, сопровождающееся полинейропатией, нефропатией,

ретинопатией также достоверно чаще встречалось в группе женщин (17,5%, n=7 против 5,5%, n=16, p=0,005) и у лиц старше 45 лет (9,1%, n=21 против 2%, n=2, p=0,020). Закономерно, что риск осложненного течения СД был в 4,87 раз выше у больных старше 45 лет в сравнении с пациентами молодого возраста (ОШ = 4,87, 95% ДИ: 1,12–21,20, p= 0,020).

В общей выборке больных количество лиц с установленным до настоящего ИМ диагнозом «нарушение толерантности к глюкозе» составило 28,5% (n=106).

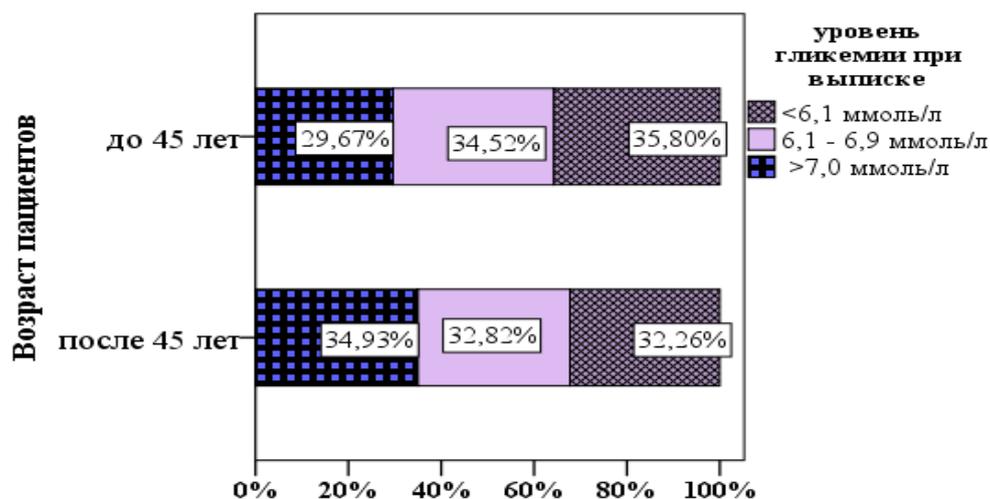


Рисунок 10 – Процентное соотношение уровня гликемии при выписке из стационара у пациентов с ИМ без диагностированных ранее нарушений углеводного обмена

Анализ частоты встречаемости нарушений толерантности к глюкозе в зависимости от возрастной и гендерной принадлежности пациентов не выявил достоверных межгрупповых различий. Тем не менее, следует отметить, что среди лиц без диагностированных ранее нарушений углеводного обмена нормальный уровень гликемии при выписке наблюдался только у 35,8% пациентов младше 45 лет (n=48) и у 32,24% в группе больных старше 45 лет (n=93) (рис. 10). Уровень гликемии в диапазоне 6,1 – 6,9 ммоль/л отмечался у 34,5% и 32,8% пациентов молодого и среднего возраста соответственно. Уровень гликемии более 7,0 ммоль/л при выписке был диагностирован у 29,67% пациентов до 45 лет и 34,93% пациентов после 45 лет (рисунок 10).

Известно, что нарушение функции почек является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных, перенесших ИМ [45, 46, 247]. В нашем исследовании 13,4% пациентов (n=57) характеризовались снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². В случае, если при анализе амбулаторных карт пациентов и данных Единой информационной системы здравоохранения Пермского края по уровню сывороточного креатинина, определенного более 3 месяца назад, подтверждалось снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², устанавливали диагноз ХБП. Следует отметить, что пациенты с ХБП были сопоставимы при проведении сравнения в группах в зависимости от возраста (p=0,080), изменений сегмента ST на ЭКГ (p=0,962), сведений о перенесенном ранее ИМ (p=0,361), сопутствующем СД (p=0,997). Вместе с тем, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в 5 раз реже встречалось в группе мужчин с ИМ (10,2%, n=38 против 36,5%, n=19, ОШ =0,198, 95% ДИ: 0,102–0,381, p<0,001). Выявленные особенности позволяют предположить, что уровень креатинина, имеющий предикторную значимость в развитии неблагоприятного прогноза, неодинаков у мужчин и женщин с ИМ. Тем не менее, данная гипотеза требует уточнения и проведения дальнейших исследований в данном направлении.

В проведенных ранее исследованиях подтверждена предикторная значимость анемии в развитии летальных исходов у пациентов с ИМ [161, 233].

Согласно полученным данным, анемия в момент госпитализации в стационар была выявлена у 22,4% (n=95) пациентов. Средний уровень гемоглобина, определяемый при поступлении в группе пациентов с анемией, составил 120,81±1,35 г/л (рис.11).

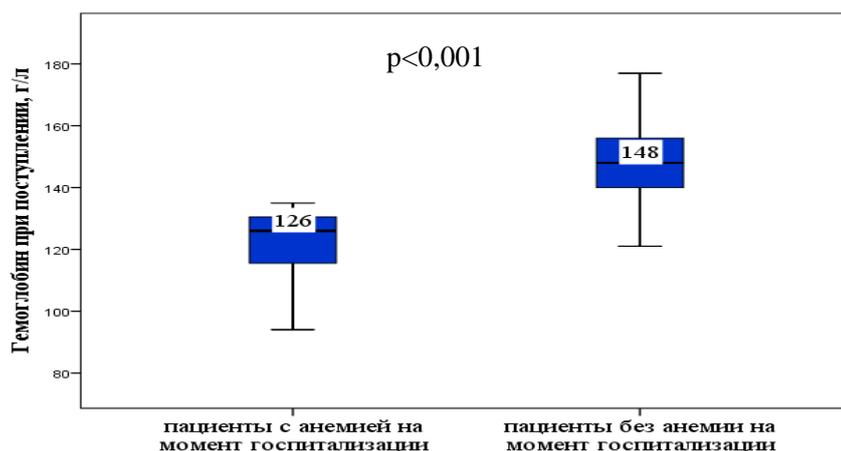


Рисунок 11 – Значения гемоглобина (г/л) у пациентов с ИМ в зависимости от наличия анемии при поступлении в стационар

Мужчины и женщины были сопоставимы по количеству пациентов с анемией (21,2% женщин, $n=11$ и 22,6% мужчин, $n=84$, $p=0,817$). Следует отметить, что с возрастом шансы развития анемии увеличивались в 2,36 раза. Анемия при поступлении регистрировалась у 13,2% пациентов ($n=17$) в возрасте до 45 лет в сравнении с 26,4% ($n=78$) среди лиц старше 45 лет ($ОШ=2,36$, 95% ДИ:1,33–4,19, $p = 0,003$). Группы ИМпСТ и ИМбпСТ были сопоставимы по частоте встречаемости анемии при поступлении (21,2%, $n=57$ и 24,5%, $n=38$, $p=0,429$).

Патология желудочно-кишечного тракта сопутствовала пациентам с ИМ в 11,3% случаев ($n=48$). При этом среди наиболее часто встречающихся заболеваний фигурировала ЯБ желудка и/или ДПК. Количество пациентов с ИМ, у которых регистрировалась сопутствующая ЯБ, составило 12% ($n=51$). Для сравнения, сведения о хроническом гепатите, желчнокаменной болезни встречались в 1,7% ($n=7$) и 1,9% ($n=8$) случаев соответственно. ЯБ одинаково часто регистрировалась как среди мужчин, так и среди женщин (12,4%, $n=46$ и 9,6%, $n= 5$, $p = 0,568$). Распространенность ЯБ в группах в зависимости от возраста также была сопоставима (9,3%, $n=12$ и 13,2%, $n=39$, $p=0,254$). Следует отметить, что частота встречаемости ЯБ была статистически значимо выше в группе больных, перенесших ранее процедуру ЧКВ (31,2%, $n=5$ против 12,7%, $n=10$, $p=0,048$). Известно, что диагноз ЯБ является составляющей шкалы Чарлсон,

а его наличие дополнительно увеличивает индекс коморбидности пациентов. Таким образом, допустимо предположить, что пациенты с ЧКВ и ЯБ в анамнезе будут иметь большее количество баллов по шкале коморбидности Чарлсон, вместе с тем прогностическое значение ИЧ требует уточнения у отдельных категорий больных.

3.2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов с ИМ

С целью выявления значимых предикторов неблагоприятного прогноза ИМ у всех пациентов, включенных в исследование (n=424), были проанализированы ключевые показатели общего и биохимического анализов крови, определение которых является обязательным при нахождении пациента с ИМ на стационарном лечении.

3.2.1 Сравнительная характеристика показателей гемограммы у пациентов с инфарктом миокарда

На сегодняшний день продолжают исследования, посвященные уточнению прогностической значимости маркеров воспаления у больных ИМ [171, 179]. Тем не менее, рутинное определение уровней цитокинов и белков острой фазы остается недоступным для повседневной клинической практики. Напротив, ОАК продолжает оставаться простым, нетрудоемким и легко выполнимым лабораторным тестом, с которого начинается диагностический поиск.

Известно, что лейкоциты ответственны за дестабилизацию бляшки в КА в дебюте ИМ. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют считать повышенный уровень лейкоцитов в крови у больных с ОКС независимым прогностическим признаком неблагоприятных исходов, как в раннем, так и в отдаленном периодах ИМ [159]. В связи с этим следует подчеркнуть, что в группе лиц с ИМ молодого возраста общее число лейкоцитов не только превышало референсные значения, но и было значимо выше в сравнении с группой пациентов

в возрасте от 45 до 60 лет (10,7 (Q1–Q3: 9,0–13,0) против 9,85 (Q1–Q3: 8,0–12,0), $p = 0,003$).

По данным некоторых авторов, количество моноцитов, определяемое в анализе крови при поступлении пациента с ИМ, может иметь самостоятельное прогностическое значение и используется для стратификации риска у пациентов с ИМпСТ [312]. В нашей работе сравнительный анализ лейкоцитарной формулы пациентов с ИМ различных возрастных групп позволил установить статистически значимые различия как по уровню процентного содержания, так и по абсолютному числу моноцитов (8,0 (Q1–Q3: 7,0–9,0) против 7,0 (Q1–Q3: 5,0–9,0), $p = 0,025$ и 0,90 (Q1–Q3: 0,64–1,17) против 0,70 (Q1–Q3: 0,56–0,90, $p=0,022$ соответственно) (табл.8).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика показателей ОАК у пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст до 45 лет (n=129)(2)	Возраст 45–60 лет (n=295)(3)	p_{2-3}
Лейкоциты, Ме (Q1-Q3), 10^9	10,0 (8,0–12,15)	10,7 (9,0–13,0)	9,85 (8,0–12,0)	0,003
Эозинофилы, Ме (Q1-Q3), %	1,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–2,0)	1,0 (0,0–1,5)	0,943
Эозинофилы, Ме (Q1-Q3), абс.	0,07 (0,0–0,16)	0,0 (0,0–0,15)	0,0 (0,08–0,18)	0,992
П/яд нейтр, Ме (Q1-Q3),%	1,0 (1,0–3,0)	1,5 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,620
П/яд нейтр, Ме (Q1-Q3), абс	0,15 (0,09–;0,33)	7,65 (6,32–9,31)	7,8 (5,84–9,36)	0,537
Сегм/яд нейтр., Ме (Q1-Q3), %	67 (60,0–74,0)	66 (58–73)	68,5 (60–74)	0,238

Сегм/яд нейтр, М±σ, абс	7,57±0,25	7,66±0,41	7,5±0,32	0,301
Общее количество нейтр., Ме (Q1-Q3), %	70 (62,0–76,0)	68 (59–76)	72 (64–76)	0,301
Общее количество нейтр, М±σ, абс	7,88±0,27	7,98±0,44	7,82±0,35	0,978
Лимфоциты, Ме (Q1-Q3), %	20,5 (16,0–29,25)	23 (17,0–32,0)	20 (16–27,5)	0,556
Лимфоциты, М±σ, абс	2,37±0,07	2,53±0,12	2,27±0,07	0,070
Моноциты, Ме (Q1-Q3), %	8,0 (6,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	7,0 (5,0–9,0)	0,025
Моноциты, Ме (Q1-Q3), абс	0,78 (0,56–1,04)	0,90 (0,64–1,17)	0,70 (0,56–0,90)	0,022
СОЭ, Ме (Q1-Q3) мм/час	7,0 (5,0–14,0)	7,0 (5,0–14,0)	7,0 (5,0–13,5)	0,538

Примечание: данные в таблице при правильном распределении представлены в виде М±σ, при неправильном – Ме, (Q1-Q3); p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Выявленные особенности послужили причиной для проведения дальнейшего сравнительного анализа параметров ОАК у пациентов с ИМпST, ИМбпST и в зависимости от гендерной принадлежности. При анализе показателей лейкоцитарной формулы установлено, что у лиц с ИМпST, равно как и при наличии зубца Q на ЭКГ, отмечалось значимо большее число лейкоцитов при поступлении (p=0,000), максимальное количество лейкоцитов, определенных в течение периода госпитализации (p=0,049; p=0,006 соответственно), процентное и абсолютное содержание палочкоядерных нейтрофилов (p=0,025; p=0,027 соответственно), абсолютное число сегментоядерных нейтрофилов (p=0,025; p=0,002 соответственно), а также общее число нейтрофилов (p=0,031; p=0,003 соответственно) в сравнении с пациентами с ИМбпST, ИМ без зубца Q на ЭКГ.

Следует отметить, что гендерных различий по указанным параметрам выявлено не было. При сравнении абсолютного содержания моноцитов у

пациентов с ИМ в зависимости от локализации поражения оказалось, что количество моноцитов было достоверно выше в группе пациентов с локализацией ИМ на задней стенке ЛЖ (0,86 (Q1–Q3: 0,63–1,09) против 0,70 (Q1–Q3: 0,55–0,95), $p = 0,046$), (табл.9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика некоторых показателей лейкоцитоза и лейкоцитарной формулы у пациентов с различными вариантами ИМ

Показатель	ИМпST, (n=269)	ИМбпST (n=155)	p_{1-2}	ИМ с з.З (n=269)	ИМ б з.З (n=155)	p_{3-4}
Лейкоциты, Me (Q1-Q3), 10^9	10,6 (8,5– 12,75)	9,15 (7,87– 11,12)	0,000	10,7 (8,6– 13,0)	9,1 (7,8 – 10,9)	0,000
Лейкоциты макс. Me (Q1-Q3), 10^9	9,62 (8,0–12,0)	8,55 (7,36– 10,2)	0,049	12,0 10,0–14,0	10,2 8,55–12,0	0,006
П/яд нейтр., Me(Q1-Q3), %	2,0 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,025	2,0 (1,0– 3,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,027
П/яд нейтр., Me(Q1-Q3), абс	0,20 (0,10– 0,39)	0,09 (0,07– 0,20)	0,007	0,20 (0,10– 0,39)	0,10 (0,80– 0,22)	0,004
Сегм/яд. нейтр. M $\pm\sigma$, абс	7,92 \pm 0,28	6,66 \pm 0,48	0,025*	8,13 \pm 0,30	6,60 \pm 0,39	0,002*
Общее количество нейтрофилов, M $\pm\sigma$, абс	8,25 \pm 0,31	6,93 \pm 0,53	0,031*	70,13 \pm 1,09	65,96 \pm 1,7	0,003*

Примечание: данные в таблице при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, при распределении, отличном от нормального – в виде Me, (Q1-Q3); p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни, p^* - достоверность межгрупповых различий по t-критерию Стьюдента

Следует отметить, что гендерных различий по указанным параметрам выявлено не было. При сравнении абсолютного содержания моноцитов у пациентов с ИМ в зависимости от локализации поражения оказалось, что количество моноцитов было достоверно выше в группе пациентов с локализацией ИМ на задней стенке ЛЖ (0,86 (Q1–Q3: 0,63–1,09) против 0,70 (Q1–Q3: 0,55–0,95), $p = 0,046$).

Сравнительный анализ показателей НЛИ, ТЛИ и соотношения моноцитов к ЛПВП в зависимости от возраста, гендерных и клинических особенностей ИМ позволил выявить ряд статистически значимых отличий данных параметров у пациентов. Так, соотношение моноциты/ЛПВП было статистически значимо выше в группе пациентов молодого возраста (0,77 (Q1–Q3: 0,51–1,09) против 0,61 (Q1–Q3: 0,43–0,80), $p = 0,025$) (табл.10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика гематологических индексов у пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст до 45 лет (n=129)	Возраст 45–60 лет (n=295)	p_{2-3}
НЛИ, Me (Q1-Q3), 10^9	3,45 (2,28–4,68)	3,06 (2,19–4,52)	3,60 (2,37–4,81)	0,585
ТЛИ, Me (Q1-Q3), %	100,0 (79,75–133,11)	96,28 (75,20–126,60)	106,97 (81,59–133,63)	0,328
Моноциты/ЛПВП Me (Q1-Q3), абс.	0,66 (0,46–1,0)	0,77 (0,51–1,09)	0,61 (0,43–0,80)	0,025

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Лица с ИМпСТ также характеризовались более высоким значением соотношения моноциты/ЛПВП в сравнении с пациентами с ИМбпСТ (0,77 (Q1–Q3: 0,51–1,09) против 0,61 (Q1–Q3: 0,43–0,80), $p=0,031$) (рис. 12). Больные с непередней локализацией ИМ также имели достоверно более высокий показатель

соотношения моноциты/ЛПВП (0,75 (Q1–Q3: 0,55–1,06) против 0,58 (Q1–Q3: 0,43–0,86), $p=0,011$).

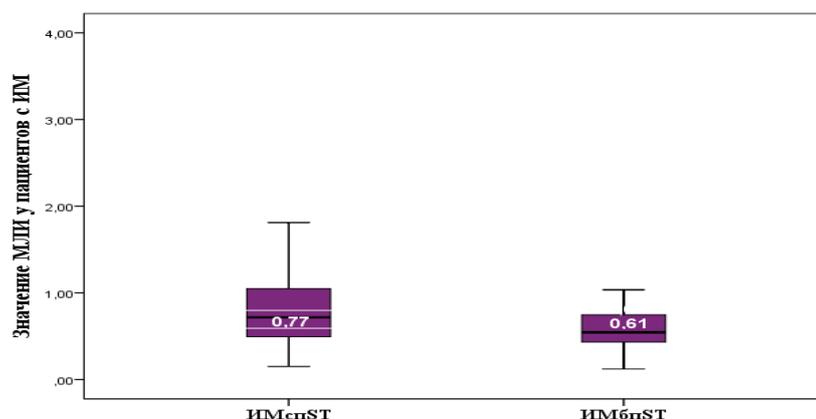


Рисунок 12 – Сравнительная характеристика соотношения индекса моноциты/ЛПВП в зависимости от изменений сегмента ST на ЭКГ

Найденные отличия обсуждаемых гематологических индексов свидетельствуют о неоднородности воспалительных процессов у пациентов с ОКС и требуют проведения дальнейшего корреляционного и регрессионного анализа с целью уточнения их прогностической значимости для отдельных категорий больных.

Согласно клинико-anamнестическим характеристикам пациентов, представленным в главе 2 настоящей диссертации, анемия при поступлении, диагностируемая при уровне гемоглобина менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин, достоверно чаще регистрировалась у пациентов старше 45 лет (29,2% против 14%, $p = 0,001$). Полученные ранее данные нашли свое подтверждение при сравнении значений гемоглобина у пациентов с ИМ в зависимости от возраста. При сравнении показателей «красной» крови пациентов с ИМ в зависимости от гендерной принадлежности было установлено, что женщины характеризовались достоверно более низкими значениями эритроцитов и гемоглобина ($4,54 \pm 0,7$ против $4,78 \pm 0,5$, $p=0,018$ и $134,0$ (Q1–Q3: $124,0–138,0$) против $145,0$ (Q1–Q3: $135,0–155,0$), $p = 0,000$ соответственно). Пациенты с

различными вариантами ИМ были статистически равнозначны по количеству тромбоцитов (табл.11).

Таблица 11 – Характеристика показателей «красной» крови и тромбоцитов у пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст до 45 лет (n=129)	Возраст 45–60 лет (n=295)	<i>p</i> 2-3
Эритроциты, $M \pm \sigma$, 10^{12}	4,75±0,05	4,72±0,06	4,77±0,06	0,601
Гемоглобин, Me (Q1-Q3), г/л	144 (133–153,5)	146 (136,5–154,0)	141 (132,0; 153,0)	0,028
Тромбоциты, $M \pm \sigma$, 10^9	240,65±6,16	244,33±10,01	238,04±7,83	0,890

Примечание: *p* – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Вероятно, такие результаты обусловлены большей распространенностью коморбидной патологии в группе пациентов среднего возраста, однако прогностическое значение анемии у данной категории пациентов требует дальнейшего уточнения. Следует отметить, что анемия достоверно чаще встречалась у пациентов с ИМбпST и зубцом Q на ЭКГ (11,4% против 4%, $p=0,014$ и 11,9% против 3,6%, $p=0,004$, соответственно). Учитывая, что анемия является значимым фактором в развитии неблагоприятного прогноза у больных после ОКС, было принято решение провести анализ показателей «красной» крови в динамике за время нахождения в стационаре. Ожидаемое снижение гемоглобина наблюдалось у 41,8% пациентов, различия были статистически значимы ($p=0,009$).

3.2.2 Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у пациентов с инфарктом миокарда

Следующим этапом нашего исследования было проведение сравнительного анализа биохимических показателей крови. Сравнительная характеристика показателей липидного профиля у пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика показателей липидного спектра пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст до 45 лет (n=129)	Возраст 45–60 лет (n=295)	<i>p</i> 2-3
ХС, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	5,07 (4,24– 6,06)	4,87 (4,14– 6,25)	5,12 (4,26–5,9)	0,552
ХС ЛПНП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	3,16 (2,43–3,96)	3,09 (2,36–3,93)	3,2 (2,5–3,94)	0,448
ХС ЛПВП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,12 (0,93–2,04)	1,08 (0,85–1,38)	1,13 (0,96–1,36)	0,180
Триглицериды, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,39 (0,97–2,04)	1,37 (0,87–2,17)	1,39 (0,98–1,97)	0,898

Примечание: *p* – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Согласно полученным нами данным, показатели липидного профиля пациентов с ИМ достоверно не различались в зависимости от пола и возраста. Медиана ХС составила 5,07 в общей группе больных с интерквартильным размахом 4,24– 6,06. Тем не менее, ГХС, диагностируемая при уровне общего ХС более 5,1 ммоль/л, наблюдалась у 53,8% женщин и 47,8% мужчин, впервые госпитализированных с ИМ (*p*=0,418).

Значения ХС более 7,5 ммоль/л и ЛПНП более 4,9 ммоль/л, соответствовавшие критериям вероятной семейной гиперлипидемии [37], регистрировались в 7,5% (n=31) и 10,4% (n=44) случаев соответственно. Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у лиц с ИМ общей группы и в зависимости от возраста представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика основных показателей биохимического анализа крови пациентов ИМ общей группы и в зависимости от возраста на момент поступления в стационар

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст до 45 лет (n=129)	Возраст 45–60 лет (n=295)	<i>p</i> ₂₋₃
Глюкоза, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	6,80 (5,90– 8,03)	6,70 (5,80– 8,40)	6,90 (6,10–8,30)	0,169
Креатинин, Ме, (Q1-Q3), мкмоль/л	78,0 (66,0–91,6)	76,0 (62,0–87,0)	80,0 (67,0–94,0)	0,015
СКФ при поступлении, Ме, (Q1-Q3), мл/мин/1,73м ²	99,0 (83–110)	112,0 (99 –119,5)	95,0 (104–79)	0,000
Тропонин I , Ме (Q1-Q3), нг/мл	0,26 (0,03–2,59)	0,44 (0,04–3,32)	0,20 (0,02–2,28)	0,044
Креатинфосфокиназа - МВ, Ме (Q1-Q3), Е/л	20,0 (11,0–59,0)	20,0 (11,0–63,0)	20,0 (12,0–58,5)	0,814

Примечание: *p* – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Проведенный сравнительный анализ показал, значение тропонина I было статистически значимо выше в группе лиц в возрасте до 45 лет (0,44 (Q1–Q3: 0,04–3,32) против 0,20 (Q1–Q3: 0,02–2,28), *p*=0,044).

Следует отметить, что пациенты старшей возрастной группы достоверно отличались по уровню креатинина и СКФ при поступлении (табл. 13). В целом

50,6% больных ИМ за время госпитализации характеризовались статистически значимым нарастанием уровня креатинина к моменту выписки из стационара ($p=0,043$.) Достоверное снижение СКФ прослеживалось у 60% пациентов ($p=0,017$). Учитывая, что снижение СКФ неблагоприятно сказывается на отдаленном прогнозе пациентов, перенесших ИМ [247, 313] представляется актуальным учитывать выявленные особенности при прогнозировании отдаленных исходов ИМ у пациентов молодого и среднего возраста.

На рисунке 13 представлена сравнительная характеристика уровня глюкозы крови, определяемого при поступлении в пациентов в зависимости от изменений сегмента ST на ЭКГ.

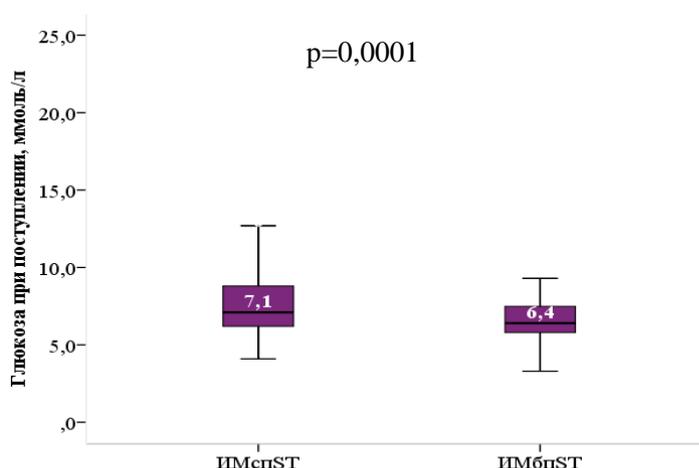


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика уровня глюкозы крови, определяемого при поступлении у пациентов с ИМ в зависимости от изменений сегмента ST ЭКГ.

Интересно, что несмотря на то, группы с ИМпST и ИМбпST были сопоставимы по частоте встречаемости сопутствующего диагноза СД (13,8% и 9,7% соответственно, $p=0,218$), уровень глюкозы, определяемый при поступлении пациента в стационар был достоверно более высоким у пациентов с ИМпST (рис. 13). Данное обстоятельство, вероятно, объясняется стресс-индуцированным повышением гормонов надпочечников, обладающих контринсулярным действием.

При сравнении значений маркеров некроза миокарда у пациентов с ИМ в зависимости от гендерной принадлежности также были выявлены статистически значимые различия. Так, у мужчин уровень тропонина I, регистрируемый при поступлении, был статистически значимо выше, чем у женщин (0,31 (Q1–Q3: 0,03–3,3) против 0,10 (Q1–Q3: 0,04–0,68, $p=0,037$). Пациенты с ИМпST также ожидаемо характеризовались статистически значимыми более высокими значениями тропонина I и креатинфосфокиназы в сравнении с пациентами с ИМбпST (0,37 (Q1–Q3: 0,04–4,57) против 0,19 (Q1–Q3: 0,03–1,17), $p=0,003$ и 22,0 (Q1–Q3: 12,0–100,0) против 18,0 (Q1–Q3: 10,0–27,0), $p=0,001$, соответственно).

3.3. Сравнительная характеристика показателей инструментальных методов обследования пациентов с инфарктом миокарда

3.3.1 Особенности эхокардиографических данных пациентов с инфарктом миокарда

Для уточнения прогностической значимости отдельных параметров ЭхоКГ у больных молодого и среднего возраста первым этапом нашего исследования было проведение их сравнительного анализа с выделением в дальнейшем параметров, обладавших прогностической значимостью в отношении развития летального исхода. Основные эхокардиографические показатели пациентов с ИМ молодого и среднего возраста представлены в таблице 14.

Согласно представленным данным, пациенты с ИМ в возрасте от 45 до 60 лет имели значимо больший КСО ЛЖ при поступлении (60 (Q1–Q3: 48,0–74,5) против 54,5 (Q1–Q3: 45,0–69,5), $p=0,048$), что может свидетельствовать в пользу превосходства прогностической значимости КСО в сравнении с ФВ ЛЖ у данной категории больных. Тем не менее, при сравнении значений ФВ ЛЖ при поступлении у лиц молодого и среднего возраста уровень значимости p был близок к критическому ($p=0,068$).

Таблица 14 – Основные показатели ЭхоКГ при поступлении в стационар у пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст до 45 лет (n=129)	Возраст 45–60 лет (n=295)	<i>p</i> 2-3
Объем ЛП, Ме, (Q1-Q3), мл	49,0 (28,0–58,0)	50,0 (28,0–55,0)	49,0 (29,0–59,0)	0,529
Объем ЛП/ППТ, Ме, (Q1-Q3), мл/м ²	19,8 (13,7–27,8)	15,0 (14,2–27,0)	21,5 (18,1–28,0)	0,124
КСО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	58 (47,0–73,0)	54,5 (45,0–69,50)	60 (48,0–74,50)	0,048
КДО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	116,0 (98,0–135)	113,0 (96,0–131,0)	118,0 (100,0–135,5)	0,285
УО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	52,0 (41,0–64,0)	50,0 (37,0–62,0)	53,0 (42,0–65,0)	0,134
МЖП, Ме, (Q1-Q3), мм	12,0 (11,0 –13,0)	12,0 (11,0 –13,0)	12,0 (11,0 –14,0)	0,008
ЗСЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мм	11 (10,0 – 13,0)	11,0 (10,0 –12,0)	12,0 (10,0 –13,0)	0,006
ФВ ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), %	49,0 (44,0–55,0)	51,0 (46,0 –55,0)	48,0 (43,0 –55,0)	0,068

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, *p* – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Характеристика ФВ ЛЖ при поступлении в зависимости от возраста представлена на рисунке 14.

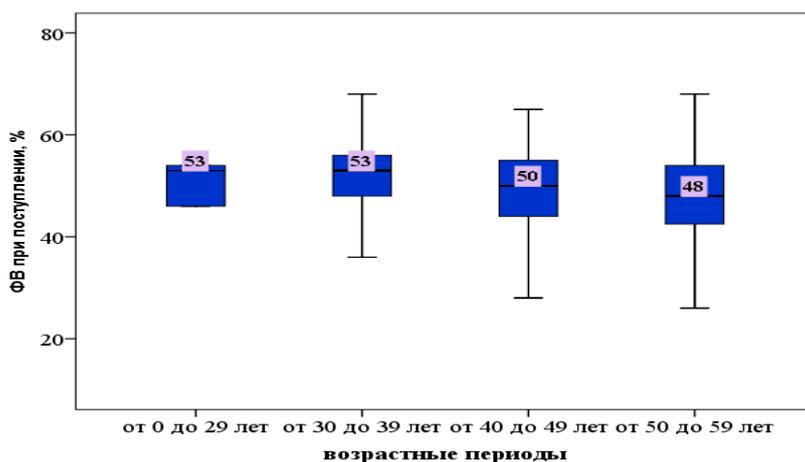


Рисунок 14 – Сравнительная характеристика ФВ ЛЖ у пациентов с ИМ в зависимости от возраста при поступлении в стационар

Установлено, что медиана ФВ ЛЖ, рассчитываемая в первый день госпитализации в группе пациентов старше 40 лет была статистически значимо ниже в сравнении с ФВ ЛЖ у лиц младше 40 лет (49 (Q1–Q3: 43,0–55,0) против 53,0 (Q1–Q3: 47,5–55,5), $p=0,002$). В связи с выявленными отличиями было решено проанализировать основные эхокардиографические параметры в зависимости от возраста (табл. 15). Согласно полученным нами данным, лица с ИМ в возрасте старше 40 лет в первый день поступления в стационар характеризовались статистически значимыми большими объемами полостей сердца и меньшими значениями ФВ ЛЖ. Примечательно, что при проведении сравнительного анализа распространенности ИМпСТ, который закономерно характеризуется более значимым снижением ФВ ЛЖ, в обсуждаемых когортах пациентов, достоверных различий получено не было ($p=0,148$). Таким образом, объяснить дилатацию ЛЖ с снижением ФВ ЛЖ у больных старше 40 лет преобладанием ИМпСТ не представляется возможным. Кроме того, пациенты в возрасте старше 40 лет в сравнении с лицами младше 40 лет характеризовались одинаковой частотой встречаемости кардиогенного шока (8,3% против 10,9%, $p=0,630$).

Таблица 15 – Основные показатели эхокардиографии при поступлении в стационар у пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от возраста

Параметр	Общая выборка (n=424)	Возраст до 40 лет (n=48)	Возраст 40–60 лет (n=376)	p ₂₋₃
Объем ЛП, Ме, (Q1-Q3), мл	49,0 (28,0–58,0)	40,0 (28,0–50,0)	49,0 (29,0–59,0)	0,021
Объем ЛП/ППТ, Ме, (Q1-Q3), мл/м ²	19,8 (13,7–27,8)	7,05 (14,1–24,0)	21,5 (18,1–28,0)	0,032
КСО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	58 (47,0–73,0)	50,0 (45,0–58,50)	59 (48,0–74,50)	0,002
КДО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	116,0 (98,0–135)	108,0 (92,0–126,5)	118,0 (99,5–136)	0,029
УО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	52,0 (41,0–64,0)	50,0 (35,0–60,0)	52,0 (43,0–65,0)	0,038
ФВ ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), %	49,0 (44,0–55,0)	53,0 (47,5 –55,5)	49,0 (43,0 –55,0)	0,002

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Выявленные особенности эхокардиографических параметров создают предпосылки для проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение этиологических факторов, способствующих дилатации ЛЖ у лиц старше 40 лет, а также требуют уточнения прогностической значимости данных параметров у отдельных возрастных категорий больных. Вместе с тем, следует учесть, что в нашем исследовании пациенты старше 40 лет характеризовались статистически значимым преобладанием доли лиц с уже перенесенным ранее ИМ (p=0,021, ОШ= 3,74; 95%ДИ: 1,13– 12,35), что, в свою очередь, могло повлиять на исходные эхокардиографические параметры.

Сравнительный анализ основных эхокардиографических параметров при поступлении в зависимости от варианта ИМ также ожидаемо позволил установить статистически значимые отличия (табл.16)

Таблица 16 – Сравнительная характеристика данных эхокардиографии у пациентов с различными вариантами инфаркта миокарда

Параметр	ИМпST, (n=165)	ИМбпST (n=269)	p ₁₋₂	ИМ с з. Q (n=269)	ИМ б з. Q (n=165)	p ₃₋₄
Объем ЛП, Me, (Q1-Q3), мл	50,0 (33,0–58,75)	48,0 (27,87– 56,0)	0,029	50,0 (33,0–58,75)	49,0 (26,5–58,5)	0,000
Объем ЛП/ППТ, Me, (Q1-Q3), мл/м ²	23,0 (14,0–28,0)	14,0 (12,2–27,0)	0,049	22,0 (14,0–27,6)	19,0 (11,2–28,0)	0,006
КСО ЛЖ, Me, (Q1- Q3), мл	60,0 (48,5–74,0)	54,0 (45,0– 69,25)	0,050	60,0 (50,0–75,5)	53,0 (42,0–69,0)	0,000
КДО ЛЖ, Me, (Q1-Q3), мл	115,0 (99,0–135,0)	118 (96,75– 138,0)	0,595	115,0 (100,0– 135,0)	118 (94,0–135,0)	0,788
УО ЛЖ, Me, (Q1-Q3), мл	50,0 (41,5–62,0)	54,0 (40,0–68,0)	0,548	50,0 (42,0–62,0)	56,0 (40,0–69,0)	0,240
ФВ ЛЖ, Me, (Q1-Q3), %	48,0 (44,0–53,0)	52,0 (45,0–57,0)	0,000	48,0 (43,0–51,5)	53,0 (47,5–58,0)	0,000

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Согласно полученным данным, пациенты, госпитализированные с ИМпСТ а также имеющие зубец Q на ЭКГ, характеризовались значимо большими объемами ЛП, КСО и меньшими значениями ФВ ЛЖ, что позволяет думать о необходимости дифференцировано использовать данные параметры в прогнозировании исходов у пациентов с различными формами ИМ.

Представляет интерес тот факт, что в группе лиц с ИМ в возрасте до 40 лет эхокардиографические объемы и ФВ ЛЖ были сопоставимы независимо от изменений сегмента ST на ЭКГ ($p = 0,702$ для ФВ ЛЖ, $p = 0,849$ для КСО, $p = 0,128$ объема ЛП).

Таблица 17 – Основные показатели эхокардиографии при поступлении в стационар у пациентов с ИМ общей группы и в зависимости от пола

Параметр	Общая выборка (n=424)	Мужчины (n=373)	Женщины (n=51)	p ₂₋₃
Объем ЛП, Ме, (Q1-Q3), мл	49,0 (28,0–58,0)	50,0 (29,0–59,0)	40,5 (26,0–50,0)	0,010
Объем ЛП/ППТ, Ме, (Q1-Q3), мл/м ²	19,8 (13,7–27,8)	19,35 (14,1–27,81)	22,5 (18,1–26,74)	0,681
КСО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	58 (47,0–73,0)	60,0 (49,0–75,0)	43,5 (37,0–55,0)	0,000
КДО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	116,0 (98,0–135)	120,0 (101,0–138,5)	93,0 (81,0–110)	0,000
УО ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), мл	52,0 (41,0–64,0)	54,0 (43,0–67,0)	45,0 (39,0–50,0)	0,000
ФВ ЛЖ, Ме, (Q1-Q3), %	49,0 (44,0–55,0)	49,0 (44,0–55,0)	52,0 (49,0–56,0)	0,007

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

При сопоставлении эхокардиографических параметров в зависимости от пола также были получены статистически значимые различия по основным показателям, вероятно, обусловленные, гендерной принадлежностью (табл. 17).

При сравнении значений ФВ ЛЖ, полученных при поступлении и при выписке, положительная динамика в виде ее увеличения наблюдалась в 57,8% случаев (51 (Q1–Q3: 46,0–56,0) против 49 (Q1–Q3: 44,0–55,0), $p=0,000$). Тем не менее, пациенты в возрасте старше 40 лет характеризовались достоверно более низкими значениями ФВ ЛЖ при выписке в сравнении с пациентами в возрасте до 40 лет (51 (Q1–Q3: 45–56) против 53 (Q1–Q3: 50–60), $p= 0,007$) (рис.15).

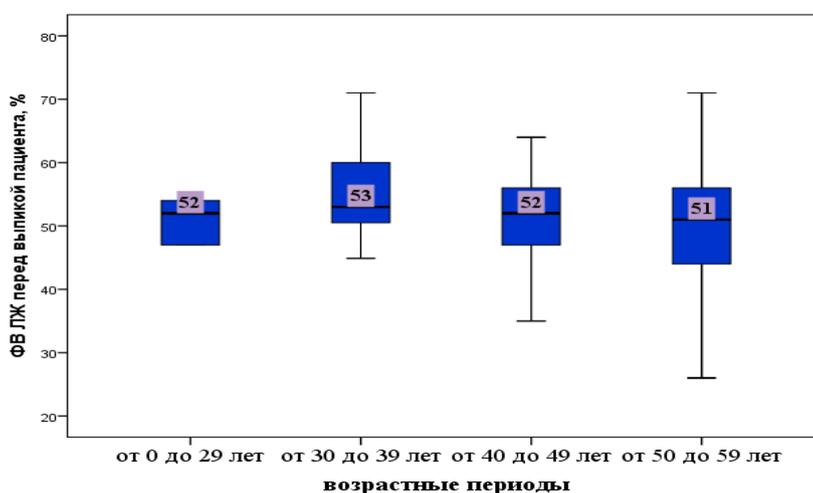


Рисунок 15 – Сравнительная характеристика ФВ ЛЖ пациентов, перенесших инфаркт миокарда, при выписке из стационара в зависимости от возраста

На момент выписки пациента увеличение КСО по сравнению с первым днем госпитализации отмечалось у 43,5% пациентов (57 (Q1–Q3: 44,0–74,0) против 58 (Q1–Q3: 47,0–73,0), $p= 0,005$). Это позволяет рассматривать КСО как возможно более важный предиктор прогноза, нежели ФВ ЛЖ.

Согласно результатам нашего исследования, большинство больных ИМ как при поступлении, так и при выписке характеризовалось наличием умеренной систолической дисфункции ЛЖ. Тем не менее, полученные достоверные отличия по показателям, характеризующим объем и насосную функцию ЛЖ, позволяют думать о различной предикторной значимости обсуждаемых параметров у лиц

молодого и среднего возраста. Таким образом, на сегодняшний день существует необходимость дальнейшего научного поиска и оценки прогностического значения ряда факторов, способствующих формированию систолической дисфункции, у отдельных категорий больных.

3.3.2 Сравнительная характеристика ангиографических данных у пациентов с инфарктом миокарда

С целью определения возможного прогностического значения GS у пациентов различных возрастных групп, помимо стандартной количественной оценки степени стеноза КА, был выполнен подсчет баллов по шкале GS. По степени стенозирования КА большинство больных (88,5%, n=375) имели тяжелую степень атеросклеротического поражения (стенозы более 70%). По количеству пораженных магистральных коронарных артерий (основной ствол ЛКА, ПМЖА, огибающая артерия (ОА), ПКА) однососудистое поражение выявлено в 49,2% случаев, двухсосудистое поражение – в 18,9%. Поражение трех и четырех магистральных КА наблюдалось в 20,5% и 3,3% случаев соответственно. Интактные коронарные артерии выявлены у 8,2% заболевших ИМ (табл. 18). Установлено, что количество баллов по шкале GS возрастало как при увеличении степени стеноза КА, так и при увеличении числа стенозированных магистральных КА (табл. 20). Медиана индекса Gensini score составила 33 (Q1–Q3: 10,25–71,75) для общей выборки пациентов с ИМ. С целью выявления максимального количества факторов, способных оказывать влияние на степень тяжести коронарного атеросклероза, было принято решение провести сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных параметров в зависимости от медианы индекса GS. Результаты сравнительного анализа в группах представлены в таблице 18. При этом число пациентов, имеющих стенозы КА более 70% в группе пациентов с $GS > 33$ составило 71,7%.

Таблица 18 – Значение баллов по шкале GS в зависимости от степени стенозирования КА, выраженного в процентах, и количества стенозированных магистральных КА среди пациентов с ИМ (n=424)

Степень макс. стеноза КА, %	Шкала Gensini Score, Me, (Q1-Q3), баллы	Количество стенозированных магистральных коронарных артерий (ОС ЛКА, ПМЖА, ОА, ПКА)	Шкала Gensini Score, баллы
0-20	0,0	Однососудистое поражение (n=208)	30,75 (10,0 – 46,0)
21-50	4,75 (2,5–7,0)	Двухсосудистое поражение (n=80)	57,5 (27,5–90,5)
51-70	8,25 (8–8,5)	Трехсосудистое поражение (n=86)	79,5 (37,0–104,0)
70 и более	41 (23,5– 80)	Четырехсосудистое поражение (n=14)	109,9 (65,9 –149,45)

Установлено, что количество баллов по шкале GS возрастало как при увеличении степени стеноза КА, так и при увеличении числа стенозированных магистральных КА (табл. 18). Медиана индекса Gensini score составила 33 (Q1–Q3: 10,25–71,75) для общей выборки пациентов с ИМ. С целью выявления максимального количества факторов, способных оказывать влияние на степень тяжести коронарного атеросклероза, было принято решение провести сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных параметров в зависимости от медианы индекса GS. Результаты сравнительного анализа в группах представлены в таблице 20. При этом число пациентов, имеющих стенозы КА более 70% в группе пациентов с GS > 33 составило 71,7%.

Характеристика основных клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных параметров пациентов в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Характеристика основных клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных в зависимости от баллов по шкале Gensini score

Параметр	Шкала Gensini Score, баллы		<i>p</i>
	GS 1-32 (n=156)	GS ≥33 (n=202)	
Возраст, М±σ, лет	43,28±1,40	45,76±1,98	0,287
Гемоглобин при выписке, М±σ, г/л	145,33±2,13	129,35±4,2	0,002
Лейкоциты при поступлении, М±σ, 10 ⁹	10,62±0,71	13,72±0,83	0,008
Нейтрофилы, М±σ, абс	7,61±0,68	11,29±0,98	0,005
НЛИ, М±σ	3,38±0,5	6,51±1,05	0,014
Холестерин, М±σ, ммоль/л	5,02±0,31	5,06±0,41	0,938
Глюкоза максимальная, М±σ, ммоль/л	7,29±0,35	9,17±0,82	0,040
Креатинин, М±σ, мколь/л	89,33±6,16	85,7±7,6	0,714
ФВ ЛЖ, М±σ,%	49,2 ±2,28	41,4±3,72	0,079
Риск GRACE, балл	78,06±4,67	64,27±8,76	0,015
ПИКС, n (%)	8 (11,1)	31 (41,2)	0,049*
ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (5,6)	6 (37,5)	0,035*
Кардиогенный шок, n (%)	0	3 (31,3)	0,016*
Анемия, n (%)	3 (11,1)	(15) 56,3	0,005*
Осложненный СД, n (%)	0	8 (36,5)	0,045*
Риск GRACE, балл	78,06±4,67	64,27±8,76	0,015
Летальность, n (%)	6 (27,8)	11 (64,7)	0,028*

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

Согласно полученным результатам, пациенты с выраженным ($GS > 33$) и умеренным поражением коронарных артерий ($GS < 33$) были сопоставимы по возрасту ($p=0,287$) и гендерной принадлежности ($p=0,261$). При сопоставлении данных лабораторного обследования в обеих группах оказалось, что лица с тяжелой степенью коронарного атеросклероза характеризовались достоверно более высоким уровнем лейкоцитов при поступлении ($13,72 \pm 0,83$ против $10,62 \pm 0,71$, $p=0,000$), значением НЛИ ($6,51 \pm 1,05$ против $3,38 \pm 0,5$, $p=0,014$) (табл.21). Найденные различия позволяют предполагать неодинаковый характер системного воспалительного ответа при дестабилизации атеросклеротической бляшки у данных категорий больных и создают предпосылки для дальнейшего изучения взаимосвязей характера поражения КА и НЛИ с оценкой предикторной значимости последнего.

Сравнение пациентов с умеренной и тяжелой степенью поражения КА выявило достоверные различия по частоте встречаемости анемии (15% против 3%, $p = 0,005$), осложненного СД (36,5% против 0%, $p=0,045$) в группе пациентов с тяжелым поражением КА. У пациентов с $GS > 33$ достоверно чаще наблюдался перенесенный ранее ИМ (41,2% против 11,1%, $p=0,049$) и ЧКВ в анамнезе (37,5% против 1%, $p=0,035$). Таким образом, пациенты с индексом $GS > 33$ представляют собой группу коморбидных больных высокого сердечно-сосудистого риска. Следует подчеркнуть, что у больных с индексом $GS > 33$ достоверно чаще регистрировался ИМ, осложненный кардиогенным шоком (17,1%, $n=7$ против 3,1% ($n=1$), $p=0,049$). К тому же лица с тяжелым поражением КА характеризовались достоверно более высоким показателем летальности (64,7% против 27,8% в сравнении с пациентами с индексом $GS < 33$, $p=0,028$). ОШ для развития летального исхода у лиц с $GS > 33$ составило 4,76; 95% ДИ: 1,13 – 19,97).

Следующим этапом нашего исследования был поиск взаимосвязей баллов шкалы GS с основными клиническими и инструментальными данными (табл.20).

Таблица 20 – Взаимосвязь баллов шкалы Gensini score с основными клинико-лабораторными и инструментальными данными пациентов с ИМ

Показатель	Значение r	p
Количество стенозированных магистральных КА	0,652	0,000
Степень максимального стеноза КА	0,560	0,001
Зубец Q на ЭКГ	0,447	0,010
ПИКС	0,383	0,030
ЧКВ в анамнезе	0,495	0,004
Кардиогенный шок	0,513	0,003
Анемия	0,536	0,002
Минимальный гемоглобин	-0,608	0,000
Нейтрофилы абс	0,568	0,001
НЛИ	0,465	0,010
Глюкоза	0,485	0,007
Осложненный сахарный диабет	0,385	0,036

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена, p – значимость корреляции

Выявление представленных зависимостей легло в основу отбора признаков для разработки модели неинвазивной оценки степени атеросклеротического поражения КА у больных с ИМ. Для оценки возможной предсказательной роли факторов использовался метод логистической регрессии с определением оптимального набора предикторов по оценке квадрата Найджелкерка, уровня чувствительности и специфичности представляемой модели.

В результате оценки взаимосвязи НЛИ со степенью тяжести поражения коронарных артерий (GS>33) была получена следующая ROC-кривая (рис. 16).

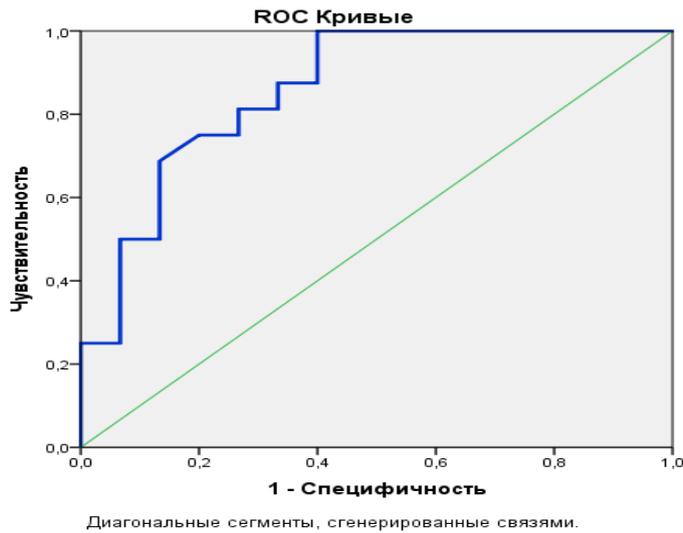


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая зависимость тяжелого поражения коронарных артерий ($GS > 33$) от нейтрофильно-лифоцитарного индекса

Площадь под ROC-кривой составила $0,86 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,72-0,99), полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Значение НЛИ точке «cut-off» составило 4,32. При значении НЛИ менее 4,32 прогнозировалось значение индекса $GS < 33$, при значении НЛИ более и равным 4,32 предполагался индекс $GS \geq 33$. При выбранном пороговом значении НЛИ чувствительность модели составила 81,3%, специфичность – 73,3%.

При оценке влияния НЛИ на вероятность тяжелого атеросклеротического поражения КА с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (1)$$

где p – вероятность тяжелого поражения КА (%);

где e (математическая константа) = 2,72;

Z - вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$$z = -1,29 + 2,48 * X_1, \quad (1)$$

где X_1 – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (0 – менее 4,32, 1 – более 4,32).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, НЛИ имеет прямую связь с вероятностью тяжелого атеросклеротического поражения КА. Была

установлена статистическая значимость модели ($p=0,002$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 36,3% факторов, оказывающих влияние на степень тяжести коронарного атеросклероза. Значения отношения шансов для НЛИ в модели (1) представлены в таблице 21.

Полученные результаты подтверждают значимость гематологических индексов для оценки тяжести поражения артерий коронарного русла. Согласно полученным данным, НЛИ с уровнем «cut off» 4,32 является независимым предиктором тяжести поражения коронарных сосудов. Таким образом, данный лабораторный показатель обладает достаточным прогностическим потенциалом и может быть использован для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза у больных ИМ.

Таблица 21 – Оценка шансов тяжелого поражения коронарных артерий при увеличении значений факторов в прогностической модели (1) на 1

Фактор риска	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $\geq 4,32$	2,47	8,17	0,004	11,91 (2,18 – 65,14)
Константа	-1,29	3,97	0,046	-

ROC-кривая данной модели представлена на рисунке 23 ($AUC=0,77\pm 0,08$. 95% ДИ: 0,59-0,94); $p=0,010$, чувствительность - 81 %, специфичность – 73,3 %, порог отсечения прогностической модели $p>0,489$) (рис. 17).

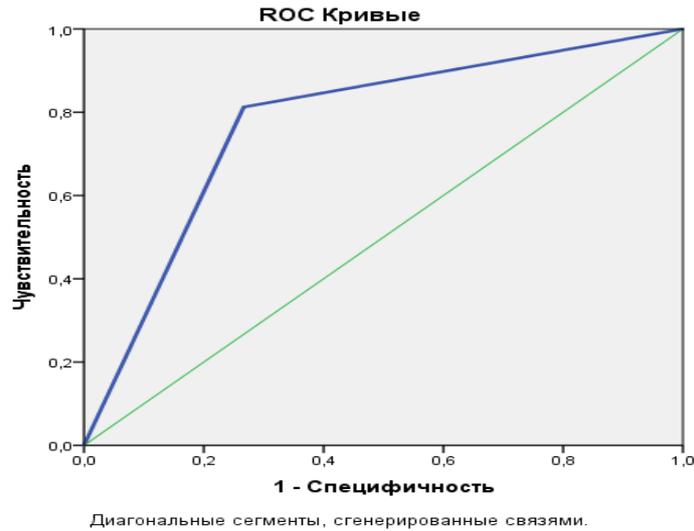


Рисунок 17 – ROC-кривая прогностической модели степени тяжести коронарного атеросклероза с использованием гематологических индексов

Резюме

Согласно полученным данным, больные ИМ в возрасте до 60 лет характеризуются средним уровнем коморбидности (ИЧ составил $2,71 \pm 0,08$ балла). Среди пациентов с ИМ увеличение доли лиц со средним и высоким уровнем коморбидности происходит уже после 40 лет (ОШ = 12,35; 95% ДИ: 5,76 – 26,46, $p=0,000$). При этом вклад анемии, СД, ПИКС в структуру коморбидности неодинаков в зависимости от возраста.

Показана прогностическая значимость НЛИ в отношении оценки риска тяжелого поражения коронарных артерий. ОШ для НЛИ составило 11,9; 95% ДИ 2,18–65,16, $p=0,004$.

**ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРНЫХ МАРКЁРОВ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА НА
ПОСТГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ
(12 МЕСЯЦЕВ)**

На сегодняшний день оценка риска неблагоприятных отдаленных исходов у больных, перенесших ИМ, представляет собой серьезную клиническую задачу, поскольку идентификация параметров неблагоприятного прогноза может иметь непосредственное практическое значение для стратификации риска в постинфарктном периоде. Несмотря на то, что многие факторы, влияющие на прогноз в отдаленном периоде ИМ, всесторонне изучались в крупномасштабных исследованиях, сведения об их прогностической ценности в группе больных молодого и среднего возраста подчас противоречивы.

Проведенный анализ данных электронных медицинских карт пациентов в Региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края («ПроМед»), позволяющей проводить персонифицированный учет оказанной медицинской помощи и информационный обмен между медицинскими учреждениями региона, показал, что в течение 12ти месяцев наблюдения 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; $p=0,359$). Полученные данные согласуются с результатами российского регистра РЕКОРД-3, согласно которым уровень 12-ти месячной смерти пациентов, пролеченных в «инвазивных» стационарах, был равен 6,3% [122]. Следует отметить, что после выписки из стационара большая часть смертельных исходов (52,9%) развивалась в течение первых 6ти месяцев после ИМ. Среднее количество дней жизни после выписки из стационара составило $157,5 \pm 27,6$.

В нашем исследовании с целью разработки дифференцированного алгоритма эффективной вторичной профилактики, и для определения совокупного вклада клинических параметров на вероятность развития неблагоприятных исходов в течение годового периода наблюдения использовалось многофакторное прогнозирование с построением логистических регрессионных моделей.

4.1 Сравнительная характеристика демографических, анамнестических, клинико-лабораторных параметров и лекарственных препаратов, принимаемых на стационарно этапе лечения, у больных ИМ с различными годовыми исходами заболевания

В нашем исследовании с целью разработки дифференцированного алгоритма эффективной вторичной профилактики, и для определения совокупного вклада клинических параметров на вероятность развития неблагоприятных исходов в течение годового периода наблюдения использовалось многофакторное прогнозирование с построением логистических регрессионных моделей. Однако, первоначально, для выявления факторов, способствующих наступлению неблагоприятных исходов, было проведено сравнение демографических, анамнестических и клинико-лабораторных параметров у больных с различными годовыми исходами заболевания (табл. 22, 23).

Согласно полученным данным, группы пациентов с различными исходами заболевания были сопоставимы по гендерному составу, количеству пациентов с ИМпСТ, статусу курения. Частота встречаемости в группах СД, ХБП, ОНМК анамнезе также не имела статистически значимых отличий (табл.22).

Таблица 22 – 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
ИМпСТ	15 (53,6)	260 (65,6)	43 (55,1)	226 (65,3)	0,359 0,091
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 (P₁₋₂) и критерий Манна-Уитни (P₃₋₄)

Больные с наступлением летального исхода на первом году наблюдения закономерно характеризовались достоверно более высоким риском по шкале GRACE (145,4±11,23 против 104,55±3,03, p=0,000). Группа пациентов с повторным ИМ характеризовалась статистически значимым преобладанием больных с АГ (98,7% против 86,4%, p=0,002). Кроме того, в группе больных, достигших летального исхода на годовом периоде наблюдения, равно как и в группе пациентов с повторным ИМ, статистически значимо чаще регистрировалась анемия (42% и 20,9%, p=0,004 и 37,2 и 19,1%, p=0,001,

соответственно). Сравнительный анализ основных лабораторно-инструментальных данных, полученных при анализе стационарного этапа обследования пациентов с ИМ, показал, что в группе умерших на момент поступления в стационар статистически значимо чаще регистрировалась ОСН III и IV классов по классификации Killip (32% против 4,3%, $p = 0,000$). Кроме того, пациенты с развитием неблагоприятных исходов характеризовались достоверно более низкими значениями ФВ ЛЖ и тяжелым атеросклеротическим поражением артерий коронарного русла (табл.23).

Таблица 23 – 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}
Класс Killip III, IV	9(32)	17(4,3)	9 (18)	17 (8,6)	0,000 0,095
Креатинин, Ме (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, Ме (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, Ме (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)	0,007 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 умерших на годовом этапе (табл.24).

По другим классам принимаемых на этапе выписки из стационара лекарственных препаратов статистически значимых отличий между группами пациентов найдено не было (табл.24). 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.

Таблица 24 – 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 ИМпСТ	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

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.24).

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

Согласно полученным данным, группа больных с повторным ИМ достоверно отличалась по возрасту от пациентов с благоприятным годовым исходом (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, $p=0,014$). Определено, наибольшее количество пациентов с повторными коронарными событиями (21%, $n= 16$) было отмечено в группе лиц старше 50 лет (рис. 18).

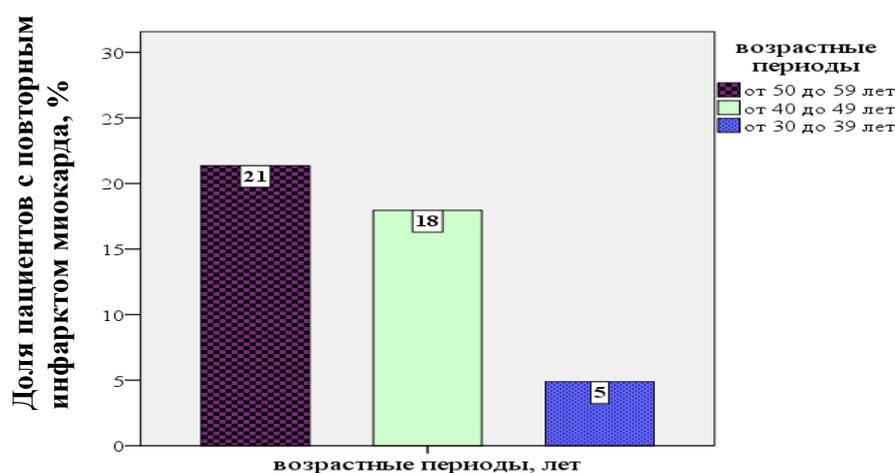


Рисунок 18 – Частота встречаемости повторного ИМ у пациентов различных возрастных групп

Согласно полученным данным, повторные коронарные события регистрировались достоверно чаще в группе пациентов среднего возраста в сравнении с лицами младше 45 лет (81,1%, $n=64$, против 17,9%, $n=14$, ОШ = 2,27, 95% ДИ: 1,22 – 4,23, $p=0,008$). Необходимо подчеркнуть, что среди лиц в возрасте младше 40 лет повторный ИМ был отмечен всего в 6,3% случаев ($n=3$), в то время

как у пациентов старше 40 лет – в 19,9% (n=75), $p=0,021$). Полученные достоверные отличия позволяют сделать вывод о том, что риск повторных коронарных событий увеличивается в 3,73 раза в случае достижения пациентом 40-летнего возраста (ОШ = 3,73, 95% ДИ: 1,13–12,35, $p=0,021$).

Определено, что группа пациентов с повторным ИМ была сопоставима с пациентами с благоприятным годовым прогнозом по частоте курения ($p=0,633$), отягощенному анамнезу ранних сердечно-сосудистых событий ($p=0,280$), нарушениям углеводного обмена ($p=0,497$), частоте встречаемости ожирения ($p=0,861$). Несмотря на то, что значения ХС и ХС ЛПНП были статистически значимо ниже в группе пациентов с повторным ИМ (4,66 (Q1–Q3: 3,84–5,41) против 5,18 (Q1–Q3: 4,32–6,25), $p=0,000$ и 2,8 (Q1–Q3: 2,2–2,42) против 3,3 (Q1–Q3: 2,6–4,08), $p=0,000$) показатели ХС находились в целевом диапазоне лишь у 30,8% больных (n=24). При этом ХС ЛПНП у пациентов с повторным ИМ не превышал целевой диапазон 1,5 ммоль/л лишь у 11,7% пациентов (n=9).

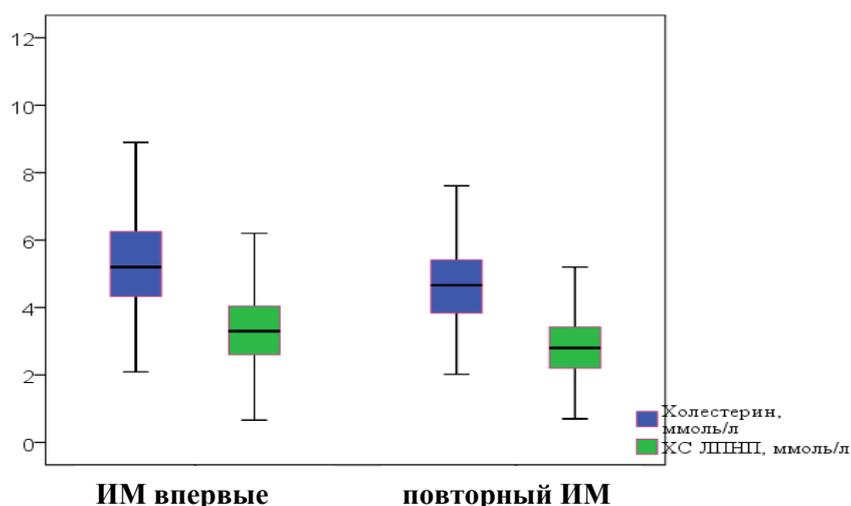


Рисунок 19 – Характеристика показателей липидного обмена у пациентов с первичным и повторным ИМ

Проведенное исследование продемонстрировало высокую частоту встречаемости ГХС среди пациентов с повторным ИМ (рис.19). Полученные результаты согласуются с данными исследования «АЙСБЕРГ», проводившего в 12ти регионах России в 2017 г и включившего 18489 пациентов, согласно

которому частота достижения целевых показателей липидного обмена у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска не превышает 12% [37].

Выявленные особенности, вероятно, связаны с низкой приверженностью к терапии статинами и могут играть существенную роль в развитии повторных эпизодов острых коронарных событий.

Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных в группах пациентов с повторным ИМ и без него позволил установить 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, $p=0,0001$) (табл. 23). 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, $p<0,0001$). Митральная регургитация, наличие которой также негативно сказывается на прогнозе пациентов с ИМ [55], встречалась в когорте пациентов с ПИКС в 4,3 раза чаще по сравнению с пациентами, у которых ИМ регистрировался впервые (ОШ = 4,3; 95%ДИ 1,16–15,84, $p=0,023$).

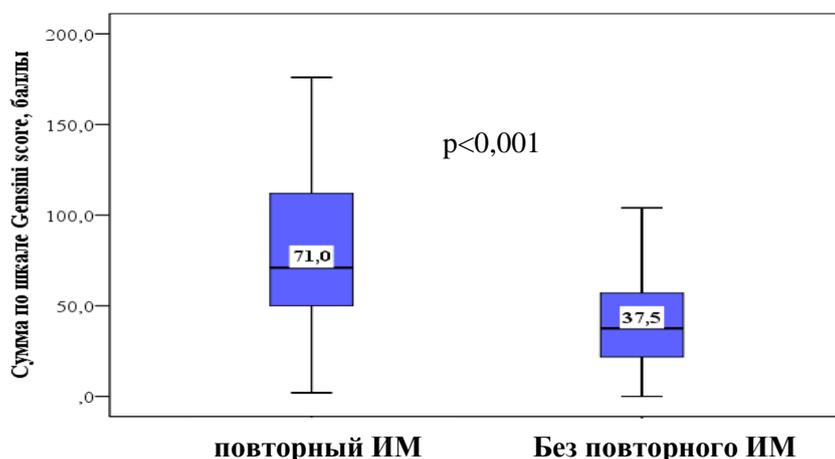


Рисунок 20 – Сумма баллов по шкале Gensini Score в зависимости от развития повторного ИМ в течение годового периода наблюдения

Сравнительный анализ инструментальных данных в группах пациентов с различным годовым прогнозом установил статически значимые межгрупповые различия по степени тяжести коронарного атеросклероза. Так, медиана индекса GS для пациентов с повторным ИМ составила 71 (Q1–Q3: 50,0–112,0) против 37,5

(Q1–Q3:21,75–57,0) для пациентов с благоприятным годовым исходом ($p=0,000$) (рис. 19). Следует отметить, что среди пациентов с перенесенным ранее ИМ значение индекса GS более 33, маркирующее тяжелую степень поражения КА, встречалось достоверно чаще, $p=0,009$. Таким образом, риск повторного ИМ увеличивался в 6,15 раза при значении индекса GS больше или равном 33 баллам (ОШ = 6,15; 95% ДИ 1,35–28,08, $p=0,009$).

В результате оценки взаимосвязи баллов по шкале GS с вероятностью наступления повторного коронарного события была получена следующая ROC-кривая (рис. 21).

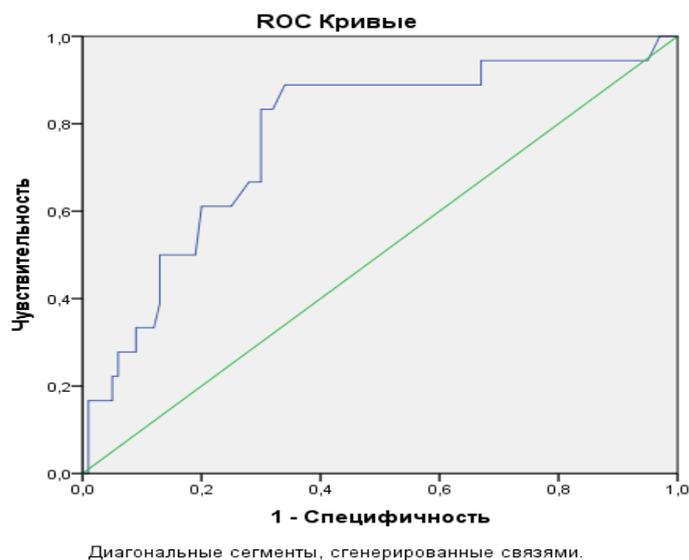


Рисунок 21– ROC-кривая для модели прогнозирования вероятности наступления повторного ИМ в зависимости от значения баллов по шкале Gensini, $p=0,000$

Площадь под ROC-кривой составила $0,77 \pm 0,61$ (95% ДИ: 0,65-0,89), полученная модель была статистически значимой ($p=0,000$). Значение баллов GS в точке «cut-off» составило 48. При значении GS менее 48 прогнозировалось отсутствие повторного ИМ, при значении GS равном и более 48 баллам предполагалось наступление повторного ИМ. При выбранном пороговом значении возраста чувствительность модели составила 83%, специфичность – 70%.

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 (98,7%, n=77 против 86,4% (n=299), ОШ для повторного ИМ при наличии АГ в анамнезе составило 12,1; 95 % ДИ=1,64–89,12; p=0,004). Наличие анемии на момент поступления в стационар увеличивало шанс развития повторного ИМ более чем в 2 раза (ОШ=2,25, 95 % ДИ=1,33–3,8). Средний уровень гемоглобина в группе пациентов с повторным ИМ составил $129,6 \pm 4,05$ г/л, в группе больных с благоприятным годовым прогнозом – $138,9 \pm 1,25$ г/л, p=0,004 (табл.23).

Несмотря на то, что пациенты с повторным ИМ были сопоставимы по частоте распространенности ХБП и снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² с группой больных с благоприятным годовым исходом (14,2%, n=10 против 9%, n=8, p=0,361), получены достоверные отличия по уровню максимального креатинина, определяемого в период госпитализации (табл.23), а также исходной СКФ. Так, категория больных с повторным ИМ характеризовалась достоверно более высоким значением максимального креатинина ($95,53 \pm 3,06$ против $88,30 \pm 1,40$, p=0,034) и креатинина при поступлении 81,0 (71,0-98,0) и 76,5 (64,0-90,5), p=0,004). Закономерно, что СКФ, рассчитываемая при поступлении, была достоверно ниже в группе с повторным ИМ ($91,62 \pm 2,31$ против $97,85 \pm 1,08$, p=0,016).

Наконец, было определено, что ИЧ в группе пациентов с повторным коронарным событием был статистически значимо выше ($3,36 \pm 0,23$ и $2,62 \pm 0,85$, p=0,0001, соответственно). В дальнейшем нами была проведена оценка взаимосвязи соотношения ИЧ и вероятности наступления повторного ИМ. ROC-кривая, представляющая оценку взаимосвязи ИЧ и вероятности наступления повторного коронарного события представлена на рисунке 15. Площадь под ROC-кривой для ИЧ как предиктора наступления повторного ИМ составила $0,60 \pm 0,04$, 95% ДИ: 0,53-0,68), полученная модель была статистически значимой (p=0,006). Пороговое значение для ИЧ составило 2 балла при чувствительности 61,4% и специфичности 51,1% соответственно.

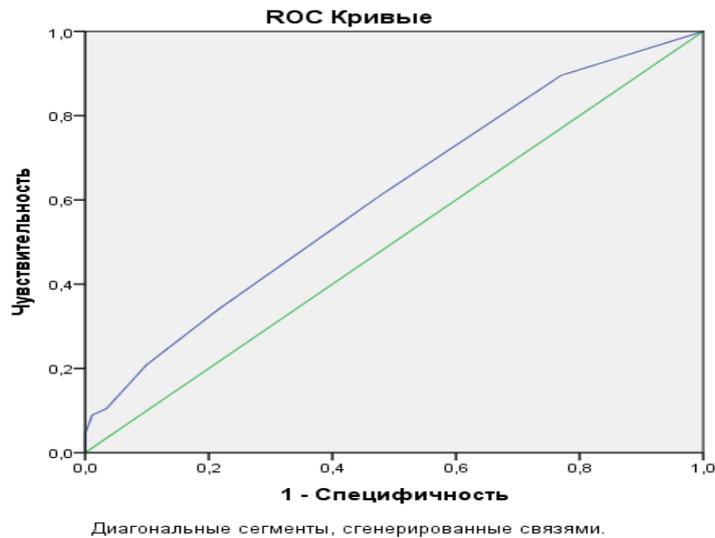


Рисунок 22 – ROC-кривая для модели прогнозирования вероятности наступления повторного ИМ в зависимости от значения ИЧ, $p=0,006$

Следующим этапом нашего исследования был поиск взаимосвязей основных клинических и инструментальных данных с развитием повторного ИМ (табл.25). Выявление представленных зависимостей легло в основу отбора признаков для разработки модели прогнозирования повторного ИМ. Для оценки возможной предсказательной роли факторов использовался метод логистической регрессии с определением оптимального набора предикторов по оценке квадрата Найджелкерка, уровня чувствительности и специфичности представляемой модели.

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 м². 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.25).

Таблица 25 – 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

При оценке влияния клинико-инструментальных данных на вероятность развития повторного ИМ с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \quad (2),$$

где e (математическая константа) = 2,72, Z – вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено уравнение множественной регрессии:

$$z = -4,29 + 1,37 * X_1 + 1,66 * X_2 + 3,36 * X_3, \quad (2)$$

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). Значения отношения шансов для каждого из факторов в модели (2) представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии для факторов, влияющих на вероятность наступления летального исхода у больных ИМ

Предикторы прогноза	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
ФВ ЛЖ, %	1,37	4,33	0,037	3,95 (1,08; 14,45)
Наличие анемии	1,66	5,39	0,020	5,29 (1,29; 21,59)
Индекс GS ≥ 48	2,36	10,23	0,001	10,63 (2,49; 45,28)
Константа	- 4,29	25,22	0,0001	-

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития повторного ИМ возрастает при снижении ФВ ЛЖ, наличии анемии и при увеличении баллов по шкале Gensini score. Предложенная прогностическая модель позволяет не только успешно прогнозировать вероятность наступления повторного коронарного события, но и сформировать диспансерную группу больных высокого риска, оптимизировать мероприятия вторичной профилактики для улучшения прогноза данной категории больных. Предлагаемый способ не требует увеличения экономических затрат и является легко выполнимым в условиях повседневной клинической практики.

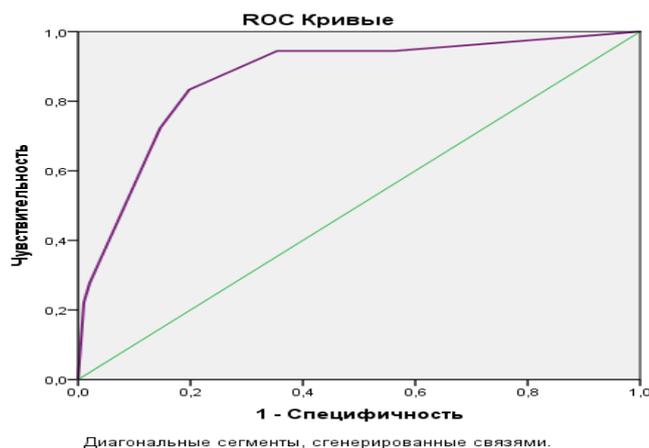


Рисунок 23 – ROC–кривая для модели лабораторно–инструментальных факторов прогнозирования повторного ИМ, $p=0,0001$

При выбранном пороге отсечения модели (p более 0,18) процент правильной классификации прогнозирования повторного ИМ составил 80,7%. Значение площади под ROC–кривой – $0,86 \pm 0,04$, 95% ДИ: 0,77–0,95), чувствительность – 80,2 %, специфичность – 83,3 %. Модель оказалась статистически значимой ($p=0,0001$) (рис. 23).

Клинический пример

Пациент 3., мужчина 49 лет, работник квалифицированного труда. В анамнезе в течение 10ти лет артериальная гипертензия, курение по 1 пачке сигарет в сутки. Наследственность отягощена по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям. В декабре 2017 г. госпитализирован с передне-латеральным Q-позитивным ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), выполнено стентирование передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Острый период заболевания протекал без осложнений. По ЭхоКГ ФВ ЛЖ при выписке из стационара составила 49%, ОАК без отклонений от нормы. По данным КАГ – гемодинамически значимые стенозы проксимально и средней трети ПМЖА, индекс Gensini score 56 баллов. При выписке пациенту рекомендован прием двойной атитромбоцитарной терапии, игибитора ангиотензин-превращающего фермента, статина, бета-блокатора.

При оценке риска развития летального исхода была использована разработанная прогностическая модель.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), z = -4,29 + 1,37*1 + 1,66*0 + 2,36*1 ;$$

$$\text{Тогда } z = -4,29 + 1,37 + 2,36 = -0,56$$

$$P = 1 / (1 + 2,72^{-0,56}) = 0,36$$

Принимая во внимание, что порог отсечения предложенной модели составляет более 0,18, при полученном значении 0,36 прогнозируется высокая вероятность развития повторного коронарного события. Действительно, 25 ноября 2018г. пациент был госпитализирован с повторным ИМ.

Клинический пример.

Пациент В., мужчина, 36 лет. 10 декабря 2018г. на фоне бытовой физической нагрузки впервые в жизни возник приступ экстраординарных за грудиных болей. Бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в приемное отделение стационара с первичным острым инфарктом миокарда нижней стенки ЛЖ без подъема сегмента ST на ЭКГ. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям, курит. По данным КАГ стенозы проксимальной и средней трети ПМЖА 80%, стеноз проксимального отдела ПКА 100%. Индекс Gensini 43 балла. По данным ЭхоКГ акинез базальных сегментов нижней стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ 53%. В анализ крови без патологических отклонений от нормы.

При оценке риска развития повторного ИМ была использована разработанная прогностическая модель.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), z = -4,29 + 1,37*0 + 1,66*0 + 2,36*0 ;$$

$$\text{Тогда } z = -4,29$$

$$P = 1 / (1 + 2,72^{-4,29}) = 0,013$$

Принимая во внимание, что порог отсечения предложенной модели составляет более 0,18, при полученном значении 0,013 прогнозируется низкая

вероятность развития повторного ИМ. Действительно, до мая 2020г. у пациента не было зарегистрировано повторного ИМ.

4.3 Роль клинических и лабораторных параметров в развитии летального исхода у больных ИМ 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), в группе выживших – 65,6 % (n=260), без статистически значимых различий (p=0,359) (табл.23,24).

Согласно полученным нами данным, количество пациентов с ИМ в анамнезе среди больных, умерших на первом году наблюдения, значительно превышало аналогичный показатель в группе лиц с благоприятным годовым прогнозом (31,1% против 18%, ОШ = 5,51; 95% ДИ 2,05–14,78, p = 0,000). В нашем исследовании выявлено, что наличие СД как такового у больных молодого и среднего возраста не оказывало неблагоприятного влияния на годовой прогноз (ОШ = 2,31; 95% ДИ 0,72–7,34, p = 0,143). Вместе с тем, осложненное течение СД с развитием диабетической полинейропатии, ретинопатии, нефропатии выступало значимым прогностическим предиктором неблагоприятного исхода в отдаленном периоде ИМ (ОШ = 4,74; 95% ДИ 1,41–15,95, p = 0,024). Определено, что 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). Результаты нашего исследования показали, что количество летальных исходов в отдаленном периоде ИМ увеличивается в зависимости от уровня коморбидности (ОШ= 3,82; 95% ДИ: 1,34 – 10,91, p=0,013) (рис.24). Так, количество летальных исходов среди пациентов с низкой коморбидностью в нашем исследовании не превышало 13,3% (n=4).

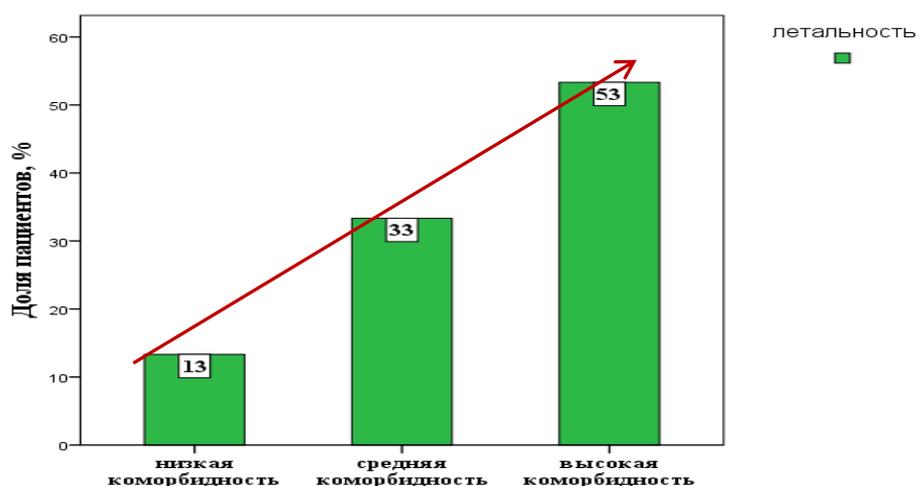


Рисунок 24 – Доля пациентов с летальным исходом, наступившим в течение 12 месяцев после ИМ в зависимости от коморбидности

В группе пациентов с высокой коморбидностью, напротив, в течение годового периода наблюдения умерло 15 человек (53,3% от общего количества летальных исходов) (рис. 23).

Учитывая, что ИЧ достоверно ассоциировался с возрастом пациента ($r = 0,790$, $p=0,000$), было принято решение оценить вклад коморбидности в развитие летальных исходов у лиц различных возрастных групп. Действительно, шансы развития летального исхода у больных с высокой коморбидностью были неодинаковы в зависимости от возраста. Так, риск летального исхода у пациентов старше 45 лет при наличии высокой коморбидности возрастал в 5,71 раз (ОШ= 5,71; 95% ДИ: 1,47 – 22,19, $p=0,008$). При этом статистически значимых различий при оценке влияния уровня высокой коморбидности на летальность в группе лиц молодого возраста получено не было ($p=0,767$, ОШ = 0,958; 95% ДИ: 0,91 – 0,99). 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, $p = 0,005$).

Таблица 27– Сравнительная характеристика клинических факторов у пациентов с ИМ с различным годовым исходом заболевания

Параметр	Благоприятный исход (n=396)	Летальный исход (n=28)	<i>p</i>
Возраст, М±σ, лет	48,59±7,19	48,76±1,9	0,921
Пол м/ж, n (%)	347(93,3)/49(94,3)	25(89,2)/3(10,8)	0,949
ПИКС, n (%)	71 (18)	9 (31,1)	0,000
АГ в анамнезе, n (%)	372 (93,9)	23(82,1)	0,238
Анемия при поступлении, n (%)	83 (20,9)	15(42,0)	0,004
СД 2-го типа, n (%)	49 (12,5)	4 (14,2)	0,148
Осложненное течение СД 2-го типа, n (%)	19 (4,9)	4 (14,2)	0,024
Высокая коморбидность, n (%)	75 (18,9)	8 (28,5)	0,013
Кардиогенный шок, n (%)	3 (0,8)	5 (17,8)	0,006
Наличие ОСН выше 2 класса по Killip, n (%)	17 (4,3)	9 (32)	0,000
ФВ ЛЖ менее 40%, n (%)	25 (6,5)	10 (35,7)	0,000
ФВ ЛЖ, М±σ, %	51,08±0,42	39,0±3,03	0,000*
Митральная регургитация	15 (4)	12 (42,8)	0,011
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ²	52 (13,6)	5 (17,8)	0,063
ЧСС >100 уд. при поступлении	8 (2)	8 (28,5)	0,000
Риск GRACE, М±σ, балл	104,55±3,03	145,4±11,23	0,000*

Примечание: ОСН – острая сердечная недостаточность, *p* – достоверность различий по критерию χ^2 , *p** – достоверность межгрупповых различий по критерию Стьюдента

Анализ клинических и лабораторно–инструментальных данных пациентов в зависимости от наступления летального исхода на годовом этапе наблюдения позволил выявить статистически значимые межгрупповые отличия (табл.27). Пациенты, достигшие летального исхода на годовом этапе наблюдения, исходно

имели более высокий риск по шкале GRACE ($145,4 \pm 11,23$ vs $105,55 \pm 3,03$, $p=0,0001$). 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 $39,0 \pm 3,03\%$ против $51,08 \pm 0,42\%$ в группе лиц с благоприятным прогнозом ($p=0,000$) (табл. 27). 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, $p = 0,000$).

Сравнительная характеристика лабораторных параметров пациентов с ИМ в группах пациентов с различным годовым исходом заболевания представлена в таблице 28. 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), $p=0,005$). Напротив, значения лейкоцитов, СОЭ, ТЛИ и креатинина были статистически значимо выше в группе пациентов с летальным исходом ($13,24 \pm 1,31$ и $11,22 \pm 0,28$, $p=0,026$; $25,63 \pm 4,35$ и $17,42 \pm 1,13$, $p=0,029$; $128,90$ (93,01–158,46) и $97,36$ (79,93–125,48), $p=0,041$ и $98,0$ (81,0–140,5) против $88,0$ (75,0–98,0), $p=0,007$, соответственно (табл.28). 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, $p= 0,015$ (табл.28).

Таблица 28 – Сравнительная характеристика лабораторных параметров пациентов с ИМ в зависимости от наступления летального исхода после выписки

Параметр	Благоприятный исход (n=382)	Летальный исход (n=28)	<i>p</i>
Мин.гемоглобин, (Q1-Q3), г/л	138,5 (129,5–147,5)	125,0 (117,0–138,0)	0,005
Лейкоциты макс., $M \pm \sigma$, 10^9	11,22 \pm 0,28	13,24 \pm 1,31	0,026*
СОЭ, $M \pm \sigma$, мм/час	17,42 \pm 1,13	25,63 \pm 4,35	0,029*
НЛИ, Me, (Q1-Q3)	3,15 (2,22–4,47)	5,26 (3,69–6,11)	0,015
ТЛИ, Me, (Q1-Q3)	97,36 (79,93–125,48)	128,90 (93,01–158,46)	0,041
Креатинин максимальный за время госпитализации, Me, (Q1-Q3), мкмоль/л	88,0 (75,0–98,0)	98,0 (81,0–140,5)	0,007

Примечание: в таблице при нормальном распределении данные указаны в виде $M \pm \sigma$, при распределении, отличном от нормального, в виде Me и (Q1–Q3), *p*-достоверность различий по критерию Манна-Уитни, *p** - достоверность межгрупповых различий по критерию Стьюдента

Для определения вероятности наступления летального исхода в зависимости от уровня гемоглобина использовали ROC-анализ (рис. 24). Расчеты показали, что значение площади под кривой (AUC) достоверное отличается от 0,5, соответствующей «нулевой» гипотезе. Оказалось, что при использовании значения гемоглобина ≤ 130 г/л в качестве отрезной точки для определения вероятности наступления летального исхода чувствительность теста составила 64,7%, специфичность – 72,7%. Площадь под ROC-кривой составила $0,69 \pm 0,069$, (95% ДИ: 0,56-0,83), полученная модель была статистически значимой ($p=0,005$) (рис. 25). Таким образом, полученные результаты не только подтверждают роль анемии в возникновении неблагоприятного исхода у больных ИМ [161, 233], но и

подчеркивают необходимость комплексного подхода к анализу предикторов летальности после ИМ. Согласно полученным нами данным, значение гемоглобина ≤ 130 г/л оказалось ассоциировано с увеличением риска летального исхода (ОШ=4,43, 95% ДИ 1,53-12,82, $p=0,006$).

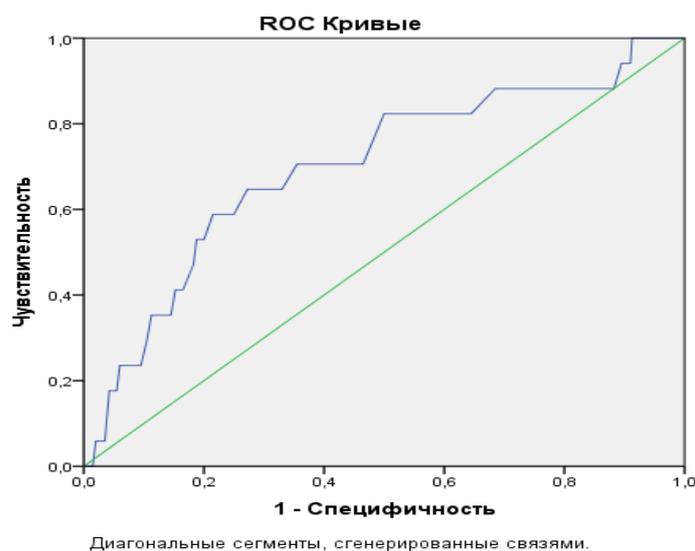


Рисунок 25 – ROC-кривая, характеризующая зависимость риска развития летального исхода от минимального уровня гемоглобина, определенного за период госпитализации

Одним из наиболее интересных результатов нашего исследования явилось уточнение роли НЛИ в развитии летального исхода. В результате оценки взаимосвязи НЛИ с риском развития летального исхода была получена следующая ROC-кривая (рис. 26). Площадь под ROC-кривой составила $0,69 \pm 0,073$, (95% ДИ: 0,55-0,83), полученная модель была статистически значимой ($p=0,015$). Значение НЛИ точке «cut-off» составило 4,52. При значении НЛИ более 4,52 прогнозировалось развитие летального исхода. При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 66%, специфичность – 76%. Результаты анализа данных методом однофакторной логистической регрессии показали что значение $\text{НЛИ} \geq 4,52$ достоверно ассоциировано с увеличением риска летального исхода (ОШ=5,28, 95% ДИ 1,66-16,83, $p=0,005$).

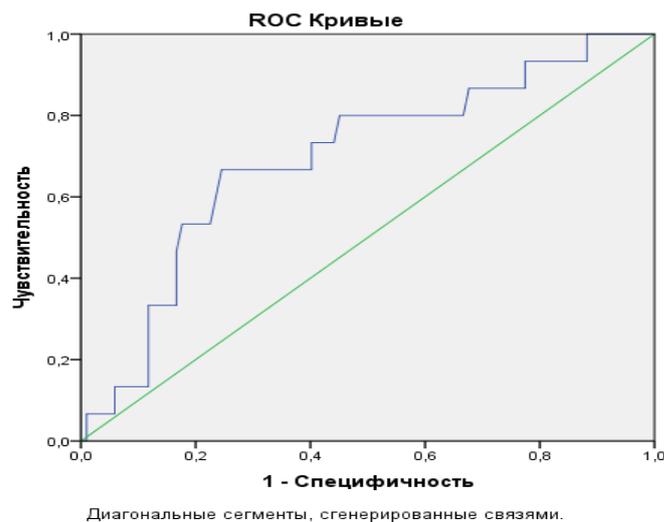


Рисунок 26 – ROC-кривая, характеризующая зависимость риска развития летального исхода от значения НЛИ, рассчитанного при поступлении

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.

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 (табл.29). 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 м² на момент поступления в стационар (ОШ = 4,7, 95% ДИ: 1,09 – 22,19, p = 0,035) (табл.29).

Таблица 29 – Предикторы летального исхода через 12 месяцев после ИМ у пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ по результатам однофакторного регрессионного анализа

Фактор	ИМпСТ		ИМбпСТ	
	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

Согласно полученным данным, вероятность развития летального исхода в пациентов с ИМпСТ молодого возраста ассоциировалась с минимальным пороговым уровнем гемоглобина (<134 г/л) (ОШ = 19,6, 95% ДИ 1,97-194,4 $p=0,011$), острой сердечной недостаточностью выше 2 класса по классификации Killip (ОШ = 37,5, 95% ДИ 2,56-548,36, $p=0,008$), ФВ ЛЖ менее 40% при выписке (ОШ = 24,67, 95% ДИ 2,53-239,86, $p=0,018$). У пациентов с ИМпСТ в возрасте от 45 до 60 лет прогностическая значимость сохранялась для всех названных факторов (табл. 29). При этом, помимо названных параметров, прогностическую значимость для вероятности наступления летального исхода показали ЧСС при поступлении >100 уд в минуту (ОШ = 24,67, 95% ДИ 2,53-239,86, $p=0,018$) и НЛИ (ОШ = 2,46, 95% ДИ 1,07-5,62, $p=0,033$). В группе лиц до 45 лет в течение 12ти месяцев наблюдения не было ни одного случая смерти среди пациентов, перенесших ИМбпСТ.

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 $\leq 40\%$ 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).

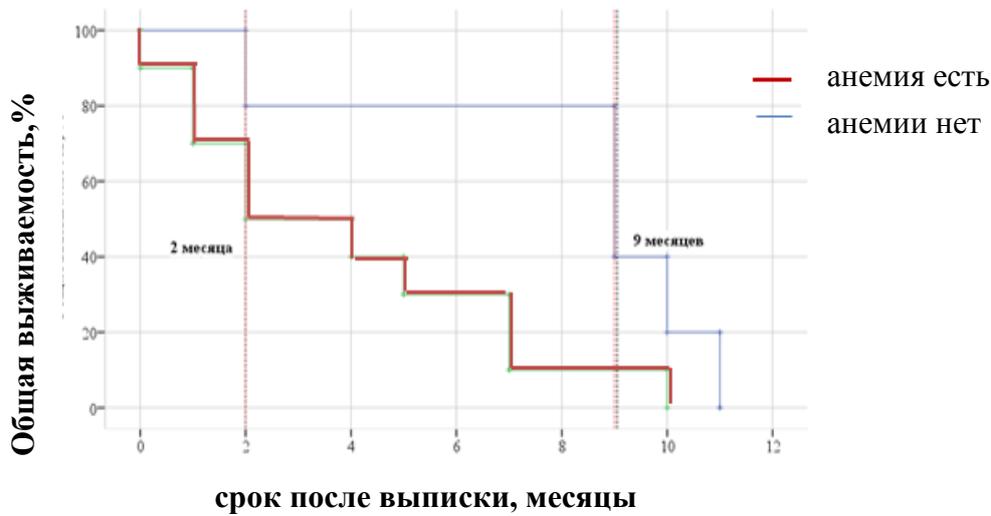
Гематологическими предикторами наступления смертельного исхода выступали наличие анемии (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 1,54 – 40,47, $p=0,013$) и НЛИ $\geq 4,52$ (ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,66 – 16,83, $p=0,005$) (табл.30).

Таблица 30 – Анализ предикторов летальности в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда у пациентов трудоспособного возраста по данным однофакторного регрессионного анализа

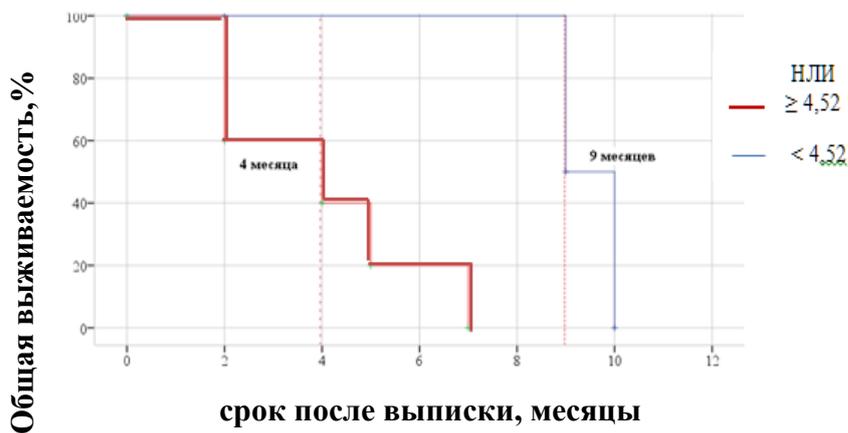
Фактор	ОШ	5–95%ДИ	p
ФВ ЛЖ \leq 40% при выписке	25,44	8,07–80,19	0,0001
ОСН II–IV класса по Killip*	14,09	4,82–41,21	0,0001
ЧСС \geq 100 уд./мин*	10,9	3,3–35,94	0,0001
Кардиогенный шок	9,66	1,99–46,97	0,006
ИМ в анамнезе	5,51	2,05–14,78	0,0001
Митральная регургитация*	5,0	1,36–18,34	0,013
НЛИ \geq 4,52	5,28	1,66–16,83	0,005
Индекс Gensini \geq 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.

Зависимость риска развития летального исхода от наличия анемии, оцененная с помощью Log rank критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой (p=0,040). Медиана срока возникновения летального исхода при отсутствии анемии составила 9 месяцев, а при ее наличии – всего 2 месяца. Средний срок наступления летального исхода при анемии составлял 3,9 месяцев. Медиана срока возникновения летального исхода при значении НЛИ менее 4,52 составила 9 месяцев, а при значении НЛИ более и равным 4,52 – всего 4 месяца. Средний срок наступления летального исхода у пациентов со значением НЛИ более 4,52 был равен 4 месяцам (рис.27 а,б).



а



б

Рисунок 27 – Сравнение выживаемости пациентов с ИМ в зависимости от наличия анемии (а) и НЛИ (б) с помощью кривых Каплана–Мейера (Log rank test: $p=0,040$; $p=0,037$).

В таблице 31 представлены результаты однофакторной логистической регрессии для построения модели прогнозирования вероятности развития летального исхода у пациентов с ИМпСТ различных возрастных групп. Согласно полученным данным, вероятность развития летального исхода в пациентов с ИМпСТ молодого возраста ассоциировалась с минимальным пороговым уровнем гемоглобина (<134 г/л) (ОШ = 19,6, 95% ДИ 1,97-194,4 $p=0,011$), острой сердечной недостаточностью выше 2 класса по классификации Killip (ОШ = 37,5,

95% ДИ 2,56-548,36, $p=0,008$), ФВ ЛЖ менее 40% при выписке (ОШ = 24,67, 95% ДИ 2,53-239,86, $p=0,018$).

Таблица 31 – Предикторы летального исхода через 12 месяцев после ИМ у пациентов с ИМпСТ в зависимости от возраста по результатам однофакторного регрессионного анализа

Фактор	ИМпСТ 45-60 лет		ИМпСТ до 45 лет	
	ОШ (5-95%ДИ)	p	ОШ (5-95%ДИ)	p
ПИКС в анамнезе	4,9 (0,66–36,1)	0,119	5,48 (0,80–37,32)	0,082
ОНМК в анамнезе	0,94 (0,91– 0,97)	0,625	6,66 (0,56–79,28)	0,133
ЧКВ в анамнезе	3,83 (0,26–56,9)	0,327	6,44 (0,75–55,21)	0,089
СД в анамнезе	5,55 (0,75–41,14)	0,061	0,98 (0,95– 1,01)	0,467
СД, осложненное течение	9,07 (1,17–69,94)	0,061	0,90 (0,84– 0,96)	0,921
Анемия	2,68 (0,36 –19,6)	0,306	7,5(7,13 –78,90)	0,093
Гемоглобин < 126/134 г/л	9,8 (0,99 –96,82)	0,047	19,6 (1,97–194,40)	0,011
Высокая коморбидность	2,0 (0,27 –14,67)	0,488	0,96 (0,91–1,01)	0,703
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	37,5 (2,56–548,36)	0,008
ЧСС > 100 уд.	4,0 (0,73–21,83)	0,006	6,53 (0,87–48,85)	0,067
ФВ ЛЖ менее 40%	29,57 (2,88–303,62)	0,004	24,67 (2,53–239,86)	0,006
Митральная регургитация	0,66 (0,37–11,93)	0,782	8,57 (0,80–91,49)	0,075
НЛИ >4,52	2,46 (1,07–5,62)	0,033	1,73 (0,25–11,96)	0,620
ТЛИ>109,9	0,57 0,48 6,83	0,658	1,0 (0,99–1,08)	0,993
Gensini score >33	0,67 (0,54–0,83)	0,543	5,42 (0,54–54,09)	0,170
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ²	0,89 (0,84–0,93)	0,489	3,02 (0,46 – 19,69)	0,246

Примечание: ОСН – острая сердечная недостаточность, использован статистический критерий χ^2

У пациентов с ИМпST в возрасте от 45 до 60 лет прогностическая значимость сохранялась для всех названных факторов (табл. 31). При этом, помимо названных параметров, прогностическую значимость для вероятности наступления летального исхода показали ЧСС при поступлении >100 уд в минуту (ОШ = 24,67, 95% ДИ 2,53-239,86, $p=0,018$) и НЛИ (ОШ = 2,46, 95% ДИ 1,07-5,62, $p=0,033$). В группе лиц до 45 лет в течение 12ти месяцев наблюдения не было ни одного случая смерти среди пациентов, перенесших ИМбпST.

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. 32).

Таблица 32 – Переменные в уравнении логистической регрессии для прогнозирования вероятности наступления летального исхода у больных ИМ

Прогностические	B	Вальд	p	ОШ (95%
НЛИ $\geq 4,5$	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;
Константа	- 4,28	13,24	0,000	-

Прогностически значимые уровни лабораторных предикторов неблагоприятного прогноза в каждой группе пациентов («отрезные точки») были определены с помощью ROC-кривых как показатели с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности (табл.33).

Таблица 33 – Определение прогностически значимых пороговых значений для количественных факторов риска летального исхода у больных ИМ

Показатель	Значение	AUC	p	Чувствительность %	Специфичность %
ФВ ЛЖ,%	≤40	0,809	0,000	66,7	90
Гемоглобин,г/л	≤ 130	0,699	0,005	64,7	72,7
НЛИ	≥4,52	0,694	0,015	66,7	77,5

При оценке влияния лабораторно-инструментальных данных на вероятность развития летального исхода в течение 12ти месяцев после перенесенного ИМ с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (3)$$

где p – вероятность наступления летального исхода (%);

e (математическая константа) = 2,72;

Z - вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$$z = -4,7 + 1,71 * X_1 + 2,03 * X_2 + 2,15 * X_3 \quad (3)$$

где X_1 –НЛИ (0 – менее 4,52 , 1 – более 4,52 баллов), X_2 – гемоглобин (г/л) (0 – более 130 г/л, 1 – 130 г/л и менее), X_3 – ФВ ЛЖ (%) (0– более 40%, 1 – 40% и менее).

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. Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития летального исхода возрастал при увеличении НЛИ, снижении гемоглобина и ФВ ЛЖ. Была установлена статистическая значимость модели ($p < 0,001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 56,0% факторов, оказывающих влияние на риск

возникновения летального исхода. Значения отношения шансов для каждого из факторов в модели (7) представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии для факторов, влияющих на вероятность наступления летального исхода у больных ИМ

Предикторы прогноза	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
НЛИ $\geq 4,5$	1,71	5,04	0,025	5,52 (1,24; 24,58)
Гемоглобин ≤ 130 г/л	2,03	7,18	0,007	7,68 (1,73; 34,09)
ФВ ЛЖ ≤ 40 , %	2,15	7,09	0,005	8,63 (1,92; 38,79)
Константа	- 4,28	31,16	0,0001	-

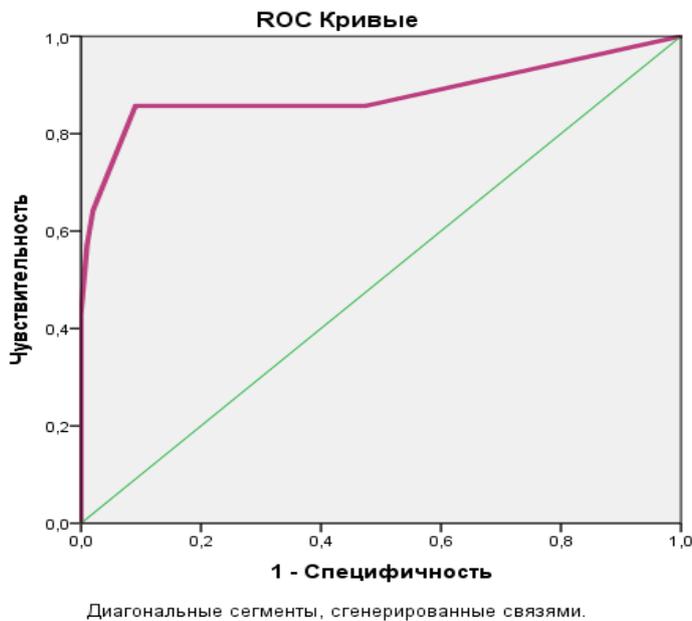


Рисунок 28 – ROC-кривая для модели прогнозирования летальности с использованием клинико-инструментальных данных (AUC $0,88 \pm 0,07$, $p=0,000$)

Разделяющее значение логистической функции p составляло 22%. Соответственно, при значениях вероятности возникновения летального исхода, рассчитанных с помощью прогностической модели (3), выше 22%,

прогнозировался высокий риск наступления смерти. При значениях $p < 22\%$ прогнозировался низкий риск развития летального исхода. Процент правильной классификации модели вероятности наступления летального исхода составил 90,3%, чувствительность – 85,7 %, специфичность – 90,9 %, порог отсечения прогностической модели равен 0,226 (рис. 28). Площадь под ROC-кривой модели прогнозирования летальности составила $0,88 \pm 0,07$, 95% ДИ: 0,74–1,0), $p = 0,000$.

Клинический пример.

Пациент Ш., мужчина 40 лет, работник квалифицированного труда, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» с диагнозом передне-латеральный, Q-позитивный ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

В анамнезе в течение 20ти лет артериальная гипертензия, курение по 1 пачке сигарет в сутки на протяжении 15-ти лет. Перенесенный ранее инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет отрицает. Клиника стенокардии в течение года. На фоне стресса возникли жалобы на экстраординарные жгучие боли в грудной клетке с иррадиацией в левой плечо, лопатку, сопровождавшиеся общей слабостью, гипергидрозом. При поступлении состояние средней степени тяжести, артериальное давление 100/70 мм рт ст, пульс 115 ударов в минуту, SpO₂ 97%. На ЭКГ синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 115-123 удара в минуту, элевация ST V2-V4, крупноочаговые изменения передне-боковой стенки левого желудочка. По данным коронароангиографии выявлено многососудистое окклюзирующее поражение коронарных артерий. Выполнено прямое стентирование передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). По данным эхокардиографии гипокинез передней стенки, верхушки, боковой стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ 38%. Тропонин 1,71 нг/мл (норма до 0,002). В ОАК при поступлении лейкоциты $15,2 \times 10^9$ /л. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные 5%, сегментоядерные 74%, лимфоциты 15%, моноциты 6%. Расчетным способом определено, что НЛИ составил 5,27. Уровень гемоглобина при выписке из стационара составил 118 г/л.

При оценке риска развития летального исхода была использована разработанная прогностическая модель.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), z = -4,28 + 1,71 * X_1 + 2,03 * X_2 + 2,15 * X_3;$$

$$\text{Тогда } z = -4,28 + 1,71 + 2,03 + 2,15 = 1,61$$

$$P = 1 / (1 + 2,72^{-1,61}) = 0,83$$

Принимая во внимание, что порог отсечения предложенной модели составляет 0,226, при полученном значении 0,83 прогнозируется высокий риск наступления летального исхода. В постинфарктном периоде у пациента отмечалось прогрессирование сердечной недостаточности, через 2,5 месяца после развития инфаркта миокарда наступила смерть больного.

Клинический пример

Пациент Б., мужчина 42 лет, индивидуальный предприниматель. В анамнезе в течение 8ми лет гипертоническая болезнь, наследственность отягощена по ССЗ. Проснулся утром с клиникой давящих, жгучих загрудинных болей, длительностью более 20 минут. Боли сопровождались чувством страха смерти. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. При поступлении в ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» верифицирован передне-латеральный, Q-позитивный ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Из сопутствующих заболеваний отмечает только хронический холецистит. При поступлении состояние средней степени тяжести, артериальное давление 150/90 мм рт ст, пульс 94 удара в минуту, SpO2 98%. На ЭКГ патологический зубец Q в отведениях V2-V5, элевация ST V2-V4, инверсия z.T V2-V6. По данным коронароангиографии стеноз ПМЖА 95%, выполнено стентирование. По данным эхокардиографии акинез переднего передне-перегородочного, нижнего апикальных сегментов ЛЖ, ФВ ЛЖ 43%. Тропонин 0,73 нг/мл (норма до 0,002). В ОАК при поступлении лейкоциты $11,6 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные 2%, сегментоядерные 55%, лимфоциты 34%, моноциты 8%.

Расчетным способом определено, что НЛИ составил 2,51. Уровень гемоглобина при выписке из стационара составил 138 г/л.

При оценке риска развития летального исхода была использована разработанная прогностическая модель.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), z = -4,28 + 1,71 * X_1 + 2,03 * X_2 + 2,15 * X_3;$$

$$\text{Тогда } z = -4,28$$

$$P = 1 / (1 + 2,72^{-4,28}) = 0,013$$

Принимая во внимание, что порог отсечения предложенной модели составляет 0,226, при полученном значении 0,013 риск наступления летального исхода низкий. Пациент регулярно наблюдался кардиологом по месту жительства. Через год после перенесенного ИМ его самочувствие удовлетворительное.

Результаты проведенных ранее исследований показывают, что НЛИ является относительно новым предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИМ. В нашем исследовании на популяции российских пациентов с ИМ молодого и среднего возраста впервые показана прогностическая значимость $\text{НЛИ} \geq 4,5$ в отношении развития смертности за 12 месяцев после выписки из стационара. Согласно полученным данным, достигнутый за время госпитализации уровень гемоглобина ≤ 130 г/л также относится к предиктору развития постгоспитальной летальности. В работе показано, что снижение гемоглобина ≤ 130 г/л достоверно чаще встречалось в группе больных с высоким НЛИ ($p=0,039$). При этом в группе пациентов с летальным исходом получена достоверная отрицательная взаимосвязь между значением НЛИ и минимальным уровнем гемоглобина ($r=-0,57$, $p=0,026$). Таким образом, снижение гемоглобина менее порогового уровня не только ассоциировалось с высоким провоспалительным статусом, но и оказывало влияние на развитие летального исхода у пациентов с ИМ молодого и среднего возраста. Значимость определения ФВ ЛЖ для оценки прогноза после

ИМ уже обсуждалось многими авторами [263], поэтому включение данного параметра в прогностическую модель является вполне закономерным.

Известно, что «отрезными точками» для высокого риска по шкале GRACE в отношении смерти через 12 месяцев является значение более 128 баллов [168]. Согласно полученным нами данным, среднее количество баллов по шкале GRACE 2.0 в группе пациентов с летальным исходом составило $91 \pm 7,74$. При этом в нашем исследовании среди пациентов с летальным исходом не было ни одного больного со значением баллов более 128 по шкале GRACE 2.0. Проведенное в дальнейшем сравнение прогностической эффективности собственной шкалы рискометрии и модели риска, учитывавшей значение по шкале GRACE 2.0 > 128 баллов, показало преимущество разработанной нами модели (рис. 29).

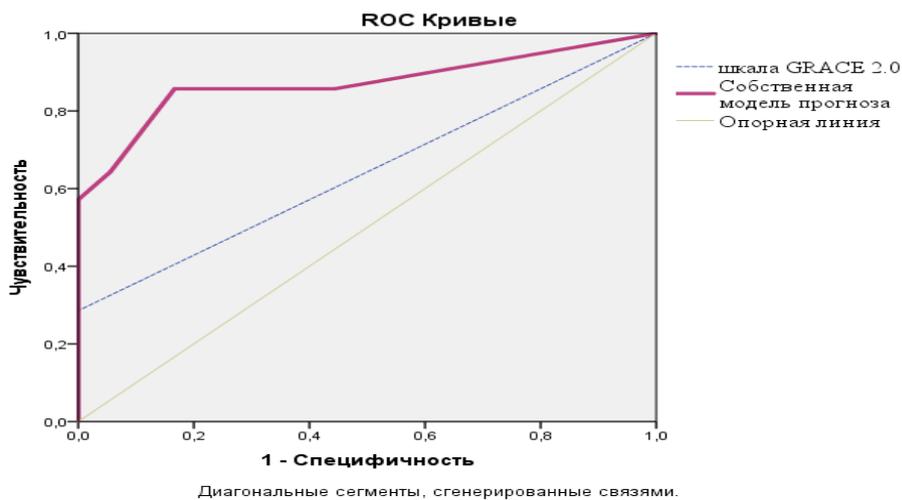


Рисунок 29 – Сравнительная оценка ROC-кривых для модели прогнозирования летального исхода для баллов по шкале GRACE 2.0 («отрезная точка» высокого риска 128 баллов) и для предложенной модели прогнозирования

Значение площади по ROC-кривой для модели GRACE 2.0 > 128 баллов составило 0,643, модель оказалась статистически незначима ($p = 0,171$). Полученные результаты послужили предпосылкой для поиска «новой отрезной точки» для высокого риска по шкале GRACE 2.0 в отношении развития летального исхода у пациентов молодого и среднего возраста.

Для определения вероятности наступления летального исхода в зависимости от уровня баллов по шкале GRACE 2.0 использовали ROC-анализ. Расчеты показали, что значение площади под кривой достоверно отличается от 0,5, соответствующей «нулевой» гипотезе. Согласно полученным нами данным, «отрезная точка» для высокого риска наступления летального исхода по шкале GRACE 2.0 для пациентов молодого и среднего возраста была равна 67 баллам. Площадь под ROC-кривой составила $0,839 \pm 0,073$, (95% ДИ: 0,69-0,98), полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). При значении баллов по шкале GRACE более 67 прогнозировалось развитие летального исхода. При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 71,4%, специфичность – 75%. Результаты анализа данных методом однофакторной логистической регрессии показал что значение баллов по шкале GRACE 2.0 >67 достоверно ассоциировано с увеличением риска летального исхода (ОШ=7,5, 95% ДИ 1,6-34,95, $p=0,010$).

Сравнение ROC-кривых собственной модели прогнозирования летального исхода и модели, основанной на высоком риске по шкале GRACE 2.0 («отрезная точка» > 67 баллов), показало, что AUC оригинальной модели оказалась статистически значимо выше, чем у GRACE 2.0 ($0,871 \pm 0,09$ против $0,746 \pm 0,07$ соответственно, $p= 0,000$) (рис.30). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при стратификации риска летального исхода у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, необходимо учитывать дополнительные параметры. Предикторная значимость собственной модели прогнозирования летальности не уступает возможностям рискометрии по шкале GRACE 2.0 у данной категории больных.

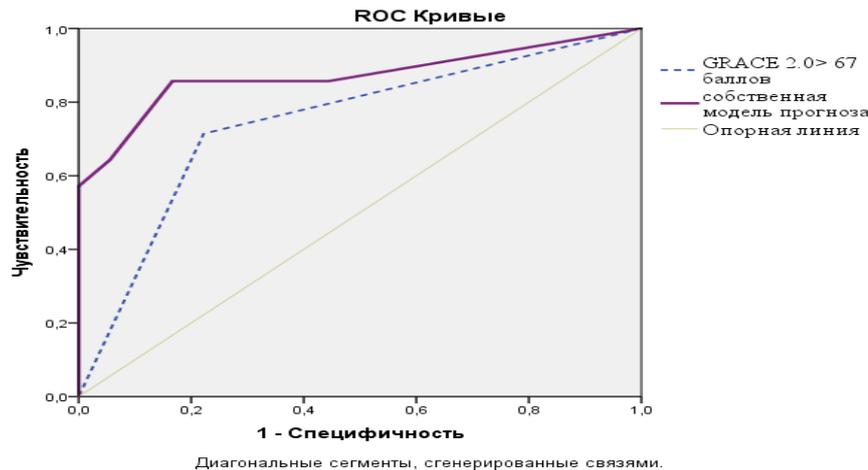


Рисунок 30 – Сравнительная прогностическая мощность ROC-кривых моделей прогнозирования летального исхода, созданных с использованием баллов по шкале GRACE 2.0 («отрезная точка» высокого риска 67 баллов) и лабораторно-инструментальных данных (собственная модель прогноза), $p=0,000$

Для собственной модели прогнозирования разработана упрощенная балльная система оценки риска наступления летального исхода, где наибольшее значение баллов присвоено ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (2 балла), а наименьшее значение баллов – присвоено НЛИ $\geq 4,52$ (0,5 балл). В зависимости от количества баллов, набранных по шкале, пациенты подразделялись на две группы риска: от 0 до 1,5 баллов – низкий риск, от 2,0 до 3,5 баллов – высокий риск развития смерти в течение 12ти месяцев после перенесенного ОКС.

Анализ Каплана-Мейера показал, что зависимость риска развития летального исхода от предсказанной вероятности, полученной с помощью регрессионной модели, была статистически значимой (Log-rank критерий $p=0,040$). Медиана срока возникновения летального исхода при вычисленной вероятности менее 0,2 составила 9 месяцев, а при вычисленной вероятности более 0,2 – всего 2 месяца. Средний срок наступления летального исхода при вычисленной вероятности более 0,2 составлял 4 месяца (рис.31).

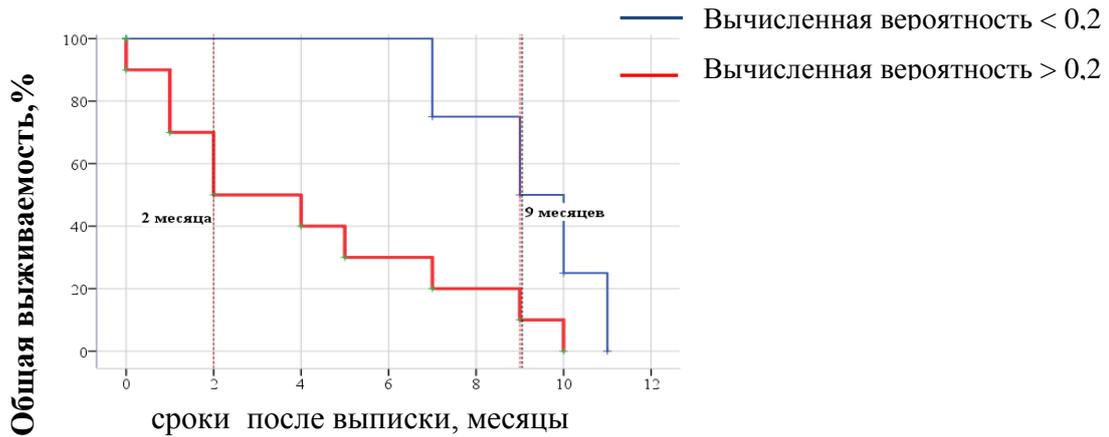


Рисунок 31 – Сравнение выживаемости пациентов с ИМ в зависимости от рассчитанного методом логистической регрессии 12ти месячного риска наступления неблагоприятного исхода, с помощью кривых Каплана-Мейера (Log rank test: $p=0,040$)

На основании полученных результатов можно сделать вывод о возможности успешного использования построенного уравнения для прогнозирования летального исхода в течение 12ти месячного периода наблюдения. Разработка данного способа прогнозирования с использованием данных российских пациентов, охват 12ти месячного периода наблюдения с даты ИМ, высокая чувствительность и специфичность, простота использования являются преимуществами данной модели. Предложенная прогностическая модель учитывает один из основных патогенетических факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки - субклиническое воспаление, которое, вероятно, может оказывать самостоятельное влияние на течение постинфарктного периода.

Резюме

Методом логистической регрессии определены 3 показателя, оказывающих влияние на вероятность развития повторного ИМ в течение годового периода наблюдения у больных ИМ трудоспособного возраста, перенесших коронарную реваскуляризацию: ФВ ЛЖ менее 50 % (ОШ = 3,95; 95 % ДИ: 1,08 – 14,45; $p=0,037$), анемия при поступлении (ОШ = 5,29; 95 % ДИ: 1,29 – 21,59; $p=0,020$), индекс Gensini ≥ 48 (ОШ=10,63; 95 % ДИ: 2,49 – 45,28; $p=0,001$).

С помощью метода однофакторного логистического анализа установлено, что некоторые клинические и лабораторно-инструментальные параметры обладают неодинаковой прогностической значимостью в отношении развития летального исхода на годовом этапе наблюдения в группах пациентов молодого и среднего возраста. Разработанная на основе шкалы GRACE 2.0 модель стратификации риска смерти в течение 12ти месяцев после выписки из стационара у пациентов с ИМ молодого и среднего оказалась статистически незначима ($p=0,171$).

Показано, что значение НЛИ $\geq 4,5$ повышает риск развития летального исхода в течение 12ти месяцев наблюдения в 5,28 раз (ОШ = 5,28, 95% ДИ:1,66–16,83, $p = 0,005$), а уровень гемоглобина ≤ 130 г/л – в 4,43 раза (ОШ = 4,43, 95% ДИ:1,53–12,82, $p = 0,006$). Разработана комплексная модель прогнозирования с включением в качестве переменных указанных параметров ОАК и ФВ ЛЖ $< 40\%$. Предложен алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов у больных ИМ в возрасте до 60 лет в течение последующего года наблюдения.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют в пользу участия факторов неспецифического воспаления и гиперГЦ в развитии ОКС и неблагоприятного госпитального течения заболевания [129, 175, 214, 224]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение совместного влияния маркеров воспаления и ГЦ на степень выраженности коронарного атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста. Требуется уточнение прогностической роли маркеров воспаления в развитии постинфарктного ремоделирования ЛЖ у данной категории больных. На втором этапе настоящего исследования исследования был проведен анализ показателей системного воспаления 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).

5.1. Характеристика маркеров воспаления у больных инфарктом миокарда

В главе 4 настоящей диссертации представлена подробная характеристика провоспалительного статуса у пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 60 лет. С целью подтверждения патогенетической значимости субклинического воспаления в дестабилизации АСБ, на первом этапе настоящего исследования было проведено сравнение основных маркеров субклинического воспаления у больных ИМ и больных стабильной ИБС (стенокардия II ф класса на момент включения пациента в исследования, отсутствие в анамнезе ПИКС). Для исключения влияния дополнительных факторов на уровень маркеров субклинического воспаления

группа биохимического подисследования была сформирована согласно критериям включения и невключения, представленным в главе 2 настоящей диссертации.

Результаты сравнительного анализа показателей воспаления в группах пациентов представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Сравнительная характеристика концентраций маркеров воспаления у больных стабильной ИБС и ИМ

Показатели	Больные стенокардией напряжения (n=60)	Больные инфарктом миокарда (n=96)	p
ИЛ-6, (Q1-Q3) пг/мл	1,16 (0,95–1,89)	5,0 (2,59–9,95)	0,000
ИЛ-10, (Q1-Q3) пг/мл	2,98 (1,81 –5,23)	4,33 (2,57–5,94)	0,751
ФНО- α , (Q1-Q3) пг/мл	0,12 (0,01– 0,51)	4,46 (2,32– 8,82)	0,000
СРБ, (Q1-Q3) мг/л	1,91 (1,38–4,24)	18,0 (7,8–38,0)	0,000
ЦИ, (Q1-Q3) ед	0,37 (0,10–0,71)	1,63 (0,75– 3,18)	0,000

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Согласно полученным данным, у лиц, госпитализированных с ИМ, отмечалось значимое повышение плазменного уровня маркеров воспаления в сравнении с группой пациентов со стабильным течением ИБС. Так, медиана уровня ИЛ-6 в группе ИМ составила 5,0 (Q1–Q3: 2,59–9,95) против 1,16 (Q1–Q3: 0,95–1,89), $p=0,0001$) в группе стабильной стенокардии. Аналогичные результаты были получены для значений ФНО- α и СРБ (4,46 (Q1–Q3: 2,32–8,82) против 0,12 (Q1–Q3: 0,01–0,51), $p=0,000$ и 18,0 (Q1–Q3: 7,8–38,0) против 1,91 (Q1–Q3: 1,38–4,24, $p=0,0001$), соответственно.

Полученные данные имеют патогенетическое объяснение и находят подтверждение в работах других отечественных и зарубежных исследователей [25, 106, 292, 305]. Значимое повышение плазменного уровня маркеров воспаления при ИМ происходит в рамках системного воспалительного ответа.

По данным некоторых авторов, у лиц с ИБС наблюдается дисбаланс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов со снижением уровня последних [333]. В нашем исследовании мы не получили достоверных отличий по уровню ИЛ-10 ($p=0,751$) (табл. 35), обладающего противовоспалительной активностью, в группах пациентов. Тем не менее, подсчет соотношения уровней ИЛ-6 к ИЛ-10 позволил выявить статистически значимые различия (рис. 32). Медиана значений ЦИ в группах достигла уровня статистической значимости и составила 1,63 (Q1–Q3:0,75–3,18) для больных с ИМ против 0,37 (Q1–Q3: 0,10–0,71) при стабильном течении ИБС, $p = 0,000$.

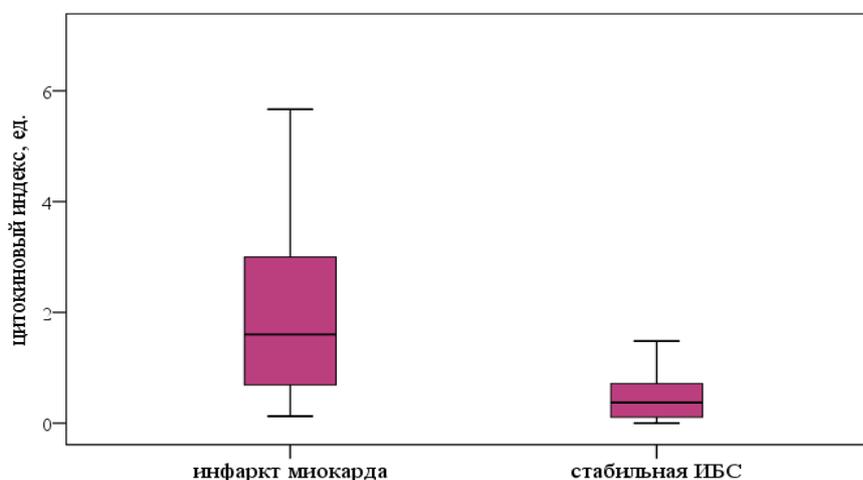


Рисунок 32 – Сравнительная характеристика значений ЦИ у пациентов с ИМ и стабильной ИБС

Таким образом, ЦИ достоверно характеризует воспалительный статус у пациентов с различными формами ИБС, а уточнение его прогностической значимости при ИМ является перспективным направлением современных научных исследований.

Значения ИЛ-6, ФНО- α , СРП, ЦИ как у мужчин, так и у женщин с ИМ были статистически значимо выше в сравнении с группой больных со стабильной ИБС

(табл.36). При этом сопоставление групп по указанным параметрами в зависимости от гендерной принадлежности и возрастной категории пациента не позволило выявить достоверных отличий ($p>0,05$).

Таблица 36 – Сравнительная характеристика концентраций маркеров воспаления у мужчин и женщин со стабильной ИБС и ИМ

Показатели	Стенокардия напряжения		ИМ		p
	Женщины (n=12)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=51)	Мужчины (n=373)	
	1	2	3	4	
ИЛ-6, пг/мл	1,68±0,21	1,12 (0,93–1,67)	8,01±1,88	4,64 (2,59–9,95)	$P_{1-3} = \mathbf{0,006}$ $P_{2-4} = \mathbf{0,0001}$
ИЛ-10, пг/мл	3,56±0,88	2,98 (1,81–7,56)	4,47±0,64	4,26 (2,57–5,94)	$P_{1-3} = 0,419$ $P_{2-4} = 0,682$
ФНО-α, пг/мл	0,20±0,13	0,13 (0,01– 0,54)	6,96±1,64	4,31 (2,32– 8,82)	$P_{1-3} = \mathbf{0,004}$ $P_{2-4} = \mathbf{0,0001}$
СРП, мг/л	1,94±0,38	2,3 (1,51–5,58)	26,55±7,2	16,3 (7,7–38,0)	$P_{1-3} = \mathbf{0,013}$ $P_{2-4} = \mathbf{0,0001}$
ЦИ, ед	0,67±0,18	0,36 (0,06– 0,67)	2,07±0,42	1,6 (0,74– 3,34)	$P_{1-3} = \mathbf{0,019}$ $P_{2-4} = \mathbf{0,0001}$

Примечание: данные в таблице при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, p – достоверность межгрупповых различий по критерию Стьюдента

Установлено, что пациенты с ИМпST характеризовались достоверно более высокими значениями ИЛ-6, ФНО-α и СРП в сравнении теми, у кого ИМ протекал без подъема сегмента ST на ЭКГ (рис. 33). Так, медианы значений ИЛ-6, ФНО-α и СРП составили 6,13 (Q1–Q3: 3,39–10,36) против 3,14 (Q1–Q3: 2,09–5,18), $p=0,038$; 5,43 (Q1–Q3: 2,81 –9,27) против 2,75 (Q1–Q3: 1,75–4,45), $p=0,034$; 20,0 (Q1–Q3: 8,85–46,25) против 10,4 (Q1–Q3: 5,8–16,6), $p=0,010$, соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что степень выраженности воспалительного процесса у лиц с ИМпСТ и ИМбпСТ неодинакова.

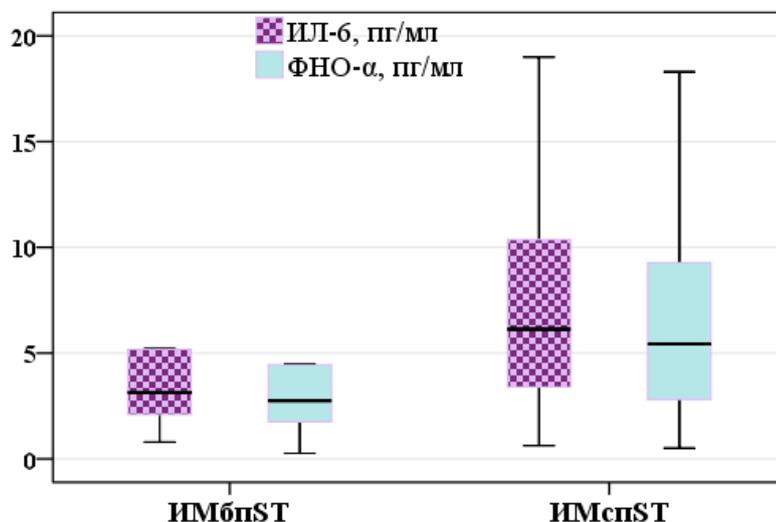


Рисунок 33 – Сравнительная характеристика значений ФНО-α и ИЛ-6 у пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ

При разделении пациентов на группы в зависимости от медианы значений ИЛ-6 ($>5,0$ пг/мл) и ФНО-α ($>4,33$ пг/мл) также был выявлен ряд клинических и лабораторно-инструментальных особенностей. Так, лица, у которых значение ИЛ-6 превышало медианный уровень $5,0$ пг/мл, значительно чаще встречались в группе пациентов с ИМпСТ (85,1% против 14,9%, $p=0,010$). Шансы повышения ИЛ-6 более $5,0$ пг/мл были в 3,91 раза выше у больных с ИМпСТ в сравнении с лицами с ИМбпСТ (ОШ=3,91; 95% ДИ: 1,34–11,38, $p=0,010$). Аналогичные результаты были получены для значений ФНО-α (87,5% пациентов с уровнем ФНО-α $4,33$ в группе больных с ИМпСТ и 12,5% пациентов среди лиц с ИМбпСТ, $p=0,005$). Шансы повышения ФНО-α $> 4,33$ были в 4,66 раз выше у больных с ИМпСТ (ОШ=4,66; 95% ДИ: 1,5–14,45, $p=0,005$). Таким образом, уточнение прогностической значимости маркеров субклинического воспаления в группе пациентов в зависимости от клинических особенностей ИМ является актуальной научно-практической задачей.

Такое влияние может определять как ближайший, так и отдаленный прогноз ИМ. В нашем исследовании при сопоставлении значений концентраций ИЛ-6,

ФНО- α и значений ЦИ у пациентов с ИМ в зависимости от ФВ ЛЖ также наблюдались достоверные отличия (рис. 34).

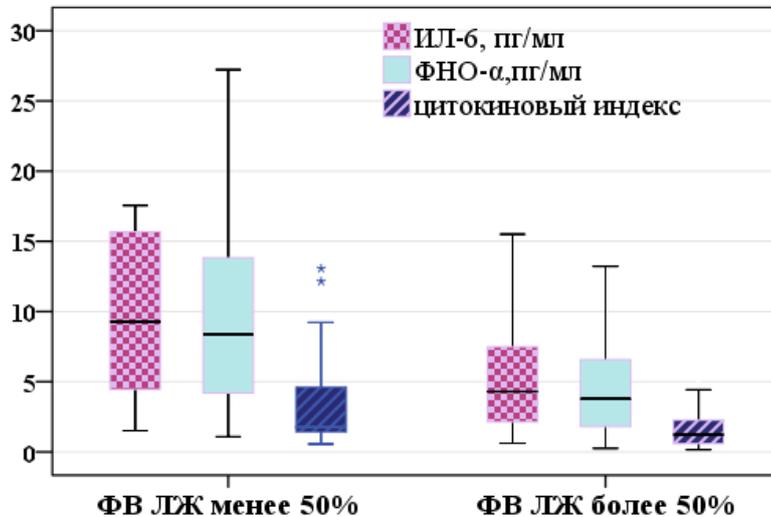


Рисунок 34 – Сравнительная характеристика значений ИЛ-6, ФНО- α и ЦИ у пациентов с ИМ в зависимости от ФВ ЛЖ

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) против 4,3 (Q1–Q3: 2,13–7,48) для ИЛ-6, $p=0,003$; 8,35 (Q1–Q3: 4,19–13,83) против 3,78 (Q1–Q3:1,8–6,57) 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, $p=0,012$, соответственно. Таким образом, 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 соответственно.

Установлено, что систолическая дисфункция ЛЖ встречалась статистически значимо чаще в случае, если значение ЦИ превышало 1,63 (48,6% против 22,2%, $p=0,018$). Так, при значении ЦИ>1,63 шансы наличия систолической дисфункции на момент выписки после ИМ увеличивались в 3 раза (ОШ=3,31; 95% ДИ: 1,2-9,16).

Результаты настоящего исследования не только согласуются с полученными ранее данными, но и доказывают предикторную значимость ЦИ как маркера систолической дисфункции ЛЖ. Следует отметить, что в доступной литературе нет сведений об использовании ЦИ в качестве фактора риска возникшей сердечной недостаточности у больных ИМ. Дальнейшее изучение показателей цитокинового профиля у больных ИМ с расчетом ЦИ позволит расширить патогенетические представления о возникновении систолической дисфункции у пациентов с ИМ.

С целью изучения ассоциации между выраженностью коронарного атеросклероза и активностью субклинического воспаления были изучены уровни маркеров воспаления у пациентов с различной степенью поражения КА. Сравнительный анализ сывороточных концентраций ИЛ-6 и ФНО- α в группах в зависимости от индекса Gensini score позволил выявить статистически значимые различия (табл. 37).

Таблица 37 – Значение концентраций маркеров воспаления и ЦИ в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения КА

Факторы воспаления	Баллы по шкале Gensini score		p
	GS <33	GS >33	
ИЛ-6, пг/мл	4,02 (2,17– 7,57)	5,37 (2,95– 13,56)	0,048
ИЛ-10, пг/мл	4,42 (2,58– 5,78)	4,01 (1,99– 6,10)	0,671
ФНО- α , пг/мл	3,61 (1,86– 6,85)	4,71 (2,76– 12,13)	0,044
СРБ, мг/л	14,4 (7,8– 38,0)	19,65 (7,0– 36,6)	0,656
ЦИ, ед	1,02 (0,56;1,86)	1,78 (1,01;4,88)	0,005

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Так, медиана значений ИЛ-6 и ФНО- α при наличии тяжелого коронарного атеросклероза (индекс Gensini >33) была статистически значимо выше в сравнении с умеренным поражением КА (5,37 (Q1–Q3: 2,95–13,56) против 4,02 (Q1–Q3: 2,17–7,57), p= 0,048; 4,71 (Q1–Q3: 2,76–12,13) против 3,61 (Q1–Q3: 1,86–6,85), p=0,044, соответственно) (табл.37).

В нашей работе у больных с различной степенью поражения КА были сопоставимы по уровню противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Вместе с тем, сравнение групп по значениям ЦИ позволило выявить статистически значимые различия. Так, значение медианы ЦИ в группе пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом составило 1,75 (Q1–Q3: 1,01–4,88) против 1,02 (Q1–Q3: 0,56–1,86) у лиц с умеренным поражением КА, $p=0,005$ (рис. 35).

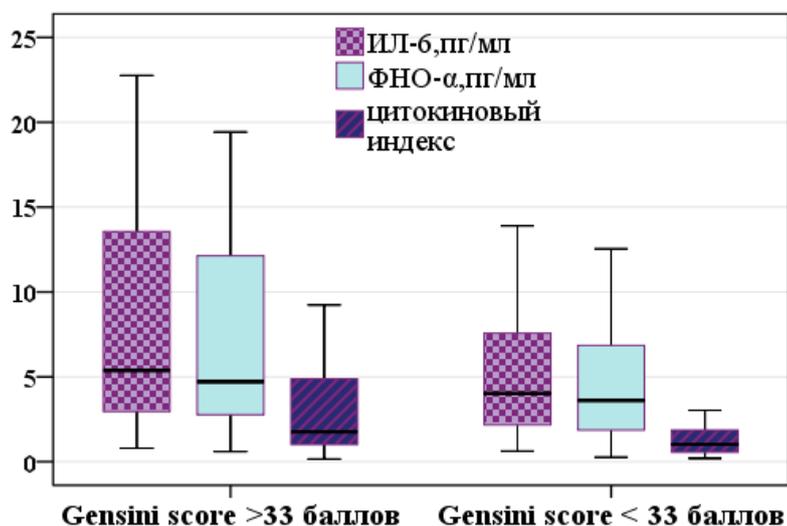


Рисунок 35 – Сравнительная характеристика значений ИЛ-6, ФНО-α и ЦИ у пациентов с ИМ в зависимости от индекса Gensini score

Установлено, что больные с тяжелым поражением КА достоверно чаще встречались среди лиц с уровнем ИЛ-6 >5 пг/мл (76,6% против 25,6%, $p=0,048$) и ЦИ >1,6 (77,8% против 22,2%, $p=0,024$). Шансы тяжелого атеросклеротического поражения КА увеличивались в 2,5 раза в случае, если концентрация ИЛ-6 превышала 5 пг/мл (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,07-6,86) и в 3 раза при значении ЦИ > 1,1 (ОШ=3,1; 95% ДИ: 1,16 -8,66).

Таким образом, ИЛ-6, ФНО-α и ЦИ могут обладать диагностической ценностью в определении группы пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом. Последующее наблюдение возможных неблагоприятных исходов в группе пациентов с избыточной активацией цитокинового статуса может иметь определенную прогностическую значимость. При этом предикторная значимость

ЦИ в отношении степени тяжести КА ранее не рассматривалась другими авторами.

5.2. Анализ взаимосвязей маркеров воспаления с основными клинико-лабораторными данными пациентов с инфарктом миокарда

Результаты корреляционного анализа между маркерами воспаления и основными клинико-лабораторными параметрами пациентов с ИМ представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Корреляционный анализ между маркерами воспаления и основными клинико-лабораторными и инструментальными данными пациентов с ИМ

Показатель	ИЛ-6		ЦИ		ФНО- α		СРП	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст, годы	0,20	0,049	0,33	0,003	0,20	0,049	0,05	0,603
Индекс Gensini>33	0,21	0,049	0,3	0,010	0,22	0,045	0,05	0,963
Индекс Gensini, баллы	0,24	0,028	0,37	0,001	0,24	0,029	0,05	0,599
Гемоглобин, г/л	-0,23	0,045	-0,23	0,047	-0,23	0,039	0,02	0,849
Лейкоциты	0,29	0,026	0,24	0,079	0,28	0,029	0,31	0,015
Нейтрофилы, абс.	0,32	0,013	0,29	0,036	0,32	0,014	0,26	0,032
НЛИ	0,23	0,045	0,28	0,046	0,24	0,041	0,20	0,136
Индекс атерогенности	0,26	0,018	0,19	0,103	0,27	0,013	0,17	0,126
Глюкоза, ммоль/л	0,22	0,037	-0,01	0,919	0,21	0,048	0,17	0,116
Тропонин	0,07	0,576	0,29	0,039	0,06	0,640	0,06	0,624

ФВ ЛЖ < 50%	0,27	0,025	0,28	0,015	0,26	0,023	0,12	0,268
ФВ ЛЖ, %	-0,16	0,123	-0,23	0,044	-0,17	0,102	-0,09	0,400
КСО	0,05	0,663	0,24	0,047	0,06	0,624	0,06	0,591

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена, p – значимость корреляций

Выявлены положительные слабой силы связи между ИЛ-6, ФНО- α с одной стороны и возрастом с другой ($r=0,20$, $p=0,04$ и $r=0,20$, $p=0,049$, соответственно). Анализ взаимосвязей между параметрами ОАК и маркерами воспаления выявил положительные умеренной силы связи между концентрациями ИЛ-6 и ФНО- α и лейкоцитами ($r=0,29$, $p=0,026$ и $r=0,28$, $p=0,029$), абсолютным количеством нейтрофилов ($r=0,32$, $p=0,013$ и $r=0,32$, $p=0,014$) и НЛИ ($r=0,23$, $p=0,045$ и $r=0,24$, $p=0,041$).

Были установлены отрицательные слабой силы связи между уровнем гемоглобина с одной стороны и ЦИ ($r=-0,23$, $p=0,050$), ИЛ-6 ($r=-0,23$, $p=0,045$) и ФНО- α ($r=-0,23$, $p=0,039$) с другой. Согласно полученным ранее данным, снижение уровня гемоглобина ≤ 130 г/л выступало независимым предиктором наступления летального исхода в течение 12ти месяцев наблюдения. Принимая во внимание данное обстоятельство, было принято решение сравнить значения гемоглобина в группах в зависимости от особенностей воспалительного статуса. Оказалось, что в группе пациентов с ИЛ-6 $>5,0$ пг/мл минимально достигнутый за время госпитализации уровень гемоглобина был статистически значимо ниже в сравнении с группой лиц, значение ИЛ-6 у которых не превышало 5,0 пг/мл ($140,05 \pm 2,06$ против $147,27 \pm 2,37$, $p=0,029$). Аналогичные результаты получены для больных, значение ФНО- α у которых превышало 4,33 пг/мл ($145,3 \pm 2,03$ против $138,76 \pm 2,7$, $p=0,049$). Интересно, что при значении ИЛ-6, превышающем 5,0 пг/мл, количество лиц, у которых за время госпитализации происходило снижение уровня гемоглобина до 130 г/л и менее, возрастало в 3,3 раза (ОШ=3,3, 95% ДИ: 1,07–11,04, $p=0,047$). В случае, если значение ФНО- α превышало 4,33 пг/мл, шансы снижения уровня гемоглобина до 130 г/л возрастали в 4 раза (ОШ=4,0, 95% ДИ: 1,37–11,65, $p=0,008$). Таким образом, допустимо

предположить, что снижение гемоглобина < 130 г/л, для которого ранее уже доказано неблагоприятное прогностическое значение, имеет патогенетическое объяснение и возникает в ответ на воспаление.

При анализе взаимосвязей между параметрами биохимического анализа крови найдены положительные слабой силы связи между ИЛ-6 и ФНО- α и уровнем глюкозы ($r=0,22$, $p=0,037$ и $r=0,21$, $p=0,048$). Корреляционный анализ показал, что уровень ИЛ-6 и ФНО- α тем выше, чем выше индекс атерогенности, рассчитанный на момент поступления в клинику ($r=0,26$, $p=0,018$ и $r=0,27$, $p=0,013$).

При анализе взаимосвязей между данными инструментального обследования и сывороточными концентрациями маркеров воспаления выявлены отрицательные слабой силы связи между значением ФВ ЛЖ перед выпиской $< 50\%$ и уровнем ИЛ-6 и ФНО- α ($r=0,27$, $p=0,025$ и $r=0,27$, $p=0,023$ соответственно). Кроме того, было установлено, что плазменные концентрации ИЛ-6 и ФНО- α были прямо пропорциональны степени выраженности коронарного атеросклероза. Так, значения ИЛ-6 и ФНО- α были прямо пропорциональны количеству стенозированных магистральных КА ($r=0,22$, $p=0,044$ и $r=0,23$, $p=0,037$ соответственно). Определены прямые достоверные слабой силы связи между значениями ИЛ-6 и ФНО- α и баллами по шкале Gensini ($r=0,24$, $p=0,028$ и $r=0,25$, $p=0,029$ соответственно). Наличие установленных положительных корреляций между индексом Gensini и значениями ИЛ-6 и ФНО- α подтверждает участие указанных маркеров воспаления в реализации воспалительного ответа у больных ИМ и может служить дополнительным предиктором степени тяжести коронарного атеросклероза.

Следует отметить, что были найдены многочисленные прямые взаимосвязи со значением ЦИ с одной стороны и возрастом, лабораторными (абсолютным содержанием нейтрофилов, НЛИ, уровнем тропонина), инструментальными (ФВ ЛЖ, КСО, индекс Gensini) показателями с другой стороны (табл. 27). При этом связь ЦИ с перечисленными параметрами отличалась большей теснотой в

сравнении с абсолютными значениями концентраций маркеров воспаления. Таким образом, ЦИ может служить универсальным параметром, характеризующим степень выраженности воспалительного процесса у больных ИМ. Однако, предикторная значимость ЦИ в отношении риска развития систолической дисфункции ЛЖ и степени тяжести коронарного атеросклероза у данной категории пациентов требует дальнейшего уточнения.

5.3. Возможности прогнозирования степени тяжести коронарного атеросклероза и систолической дисфункции левого желудочка у больных инфарктом миокарда с помощью метода логистической регрессии

Рисунок 36 демонстрирует значение ЦИ в определении выраженности поражения коронарных артерий по шкале GS.

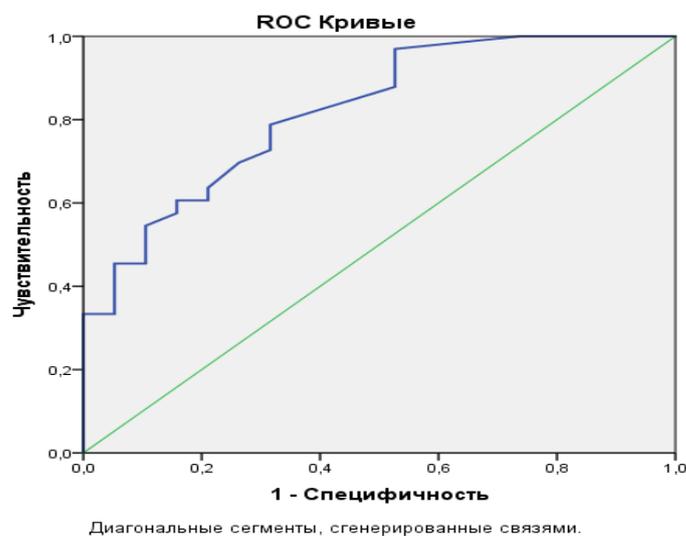


Рисунок 36 – ROC-кривая, характеризующая зависимость тяжелого поражения КА ($GS > 33$) от ЦИ

Оказалось, что уровень ЦИ $\geq 1,1$ мг/л в качестве отрезной точки обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в определении выраженного коронарного атеросклероза. Площадь под ROC-кривой составила $0,82 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,70-0,93), полученная модель была статистически значимой ($p=0,0001$).

Значение ЦИ точке «cut-off» составило 1,1. При значении ЦИ менее 1,1 прогнозировалось значение индекса $GS < 33$, при значении ЦИ более 1,1

предполагался индекс $GS > 33$. При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 78,8%, специфичность – 69,4%.

Для определения вероятности развития систолической дисфункции ЛЖ в зависимости от значения ЦИ был проведён ROC-анализ (рис. 37).

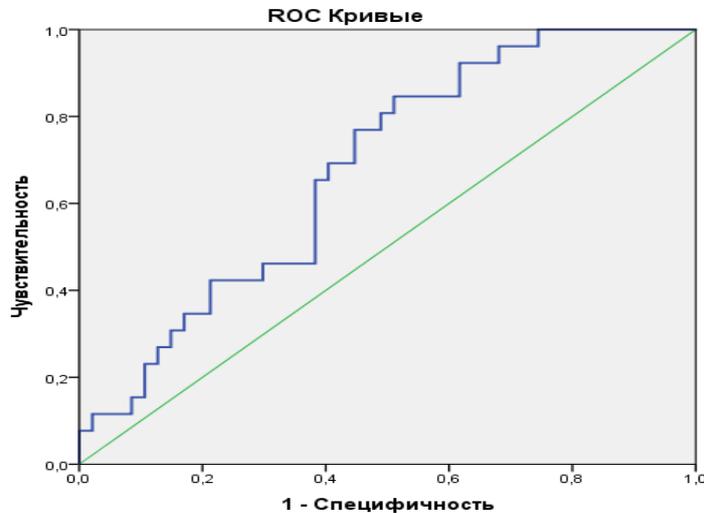


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая вероятность развития систолической дисфункции ЛЖ ($ФВ < 50\%$) от цитокинового индекса

Расчеты показали, что значение площади под кривой (AUC) достоверно отличается от 0,5, соответствующей «нулевой» гипотезе. Согласно полученным нами данным, «отрезная точка» значения ЦИ для высокого риска наличия систолической дисфункции ЛЖ при выписке составила 1,6. Площадь под ROC-кривой составила $0,67 \pm 0,063$, (95% ДИ: 0,55-0,80), полученная модель была статистически значимой ($p=0,012$). При значении ЦИ более 1,6 прогнозировалось развитие систолической дисфункции ЛЖ при выписке. При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 70 %, специфичность – 60%.

Выявление представленных зависимостей легло в основу отбора признаков для разработки моделей неинвазивной оценки степени атеросклеротического поражения КА и риска развития систолической дисфункции ЛЖ у больных с ИМ.

Результаты анализа данных методом однофакторной логистической регрессии представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Лабораторные предикторы тяжелого коронарного атеросклероза и систолической дисфункции ЛЖ у больных ИМ по результатам однофакторного регрессионного анализа

Фактор	ФВ <50%		Индекс Gensini >33 баллов	
	ОШ (5-95%ДИ)	p	ОШ (5-95%ДИ)	p
ИЛ-6 более 5,0 пг/мл	4,2 (1,35–13,05)	0,013	2,54 (0,94–6,86)	0,065
ЦИ более 1,1	4,8 (1,44–16,22)	0,011	3,14 (1,15–8,53)	0,025
ЦИ более 1,6	3,31 (1,2–9,16)	0,021	3,15 (1,14–8,66)	0,026
ФНО-α более 4,3 пг/мл	3,77 (1,37–10,32)	0,010	2,11 (0,74–5,95)	0,158
Нейтрофилы абс. > 7,3	2,63 (0,99– 6,97)	0,05	1,25 (0,40– 3,82)	0,69
Лейкоциты >13,5 x10 ⁹ /л	3,28 (0,83–12,91)	0,09	5,31 (0,62– 45,06)	0,126

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

Согласно полученным данным, значение ЦИ>1,1 обладало предсказательной ценностью как в отношении имеющегося тяжелого атеросклеротического поражения КА (ОШ=3,14; 95% ДИ: 1,15-8,53, p=0,025), так и в отношении риска возникновения систолической дисфункции ЛЖ (ОШ= 4,8; 95% ДИ: 1,44– 16,22, p=0,011). Помимо ЦИ предикторную значимость в развитии систолической дисфункции продемонстрировали уровень ИЛ-6>5 пг/мл (ОШ=4,2; 95% ДИ: 1,35–13,05, p=0,013), значение ФНО-α >4,33 пг/мл (ОШ=3,77; 95% ДИ: 1,37–10,32, p=0,010) и абсолютное количество нейтрофилов > 7,3 (ОШ= 2,63; 95% ДИ: 0,99– 6,97, p=0,05).

При оценке влияния ЦИ на вероятность тяжелого атеросклеротического поражения КА с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (4)$$

где p – вероятность тяжелого поражения КА (%);

e (математическая константа) = 2,72;

Z - вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$$z = -0,74 + 1,14 * X_1 \quad (4)$$

где X_1 – цитокиновый индекс (0 – менее 1,1, 1 – более 1,1).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, ЦИ имеет прямую связь с вероятностью тяжелого атеросклеротического поражения КА. Была установлена статистическая значимость модели ($p=0,023$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 27,1% факторов, оказывающих влияние на степень тяжести коронарного атеросклероза. Значения отношения шансов для ЦИ в модели (4) представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Оценка шансов тяжелого поражения коронарных артерий при увеличении значений факторов в прогностической модели (3) на 1

Фактор риска	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
Цитокиновый индекс >1,1	1,14	5,03	0,025	3,14 (1,15 – 8,53)
Константа	-0,74	0,37	-	-

ROC-кривая данной модели представлена на рисунке 30 ($AUC=0,73 \pm 0,07$. 95% ДИ: 0,58-0,88); $p=0,005$, чувствительность – 78,8 %, специфичность – 69,3 %, порог отсечения прогностической модели $p > 0,581$). Полученные результаты подтверждают значимость ЦИ для оценки тяжести поражения артерий коронарного русла. Согласно полученным данным, ЦИ с уровнем «cut off» 1,1 является независимым предиктором тяжести поражения коронарных сосудов.

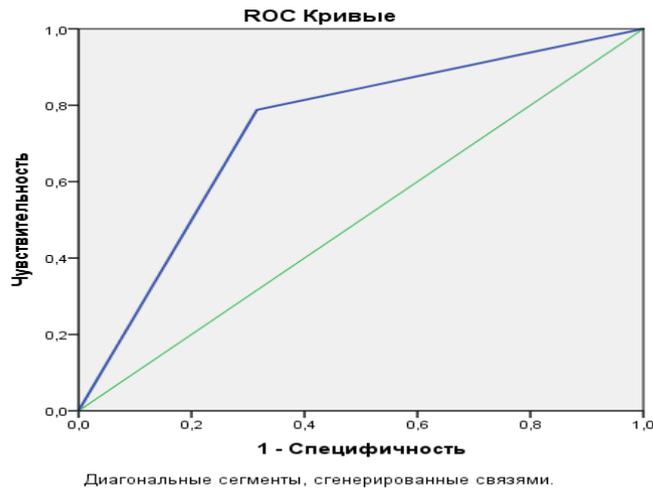


Рисунок 38 – ROC-кривая прогностической модели степени тяжести коронарного атеросклероза с использованием ЦИ

Безусловно, селективная КАГ является признанным стандартом диагностики коронарного атеросклероза. Тем не менее, в условиях современной действительности порой возникают ситуации, когда ресурсы ангиографической операционной или доступность ангиографической помощи ограничены. Полученная прогностическая модель, дополненная другими рутинными клиническими тестами, может явиться полезным инструментом для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза у больных ИМ. Она позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью идентифицировать пациентов, которых следует незамедлительно направить в специализированные учреждения для выполнения ангиографического исследования. С другой стороны, модель позволяет установить низкую вероятность тяжелого атеросклеротического поражения КА у больных ИМ, снижая при этом экономические затраты, связанные с выполнением ЧКВ.

Тем не менее, полученная модель имеет ряд ограничений к использованию. Следует отметить, что диагностическая чувствительность и специфичность модели были определены для когорты пациентов с ИМ молодого и среднего возраста, практически не имеющих, за исключением АГ, сопутствующих заболеваний. В условиях практической медицины лабораторные тесты для определения уровня цитокинов не всегда доступны, а их постановка требует от

врача-лаборанта знания определенных методик. Таким образом, полученная модель имеет скорее научное значение, вновь демонстрируя неоспоримую роль воспаления в патогенезе и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

В главе 3 настоящего диссертационного исследования была показана предикторная значимость НЛИ как маркера, позволяющего прогнозировать вероятность развития летального исхода и степень атеросклеротического поражения КА. Значение в точке «cut off» НЛИ составило 4,32. Следует отметить, что при проведении корреляционного анализа найдены положительные слабой силы взаимосвязи ЦИ и НЛИ ($r=0,28$, $p=0,046$), ИЛ-6 и НЛИ ($r=0,25$, $p=0,038$), ФНО- α и НЛИ ($r=0,28$, $p=0,011$). Установлено, при значении ФНО- $\alpha > 4,33$ пг/мл достоверно количество пациентов, значение НЛИ у которых составляет более 4,32, возрастает в 3,42 раза (ОШ=3,42, 95% ДИ: 1,12 –10,35). Выявленные взаимосвязи косвенно свидетельствуют в пользу предсказательного потенциала НЛИ у больных ИМ. К тому же, операционные характеристики обеих моделей прогнозирования степени тяжести КА (AUC), полученные с помощью ROC-анализа, были сопоставимы (AUC = $0,73 \pm 0,07$ и AUC= $0,77 \pm 0,08$, $p > 0,05$).

В нашем исследовании установлено, что значение ФВ ЛЖ при выписке у пациентов с ИМ было обратно пропорционально степени тяжести коронарного атеросклероза. Коэффициент корреляции для индекса Gensini с одной стороны и ФВ ЛЖ с другой составил $r=-0,431$, $p=0,001$. Установлена статистически значимая прямая средней силы связь между индексом Gensini и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 50\%$) на момент выписки из стационара ($r=-0,332$, $p=0,012$). В связи с найденными взаимосвязями было принято решение оценить влияние ЦИ на вероятность развития систолической дисфункции ЛЖ при выписке пациента.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (5)$$

где p – вероятность систолической дисфункции ЛЖ (%);

где e (математическая константа) = 2,72;

Z - вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$$z = -1,7 + 1,5 * X_1 \quad (5)$$

где X_1 – цитокиновый индекс (0 – менее 1,1, 1 – более 1,1).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, ЦИ имеет прямую связь с вероятностью сохранения систолической дисфункции на момент выписки пациента из стационара. Была установлена статистическая значимость модели ($p=0,011$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 14% факторов, оказывающих влияние на вероятность наличия систолической дисфункции ЛЖ при выписке из стационара.

Проведение ROC анализа с оценкой операционных характеристик данной модели показало статистическую значимость последней ($p=0,027$). AUC для данной модели составила $0,65 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,53-0,78) (рис. 31). Порог отсечения прогностической модели составил $p > 0,310$. Процент правильной классификации модели вероятности сохранения систолической дисфункции при выписке составил 53,2%, чувствительность – 84,6 %.

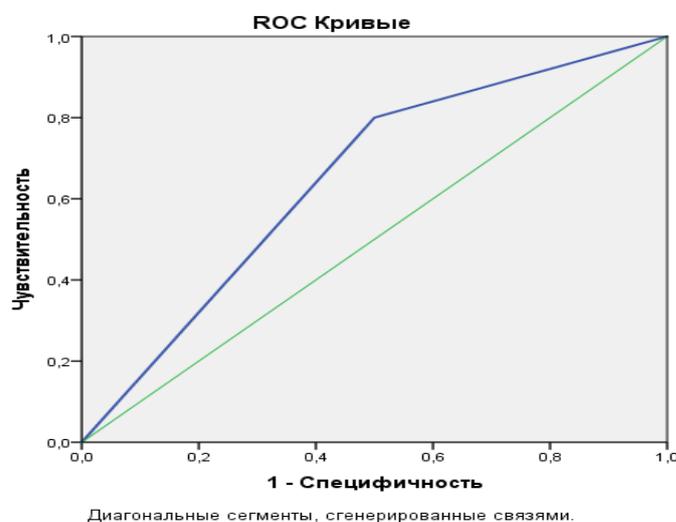


Рисунок 39 – ROC-кривая модели прогнозирования развития систолической дисфункции ЛЖ с использованием ЦИ

Значения отношения шансов для ЦИ в модели (5) представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Оценка шансов наличия систолической дисфункции ЛЖ при увеличении значений факторов в прогностической модели (5) на 1

Фактор риска	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
Цитокиновый индекс >1,1	1,57	6,52	0,011	4,84 (1,44 – 16,22)
Константа	-1,70	9,83	0,002	-

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что количество пациентов, у которых отсутствовал прирост ФВ ЛЖ к моменту выписки из стационара, было значимо выше в группе больных с систолической дисфункцией ЛЖ (60% против 37,7%, ОШ = 2, 47; 95% ДИ: 1,09 – 6,19, $p = 0,047$). Методом корреляционного анализа установлена средней силы достоверная обратная связь для Δ ФВ (%) и систолической дисфункции ЛЖ ($r = -0,348$, $p = 0,001$).

Следовательно, предложенная модель (5) может иметь определенное практическое значение для дополнительной стратификации пациентов после ИМ с выделением группы пациентов с высоким риском неблагоприятных событий. Модель проста в использовании, легко воспроизводима и может быть рекомендована к использованию в практическом здравоохранении. Уточнение характера взаимосвязей про- и противовоспалительных цитокинов в отдаленном периоде наблюдения в группе пациентов, характеризующихся отсутствием динамики ФВ ЛЖ при выписке, может стать дальнейшим направлением научного поиска.

Известно, что высокая активность субклинического воспаления в подостром периоде ИМ является значимым предиктором высокого риска развития отдаленных осложнений [101, 172, 176]. Результаты проведенного исследования

подтверждают диагностическую ценность маркеров субклинического воспаления, определяемых в подостром периоде ИМ, для рискметрии и демонстрируют неоднородность воспалительного ответа у пациентов с ИМ в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и систолической дисфункции ЛЖ.

В нашем исследовании не получено данных, свидетельствующих в пользу наличия прямых связей между маркерами субклинического воспаления и отсутствием прироста ФВ ЛЖ на момент выписки. Подобные результаты, вероятно, связаны с тем, что повторная ЭхоКГ с оценкой динамики ФВ ЛЖ выполнялась в среднем на девятые сутки после ИМ. Тем не менее, наше исследование убедительно демонстрирует роль маркеров воспаления в сохранении систолической дисфункции ЛЖ к моменту выписки пациента из стационара, подтверждая участие цитокинов в постинфарктном ремоделировании ЛЖ. Допустимо предположить, что выраженная воспалительная реакция в подостром периоде ИМ может привести к формированию дезадаптивного постинфарктного ремоделирования, сопровождающегося снижением ФВ ЛЖ.

Установленные достоверные взаимосвязи маркеров воспаления с уровнем НЛИ, гемоглобина и ФВ ЛЖ, предикторная значимость которых была показана в главе 3 настоящей работы, позволяют найти патофизиологическое объяснение предсказательной ценности указанных параметров.

В нашем исследовании впервые показано, что значение $ЦИ > 1,1$ обладает хорошей предсказательной ценностью как в отношении имеющегося тяжелого атеросклеротического поражения КА, так и в отношении риска наличия систолической дисфункции ЛЖ на момент выписки пациента из стационара. Таким образом, ЦИ может рассматриваться в качестве универсального маркера, который не только достоверно характеризует воспалительный статус пациентов с ИМ, но и обладает достаточным предсказательным потенциалом.

5.4. Взаимосвязь плазменного уровня гомоцистеина и маркеров воспаления у больных инфарктом миокарда

Еще одним лабораторным маркером, ставшим предметом современного научного поиска у больных ИМ, является ГЦ. Известно, что повышенный уровень ГЦ у больных ИМ обладает убедительной предикторной значимостью в отношении развития повторных коронарных событий. В литературе имеются сведения об улучшении стратификации риска пациентов с ИМ при одновременном учете значений нескольких биомаркеров [277]. Однако, работы, в которых бы у больных ИМ уровень ГЦ оценивался совместно с маркерами воспаления, на сегодняшний день крайне немногочисленны [308].

Результаты нашего исследования показали, что подострый период ИМ сопровождается достоверным повышением уровня ГЦ. Установлено, что медиана уровня ГЦ была достоверно выше в группе пациентов с ИМ в сравнении с пациентами со стабильной ИБС (22,98 (Q1–Q3: 17,5–29,94) против 12,76 (Q1–Q3: 10,06–15,62), $p=0,000$). Однако, выраженность гиперГц была не одинакова в зависимости от гендерной принадлежности. Так, при сопоставлении женщин с ИМ и стабильной ИБС по уровню Гц отмечалась лишь тенденция к повышению последнего ($12,23 \pm 2,08$ для женщин со стабильными формами ИБС и $19,97 \pm 3,04$ для женщин с ИМ, $p=0,051$). В то же время различия по уровню ГЦ в группе мужчин были высоко значимы (23,81(Q1–Q3:17,66–34,48) при ИМ против 13,32 (Q1–Q3:11,41–20,2) при стабильной ИБС, $p=0,0001$) (табл.42).

Полученные результаты подтверждают предположение о некоторых гендерных различиях обмена ГЦ и служат основанием для продолжения дальнейших исследований в данном направлении. Согласно полученным результатам, 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; $p=0,039$).

Таблица 42 – Сравнительная характеристика гомоцистеинемии у больных ИМ и стабильной ИБС в зависимости от пола

Показатели	Стенокардия напряжения		ИМ		p
	Женщины (n=12)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=16)	Мужчины (n=80)	
	1	2	3	4	
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,23±2,08	13,32 (11,41–20,2)	19,97±3,04	23,81 (17,69–34,25)	P ₁₋₃ = 0,051* P ₂₋₄ = 0,0001

Примечание: данные в таблице при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, при распределении, отличном от нормального – Me, (Q1-Q3); p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни, p* - достоверность межгрупповых различий по критерию Стьюдента

Установлено, что уровень ГЦ значимо не отличался в группах пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ, составив 23,57 (Q1–Q3:18,7–33,67) и 21,47(Q1–Q3:13,21–26,31) соответственно, $p = 0,101$. Вместе с тем, при проведении корреляционного анализа установлены достоверные средней силы взаимосвязи с гиперГЦ с одной стороны и отклонением сегмента ST на ЭКГ ($r=0,414$, $p=0,000$), наличием зубца Q на ЭКГ ($r=0,354$, $p=0,001$) с другой. В ходе проведения дальнейшего анализа было установлено, что риск гиперГЦ у пациентов с ИМпСТ возрастал в 8,2 раза (ОШ=8,18, 95% ДИ: 2,45–27,21, $p = 0,001$).

Поскольку в нашем исследовании было показано, что у пациентов с ИМпСТ значения ИЛ-6 и ФНО- α также статистически значимо превосходили таковые у пациентов с ИМбпСТ, для уточнения характера взаимосвязей маркеров воспаления и гиперГЦ был проведен корреляционный анализ (табл.32). Определена прямая достоверная средней силы связь между значениями Гц и СРП ($r=0,408$, $p=0,001$). Найдены достоверные слабой силы связи для гиперГЦ с одной стороны и ИЛ>5 пг/мл ($r=0,32$, $p=0,004$), ЦИ>1,1($r=0,25$, $p=0,025$), ФНО- α >4,33 пг/мл ($r=0,26$, $p=0,019$), СРБ >18 ммоль/л ($r=0,26$, $p=0,019$) с другой.

Таблица 43 – Корреляционный анализ между маркерами воспаления и уровнем гомоцистеина у больных ИМ

Показатель	ИЛ-6>5 пг/мл		ЦИ >1,1		ФНО- α >4,33 пг/мл		СРБ>18	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Гомоцистеин >15 мкмоль/л	0,32	0,004	0,25	0,024	0,26	0,019	0,26	0,019

Примечание: r - коэффициент корреляции Спирмена, p – значимость корреляций

Таким образом, нарастание уровня гиперГЦ у больных ИМ происходило прямо пропорционально значимому увеличению маркеров воспаления. Получена слабой сила достоверная положительная связь для ГЦ и уровня тромбоцитов при поступлении ($r=0,29$, $p=0,031$).

Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными [224] и могут быть объяснены активирующим влиянием ГЦ на моноциты. Моноциты, в свою очередь, запускают синтез маркеров воспаления, принимая участие в воспалительном каскаде. Таким образом, найденная взаимосвязь гиперГц и ИЛ-6 имеет патогенетическое объяснение и косвенно свидетельствует в пользу участия ГЦ в процессе формирования и дестабилизации коронарного атеросклероза. Тем не менее, совместное предикторное значение гиперГц и маркеров воспаления требует дальнейшего уточнения.

Следующим этапом нашего исследования было сравнение концентраций основных лабораторно-инструментальных параметров в группах пациентов в зависимости от наличия гиперГц в подостром периоде ИМ. Результаты проведенного сравнительного анализа представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Значение концентраций маркеров воспаления и некоторых лабораторно-инструментальных параметров в зависимости от уровня гомоцистеина у больных ИМ

Факторы воспаления	Гомоцистеин, мкмоль/л		p
	Гомоцистеин>15 мкмоль/л	Гомоцистеин<15 мкмоль/л	
ИЛ-6, пг/мл	7,3 (3,74– 12,44)	2,47 (1,51– 2,55)	0,006
ИЛ-10, пг/мл	4,82 (3,03– 5,93)	3,0 (2,68– 7,09)	0,885
ФНО- α , пг/мл	6,23 (3,6– 10,75)	1,68 (1,08– 1,95)	0,008
СРБ, мг/л	22,25 (10,1– 59,5)	3,45 (1,4– 10,9)	0,004
ЦИ, ед	1,72 (0,97–3,31)	0,56 (0,49–0,61)	0,003
Тромбоциты	244,0 (200–277)	215,0 (188–216)	0,046
Нейтрофилы, абс.	7,59 (6,44–9,23)	5,96 (4,4–7,84)	0,049
Глюкоза	6,65 (5,9–8,0)	6,05 (5,8–6,6)	0,094
Тропонин макс.	2,29 (0,57–10,3)	0,08 (0,01–4,45)	0,049
Индекс Gensini, баллы	44,0 (32,0–64,0)	41,5 (31,0–80,0)	0,817
КДО	118,0 (95,0–140,0)	100,0 (83,0–112,5)	0,046
КСО	59,0 (46,0–74,0)	49,0 (33,0–57,5)	0,041
ФВ ЛЖ перед выпиской, %	50,0 (46,0–55,0)	59,0 (50,0–62,0)	0,032

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Согласно полученным данным, пациенты с гиперГЦ характеризовались достоверно более высокими значениями ИЛ-6 (7,3 (Q1–Q3: 3,74– 12,44) против 2,47 (Q1–Q3:1,51– 2,55), p=0,006), ФНО- α (6,23 (Q1–Q3:3,6– 10,75) против 1,68 (Q1–Q3:1,08– 1,95), p=0,008), СРП (22,25 (Q1–Q3:10,1– 59,5) против 3,45 (Q1–Q3:1,4– 10,9), p=0,004) и ЦИ (1,72 (Q1–Q3:0,97–3,31) против 0,56 (Q1–Q3:0,49– 0,61), p=0,003) соответственно. Шансы наличия гиперГЦ в подостром периоде ИМ увеличивались в 5,6 раз при значении ИЛ-6 >5,0 пг/мл (ОШ=5,6; 95% ДИ:1,6– 19,8, p=0,007); в 3,6 раз при значении ЦИ >1,6 (ОШ=3,6; 95%ДИ:1,13–11,62, p=0,034); в 5,58 раз при значении ФНО- α >4,33 пг/мл (ОШ=5,57; 95%ДИ:1,16– 26,68, p=0,019).

Помимо существенных отличий по уровню маркеров воспаления, пациенты с гиперГЦ характеризовались достоверно более высокими значениями тромбоцитов (244,0 (Q1–Q3: 200–277) против 215,0 (Q1–Q3: 188–216), $p=0,046$) и абсолютным содержанием нейтрофилов (7,59 (Q1–Q3: 6,44–9,23) против 5,96 (Q1–Q3: 4,4–7,84)). Кроме того, у пациентов с гиперГЦ максимальное значение тропонина было также статистически значимо выше в сравнении с пациентами, у которых уровень ГЦ находился в пределах референсных значений (2,29 (Q1–Q3: 0,57–10,3) против 0,08 (Q1–Q3: 0,01–4,45), $p=0,049$). Пациенты с гиперГЦ в сравнении с лицами без гиперГЦ имели статистически значимые различия по эхокардиографическим параметрам, включая ФВ ЛЖ, КДО и КСО при выписке.

Как уже было показано ранее, независимый вклад в сохранение систолической дисфункции на момент выписки вносит уровень ФНО- $\alpha > 4,33$ пг/мл (ОШ= 3,77, 95% ДИ: 1,37–10,32, $p=0,010$). Однофакторный регрессионный анализ не показал предикторную значимость гиперГЦ для сохранения систолической дисфункции ЛЖ на момент выписки ($p=0,137$). Вместе с тем, шансы наличия систолической дисфункции ЛЖ на момент выписки пациента при гиперГЦ в сочетании с ФНО- $\alpha > 4,33$ пг/мл увеличивались в 4,33 раза (ОШ=4,33; 95% ДИ: 1,45–12,88, $p=0,008$), при сочетании гиперГЦ в сочетании с ФНО- $\alpha > 6,0$ пг/мл – в 4,72 раза (ОШ=4,72; 95% ДИ: 1,56–14,24, $p=0,006$). Таким образом, одновременное увеличение концентраций ГЦ более 15 мкмоль/л и ФНО- $\alpha > 6,0$ ассоциировалось с повышенным риском систолической дисфункции ЛЖ.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (6)$$

где p – вероятность систолической дисфункции ЛЖ (%);

e (математическая константа) = 2,72;

Z - вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$$z = -2,11 + 1,36 * X_1 + 0,03 * X_2 \quad (6)$$

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

Модель была статистически значима, $p=0,006$. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 20% факторов, оказывающих влияние на вероятность наличия систолической дисфункции ЛЖ при выписке из стационара. Процент правильной классификации модели вероятности сохранения систолической дисфункции при выписке составил 65,2%, чувствительность – 73,1 % (рис. 32). Включение уровня гомоцистеина в модель прогнозирования систолической дисфункции ЛЖ на основе ФНО- α позволило улучшить операционные характеристики модели (рис. 40). Операционные характеристики модели (б) превосходили таковые для модели, в которой для прогнозирования систолической дисфункции использовали только ФНО- α . AUC составила $0,71\pm 0,06$, $p=0,003$. Для сравнения, площадь под ROC кривой для модели ФНО- α составила $0,66\pm 0,06$, $p=0,020$.

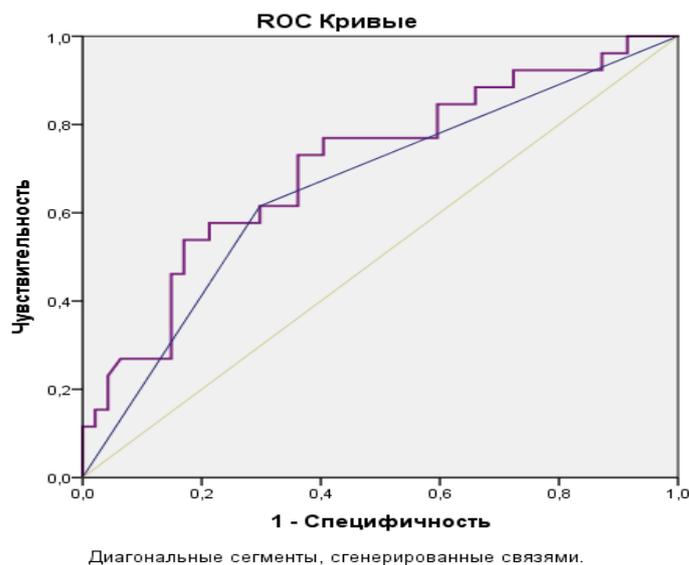


Рисунок 40 – Сравнительная прогностическая мощность ROC-кривых моделей прогнозирования систолической дисфункции ЛЖ созданных с использованием значений ФНО- α (—) и ФНО- α в сочетании с гомоцистеином (—).

Значения отношения шансов для компонентов модели (б) представлены в таблице 45. Порог отсечения модели составил 0,317.

Таблица 45 – Оценка шансов наличия систолической дисфункции ЛЖ при увеличении значений факторов в прогностической модели (6) на 1

Фактор риска	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
ФНО- α >6,0 пг/мл	1,36	6,65	0,010	3,92 (1,38 – 11,08)
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,03	2,5	0,013	1,2 1,03 – 1,86
Константа	-2,11	8,87	0,003	-

Результаты нашего исследования убедительно демонстрируют неотъемлемое участие ГЦ в каскаде воспалительных реакций у пациентов с ИМ. Установлено, что больные ИМ, у которых на 7-10е сутки заболевания определялась гиперГЦ, имели достоверно более низкое значение ФВ ЛЖ при выписке в сравнении с теми, у кого уровень ГЦ не превышал 15 мкмоль/л (50,0 (Q1–Q3: 46,0–55,0) против 59,0 (Q1–Q3: 50,0–62,0), $p=0,032$). Согласно полученным результатам, пациенты с гиперГЦ характеризовались менее благоприятным профилем воспалительной реакции. В нашем исследовании впервые определена прогностическая значимость сочетания гиперГЦ и высоких значений ФНО- α для сохранения систолической дисфункции ЛЖ в подостром периоде ИМ.

Таким образом, группа больных с гиперГЦ и значением ФНО- α >6,0 пг/мл требует более пристального внимания специалистов в отношении риска развития постинфарктной систолической дисфункции ЛЖ. Требуется проведение дальнейших исследования для уточнения комплексного влияния гиперГЦ и маркеров воспаления на ближайший и отдаленный прогноз пациентов с ИМ.

Резюме

Согласно полученным данным, пациенты с ИМ характеризовались достоверно более высокими значениями плазменных концентраций ИЛ-6, ФНО- α и СРБ в сравнении с пациентами со стабильным течением ИБС. Установлено, что медианные значения обсуждаемых показателей у больных с ИМпST превышали таковые у лиц с ИМбпST.

Показано, что значения плазменных концентраций ИЛ-6 и ФНО- α достоверно ассоциировались с баллами по шкале Gensini ($r=0,24$, $p=0,028$ и $r=0,25$, $p=0,029$ соответственно) и были статистически значимо выше в группе больных с тяжелым поражением КА (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). С помощью регрессионного анализа получена статистическая модель риска прогнозирования тяжелого атеросклероза КА, в которой в качестве переменной учитывалось значение ЦИ $\geq 1,1$.

Определено, 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). Полученные результаты подтверждают патогенетическую активацию маркеров субклинического воспаления при формировании хронической сердечной недостаточности у больных ИМ.

Результаты нашего исследования показали, что подострый период ИМ сопровождается достоверным повышением уровня ГЦ. Установлено, что лица с гипергомоцистеинемией характеризовались достоверно более высокими значениями маркеров субклинического воспаления. Определено, что одновременное увеличение концентраций ГЦ >15 мкмоль/л и ФНО- $\alpha >6,0$ пг/мл ассоциировано с риском развития систолической дисфункции ЛЖ (ОШ=4,72; 95% ДИ: 1,56–14,24, $p=0,006$).

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Современный этап развития медицинской науки позволяет эффективно использовать геномную информацию для оценки индивидуального риска возникновения ССЗ и разработки программ первичной профилактики. Принимая во внимание данное обстоятельство, нами был проведен анализ, направленный на изучение генетических предикторов развития ИМ в популяции пациентов Пермского края. Для исключения ИБС у пациентов группы сравнения оценивали анамнестические, физикальные и инструментальные данные, использовали стандартизированный эпидемиологический опросник Роуза (ВОЗ, 1984 г.). Следует отметить, что пациенты основной группы (группа больных ИМ) и группы сравнения (пациенты без ИБС) были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам (табл.46).

Таблица 46 – Клинико-анамнестическая характеристика больных генетического этапа исследования по группам

Показатель	Пациенты с ИМ (основная группа) n=96	Пациенты без ИБС (группа сравнения) n=54	p
Демографические данные			
Возраст, лет, Me (Q1– Q3)	49,0 (38,0–50,0)	51,0 (44,0–56,0)	0,098
Мужчины, n (%)	78 (82,1)	45 (81,8)	0,641
Женщины, n (%)	17 (17,9)	10 (18,2)	0,641
Данные анамнеза			
АГ, n (%)	85 (89,5)	47 (85,4)	0,588
Курение, n (%)	66 (69,5)	38(69)	0,651

Семейный анамнез ИБС, n (%)	39 (41)	15 (27,2)	0,003
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1– Q3)	28,06 (25,66; 30,6)	28,4 (25,65; 32,35)	0,684
Ожирение, n (%)	30 (31,6)	20 (36,4)	0,861
ГХС, n (%)	55 (57,9)	32 (58,2)	0,696

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ГХС – гиперхолестеринемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела

6.1. Исследование полиморфизма генов AGT (Thr174Met), eNOS (Glu298Asp), eNOS (T786C), TNF (G308A), MTHFR (C677T) у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте

В настоящем исследовании проведено сравнение наличия однонуклеотидной замены в генах AGT (Thr174Met), eNOS (T786C), eNOS (Glu298Asp), MTHFR (C677T), TNF (G308A) у 54 пациентов без ИБС (группа сравнения) и 96 с ИМ в возрасте до 60 лет. В случае, если частота встречаемости минорного аллеля в виде гомозиготы или гетерозиготы была достоверно выше у пациентов с ИМ ($p < 0,05$), данный аллель считался аллелем риска развития ИМ. Согласно полученным данным, значимых различий по частоте встречаемости аллельных вариантов полиморфизмов генов AGT (Thr174Met), eNOS (T786C), MTHFR (C677T) у лиц, госпитализированных с ИМ, в сравнении с группой контроля получено не было (табл. 47). Значимые ассоциации с развитием ИБС у пациентов АГ показали два гена.

Таблица 47 – Частота встречаемости аллельных вариантов исследуемых генов у пациентов с ИМ и в группе контроля (% ±m)

Генотипы/аллели генов		ИМ (n=96)	контроль (n=54)	OR (95%CI)	p
rs4762 AGT (Thr174Met)	C/C,%	78,13±4,22	79,63±5,48	0,91 (0,4 – 2,07)	0,83
	C/T,%	17,71±3,9	16,67±5,07	1,08 (0,44 – 2,61)	0,88
	T/T,%	4,17±2,04	3,7±2,57	1,13 (0,2 – 6,38)	0,89
Аллели	С-аллель,%	86,98±2,43	87,96±3,13	0,91 (0,45 – 1,87)	0,8
	Т-аллель, %	13,02±2,43	12,04±3,13	1,09 (0,53 – 2,24)	0,8
rs1799983 eNOS (Glu298Asp)	G/G,%	48,96±5,1	65,38±6,6	0,51 (0,25 – 1,02)	0,04
	G/T,%	42,71±5,05	30,77±6,4	1,68 (0,82 – 3,43)	0,14
	T/T,%	8,33±2,82	3,85±2,67	2,27 (0,46 – 11,12)	0,25
Аллели	G-аллель,%	70,31±3,3	80,77±3,86	0,56 (0,32 – 1)	0,04
	Т-аллель,%	29,69±3,3	19,23±3,86	1,77 (1 – 3,16)	0,04
rs2070744 eNOS (T786C)	T/T,%	30,21±4,69	35,19±6,5	0,80 0,39 – 1,62	0,54
	T/C,%	60,42±4,99	50±6,8	1,53 0,78 – 2,99	0,22
	C/C,%	9,38±2,98	14,81±4,83	0,59 0,22 – 1,64	0,34
Аллели	Т-аллель,%	60,42±3,53	60,19±4,71	1,01 (0,62 – 1,63)	0,97
	С-аллель,%	39,58±3,53	39,81±4,71	0,99 (0,61 – 1,6)	0,97
rs1801133 MTHFR (C677T)	C/C,%	66,67±4,81	56,36±6,69	1,55 (0,78 – 3,06)	0,21
	C/T,%	32,29±4,77	38,18±6,55	0,77 (0,39 – 1,54)	0,47
	T/T,%	1,04±1,04	5,45±3,06	0,18 (0,02 – 1,8)	0,18
Аллели	С-аллель,%	82,81±2,72	75,45±4,1	1,57 (0,88 – 2,78)	0,14
	Т-аллель, %	17,19±2,72	24,55±4,1	0,64 (0,36 – 1,13)	0,14

rs1800629 TNF (G308A)	G/G,%	60±5,03	80,36±5,31	0,37 (0,17 – 0,8)	0,001
	G/A,%	38,95±5	17,86±5,12	2,93 (1,32 – 6,52)	0,001
	A/A,%	1,05±1,05	1,79±1,77	0,59 (0,04 – 9,54)	0,72
Аллели	G-аллель,%	79,47±2,93	89,29±2,92	0,46 (0,23 – 0,93)	0,025
	A-аллель, %	20,53±2,93	10,71±2,92	2,15 (1,07 – 4,31)	0,025

Примечание: сравнение групп выполнено с использованием критерия χ^2 , p – достоверность различий

Результаты настоящего исследования подтверждают известные ранее данные об ассоциации ОНП rs 1799983 гена eNOS с развитием ИБС. Определено, что минорный аллель Т 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) (рисунок 30). Таким образом, у носителей аллеля Т гена eNOS (Glu298Asp) шансы развития ИМ возрастали в 1,77 раза (ОШ=1,77; 95% ДИ (1 – 3,16), p=0,04).

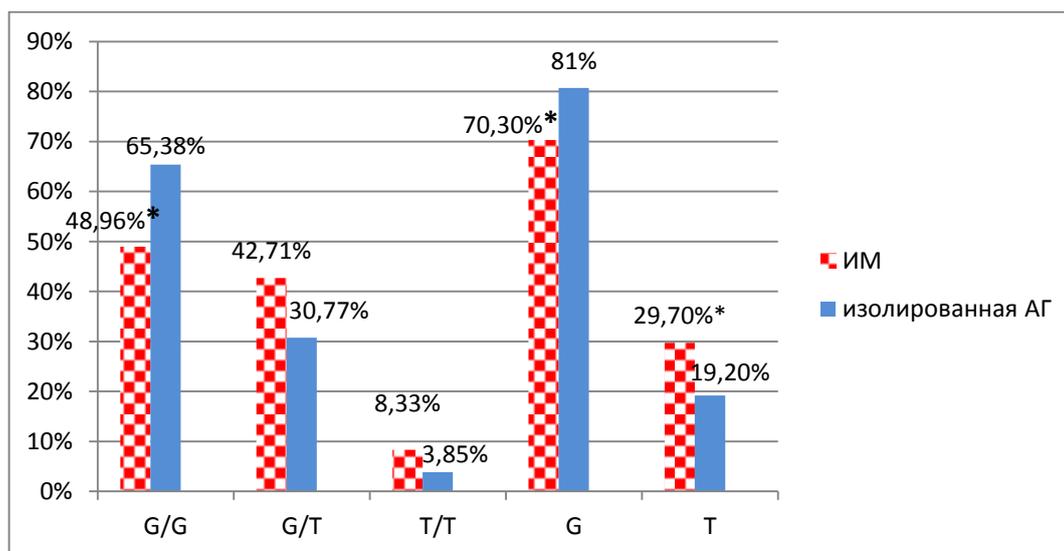


Рисунок 41 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера Glu298Asp гена eNOS у больных ИМ и в группе сравнения

Примечание: * - значимость различий

Наше исследование показало, что носительство минорного аллеля Т гена eNOS (Glu298Asp) увеличивает риск развития ИМ у лиц с АГ в возрасте до 60 лет. Одним из механизмов, способствующих развитию ИБС у данной категории больных, вероятно, является эндотелиальная дисфункция. Полученные данные являются перспективными для дальнейших исследований и могут использоваться для персонификации риска ИМ у данной категории больных.

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 А гена TNF (G308A) и генотипа GA. При сочетании АГ и перенесенного ИМ аллель А регистрировался у 20,5% пациентов, а в группе изолированной АГ – лишь в 10,7% случаев. Таким образом, распространенность минорного аллеля А среди госпитализированных 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).

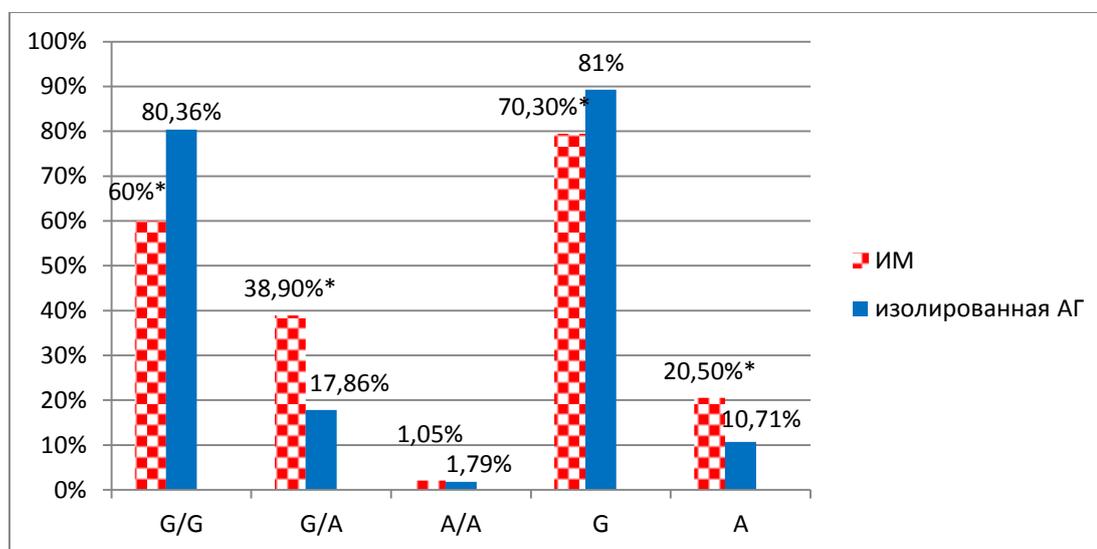


Рисунок 42 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера G4682A гена TNF у больных ИМ и в группе сравнения

Примечание: * - значимость различий

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. 42).

Таким образом, носительство неблагоприятного аллеля А гена TNF- α существенно повышает вероятность развития ОКС и может представлять определенную практическую ценность при составлении программ первичной профилактики ИМ у лиц с АГ.

6.2 Ассоциация генетических факторов с клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными параметрами у больных ИМ

Следующим этапом настоящего исследования было изучение анализа взаимосвязи однонуклеотидной замены в генах eNOS (T786C) и AGT (Thr174Met) с основными клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными характеристиками больных.

6.2.1. Ассоциация полиморфизма T786C гена eNOS с клиническими и инструментальными характеристиками больных инфарктом миокарда

В проведенных ранее исследованиях установлены ассоциации между полиморфным вариантом T786C гена eNOS и состоянием сердечно-сосудистой системы. Крупный мета-анализ, включивший 2836 пациентов с ишемическим инсультом и 3354 здоровых лиц показал, что носители аллеля С гена eNOS (T786C) представляют группу риска по развитию ОНМК в сравнении с носителями аллеля Т (ОШ=1,16, 95% ДИ=1,03-1,31) [217]. В другом исследовании продемонстрировано, что наличие минорного аллеля С гена eNOS (T786C) является фактором риска развития ИБС (ОШ=1,73, ДИ=1,21- 2,49) [230].

Принимая во внимание данные литературы, мы провели анализ взаимосвязей аллелей и генотипов полиморфизма T786C гена eNOS с

перенесенным ранее ИМ, а также оценили взаимосвязь коронарного атеросклероза с носительством аллеля С и генотипов Т/С и С/С.

Согласно полученным нами данным, «мутантный» аллель С rs 2070744 (Т786С) гена eNOS и гомозиготный генотип С/С были ассоциированы с повторным ИМ ($r=0,354$, $p = 0,009$). Установлено, что среди пациентов с повторным ИМ носители генотипа С/С гена eNOS (Т786С) встречались достоверно чаще (25% против 2,2%, $p=0,010$) (табл. 48), а риск повторных коронарных событий у данной категории больных возрастал в 1,5 раза (ОШ = 1,57; 95% ДИ: 1,17 – 1,91, $p=0,010$). При этом характер распределения генотипа С/С rs 2070744 не отличался у лиц молодого и среднего возраста ($p=0,310$) и не зависел от их гендерной принадлежности ($p=0,430$).

Таблица 48 – Распространенность генотипов rs2070744 (Т786С) гена eNOS в зависимости от наличия ИМ в анамнезе

Генотипы rs 2070744	Пациенты с повторным ИМ	Пациенты без повторного ИМ	ОШ (95% ДИ)	p
Т/Т + Т/С	6 (75)	44 (97,8)	0,17 (0,06–0,53)	0,010
С/С	2 (25)	1 (2,2)	1,57 (1,17–1,91)	0,010

Примечание: сравнение групп по долям выполнено с использованием критерия χ^2 , p – достоверность различий

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что генотип С/С rs 2070744 не только связан с риском развития ИБС, но и может считаться немодифицируемым фактором повторных коронарных событий у лиц молодого и среднего возраста.

В когорте лиц среднего возраста определена ассоциация носительства генотипа Т/С с выраженностью коронарного атеросклероза ($r=0,325$, $p= 0,013$). Согласно полученным результатам, среди пациентов, у которых значение индекса Gensini превышало 33 балла, достоверно чаще встречались носители генотипа Т/С (71,8% против 35,3%, $p = 0,031$, ОШ = 4,67, 95% ДИ (1,38 – 15,37) и сочетанного генотипа Т/С+С/С (79,5% против 47,1%, $p= 0,015$, ОШ = 4,36 (95% ДИ: 1,28 – 14,9) (табл.49).

Таблица 49 – Частота встречаемости аллельных вариантов rs2070744 гена eNOS у лиц среднего возраста в зависимости от индекса Gensini (% \pm m)

Генотипы/аллели генов		Gensini score >33	Gensini score <33	OR (95%CI)	p
rs2070744 eNOS (T786C)	T/T,%	20,51 \pm 6,47	52,94 \pm 12,11	0,23 (0,07 – 0,78)	0,031
	T/C,%	71,79 \pm 7,21	35,29 \pm 11,59	4,67 (1,38 – 15,37)	0,031
	C/C,%	7,69 \pm 4,27	11,76 \pm 7,81	0,63 (0,09 – 4,13)	0,031
Аллели	T-аллель,%	56,41 \pm 5,61	70,59 \pm 7,81	0,54 (0,23 – 1,28)	0,158
	C-аллель, %	43,59 \pm 5,61	29,41 \pm 7,81	1,85 (0,78 – 4,4)	0,158

Примечание: сравнение групп выполнено с использованием критерия χ^2 , p – достоверность различий

При оценке влияния носительства генотипа T/C гена eNOS (T786C) на вероятность тяжелого атеросклеротического поражения КА с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (7)$$

где p – вероятность тяжелого поражения КА (%);

e (математическая константа) = 2,72;

Z - вспомогательная функция.

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$$z = 1,54 * X_1 \quad (7)$$

где X_1 – носительство генотипа T/C гена eNOS (T786C) (0 – генотип T/C отсутствует, 1 – генотип T/C есть).

Исходя из значений регрессионного коэффициента, носительство генотипа T/C гена eNOS (T786C) имеет прямую связь с вероятностью тяжелого коронарного атеросклероза. Была установлена статистическая значимость модели (p=0,010). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в

полученной прогностической модели были учтены 15,6% факторов, оказывающих влияние на степень тяжести коронарного атеросклероза. Значения отношения шансов для носительства генотипа Т/С гена eNOS (T786C) в модели (7) представлены в таблице 40.

Таблица 50 – Оценка шансов тяжелого поражения коронарных артерий при увеличении значений факторов в прогностической модели (7) на 1

Фактор риска	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95% ДИ)
Генотип Т/С гена eNOS (rs 2070744)	1,54	6,17	0,013	4,66 (1,38 – 15,72)
Константа	0	0	-	-

ROC-кривая данной модели представлена на рисунке 42 (AUC=0,68±0,08. 95% ДИ: 0,52-0,84); $p=0,031$, Чувствительность – 71,8 %, специфичность – 64,7 %, порог отсечения прогностической модели $p>0,661$) (рис. 43).

Полученные результаты подтверждают ассоциацию генетического маркера T786C гена eNOS с выраженностью коронарного атеросклероза. Таким образом, носительство генотипа Т/С гена eNOS (T786C) является независимым предиктором тяжести поражения КА, обладает достаточным прогностическим потенциалом и может быть использовано для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

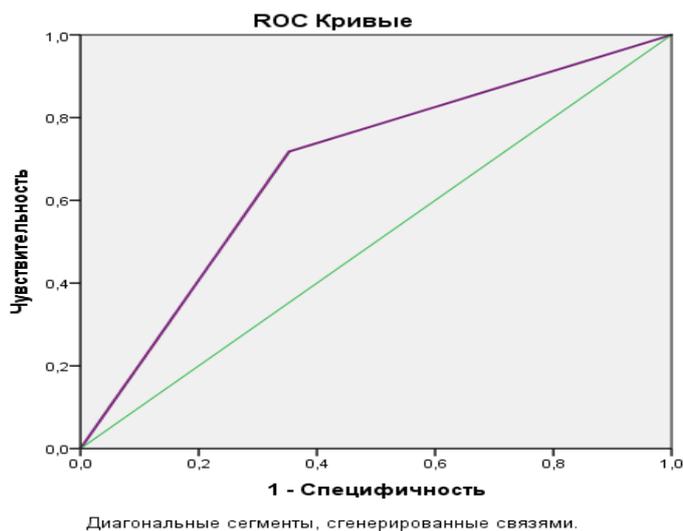


Рисунок 43 – ROC-кривая прогностической модели неинвазивной оценки степени тяжести коронарного атеросклероза с применением генетического маркера T786C гена eNOS у больных ИМ

6.2.2 Ассоциация полиморфизма T174M гена AGT с клиническими и эхокардиографическими параметрами больных инфарктом миокарда

Среди генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанных с риском возникновения ИМ и его осложнений, особое внимание исследователей привлекает ген AGT. В настоящее время определено более 40 ОНП гена AGT, однако наибольшей патогенетической значимостью обладают полиморфизмы M235T и T174M [265, 331]. Наличие в генотипе указанных аллелей риска обуславливает избыточную экспрессию ангиотензиногена. Согласно имеющимся в литературе данным, аллельные варианты полиморфизма T174M ассоциированы не только с риском развития ИБС, но и сопряжены с систолической дисфункцией ЛЖ, дилатационной кардиомиопатией и ХСН [180].

Принимая во внимание перечисленное выше, нами было принято решение проанализировать частоту встречаемости аллельных вариантов T174M гена AGT в группе больных с ИМ в зависимости от клинических и инструментальных параметров.

Определены статистически значимые взаимосвязи rs 4762 (Thr174Met) гена AGT с ЭКГ характеристиками ИМ. Так, в группе лиц старше 45 лет выявлены взаимосвязи ОНП rs 4762 гена AGT как с элевацией сегмента ST ($r=0,258$, $p=0,047$), так и с формированием зубца Q на ЭКГ ($r=0,314$, $p=0,015$). Носители генотипов С/Т и Т/Т среди пациентов с ИМпST и ИМ с зубцом Q на ЭКГ встречались достоверно чаще (92,9% против 63,8%, $p = 0,037$; и 92,9% против 56,5%, $p=0,013$ соответственно). В группе пациентов с ИМпST на ЭКГ преобладал генотип С/Т (26,19% против 5,26%, $p=0,02$). Генотип С/С у больных с ИМпST, напротив, встречался достоверно реже (69,05% против 89,47%, $p=0,05$) (рис. 44).

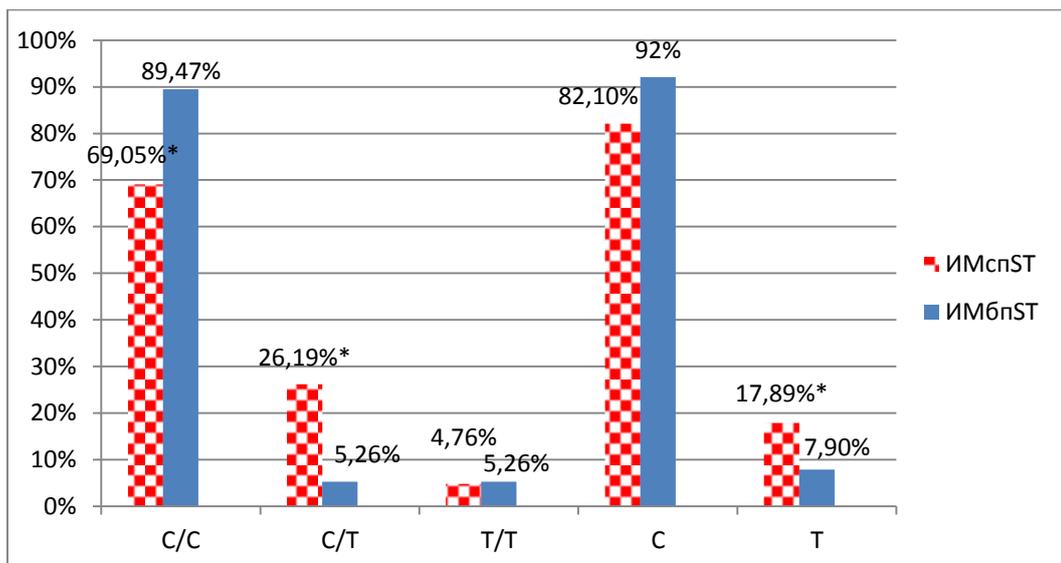


Рисунок 44 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера Thr174Met гена AGT у больных ИМ в зависимости от изменений сегмента ST на ЭКГ. Примечание: * - значимость различий

Установлены взаимосвязи аллельных вариантов rs 4762 гена AGT с осложнениями ИМ. Так, в группе мужчин носительство генотипа С/Т rs 4762 гена AGT достоверно ассоциировалось с развитием кардиогенного шока ($r=0,527$, $p=0,002$) и более высоким классом сердечной недостаточности по классификации Killip при поступлении ($r = 0,513$, $p=0,007$).

При анализе взаимосвязи полиморфизма гена AGT (Thr174Met) в позиции rs 4762 с данными ЭхоКГ установлена статистически значимая ассоциация аллельных вариаций гена с систолической дисфункцией ЛЖ ($r=0,317$, $p=0,014$).

Статистически значимые различия параметров ЭхоКГ были получены и для носителей генотипа С/Т гена AGT. Пациенты с генотипом С/Т характеризовались достоверно более низкими значениями ФВ ЛЖ (46,0 (Q1–Q3: 43–50) против 52,0 (Q1–Q3: 47,0–60,0), $p=0,008$) (рис. 45) и имели достоверные различия по КСО (69,0 (Q1–Q3: 57,0–80,0) против 57,5 (Q1–Q3: 40,0–70,0), $p=0,048$).

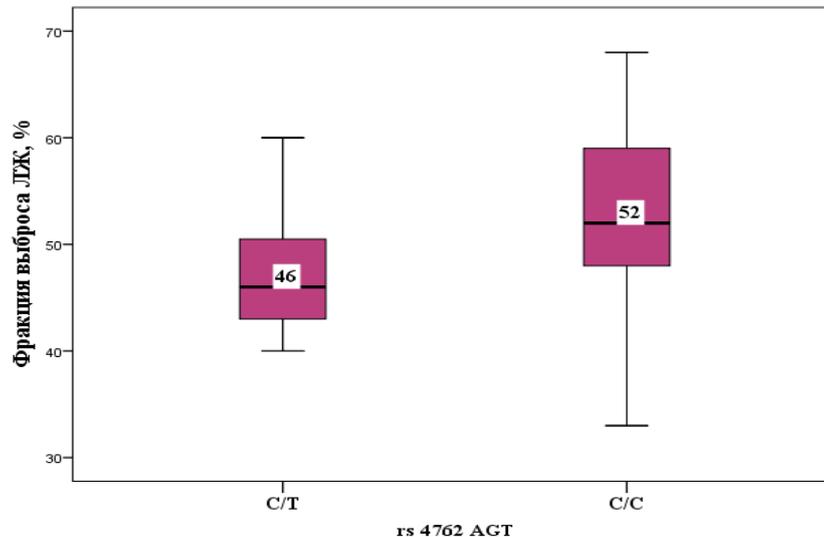


Рисунок 45 – Значение фракции выброса левого желудочка при выписке у пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от полиморфных вариантов ОНП rs 4762 (Thr174Met) гена AGT

Следует отметить, что в группе пациентов генетического подисследования только 3,6% пациентов имели очевидно низкую (<40%) ФВ ЛЖ на момент выписки из стационара. Большинство пациентов (63,9%) были выписаны с сохранной ФВ ЛЖ, однако к моменту окончания периода госпитализации у каждого третьего пациента (32,5%) ФВ находилась в диапазоне 40-49%.

Изучение частоты распространенности аллельных вариантов полиморфного маркера Thr174Met гена AGT у больных ИМ в зависимости от ФВ ЛЖ было одним из этапов нашего исследования. Анализ полиморфных вариантов rs4762 гена AGT показал, что в группе лиц с промежуточной ФВ ЛЖ достоверно чаще встречался С/Т вариант гена AGT (Thr174Met) (34,5% против 9,8%, ОШ = 4,84, 95% ДИ: 1,46 – 16,06, $p= 0,024$). У пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ преобладал генотип С/С гена AGT (84,31% против 62,07% соответственно, $p=0,004$) (рис. 46).

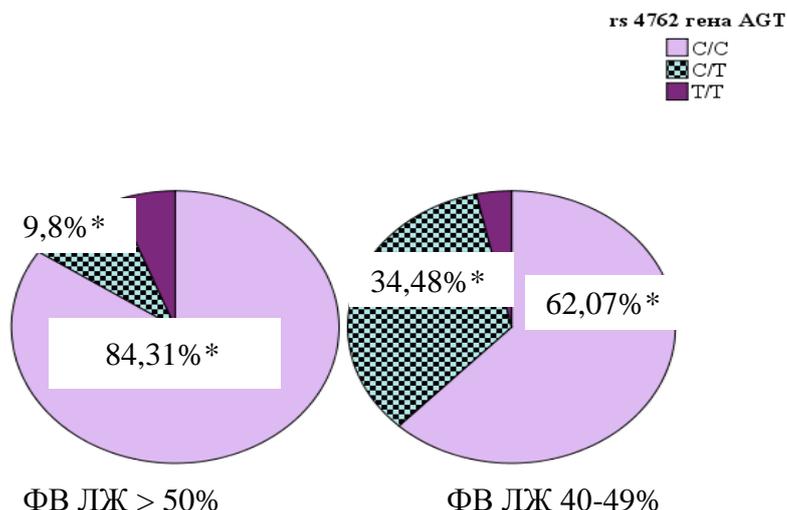


Рисунок 46 – Частота встречаемости генотипов полиморфного маркера Thr174Met гена AGT у больных ИМ в зависимости от ФВ ЛЖ

Примечание: * - значимость различий

Установлено, среди пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ достоверно чаще встречались носители генотипов C/T и T/T (37,9% против 15,7%, $p = 0,025$, ОШ = 3,28, 95% ДИ: 1,13 – 9,52) (табл. 51).

Таблица 51 – Распространенность генотипов rs 4762 (Thr174Met) гена AGT у пациентов с ИМ в зависимости от наличия систолической дисфункции ЛЖ

Генотипы rs 4762	Пациенты с ФВ ЛЖ 40-49%, n=31	Пациенты с ФВ ЛЖ >50%, n = 61	ОШ (95% ДИ)	p
C/C	18 (62,1)	43 (84,3)	0,30 (0,11-0,88)	0,025
C/T + T/T	10 (37,9)	8 (15,7)	3,28 (1,13 – 9,52)	0,025

Примечание: сравнение групп выполнено с использованием критерия χ^2 ,

p – достоверность различий

В ходе дальнейшего исследования были установлены гендерные различия встречаемости полиморфизма rs 4762 гена AGT. Несмотря на то, что количество женщин и мужчин с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ было сопоставимо, статистически значимая ассоциация полиморфных вариантов rs 4762 с ФВ ЛЖ в группе женщин отсутствовала ($p=0,429$). Необходимо отметить, что в генетическое подисследование нашей работы было включено всего 14 женщин и полученный результат объясняется, вероятно, малым количеством

наблюдений. В то же время в группе мужчин с промежуточной ФВ ЛЖ отмечалось не только достоверное преобладание носительства генотипа С/Т (37% против 11,6%, ОШ = 4,47, 95% ДИ: 1,47 – 15,09, $p=0,035$) и уменьшение носительства генотипа С/С (59,3% против 86%, ОШ = 0,24, 95% ДИ: 0,07 – 0,75, $p=0,035$), но и статистически значимое увеличение частоты обнаружения минорного аллеля Т (табл. 52).

Таблица 52 – Частота встречаемости аллельных вариантов rs4762 гена AGT у мужчин в зависимости от фракции выброса левого желудочка (% $\pm m$)

Генотипы/аллели генов		ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ >50%	OR (95%CI)	p
rs4762 AGT (Thr174Met)	С/С,%	59,26 \pm 9,46	86,05 \pm 5,28	0,24 (0,07 – 0,75)	0,035
	С/Т,%	37,04 \pm 9,29	11,63 \pm 4,89	4,47 (1,32 – 15,09)	0,035
	Т/Т,%	3,7 \pm 3,63	2,33 \pm 2,3	1,62 (0,1 – 26,96)	0,035
Аллели	С-аллель,%	77,78 \pm 5,66	91,86 \pm 2,95	0,31 (0,11 – 0,85)	0,018
	Т-аллель, %	22,22 \pm 5,66	8,14 \pm 2,95	3,22 (1,18 – 8,8)	0,018

Примечание: сравнение групп выполнено с использованием критерия χ^2 , p – достоверность различий

Минорный аллель Т гена AGT у мужчин с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 40-49%) встречался в 3,2 раза чаще в сравнении с мужчинами, у которых значение ФВ ЛЖ к моменту выписки из стационара превышало 50% (22,2% против 8,14%, $p=0,018$, ОШ = 3,22, 95% ДИ: 1,18 – 8,8). Сочетанный генотип С/Т+Т/Т у мужчин с ФВ <50% встречался в 4,24 раза чаще в сравнении теми, у кого ФВ к моменту выписки превышала 50% (40,7% против 14%, ОШ = 4,24, 95% ДИ: 1,34 – 13,45, $p=0,011$).

Сравнительный анализ показал, что при сочетании генотипов С/Т+Т/Т у мужчин, перенесших ИМ, значения ФВ ЛЖ при выписке оказываются достоверно ниже в сравнении с пациентами – носителями генотипа С/С (46,0 (Q1–Q3:43 –51) против 51,0 (Q1–Q3: 47,0–59,0), $p=0,023$) (рис. 47).

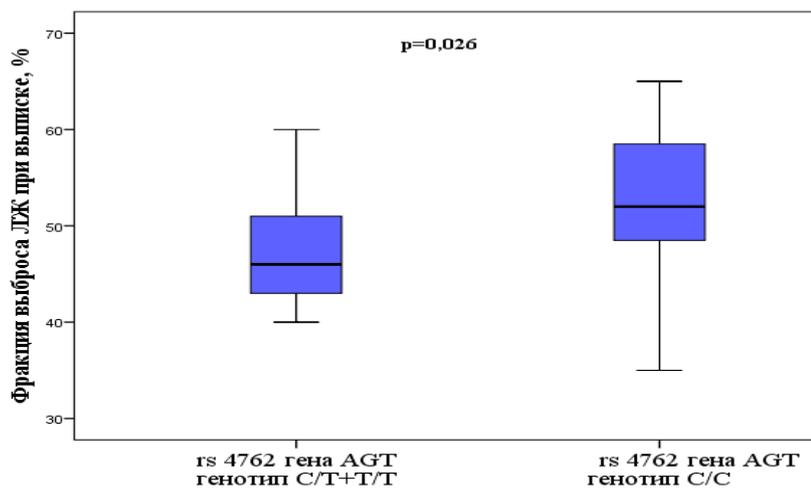


Рисунок 47 – Значение ФВ ЛЖ при выписке у мужчин с ИМ в зависимости от полиморфных вариантов ОНП rs 4762 (Thr174Met) гена AGT

Наше исследование продемонстрировало, что частота встречаемости аллельных вариантов ОНП rs 4762 гена AGT не одинакова у больных с ИМпST и ИМбпST. Вместе с тем, в группе генетического подисследования систолическая дисфункция ЛЖ не зависела от изменений сегмента ST на ЭКГ ($r=0,149$, $p=0,178$). Выявленные особенности послужили предпосылкой к изучению распространенности аллеля риска T и генотипа C/T у больных с систолической дисфункцией ЛЖ в зависимости от изменений сегмента ST на ЭКГ.

Согласно полученным данным, в группе пациентов с ИМпST, имеющих умеренную систолическую дисфункцию ЛЖ, носители аллеля T встречались достоверно чаще (25% против 11,4%, $p=0,049$, ОШ=2,58, 95% ДИ: 1,07-6,91), а шансы носительства генотипа C/T у данной категории больных возрастали в 5,5 раз (41,7% против 11,24%, $p=0,027$, ОШ = 5,54, 65% ДИ: 1,48 – 20,73). Вместе с тем, не установлено ассоциаций носительства аллеля T и генотипа C/T с ФВ ЛЖ у больных с ИМбпST ($r = -0,181$, $p=0,432$). Таким образом, выявлена взаимосвязь носительства аллеля риска T и генотипа C/T rs 4762 гена AGT с мужским полом, ФВ ЛЖ и изменениями сегмента ST на ЭКГ.

Дальнейшие результаты нашего исследования показали, что мутантный аллель T и генотип C/T достоверно чаще встречались в группе мужчин, перенесших ИМпST и характеризовавшихся умеренным снижением ФВ ЛЖ (рис.

48). Установлено, что вероятность носительства аллеля Т у данной категории больных возрасла в 3,5 раза (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,2 – 10,22, $p=0,017$), а генотип С/Т встречался в 5,63 раза чаще (ОШ=5,63; 95% ДИ: 1,47-21,57, $p=0,026$).

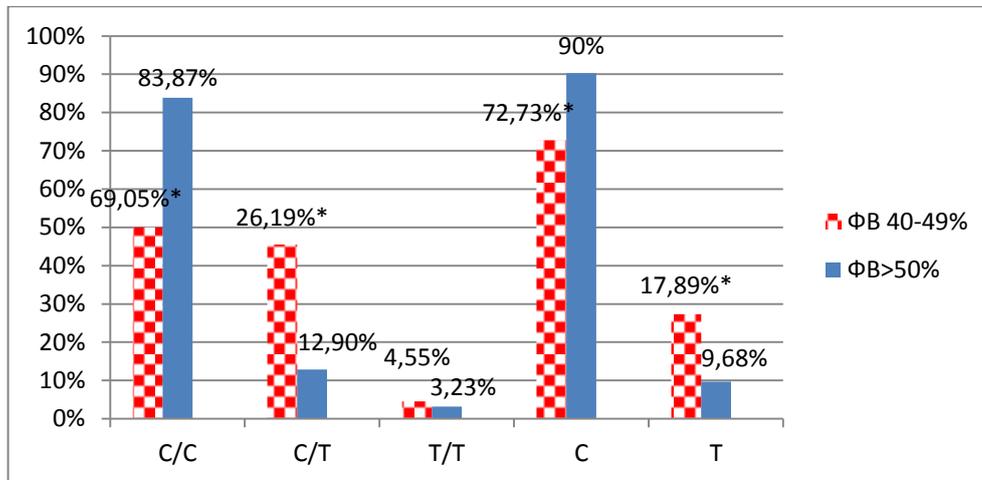


Рисунок 48 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера Thr174Met гена AGT у мужчин, перенесших ИМпСТ, в зависимости от ФВ ЛЖ
Примечание: * - значимость различий

Таким образом, распространенность носительства аллеля риска Т, гетерозигот С/Т rs 4762 гена AGT неодинакова у пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ и ассоциирована со значением ФВ ЛЖ у пациентов мужского пола. Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство аллеля Т и генотипа С/Т rs 4762 гена AGT у больных ИМ оказывает влияние на электрокардиографические особенности ИМ и имеет значение для развития умеренной систолической дисфункции ЛЖ у мужчин, перенесших ИМпСТ.

Резюме.

Результаты проведенного исследования показали, что развитие ИМ у пациентов молодого и среднего возраста ассоциировано с носительством минорного аллеля Т rs 1799983 гена eNOS. Носительство минорного аллеля А и генотипа GA гена TNF- α (G4682A) повышает риск возникновения ИМ у данной категории больных более чем в 2 раза. Установленные взаимосвязи позволяют индивидуализировать риск развития ИМ у пациентов с АГ в возрасте до 60 лет.

Согласно полученным данным, в группе пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 60 лет, аллельный полиморфизм rs 2070744 гена eNOS ассоциирован с риском развития повторных коронарных событий. При этом носительство генотипа C/C rs 2070744 гена eNOS выступает немодифицируемым фактором риска повторных сердечно-сосудистых катастроф, увеличивая риск возникновения ИМ в 1,5 раза. Показано, что генотип T/C rs 2070744 гена eNOS оказывает влияние на формирование коронарного атеросклероза и может быть использован для неинвазивной оценки степени поражения КА.

Не менее интересными представляются выявленные ассоциации полиморфизма rs 4762 гена AGT с клиническими и инструментальными особенностями ИМ. Показано, что носительство минорного аллеля T и генотипа C/T гена AGT ассоциировано с риском развития умеренной систолической дисфункции ЛЖ в подостром периоде ИМ. При этом выявленные ассоциации имеют наибольшее значение для пациентов мужского пола, перенесших ИМпST.

Анализ полиморфных вариантов rs 2070744 гена eNOS и rs 4762 гена AGT может быть применим у пациентов с ИМ для персонификации риска и оптимизации мероприятий вторичной профилактики. В рамках первичной профилактики ИМ у пациентов с АГ становится целесообразным проводить анализ полиморфных вариантов rs 1799983 гена eNOS и rs 1800629 гена TNF- α . На основании результатов, полученных в данном исследовании разработан алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов у больных ИМ трудоспособного возраста (рис. 49).

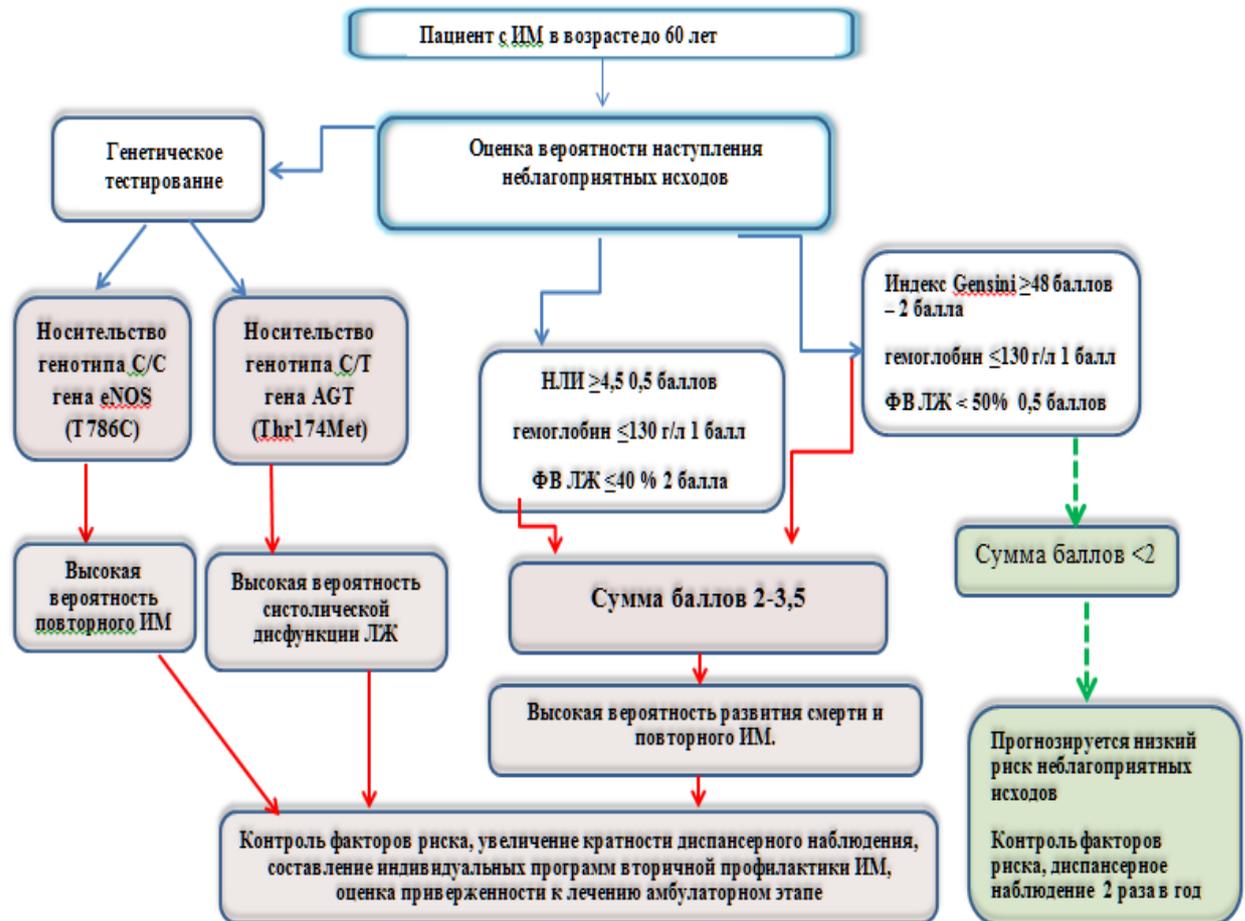


Рисунок 49 – Алгоритм прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов ИМ

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ИМ остается одной из главных причин инвалидизации и смертности населения, как в России, так и во всем мире [15, 18, 33, 295]. Внедрение системы маршрутизации пациентов с ИМ, создание сети сосудистых центров и использование высокотехнологичных методов лечения позволило за период 2006–2016 гг. добиться существенных успехов в снижении сердечно-сосудистой летальности в Российской Федерации [34].

Тем не менее, по данным официальной статистики уровень заболеваемости ИМ среди населения нашей страны остается достаточно высоким [15, 19, 41].

Особую тревогу как у организаторов, так и у представителей практического здравоохранения вызывает «омоложение» ИМ и рост заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста. К тому же, экономический ущерб, который ИМ наносит экономике Российской Федерации, на 90% обусловлен преждевременной смертностью молодого и социально-активного населения страны [51]. В связи с высокой распространенностью и социальной значимостью заболевания, существуют предпосылки для его дальнейшего всестороннего изучения.

Настоящее исследование было предпринято с целью проведения комплексной оценки основных ФР, клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров для определения степени их влияния на особенности течения и исходы ИМ у лиц молодого и среднего возраста.

Для реализации основных задач исследования на базе ГБУЗ ПК «Пермский краевой кардиологический диспансер» (главный врач Прохоров К.В.) в период с 01.01.2017 по 31.12.2018г. был создан регистр пациентов, в который вошли 424 человека. Критериями включения являлись: ИМпST и ИМбпST, развившийся в сроке до 24 часов с момента появления клинической симптоматики, возраст пациента младше 60 лет. К основным критериям невключения относились случаи ИМ, развившегося вследствие плановой реваскуляризации миокарда, случаи нестабильной стенокардии, возраст пациента старше 60 лет. Обследование

пациентов на этапе включения в исследование проводилось в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМпST, ИМбпST. Дополнительно из пациентов настоящего регистра в соответствии с принятыми критериями включения и невключения была выделена группа подисследования биохимических маркеров (n=96) и группа генетического подисследования (n=96). Изучение дополнительных биохимических маркеров и генетических полиморфизмов проводилось с целью уточнения степени их влияния на вероятность формирования систолической дисфункции ЛЖ после ИМ, а также для уточнения возможности прогнозирования коронарного атеросклероза у данной категории больных.

Следует отметить, что разработка моделей прогнозирования отдаленных результатов ИМ невозможна без учета клинико-демографических данных пациентов. Создание независимых регистров больных ИМ является надежным и современным инструментом медицинской науки. С помощью регистровых исследований удастся получить подробную характеристику популяции больных ОКС, установить предикторы неблагоприятного исхода заболевания. На сегодняшний день в ряде регионов Российской Федерации уже созданы регистры больных ИМ [30, 36, 57, 66, 87]. Однако исследований, представляющих подробные сведения о больных ИМ молодого и среднего возраста, в которых был бы проведен комплексный анализ обсуждаемых факторов с оценкой долгосрочного прогноза, явно недостаточно. Принимая во внимание, что уровни заболеваемости и смертности от ИМ могут варьировать в пределах различных регионов нашей страны [15, 34], а значимость отдельных параметров для отдаленного прогноза неодинакова для разных групп населения, уточнение клинико-демографических особенностей больных ИМ молодого и среднего возраста приобретает актуальность для каждого региона в отдельности. Таким образом, проводимое нами исследование позволило бы повысить качество стратификации риска больных, перенесших ИМ, в Пермском крае и определить

группы пациентов, особенно нуждающихся в интенсивном врачебном наблюдении и лечении на амбулаторном этапе.

Для выявления предикторов летального исхода через 12 месяцев с момента выписки пациентов из стационара с помощью данных Единой информационной системы здравоохранения Пермского края проводилось установление витального статуса пациентов. Выявление предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза ИМ проводилось с использованием однофакторного и многофакторного регрессионного анализов.

На сегодняшний день хорошо известно, что ИМ у пациентов молодого и среднего возраста имеет свои гендерные, этиопатогенетические, клинические и ангиографические особенности, которые, в свою очередь, во многом определяют прогноз заболевания [182, 187, 199]. Согласно результатам настоящего исследования, как в общей когорте, так и в группах больных молодого (до 45 лет) и среднего (45-59 лет) возраста подавляющее большинство составляли мужчины. Так, для общей когорты пациентов доля мужчин составила 88%, для пациентов в возрасте до 45 лет – 88,4%, для пациентов в возрасте от 45 до 60 лет – 87,5% соответственно.

Медиана возраста в группе мужчин составила 50 (43,5; 55) лет, в группе женщин – 51 (43,5; 55) лет. Пациенты были сопоставимы по возрасту в зависимости от гендерной принадлежности ($p=0,474$). Среди общего количества больных, включенных в регистр, доля лиц молодого возраста составила 30,4% ($n=129$). Таким образом, каждый третий на момент индексного ИМ не достиг возраста 45 лет.

Полученные результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований [86, 87] и на примере регионального сосудистого центра г. Перми наглядно представляют возрастную и половую характеристику больных ИМ.

Известно, что больные ОКС имеют гетерогенный набор факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующих заболеваний в зависимости от типа заболевания [63, 202]. Прогностическое значение отдельных клиничко-

анамнестических и инструментальных параметров, уровни ближайшей и постгоспитальной летальности у больных ИМпST и ИМбпST также неоднородны [149, 154, 221, 329]. Известно, что смещение сегмента ST от изолинии является важным прогностическим признаком и используется в большинстве моделей оценки риска госпитального прогноза больных с ИМ [143]. Установлено, что с девиацией сегмента ST связано почти 5-кратное увеличение риска госпитальной летальности и увеличение риска смерти в течение года после индексного события в 3–6 раз [143, 144]. Кроме того, отмечено, что течение ИМ у лиц молодого возраста имеет злокачественный характер как за счет глубины и обширности некроза миокарда, так и за счет частого развития постинфарктных аневризм и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [86].

Принимая во внимание перечисленные обстоятельства, представляет интерес соотношение пациентов с ИМпST и ИМбпST в Пермском крае. Согласно полученным данным, 63,4% пациентов в возрасте до 60 лет госпитализировались в региональный сосудистый центр с диагнозом ИМпST. Частота развития ИМпST не отличалась в группах пациентов в зависимости от возраста и составила 68,2% для пациентов молодого возраста и 61,4% для пациентов старше 45 лет. Полученные результаты согласуются с данными Томского регистра больных ИМ трудоспособного возраста и объясняются, вероятно, сравнительно небольшим стажем ишемической болезни сердца и отсутствием развитого коллатерального кровообращения в системе коронарных артерий у данной категории больных [87].

Выявленные особенности развития ОКС обусловили существование закономерных различий в стратегии ведения пациентов с ИМ. Результаты исследования показали, что проведение тромболитической терапии (ТЛТ) встречалось в 2,12 раз чаще в группе лиц молодого возраста (ОШ=0,47; 95% ДИ: 0,27- 0,79, $p=0,004$) и составило 27,6% ($n=32$) от общего числа пациентов, подвергнутых тромболизису. Для сравнения, ТЛТ в группе лиц от 45 до 60 лет была выполнена в 15,2% случаев ($n=41$). Всего в регистр было включено 73 пациента (18,9%), которым на этапе оказания скорой медицинской помощи или

внутригоспитально была проведена ТЛТ. Закономерно, что шансы проведения ТЛТ на догоспитальном этапе были в 10,4 раз выше в группе лиц, проживающих за пределами краевой столицы (34,8% против 4,9%, ОШ=10,41; 95% ДИ: 5,14-21,07, $p=0,0001$). Сравнительный анализ частоты проведения фармакологической реперфузии не выявил отличий в зависимости от гендерного состава пациентов ($p=0,068$).

Установлено, что отягощенный кардиологический анамнез оказывал влияние на вероятность развития ИМбпСТ. Данный вариант ОКС значительно чаще встречался в группе пациентов старше 45 лет с анамнестическими сведениями о перенесенном ранее ИМ. По данным Пермского регистра, вероятность развития ИМбпСТ в указанной когорте пациентов увеличивалась в 1,8 раза (ОШ=0,55; 95%ДИ: 0,31 – 0,96, $p=0,036$). Риск развития ИМбпСТ в 2,9 раз увеличивался в группе больных, которым, несмотря на относительно молодой возраст, уже была проведена операция КШ (ОШ=0,34; 95%ДИ:0,12–0,98, $p=0,038$). Полученные результаты аналогичны данным крупного международного регистра EPICOR registry [329] и имеют непосредственное практическое значения для врачей-терапевтов и кардиологов Пермского края. Очевидно, что увеличение риска развития ИМбпСТ среди больных крайне высокого сердечно-сосудистого риска требует интенсификации мер вторичной профилактики ССЗ.

Следует отметить, что в общей когорте пациентов преобладали лица с локализацией некротического повреждения на передней стенке ЛЖ (51,2% случаев). Пациентов молодого возраста отличало преимущественное поражение передней стенки ЛЖ (64% против 48%, $p=0,008$). Так, случаи ИМ с непередней локализацией некротических изменений в группе больных до 45 лет наблюдались в 1,91 раза реже в сравнении с пациентами старшей возрастной группы (ОШ = 0,52; 95% ДИ: 0,34 – 0,80, $p = 0,003$). Полученные результаты не противоречат уже имеющимся в отечественной и зарубежной медицинской печати данным и объясняются в работах других исследователей преимущественным поражением ПМЖА [87, 279]. Учитывая выявленные особенности, нами было принято решение

проанализировать частоту встречаемости атеросклеротического поражения КА в зависимости от возраста. Согласно полученным данным, в группе лиц молодого возраста поражение проксимального отдела ПМЖА встречалось в 2,8 раз чаще (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,21 – 0,58, $p=0,0001$).

В нашем исследовании не найдено гендерных различий в распространенности ИМпСТ. Так, ИМпСТ у женщин встречался в 69,2% случаев, среди мужчин – в 62,6%. Полученные результаты расходятся с данными Российского регистра ОКС РЕКОРД-3 [6], в котором ИМпСТ у женщин встречался значительно реже в сравнении с мужчинами. Одним из объяснений отсутствия достоверных различий по частоте встречаемости вариантов ИМ в нашем исследовании может быть относительно небольшое количество пациенток, вошедших в регистр ($n=51$). С другой стороны, в упомянутом выше крупномасштабном исследовании женщины более чем на 10 лет были старше мужчин и имели отягощенный коморбидный фон [6]. Так или иначе, достаточно высокая распространенность ИМпСТ среди женщин по данным нашего исследования вызывает тревогу и обеспокоенность за дальнейшую судьбу пациенток, поскольку достоверно известно, что прогноз женщин, перенесших ИМпСТ менее благоприятен [150, 239, 300].

Таким образом, в преобладающем большинстве случаев в группе повышенного риска раннего развития ИМ находятся мужчины. Пациентов молодого возраста отличает преимущественное развитие ИМпСТ с локализацией некротического поражения на передней стенке ЛЖ, что обусловлено особенностями поражения КА у данной категории больных. Группа лиц старше 45 лет характеризуется повышенным риском развития ИМбпСТ среди больных высокого сердечно-сосудистого риска, что может указывать на необходимость повышения мер вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у данной когорты пациентов. Выявленные особенности создают перспективу для дальнейшего анализа клинико-лабораторных и инструментальных параметров с

оценкой их прогностической значимости у больных ИМ различных возрастных групп.

К настоящему времени хорошо известно, что возможность прогнозирования риска развития ИМ на основе традиционных, модифицируемых факторов риска открывает новые горизонты в формировании стратегии ведения кардиологических больных. По данным эпидемиологических исследований «ЭССЕ-РФ» и «ЭССЕ-РФ-2», ФР ССЗ широко представлены в популяции Российской Федерации. Установлено, что АГ выявляется у 44,2% лиц трудоспособного возраста [4], курение регистрируется у 30,5% обследуемых [28, 96], а 23% населения имеют значительное (более 6,2 ммоль/л) повышение уровня ХС [67]. Известно, что факторы кардиоваскулярного риска имеют определенные гендерные различия [54] и отличаются в зависимости от региона проживания [14, 38, 63, 104].

При этом значимость отдельных ФР в развитии ИМ неодинакова у пациентов молодого и старшего возраста [140, 165, 199]. К настоящему времени сведения о распространенности перечисленных ФР среди указанной категории больных в Пермском крае достаточно ограниченно представлены в литературных источниках. В свою очередь, подробная характеристика ФР может способствовать повышению эффективности проводимых программ первичной профилактики ССЗ и иметь самостоятельное клиническое значение.

Принимая во внимание перечисленные обстоятельства, в рамках настоящего исследования был проведен анализ основных факторов сердечно-сосудистого риска и структуры коморбидной патологии пациентов с ИМ.

Определено, что среди жителей г. Перми и Пермского края, госпитализированных с ИМ в РСЦ в возрасте до 60 лет, отмечалась высокая распространенность ФР: АГ, курения и дислипидемии.

По результатам Пермского регистра больных ИМ, АГ оказалась самой распространенной сердечно-сосудистой коморбидностью у данной категории больных. Диагноз АГ в когорте пациентов, включенных в исследование, был

установлен в 88,4% случаев ($n=375$), при этом АГ одинаково часто встречалась в обеих возрастных категориях и независимо от гендерной принадлежности ($p=0,307$). Следует отметить, что пациенты с АГ характеризовались 2 раза меньшей встречаемостью ИМспСТ (61,7% против 77,1%, ОШ = 0,48; 95% ДИ: 0,23 – 0,96, $p=0,037$). Шансы развития повторного ИМ у больных с АГ возрастали в 12 раз (ОШ = 12,1; 95% ДИ: 1,64 – 89,12, $p=0,002$). Полученные данные согласуются с результатами других отечественных исследователей [57, 71] и позволяют констатировать, что среди населения Пермского края АГ является самым распространенным модифицируемым фактором риска первичных и повторных коронарных событий.

Высокая распространенность ГХС в Российской Федерации позволяет с уверенностью считать проблему нарушений липидного обмена актуальной для практического здравоохранения [37, 51]. Согласно полученным нами данным, медиана уровня ХС составила 5,07 ммоль/л в общей группе пациентов с интерквартильным размахом 4,24–6,06 ммоль/л. Результаты нашего исследования демонстрируют высокую распространенность ГХС в когорте пациентов с ИМ – 48,6% ($n=206$). При сравнении частоты встречаемости ГХС в зависимости от пола и возраста достоверных отличий получено не было. Значения ХС более 7,5 ммоль/л и ЛПНП более 4,9 ммоль/л, соответствовавшие критериям вероятной семейной гиперлипидемии [37], регистрировались у 7,5% ($n=31$) и 10,4% ($n=44$) пациентов с ИМ соответственно. Интересной находкой явилось увеличение доли лиц с ИМбпСТ среди пациентов с выраженной ГХС. Так, в группе пациентов с $\text{ГХС} > 7,5$ ммоль/л ИМбпСТ регистрировался у 58,1% больных, ИМпСТ- у 41,9% пациентов ($p= 0,012$). Таким образом, шансы развития ИМбпСТ у пациентов с уровнем ХС более 7,5 ммоль/л увеличивались в 2,5 раза (ОШ = 0,39; 95% ДИ: 0,19 – 0,83, $p=0,015$).

Наиболее драматично представлена в нашем исследовании ситуация с ГХС у пациентов с ПИКС. Установлено, что показатели общего ХС находились в целевом диапазоне лишь у 30,8% пациентов с ИМ в анамнезе ($n=24$), а уровень

ХС ЛПНП не превышал целевой диапазон 1,5 ммоль/л лишь у 11,7% пациентов (n=9). Полученные результаты согласуются с данными исследования «Айсберг», проводившегося в двенадцати регионах России в 2017 г и включившего 18489 пациентов, согласно которому частота достижения целевых показателей липидного обмена у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска не превышает 12% [37]. Выявленные особенности, вероятно, связаны с низкой приверженностью к терапии статинами и могут играть существенную роль в развитии повторных эпизодов острых коронарных событий.

Существует мнение, что курение выступает одним из ключевых факторов риска ИМ у пациентов молодого возраста [231, 319]. Известно, что распространенность курения среди «молодых» пациентов с ИМ колеблется в пределах от 51% до 89% [165, 199, 279]. Результаты нашего исследования подтверждают уже имеющиеся данные и позволяют констатировать, что курильщиками на момент индексного ИМ были 36,8% пациентов (n=164). При этом распространенность пагубной привычки была значительно выше в группе мужчин в сравнении с женщинами (p=0,0001).

Таким образом, на примере пациентов РСЦ г. Перми нам удалось показать, что распространенность модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска среди больных ИМ остается высокой и не зависит от возраста пациента. Становится очевидно, что «протективная» роль молодого возраста в развитии ССЗ постепенно утрачивает свою значимость из-за возросшей распространенности факторов риска ИБС среди молодых людей. В свою очередь, названные факторы сердечно-сосудистого риска вносят существенный вклад в увеличение частоты встречаемости ИМ у лиц младше 45 лет [279].

Современный этап развития медицинской науки предполагает активное использование генетической информации для персонификации риска развития заболеваний. Не являются исключением и ИБС. Уточнение предикторной ценности ряда генетических факторов для развития и неблагоприятных исходов ИМ становится предметом изучения многих исследований [316, 326, 330]. На

сегодняшний день в медицинской литературе представлены данные об ассоциации отдельных генов–кандидатов с возникновением ИМ [256], имеются сообщения о создании оригинальных прогностических шкал для пациентов с ИМ на основе использования молекулярно-генетической информации [23, 24, 81, 118, 120]. Так, в исследовании Ложкиной Н.Г. и соавт. (2015г.) одним из показателей, влияющих на отдаленный прогноз пациентов после ИМ, являлся генотип СТ гена TAS2R50 (rs1376251) [61]. Шестерня П.А. (2014г.) для прогнозирования отдаленных исходов у больных ИМ использовал генотипа rs1333049 [118]. Тем не менее, исследования, в которых были бы определены генетические предикторы развития ИМ у лиц трудоспособного возраста в Пермском крае, ранее не проводились.

В настоящей работе проведено сравнение наличия однонуклеотидной замены в генах AGT (Thr174Met), eNOS (T786C), eNOS (Glu298Asp), MTHFR (C677T), TNF (G4682A) у 54 пациентов с АГ I-II стадии (группа контроля) и 96 пациентов с АГ, перенесших ИМ в возрасте до 60 лет. Согласно полученным данным, значимые ассоциации с развитием ИМ у пациентов АГ показали два гена: eNOS (Glu298Asp) и TNF (G4682A).

К настоящему времени достоверно известно, что мутации в генах eNOS приводят к нарушению регуляции синтеза оксида азота (NO), и как следствие, к возникновению ДЭ [230]. Принимая во внимание ключевую роль ДЭ в патогенезе ССЗ, изучение генов, регулирующих синтез NO, представляет несомненный практический интерес. В ряде работ показана ассоциация полиморфизма rs1799983 гена eNOS с ранним дебютом ССЗ [110, 230]. Вместе с тем, в литературе активно обсуждается, что риск развития ИМ у носителей патологического аллеля Т неодинаков у представителей различных этнических групп.

В нашей работе впервые показана прогностическая значимость полиморфизма гена eNOS (Glu298Asp) для развития ИМ у пациентов с АГ, проживающих на территории Пермского края. 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 больных, 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). Определено, что у носителей аллеля T гена eNOS (Glu298Asp) шансы развития ИМ возрастали более чем в 1,5 раза (ОШ=1,77; 95% ДИ (1 – 3,16), $p=0,04$). Полученные результаты позволяют предположить, что одним из механизмов развития ИМ у лиц трудоспособного возраста может выступать эндотелиальная дисфункция.

В литературе имеются публикации, показывающие ассоциацию полиморфизма G308A гена TNF с осложненной АГ и ИБС [163, 327]. Взаимосвязь носительства аллеля A гена TNF с риском коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития ОКС убедительно продемонстрирована в международных и отечественных исследованиях [23]. По данным мета-анализа, включившего 1846 пациентов с ИБС и 1905 здоровых доноров, генотип G308A гена TNF был признан фактором риска развития ишемического инсульта [217]. Другой мета-анализ показал, что rs1800629 гена TNF является фактором риска ИБС [315].

В нашем исследовании определено, что у больных ИМ минорный аллель A и генотип GA гена TNF встречались достоверно чаще (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,07 – 4,31, $p=0,025$; ОШ= 2,93; 95% ДИ: 1,32 – 6,52, $p=0,001$ соответственно). Таким образом, полученные нами результаты согласуются с работами предыдущих исследователей [315] и позволяют считать, что риск развития ИМ возрастает у носителей минорного аллеля A и генотипа GA гена TNF. Полученные данные являются перспективными для дальнейших исследований и могут использоваться для персонификации риска ИМ у обсуждаемой когорты пациентов.

Хорошо известно, что высокий уровень коморбидности характеризует, в основном, лиц старших возрастных групп, а число интеркуррентных заболеваний пропорционально возрасту [184, 191, 249, 262]. Однако, в современной

медицинской литературе имеются сведения и о том, что наличие сопутствующих заболеваний в молодом и среднем возрасте является скорее правилом, чем исключением [235]. Более того, на протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост сопутствующих заболеваний у пациентов с ИМ [184, 254]. Результаты крупномасштабного популяционного исследования последних лет, основанные на анализе данных 229 205 тыс. историй болезни, показали, что среди пациентов кардиологических клиник доля лиц с 5-ю и более сопутствующими заболеваниями возросла в 4 раза [299].

В настоящее время в отечественной и зарубежной печати появляется все больше работ, в которых оценивается структура и распространенность коморбидности у различных категорий сердечно-сосудистых больных. Так уже проведен сравнительный анализ распространенности отдельных нозологий у пациентов, готовящихся к КШ [8], продемонстрированы гендерные и возрастные аспекты коморбидности у больных с ИБС [103], созданы регистры, направленные на изучение сопутствующих нозологий у кардиоваскулярных больных в амбулаторном звене [75]. Вместе с тем, работы, в которых у данной категории больных была бы подробно проанализирована структура коморбидности, в доступной отечественной печати нам не встретились. Требуется уточнения и прогностическая значимость ассоциированных заболеваний для лиц трудоспособного возраста.

Настоящее исследование стало пилотным для Пермского края и позволило дополнить сведения о влиянии сопутствующей патологии на прогноз пациентов с ИМ. В анализ коморбидной патологии были включены как сердечно-сосудистые, так и наиболее часто встречающиеся хронические неинфекционные заболевания. Расчет ИЧ выполняли по стандартной методике [151].

Установлено, что средний и высокий уровни коморбидности ($ИЧ > 2$) достигались у 88,1% пациентов в возрасте от 45 до 60 лет. Аналогичные результаты продемонстрированы и в исследовании РЕКВАЗА [75]. Авторами было установлено, что среди лиц, включенных в исследование, сопутствующие

заболевания имели более 90% пациентов, при этом частота сопутствующих нозологий достигала 47,2% у молодых больных (возраст младше 45 лет) и 80,4% у лиц среднего возраста (возраст 45-59 лет). В целом пациенты с ИМ трудоспособного возраста, госпитализированные в РСЦ г.Перми, характеризовались средним уровнем коморбидности. ИЧ составил $2,71 \pm 0,08$ балла. При этом значения ИЧ не различались в зависимости от ИМпСТ или ИМбпСТ ($p=0,979$). При сравнении больных по уровню коморбидности в зависимости от возраста было определено, что существенный рост ИЧ наблюдается уже после 40 лет (ОШ = 12,35; 95% ДИ: 5,76 – 26,46, $p=0,0001$). Установлено, что у лиц в возрасте от 45 до 60 лет ИМ в среднем в 2 раза чаще развивался на фоне сопутствующих СД (ОШ = 1,97, 95% ДИ: 0,95–4,07, $p=0,040$) хронической анемии (ОШ=2,36, 95% ДИ: 1,33–4,19, $p = 0,003$) и ПИКС (ОШ = 2,27, 95% ДИ: 1,22 – 4,23, $p=0,008$). В группе женщин, госпитализированных с ИМ, достоверно чаще наблюдается СД ($p=0,011$), снижение СКФ $p<0,001$ менее 60 мл/мин/1,73м², ОНМК в анамнезе ($p<0,001$).

Известно, что распространенность тех или иных нозологий у больных ИМ может варьировать в зависимости от региона проживания пациента. Интересно отметить, что популяция пациентов Пермского края характеризовалась относительно меньшей распространенностью СД (12,3%) в сравнении с пациентами Хабаровского [64] и Томского [87] регистров ИМ, однако отличались крайне высокой распространенностью АГ и традиционных факторов риска ССЗ. При этом каждый пятый пациент госпитализировался с повторным ИМ.

Выявленные особенности подчеркивают необходимость проведения в регионе мероприятий, направленных на первичную и вторичную профилактику ИМ у лиц в возрасте до 60 лет.

Одним из этапов нашей работы был поиск взаимосвязи значения ИЧ и вероятности наступления летального исхода на годовом этапе наблюдения. В настоящее время на страницах зарубежных медицинских изданий имеются сведения о том, что наличие 2х и более сопутствующих заболеваний у больных

ИМбпST увеличивает длительность госпитализации на 22% (ОШ = 1,22, 95% ДИ: 1,11-1,33; $p < 0,001$) и риск смерти пациентов в стационаре на 79% (ОШ 1,79, 95% ДИ: 1,06- 3,03; $p = 0,029$) [254]. Работы зарубежных исследователей также убедительно демонстрируют, что ИЧ >3 баллов обладает независимым прогностическим влиянием на риск годовой летальности пациентов, перенесших ИМ [146, 183, 200, 296].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что количество смертельных исходов в отдаленном периоде ИМ увеличивалось в зависимости от уровня коморбидности (ОШ= 3,82; 95% ДИ: 1,34 – 10,91, $p=0,013$). Так, среди пациентов с низкой коморбидностью доля лиц с наступившим летальным исходом не превышала 13,3% ($n=4$). Вместе с тем, в группе больных с высокой коморбидностью в течение годового периода наблюдения умерло 15 человек (53,3% от общего количества летальных исходов). Определено, что уже при значении ИЧ > 2 риск развития повторных коронарных событий у больных ИМ увеличивался более чем в 2 раза (ОШ=2,59; 95% ДИ: 1,11 – 5,89, $p = 0,027$), а ИЧ >4 достоверно ассоциировался с уровнем постгоспитальной летальности (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 у лиц с ИМбпST (ОШ = 14,3, 95% ДИ 1,64 – 124,8, $p = 0,005$). Результаты настоящего исследования согласуются с представленными данными, и позволяют считать высокий уровень коморбидности фактором неблагоприятного прогноза.

Полученные на примере Пермского края данные свидетельствуют о высокой коморбидности среди пациентов с ИМ молодого и среднего возраста. В целях улучшения стратификации риска данной категории больных создается необходимость индивидуального определения ИЧ после сердечно-сосудистой катастрофы. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации мер первичной и вторичной профилактики ИМ среди населения Пермского края.

Проведение регрессионного анализа позволило предложить модель прогнозирования риска развития повторных коронарных событий, в которую в качестве независимых переменных были пошагово включены ИЧ и баллы по шкале Gensini Score (GS). Определено, что значение GS, превышающее 48 баллов, увеличивало риск возникновения повторного ИМ в 2,5 раза (ОШ = 2,5, 95% ДИ: 2,1 - 3,19, $p=0,011$). Таким образом, комбинация указанных факторов позволила с высокой степенью вероятности определить группу пациентов с риском развития повторного ИМ (площадь под ROC-кривой для данной модели составила $0,86\pm 0,09$, $p=0,002$).

Следует подчеркнуть, что шкала GS является одной из наиболее часто используемых в клинической практике, учитывает не только степень стенозирования всех коронарных артерий, но и функциональную значимость стенозов и позволяет объективно оценить степень тяжести поражения КА. В литературе имеются сообщения, свидетельствующие о влиянии индекса GS на прогноз больных ИМ. Так, в исследовании E.Yildirim и соавт. (2017г.), включившем более 500 пациентов с ИМпСТ, значение индекса GS было ассоциировано с уровнем 30-ти дневной летальности. Показано, что увеличение индекса GS у лиц с ИМпСТ после ЧКВ на один балл увеличивало риск возникновения летального исхода у данной категории больных на 3% [323]. Вместе с тем, сведения о прогностическом значении индекса GS у пациентов с ИМ молодого и среднего возраста в отечественной литературе нам не встретились.

В нашей работе для пациентов общей выборки медиана индекса GS составила 33 (Q1–Q3: 10,25–71,75). При этом число пациентов с выраженным (>70%) поражением КА у лиц с индексом GS >33 превышало 71,7%. Принимая во внимание имеющиеся данные, мы провели сравнительный анализ индекса GS у пациентов с ИМ и оценили его прогностическую значимость в отношении развития неблагоприятного годового прогноза. Согласно полученным данным, степень поражения КА (GS>33) не зависела от пола и возраста пациентов, но

достоверно ассоциировалась с риском развития летального исхода в течение годового периода наблюдения (ОШ= 4,76; 95% ДИ: 1,13 – 19,97).

Полученные результаты позволяют заключить, что индекс GS обладает достаточной предикторной значимостью в отношении неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших ИМ, и может быть использован с целью дополнительной стратификации риска у данной группы больных.

Одной из задач настоящего исследования был поиск лабораторно-генетических параметров, ассоциированных с выраженностью коронарного атеросклероза. Накопленные на сегодняшний день данные убедительно доказывают, что иммуновоспалительные реакции различной степени выраженности встречаются при многих ССЗ [25, 106, 113]. В настоящее время в литературе активно обсуждается роль медиаторов воспаления в патогенезе ИБС и дестабилизации атеросклеротической бляшки, проводятся работы, направленные на уточнение прогностической значимости ИЛ у больных ИМ [88, 101, 108, 186].

Проведенное исследование показало, 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. Полученные результаты находят подтверждение в работах других исследователей [106, 185] и имеют вполне известное патогенетическое объяснение. Очевидно, что значимое повышение плазменного уровня маркеров воспаления при ИМ происходит в рамках системного воспалительного ответа.

Несмотря на неоспоримую роль воспаления в дестабилизации атеросклеротической бляшки и доказанное влияние индекса GS на прогноз больных ИМ, исследования, в которых была бы дана подробная характеристика цитокинового статуса в зависимости от значений индекса GS, достаточно скромно представлены в отечественной медицинской литературе. В большинстве работ, посвященных оценке цитокинового статуса у больных ИМ, индекс GS не попадает в поле зрения исследователей. Вместе с тем, определение

ассоциативных связей между значениями индекса GS и лабораторными параметрами может иметь непосредственное практическое значение.

Исследования, направленные на изучение взаимосвязи уровней ИЛ-6 и ФНО- α и степени коронарного атеросклероза, представлены на страницах зарубежных медицинских изданий. В исследовании Gerin F. (2017) сообщается, что уровень ИЛ-6 в группе пациентов с выраженным атеросклерозом КА существенно превышал аналогичный показателей у лиц с интактными КА, а уровень ИЛ-6 > 7,8 пг/мл с высокой степенью достоверности позволял прогнозировать наличие ИБС (ОШ=1,11; 95% ДИ: 1,04-1,18, p=0,001) [175]. Аналогичные результаты получены и для значений TNF- α . Так, в работе китайских авторов (2017) показано, что в группе пациентов с ИМ и тяжелым атеросклеротическим поражением КА уровень TNF- α был существенно выше. Найдены достоверные прямые умеренной силы связи между значением TNF- α и баллами по шкале GS ($r = 0.216$, $P < 0.01$) [241].

В нашей работе уровни плазменной концентрации ИЛ-6 и ФНО- α также были достоверно ассоциированы с баллами по шкале Gensini ($r=0,24$, $p=0,028$ и $r=0,25$, $p=0,029$ соответственно). Определено, что медианы значений ИЛ-6 и ФНО- α были достоверно выше в группе пациентов с тяжелым поражением КА (5,37 (Q1–Q3: 2,95– 13,56) против 4,02 (Q1–Q3: 2,17– 7,57), $p= 0,048$ и 4,71 (Q1–Q3: 2,76– 12,13) против 3,61 (Q1–Q3: 1,86– 6,85), $p=0,044$ соответственно). Установлено, что шансы тяжелого атеросклероза КА увеличивались в 2,5 раза для пациентов, со значением концентрации ИЛ-6 > 5 пг/мл (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,07-6,86). Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей и подтверждают участие указанных цитокинов в реализации воспалительного ответа у больных ИМ. Взаимосвязь степени выраженности коронарного атеросклероза с продукцией воспалительных цитокинов имеет, вероятно, патогенетическое объяснение и может быть использована для дополнительной стратификации риска.

В своей работе для оценки противовоспалительного статуса пациентов мы использовали определение плазменной концентрации ИЛ-10. Известно, что ИЛ-10 обладает способностью деактивировать моноциты и уменьшать тяжесть воспалительного ответа [332]. Последнее время для определения нарушений цитокинового баланса ряд исследователей предпочитают рассчитывать соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (ЦИ). Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о прогностической значимости ЦИ в отношении степени тяжести КА.

В ходе настоящего исследования впервые установлено, что уровень ЦИ $\geq 1,1$ мг/л в качестве отрезной точки обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в определении выраженного коронарного атеросклероза. Площадь под ROC-кривой составила $0,82 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,70-0,93), полученная модель была статистически значимой ($p=0,0001$). Таким образом, у больных, перенесших ИМ, определение повышенных значений ИЛ-6 при одновременном нахождении ИЛ-10 в пределах референсных значений свидетельствует о тяжелом коронарном атеросклерозе.

Безусловно, КАГ является признанным стандартом диагностики коронарного атеросклероза. Тем не менее, в условиях современной действительности во многих регионах РФ сохраняется проблема своевременной доставки больных с ОКС в кардиологическое отделение, имеющее возможность проведения ЧКВ [15].

Полученная нами прогностическая модель, дополненная другими рутинными клиническими тестами, может явиться полезным инструментом для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза у больных ИМ. Она позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью идентифицировать пациентов, которых следует незамедлительно направить в специализированные учреждения для выполнения ангиографического исследования. С другой стороны, модель позволяет установить низкую вероятность тяжелого атеросклеротического поражения КА, снижая при этом экономические затраты, связанные с выполнением

ЧКВ. К тому же, предложенная нами прогностическая модель подтверждает неоспоримую роль воспаления в патогенезе и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

На протяжении последнего десятилетия в литературе активно обсуждается возможность оценки тяжести коронарного атеросклероза и стратификации риска сердечно-сосудистых событий с помощью различных гематологических показателей [21, 90, 128, 218, 134, 139, 141, 301]. Представляют интерес результаты исследований, подтвердивших ассоциацию НЛИ с неблагоприятным прогнозом у больных ИМ. Так, в работе R. Vajari и соавт. (2017) в группе пациентов с $\text{НЛИ} > 5,25$ достоверно отмечалось повышение внутрибольничной летальности и смертности в течение 6ти месяцев после ИМ [134]. Кроме того, по данным Zhou D и соавт. интегрирование НЛИ в шкалу GRACE статистически значимо улучшало возможность прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ОКС [335]. Однако работ отечественных авторов, в которых бы проводилось сопоставление тяжести коронарного атеросклероза со значениями НЛИ в доступных отечественных медицинских изданиях нам не встретилось. Учитывая, что методика расчёта проста и является легко выполнимой в условиях повседневной клинической практики, НЛИ может выступать в качестве «перспективного» маркера дополнительной стратификации риска у больных ОКС.

В нашей работе впервые на примере популяции пациентов Пермского края установлено, что значение $\text{НЛИ} \geq 4,32$ при поступлении в стационар маркирует выраженное атеросклеротическое поражение КА (ОШ= 11,9, 95% ДИ: 2,18 – 65,14, $p=0,004$). Предложенная для неинвазивной оценки степени выраженности коронарного атеросклероза регрессионная модель продемонстрировала площадь под ROC-кривой 0,77, чувствительность 81%, специфичность 73,3%. Полученные результаты позволили выявить хорошую предсказательную ценность НЛИ в отношении вероятности выраженного атеросклероза КА и могут быть использованы в ежедневной клинической практике в случае отсутствия

технической возможности неотложного проведения ЧКВ для дополнительной стратификации риска пациентов с ИМ.

В настоящее время ДЭ признана неотъемлемой частью патогенеза сердечно-сосудистых катастроф [47, 84, 107, 294]. Достоверно известно, что нарушение регуляции синтеза оксида азота (NO), играющего ключевую роль в нормальном функционировании эндотелия, обусловлено мутациями в генах eNOS [230]. В связи с этим интересны результаты изучения распространенности и прогностической значимости аллельных вариантов rs1799983 гена eNOS у пациентов с ИМ.

В проведенных ранее исследованиях установлены ассоциации между полиморфным вариантом T786C гена eNOS и состоянием сердечно-сосудистой системы. Показано, что носители аллеля C гена eNOS (T786C) представляют группу риска по развитию ОНМК и ИБС [216].

Согласно полученным нами данным, у лиц, перенесших ИМ, определена ассоциация генотипа T/C с выраженностью коронарного атеросклероза ($r=0,325$, $p=0,013$). Определено, что носительство генотипа T/C rs1799983 гена eNOS достоверно увеличивало риск наличия тяжелого атеросклеротического поражения КА (ОШ = 4,67, 95% ДИ (1,38 – 15,37), $p=0,031$). Кроме того, было установлено, что «мутантный» аллель C rs 2070744 (T786C) гена eNOS и гомозиготный генотип C/C были ассоциированы с ИМ, предшествовавшим индексной госпитализации ($r=0,354$, $p=0,009$). Риск повторных коронарных событий у носителей генотипа C/C гена eNOS (T786C) увеличивался в 1,5 раза (ОШ = 1,57; 95% ДИ: 1,17 – 1,91, $p=0,010$) и не зависел от гендерного состава и возраста пациентов.

Таким образом, носительство генотипов T/C, C/C и мутантного аллеля C гена eNOS (T786C) ассоциировано с развитием коронарного атеросклероза и может считаться немодифицируемым фактором риска повторных сердечно-сосудистых событий у больных высокого риска.

Одной из задач настоящего исследования являлось уточнение роли маркеров воспаления и гиперГц в развитии систолической дисфункции ЛЖ.

Патогенетическая роль воспаления в развитии ХСН ишемической этиологии привлекает внимание современных исследователей [56, 82]. Известно, что ХСН сопровождается повышенной экспрессией ИЛ-6 и ФНО- α , а повышенный уровень обозначенных цитокинов коррелирует с низкой ФВ ЛЖ у больных, перенесших ИМ [164, 288, 309].

В нашем исследовании в группах пациентов генетического и биохимического подисследований только 2,5% пациентов имели очевидно низкую (<40%) ФВ ЛЖ на момент выписки из стационара. Большинство пациентов (58,2%) были выписаны с сохранной ФВ ЛЖ, однако к моменту окончания периода госпитализации у каждого третьего больного (32,9%) ФВ находилась в диапазоне 40-49%. Представленные в литературе данные убедительно доказывают, что одной из главных причин возникновения ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (40-49%) является ИБС [1]. При этом промежуточная ФВ ЛЖ является независимым предиктором смертности в отдаленном периоде ИМ (ОШ=1,4, 95% ДИ:1,02-1,93, $p=0,004$) [234, 245, 313]. Тем не менее, в отечественной литературе достаточно скромно представлены исследования, в которых обсуждается прогностическая роль ИЛ-6 и ФНО- α в формировании умеренной систолической дисфункции у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте. Вместе с тем сообщается, что плазменная концентрация ИЛ-6 и ФНО- α ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у данной категории пациентов.

Результаты проведенного исследования показали, что у больных, перенесших ИМ, риск развития ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ к моменту выписки увеличивался при значении ИЛ6 >5 пг/мл и ФНО- α >4,33 пг/мл 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, $p= 0,006$ соответственно). Полученные данные согласуются с проведенными ранее исследованиями и убедительно демонстрируют патогенетическую роль воспаления в формировании ХСН ишемической этиологии [82, 288]. Проведенный сравнительный анализ не выявил достоверных различий по уровню

противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в зависимости от ФВ ЛЖ. При этом значение ЦИ $>1,1$ увеличивало к моменту выписки из стационара шансы существования умеренной систолической дисфункции ЛЖ более, чем в 4 раза (ОШ=4,84; 95% ДИ: 1,44-16,22). Таким образом, у больных, перенесших ИМ, определение повышенных значений ИЛ-6 при одновременном нахождении ИЛ-10 в пределах референсных значений свидетельствует об умеренном снижении ФВ ЛЖ. В доступной литературе нам не встретилось работ, в которых была бы показана предикторная значимость ЦИ в отношении развития ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов после ИМ. Полученные результаты расширяют патогенетическое представление о формировании умеренной систолической дисфункции ишемического генеза и могут быть использованы для стратификации риска постинфарктных больных.

Вместе с тем, следует особо подчеркнуть, что изолированное определение цитокинов является не всегда достаточным для прогнозирования исходов ИМ. Требуется уточнение прогностической значимости дополнительных биологических маркеров, не относящихся к цитокиновому ряду, но принимающих активное участие в формировании и прогрессировании ССЗ. В этом отношении перспективным маркером является ГЦ.

Известно, что метаболизм ГЦ регулируется ферментом метилентетрагидрофолатредуктазой, активность которого во многом определяется аллельным полиморфизмом МТНFR (С677Т) соответствующего гена. Однако сведения об особенностях влияния полиморфных маркеров С/Т и Т/Т на метаболизм ГЦ достаточно противоречивы, а распространенность аллельных полиморфизмов гена МТНFR зависит от этнической принадлежности пациентов [166, 307].

Согласно полученным нами данным, уровень ГЦ у пациентов с ИМ, включенных в исследование, не зависел от носительства аллельных полиморфизмов С/Т гена МТНFR. Следует отметить, что в когорте

обследованных нами лиц вообще отсутствовали лица с гомозиготным вариантом Т/Т гена MTHFR.

Несмотря на неоспоримую патогенетическую роль ГЦ в развитии атеросклероза, исследования, в которых была бы представлена комплексная характеристика гиперГц у больных ИМ у больных молодого и среднего возраста, немногочисленны. Практически отсутствуют сведения об особенностях обмена ГЦ, обусловленных гендерными и клиническими различиями пациентов с ИМ. Нет информации о комплексном влиянии гиперГц и воспалительных цитокинов на риск развития систолической дисфункции ЛЖ у данной категории больных.

Результаты нашего исследования показали, что в сравнении с группой контроля пациенты с ИМ характеризовались достоверным повышением концентрации ГЦ (22,98 (Q1–Q3: 17,5–29,94) против 12,76 (Q1–Q3: 10,06–15,62), $p=0,000$). ГиперГц >15 мкмоль/л наблюдалась у 80,2% пациентов, включенных в исследование и достоверно чаще встречалась в когорте мужчин (ОШ=3,76; 95% ДИ: 1,01–14,04; $p=0,039$), а также у лиц с ИМпСТ (ОШ=8,18, 95% ДИ: 2,45–27,21, $p=0,001$). В нашем исследовании не получено достоверных различий по уровню ГЦ в зависимости от наличия нарушений липидного и углеводного обмена. Возраст больных также не оказывал влияния на выраженность гиперГц.

Определено, что плазменная концентрация ГЦ увеличивалась пропорционально интенсивности воспалительного ответа у больных ИМ. Выявлены ассоциации гиперГц и уровнем СРБ ($r=0,408$, $p=0,001$), ИЛ-6 >5 пг/мл ($r=0,32$, $p=0,004$), ЦИ $>1,1$ ($r=0,25$, $p=0,025$), ФНО- α $>4,33$ пг/мл ($r=0,26$, $p=0,019$).

Следует отметить, что степень выраженности атеросклеротического поражения КА не различалась у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гиперГц. Вместе с тем, пациенты с гиперГц имели статистически значимые различия по эхокардиографическим параметрам, включая ФВ ЛЖ, КДО и КСО при выписке.

Однофакторный регрессионный анализ не показал предикторную значимость гиперГЦ для прогнозирования риска систолической дисфункции ЛЖ ($p=0,137$). Вместе с тем, совместное включение уровня ГЦ >15 мкмоль/л и ФНО- α $>6,0$ пг/мл в

качестве независимых переменных в модель прогнозирования риска сердечной недостаточности с умеренно сниженной ФВ ЛЖ позволило улучшить ее операционные характеристики (площадь под ROC кривой - 0,71; $p=0,003$, специфичность - 65,2%, чувствительность – 73,1 %). При сочетании уровней ГЦ >15 мкмоль/л и ФНО- $\alpha>6,0$ пг/мл шансы сохранения систолической дисфункции ЛЖ к моменту выписки возрастали в 4,72 раза (ОШ=4,72; 95% ДИ: 1,56–14,24, $p=0,006$).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности гиперГЦ среди пациентов с ИМ, проживающих на территории Пермского края. Независимо от возраста пациентов, наиболее значимое повышение ГЦ наблюдается у пациентов мужского пола и лиц с ИМпСТ. У больных ИМ ГиперГЦ является фактором, оказывающим самостоятельное патогенетическое влияние на течение основного заболевания и способствующим развитию системной воспалительной реакции. В нашем исследовании впервые определена прогностическая значимость сочетания гиперГЦ и высоких значений ФНО- α для сохранения умеренной систолической дисфункции ЛЖ в подостром периоде ИМ.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике с целью улучшения стратификации риска пациентов, перенесших ИМ. Группа пациентов с гиперГЦ и значением ФНО- $\alpha>6,0$ пг/мл требует более пристального внимания специалистов в отношении риска развития постинфарктной систолической дисфункции ЛЖ.

Принимая во внимание роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании ХСН, уточнение патогенетической роли носительства аллельных комбинаций rs4762 гена AGT у больных, перенесших ИМ, представляет несомненный интерес. В нашем исследовании определено влияние аллельных комбинаций rs4762 гена AGT на формирование ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ у больных, перенесших ИМ. Установлена взаимосвязь полиморфизма гена AGT (Thr174Met) в позиции rs 4762 с систолической дисфункцией ЛЖ ($r=0,317$, $p=0,014$). Пациенты с генотипом С/Т rs 4762 гена AGT характеризовались достоверно более низкими значениями ФВ ЛЖ (46,0 (Q1–Q3: 43–50) против 52,0

(Q1–Q3: 47,0–60,0), $p=0,008$). Анализ полиморфных вариантов rs4762 гена AGT показал, что у пациентов с умеренным снижением функции ЛЖ С/Т вариант гена AGT (Thr174Met) встречался достоверно чаще (ОШ = 4,84, 95% ДИ: 1,46 – 16,06, $p= 0,024$). В группе мужчин с промежуточной ФВ ЛЖ отмечалось не только достоверное преобладание носительства генотипа С/Т (ОШ = 4,47, 95% ДИ: 1,47 – 15,09, $p= 0,035$), но и статистически значимое увеличение частоты обнаружения минорного аллеля Т (ОШ = 3,22, 95% ДИ: 1,18 – 8,8, $p=0,018$).

Показано, что носительство минорного аллеля Т и генотипа С/Т гена AGT ассоциировано с риском развития умеренной систолической дисфункции ЛЖ в подостром периоде ИМ. При этом выявленные ассоциации имеют наибольшее значение для пациентов мужского пола, перенесших ИМпСТ.

На сегодняшний день оценка риска неблагоприятных отдаленных исходов у пациентов, перенесших ИМ, представляет собой серьезную клиническую задачу.

Для достижения поставленной цели из анализа были исключены 14 больных, умерших на госпитальном этапе. В последующем клинические, лабораторные и инструментальные данные 410 пациентов были использованы для проведения сравнительного и корреляционного анализов. С целью разработки дифференцированного алгоритма эффективной вторичной профилактики, а также для выделения пациентов высокого риска среди больных разных возрастных категорий были построены логистические регрессионные модели.

Сведения о жизненном статусе пациентов, включенных в исследование, были получены с помощью данных единой информационной системы здравоохранения Пермского края через год после начала ОКС. За 12 месяцев от начала ИМ умерло 42 пациента (9,9%), из них 14 больных – на госпитальном этапе. Частота смертельных исходов, развившихся за 12 месяцев после выписки из стационара, составила 6,4% ($n=28$) (5,8% при ИМпСТ, 6,1% при ИМбпСТ соответственно; $p=0,359$). Полученные данные согласуются с результатами российского регистра РЕКОРД-3, согласно которым уровень 12-ти месячной смерти пациентов, пролеченных в «инвазивных» стационарах, был равен 6,3%

[122]. Следует отметить, что после выписки из стационара большая часть смертельных исходов (52,9%) развивалась в течение первых бти месяцев после ИМ. Среднее количество дней жизни после выписки пациента из стационара составило $157,5 \pm 27,6$.

Необходимо подчеркнуть, что такие характеристики, как пол и возраст пациента, традиционно являющиеся предикторами летальности для лиц старших возрастных групп, в нашем исследовании не оказывали влияния на развитие неблагоприятного годового прогноза. Известно, что указанные параметры включены в большинство существующих на сегодняшний день шкал для оценки риска пациентов с ИМ. В нашем исследовании ОШ для возраста составило всего 1,052, 95% ДИ 0,36–3,05 и не достигло уровня статистической значимости ($p=0,926$). Полученные результаты позволяют предположить, что методика прогнозирования постгоспитальной летальности пациентов с ИМ молодого и среднего возраста может отличаться от «традиционной». Таким образом, проведение дифференцированной оценки прогностической значимости лабораторно-инструментальных параметров у данной категории больных представляет собой актуальную научно-практическую задачу.

В настоящее время непрерывно продолжается поиск новых факторов, способных оказывать влияние на отдаленный прогноз у больных, перенесших ИМ. В литературе имеются сведения об уже созданных комплексных моделях прогнозирования вероятности наступления летального исхода у данной категории больных. Включение молекулярно-генетических параметров в данные модели позволяет успешно предсказывать риск неблагоприятных событий.

Тем не менее, в условиях рутинной клинической практики проведение молекулярно-генетического тестирования зачастую представляет определенные сложности. Определение полиморфизма генов-кандидатов требует определенных навыков и высокой квалификации специалиста. К тому же, на сегодняшний день отсутствует повсеместная доступность генетического тестирования, исследование является достаточно трудоемким и требует финансовых затрат.

В связи с этим гораздо большее практическое значение приобретают модели прогнозирования исходов ИМ, в которые в качестве независимых переменных включаются лабораторные и инструментальные параметры, доступные практикующему специалисту.

В настоящей работе сделан акцент на изучении предикторов наступления отдаленного летального исхода у пациентов различных возрастных групп, поскольку краткосрочность госпитального периода делает оценку исходов за время пребывания в стационаре не столь актуальной. Для достижения поставленной цели из анализа были исключены 14 больных, умерших на госпитальном этапе. В последующем клинические, лабораторные и инструментальные данные 410 пациентов были использованы для проведения сравнительного и корреляционного анализов. С целью разработки дифференцированного алгоритма эффективной вторичной профилактики, а также для выделения пациентов высокого риска среди больных разных возрастных категорий были построены логистические регрессионные модели.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что изменения сегмента ST на ЭКГ и возраст пациента используются для стратификации риска пациентов с ИМ [143, 144]. В нашем исследовании влияние указанных показателей 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). Таким образом, проведение дифференцированной оценки прогностической значимости лабораторно-инструментальных параметров у данной категории больных приобретает еще большую актуальность.

Согласно полученным нами данным, предикторами развития летального исхода на годовом этапе наблюдения у больных ИМ молодого и среднего возраста в порядке убывания прогностической мощности выступали следующие факторы: ФВ <40% (ОШ= 25,44, 95% ДИ: 8,07–80,19, $p<0,0001$), наличие острой сердечной недостаточности выше 2 класса по классификации Killip (ОШ=14,09;

95% ДИ: 4,82–41,21, $p < 0,0001$), ЧСС > 100 ударов в минуту при поступлении (ОШ=10,9; 95% ДИ: 3,3–35,94, $p < 0,0001$), кардиогенный шок (ОШ=9,66; 95% ДИ: 1,99 – 46,97, $p = 0,006$), ИМ в анамнезе (ОШ=5,51; 95% ДИ: 2,05 – 14,78, $p < 0,0001$), НЛИ $\geq 4,52$ (ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,66 – 16,83, $p = 0,005$), митральная регургитация (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,36 – 18,34, $p = 0,013$), гемоглобин ≤ 130 г/л (ОШ=4,43; 95% ДИ: 1,53 – 12,82, $p = 0,003$), высокая коморбидность (ИЧ >4) (ОШ=3,82, 95% ДИ: 1,34–10,91, $p < 0,013$).

Многофакторный анализ, позволяющий определить совокупный вклад указанных параметров, показал, что с риском наступления летального исхода в течение 12ти месячного периода наблюдения достоверно ассоциируются НЛИ (ОШ=5,0; 95%ДИ: 1,1–25,07, $p = 0,050$), гемоглобин ≤ 130 г/л (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 1,54 – 40,47, $p = 0,013$), ФВ ЛЖ $< 40\%$ (ОШ=25,66; 95%ДИ: 1,0–25,0, $p < 0,0001$). Прогностически значимые уровни лабораторных предикторов неблагоприятного прогноза в каждой группе пациентов («отрезные точки») были определены с помощью ROC-кривых как показатели с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности.

Разработанная в настоящем исследовании модель прогнозирования вероятности наступления летального исхода является эффективной (доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2_{100} = 56,0\%$), статистически значимой ($p < 0,0001$), обладает хорошими показателями адекватности: чувствительность 85,7%, специфичность 90,9%, показатель воспроизводимости 90,3%.

Совместный учет параметров, предложенный в прогностической модели – НЛИ, гемоглобина и ФВ ЛЖ – позволяет без увеличения экономических затрат стратифицировать пациентов с высоким риском развития летальных исходов в течение первого года наблюдения и определить группу больных, нуждающихся в интенсивном лечении и диспансерном наблюдении на этапе оказания амбулаторной медицинской помощи.

Результаты проведенных ранее исследований показывают, что НЛИ является относительно новым предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИМ [128, 134]. В нашем исследовании на популяции российских пациентов с ИМ молодого и среднего возраста впервые показана прогностическая значимость $\text{НЛИ} \geq 4,5$ в отношении развития смертности за 12 месяцев после выписки из стационара. Согласно полученным данным, достигнутый за время госпитализации уровень гемоглобина ≤ 130 г/л также относится к предиктору развития постгоспитальной летальности. В работе показано, что снижение гемоглобина ≤ 130 г/л достоверно чаще встречалось в группе больных с высоким НЛИ ($p=0,039$). При этом в группе больных с летальным исходом получена достоверная отрицательная взаимосвязь между значением НЛИ и минимальным уровнем гемоглобина ($r=-0,57$, $p=0,026$). Таким образом, снижение гемоглобина менее порогового уровня не только ассоциировалось с высоким провоспалительным статусом, но и оказывало влияние на развитие летального исхода у пациентов с ИМ молодого и среднего возраста. Значимость определения ФВ ЛЖ для оценки прогноза после ИМ уже обсуждалось многими авторами [246, 250, 260, 314], поэтому включение данного параметра в прогностическую модель является вполне закономерным.

Для собственной модели прогнозирования разработана упрощенная балльная система оценки риска наступления летального исхода, где наибольшее значение баллов присвоено ФВ ЛЖ ≤ 40 % (2 балла), а наименьшее значение баллов – присвоено НЛИ $\geq 4,52$ (0,5 балл). В зависимости от количества баллов, набранных по шкале, пациенты подразделялись на две группы риска: от 0 до 1,5 баллов – низкий риск, от 2,0 до 3,5 баллов – высокий риск развития смерти в течение 12ти месяцев после перенесенного ОКС.

Предложенная прогностическая модель проста в использовании и позволяет не только успешно прогнозировать вероятность наступления летального исхода, но и сформировать диспансерную группу больных высокого риска, требующую более тщательного медицинского наблюдения, оптимизировать и

индивидуализировать схему лечения пациента с целью улучшения прогноза данной категории больных.

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 [12, 98, 123]. Известно, что «отрезными точками» для высокого риска по шкале GRACE в отношении смерти через 12 месяцев является значение более 128 баллов [168]. В нашем исследовании среди пациентов с летальным исходом не было ни одного больного со значением баллов более 128 по шкале GRACE 2.0, а модель рискометрии, учитывавшая данный показатель в качестве переменной, оказалась статистически незначимой ($p=0,171$). Для стратификации риска пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, в нашем исследовании была определена «новая отрезная точка» для шкалы GRACE 2.0. Установлено, что риск летального исхода у данной когорты пациентов существенно возрастал в случае если по шкале GRACE 2.0 пациент набирал 67 баллов и более (ОШ=7,5, 95% ДИ 1,6-34,95, $p=0,010$). Тем не менее, сравнение прогностической эффективности собственной модели прогнозирования и модели риска, учитывавшей «новое» значение по шкале GRACE 2.0, показало преимущество авторского варианта модели (при сравнении площади под ROC-кривой уровень значимости $p < 0,0001$).

На основании имеющихся данных и результатов проведенного исследования сформулирована научная **концепция**, 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 TNF α) и эндотелиальной дисфункции (rs1799983 Glu298Asp гена eNOS). Степень коронарного атеросклероза определяется выраженностью воспалительной реакции в подостром периоде ИМ и сопряжена с полиморфизмом rs 2070744 T786C гена eNOS. В постинфарктном

периоде хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка развивается у каждого третьего больного и непосредственно ассоциирована с системным воспалением, гипергомоцистеинемией и генетическим полиморфизмом rs4762 T174M гена AGT. Независимыми предикторами летальных исходов первого постгоспитального года для пациентов с ИМ молодого и среднего возраста являются нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $\geq 4,5$, уровень гемоглобина ≤ 130 г/л и фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$ на момент выписки из стационара.

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/1,73м², 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).

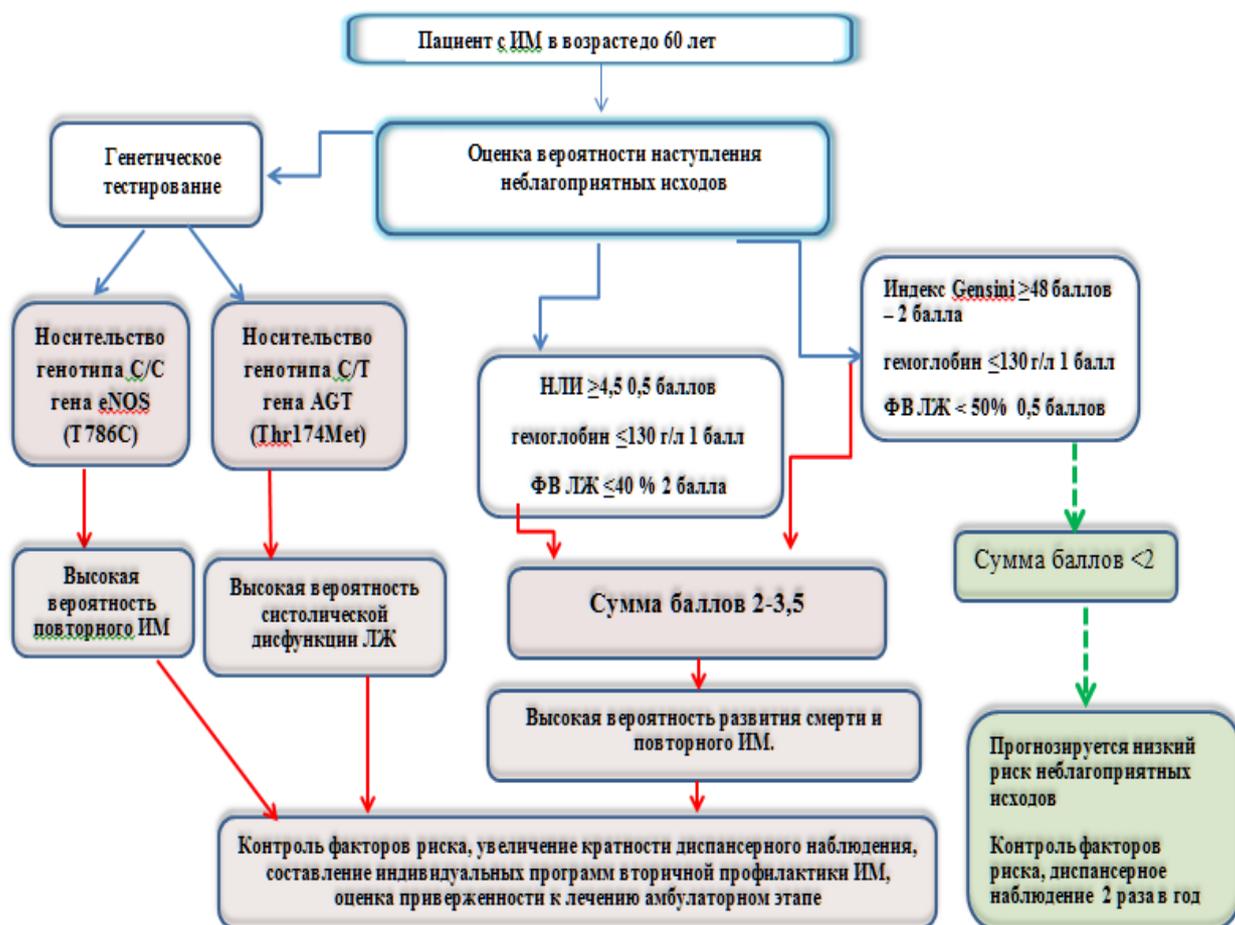
5. Пациенты с ИМ в сравнении с больными со стабильным течением ИБС характеризуются достоверно более высокими значениями плазменных концентраций СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , величины цитокинового индекса и гомоцистеина. Медианные значения показателей субклинического воспаления и гипергомоцистеинемия зависят от 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 \geq 33) отличают достоверно более высокие значения плазменных концентраций факторов системного воспаления. В частности, уровень цитокинового индекса $\geq 1,1$ и значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса $\geq 4,32$ 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- $\alpha > 6$ пг/мл и гомоцистеина > 15 мкмоль/л (ОШ=4,72; 95% ДИ: 1,56–14,24, $p=0,006$). Носительство минорного аллеля Т и генотипа С/Т 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 Т гена eNOS (Glu298Asp) (ОШ=1,77; 95% ДИ (1 – 3,16), $p=0,04$), минорного аллеля А (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 С/С гена eNOS (T786C) ассоциировано с риском развития повторных коронарных событий (ОШ = 1,57; 95% ДИ: 1,17 – 1,91, $p=0,010$). Генотип Т/С 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 $\leq 40\%$, 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 $\geq 4,52$, 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 $\text{НЛИ} > 4,32$ 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. Персонализированный 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 T гена eNOS (Glu298Asp), аллель A и генотип GA гена TNFα 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

С целью дальнейшего углубленного изучения особенностей течения ОКС и его исходов в различных возрастных, гендерных и социальных группах населения перспективным является создание единого регистра ОКС по Пермскому краю.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, подчеркивают необходимость дальнейшего углубленного изучения ассоциированного течения ИМ и других нозологий у лиц молодого и среднего возраста. Представляют интерес воспалительные и генетические составляющие совместного течения ИМ и СД, ИМ и ХБП, ИМ и неалкогольной жировой болезни печени, ИМ и ожирения, ИМ и ряда кислотозависимых заболеваний, ИМ и анемии у данной категории больных.

Выделение клинико-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей позволит не только дополнить представление о течении ИМ на фоне сопутствующей патологии, но и сделать акцент на прогнозировании вероятности его развития у лиц с отягощенным коморбидным фоном.

Дальнейшее наблюдение за больными позволит прогнозировать не только риск развития летального исхода, но и вероятность повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, риски развития острого нарушения мозгового кровообращения, кровотечений, декомпенсации ХСН, наступления комбинированной конечной точки. Заслуживает внимания и вопрос приверженности к лекарственной терапии данной категории больных.

Необходимо проведение исследований, направленных на уточнение прогностической значимости ряда доступных практическому здравоохранению гематологических показателей (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, распределение тромбоцитов по объему, соотношение моноцитов к липопротеидам низкой плотности), биохимических параметров (мочевая кислота, гликированный гемоглобин) и их сочетания с данными инструментального обследования в отношении риска развития конечных точек. Создание на основе полученных данных новых прогностических шкал может быть потенциально полезным для

ведения пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, на амбулаторном этапе.

На основе полученных данных необходимо сформулировать методические рекомендации по особенностям ведения данной категории пациентов в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? /Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. – 2018.-Т.58, №12S.-С.4-10.
2. Аймагамбетова, А.О. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности / А. О. Аймагамбетова, Л. К. Каражанова, А. Котляр и др. // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 5. – С. 121–130.
3. Андреевко, Е.Ю. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА) / Е.Ю. Андреевко, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин, А.Н. Воробьев, Е.В. Кудряшов, И.С. Явелов, В.Г. Кляшторный, К.Г. Переверзева, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, №6. – С. 99-106.
4. Баланова, Ю.А. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина, Г.А. Муромцева, С.Е. Евстифеева и др.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019.- Т.15, №4.- С.450-466.
5. Баланова, Ю.А. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А.Шальнова, А.Д.Деев, А.Э.Имаева, А.В.Концевая, Г.А. Муромцева и др.// Российский кардиологический журнал.- 2018.-Т.6.-С.123-130.
6. Барбараш, О.Л. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента

- ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома “Рекорд-3”) / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, И.С. Быкова, А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.6, №146. – С. 122-131.
7. Барбараш О.Л. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования РЕКОРД-3 /О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, А.М. Кочергина, В.О. Леонова, А.Д. Эрлих // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 6–13.
 8. Барбараш, О.Л. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров / О.Л. Барбараш, В.Ю.Семенов, И.В. Самородская, М.В.Евсеева, Н.А.Рожков, А.Н.Сумин, Л.С.Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017-Т.3, № 143.-С.6-13.
 9. Белая, И.Е. Значимость лабораторных показателей в прогнозировании исходов острого инфаркта миокарда / И.Е. Белая, В.И. Коломиец, Э.К. Мусаева // Клиницист. – 2017. – Т.11, №1. – С. 29-35.
 10. Беялов, Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал / Ф.И. Беялов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.7, №1. – С. 84–93.
 11. Беялов, Ф.И. Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек/ Ф.И.Беялов// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017.- Т. 13,№ 3.-С. 409–415.
 12. Бернс, С.А. Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, А.В. Клименкова, С.А. Туманова, О.Л. Барбараш // Доктор.Ру. – 2019. – Т. 2, №157. – С. 12–18.
 13. Бернс, С.А. Роль сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в прогнозировании отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с

- острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.А. Нагирняк, И.И. Жидкова, М.Н. Литвинова, О.Л. Барбараш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, №1. – С. 25-31.
14. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 5–13.
15. Бойцов, С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С.А. Бойцов, А.Е. Демкина, Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева // Кардиология. – 2019. – Т.59, №3. – С. 53-59.
16. Бойцов, С.А. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечнососудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторнополиклинической практики / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2014. – Т13, №6. – С. 44-50.
17. Бойцов, С.А. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / С.А. Бойцов, И.В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2017. –Т. 20, № 3. – С. 11–16.
18. Бойцов, С.А. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин, Е.М. Андреев, О.В. Заратьянц, О.Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 53–59.
19. Бойцов, С.А. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, Г.И. Фурменко, С.А. Акинина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т.6, №5. – С. 639-644.

20. Борель, К.Н. Влияние уровня гликемии на отдаленный прогноз пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда / К.Н. Борель, А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Е.А. Кужелева // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – №. 3. – С. 71-72.
21. Борисова, Л.В. Роль гематологических индексов в прогнозировании исходов у больных с острым коронарным синдромом / Л.В. Борисова, А.С. Пушкин, С.В. Ким, А.В. Арутюнян, Л.С. Козина // Лабораторная служба. – 2018. – Т.7, №2. – С. 49-55.
22. Боровкова, Н.Ю. Цитопротективная терапия при почечном повреждении у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Боровкова Н.Ю., Ильина А.С., Спасский А.А., Боровков Н.Н., Ковалева Г.В. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. – Т.10, №1. – С. 38-41.
23. Бражник, В.А. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II / В.А. Бражник, Л.О. Минушкина, А.О. Аверкова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №10. – С. 22-27.
24. Брусенцов, Д.А. Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора В1 (TGF-В1) с тяжестью коронарного атеросклероза / Д.Брусенцов, С.Никулина, П.Шестерня, А.Чернова // Российский кардиологический журнал. – 2018.-Т.23, №10.- С.43-47.
25. Василец, Л.М. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца // Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н., Карпунина Н.С., Щербенев В.М. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т.116, №1. – С. 50-52.
26. Вёрткин, А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение / А.Л. Вёрткин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, №2. – С. 74-79.

27. Гаврюшина, С.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С.В. Гаврюшина, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 55-64.
28. Гамбарян, М.Г., Драпкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М.Г.Гамбарян, О.М. Драпкина// Профилактическая медицина.-2018.-Т.21, №5.-С.45-62.
29. Гарганеева, А.А. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, К.Н. Борель, Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, №. 2. – С. 105-112.
30. Давидович, И.М. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого коронарного инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск) / И.М. Давидович, Л.Н. Малай, Н.П. Кутищенко // Клиницист. – 2017. – Vol.11, №1. – С. 36-44.
31. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск // Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - №1S. - С. 1-121.
32. Денисова, А.Г. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, Е.Р. Кулюцина, О.А. Левашова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 2. –С. 25-29.
33. Демографический ежегодник России. 2019: Стат.сб./ Росстат. - М., 2019. – 252 с.
34. Драпкина, О.М. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней

- системы кровообращения в 2006 – 2016 гг / О.М.Драпкина, И.В.Самородская, М.А.Старинская, С.А.Бойцов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т.21, №4. – С. 4-12.
35. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? / О.М. Драпкина, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, №2. – С. 65–69.
36. Дульцев, К.Н. Пути оптимизации оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (по данным госпитального этапа регистра «РЕКОРД-3» / К.Н. Дульцев, О.М. Лапин, М.А. Ощепкова, Л.И. Сыромятникова, Е.М. Юнусов, А.А. Чижова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 196.
37. Ежов, М.В. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза/ М. В. Ежов, С. А. Близнюк, И. А. Алексеева, В. А. Выгодин // Атеросклероз и дислипидемии. -2017.- Т.4, №29.- С.5-17
38. Ефанов, А.Ю. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в неорганизованной популяции жителей Тюменского региона 25-64 лет. Результаты исследования ЭССЕ-РФ в Тюменском регионе / А.Ю. Ефанов, М.А. Строжок, И.Ф.Шоломов, И.В. Медведева, С.В.Шалаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. Т.15, №4: 60-65.
39. Жернакова, Ю.В. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом / Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, №3. – С. 43-47.
40. Затейщиков, Д.А. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема

- персонализированного лечения / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.С. Чумакова, М.А. Евдокимова, И.В. Зотова, Б.А. Сидоренко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – №1. – С.84-91.
41. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. - М., 2019. – 170 с.
42. Зяблицев, С.В. Полиморфизм rs 1800629 гена TNF- α при сахарном диабете 2-го типа. Связь с развитием нефропатии/ С.В.Зяблицев, А.П. Чернобривцев, Д.С. Зяблицев // Международный эндокринологический журнал, – 2019.Т.15, №1. – С.16-22.
43. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27, №4. – С. 75-95.
44. Ильина, А.С. Острое почечное повреждение при инфаркте миокарда: клиническое значение, современные возможности диагностики / А.С. Ильина, Н.Ю. Боровкова, А.А.Спасский, Н.Н.Боровков // Клиническая медицина. – 2017. – Т.95, №2. – С.106-111.
45. Камышникова, Л.А. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, Р.С. Пивовар // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2017. – Т. 37, № 5(254). – С. 13–21.
46. Каретникова, В.Н. Хроническая болезнь почек в оценке неблагоприятного течения постинфарктного периода / В.Н. Каретникова, В.В. Калаева, М.В. Евсеева, О.В. Груздева, М.В. Зыков, В.В. Кашталап, К.С. Шафранская, О.Л. Барбараш // Клиническая медицина. – 2017. - Т. 95, №. 6. - С. 563-570.
47. Кенжаев, М.Л. Патогенетический механизм эндотелиальной дисфункции в зависимости от вида острого коронарного синдрома / М. Л. Кенжаев, У. Ш.

- Ганиев, Г. А. Холов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 4–1. – С. 53–55.
48. Кожанова, Т.В. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза / Т.В. Кожанова, Е.В. Неудахин, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, А.А. Абрамов, Е.Н. Лукаш, А.Г. Притыко // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т.6, № 44. – С. 407-417.
49. Колегова, И.И. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом / И.И. Колегова, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №1. – С.21-26.
50. Константинова, Е.В. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания / Е.В. Константинова, Н.М. Балаян, Н.А. Шостак // Клиницист. – 2017. – Т. 11, №. 4-1. – С. 10-15.
51. Концевая, А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, Е.И. Суворова, М.Б. Худяков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156-166.
52. Концевая, А.В. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в Российской популяции: методологические аспекты / А.В. Концевая, С.А. Шальнова, Е.И. Суворова // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 54–62.
53. Концевая, А.В. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 12 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования / А.В.Концевая, К.Бейтс, Е.А.Горячкин, Н.Боброва, Л.И.Сыромятникова, Ю.В.Попова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. –Т.14, №4. – С.474–487.
54. Кочергина, А.М. Гендерные различия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов разных возрастных групп (по данным исследования ЭССЕ-РФ)

/ А.М.Кочергина, В.Н.Каретников, О.Л.Барбараш // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т.№1, С. 75-82.

55. Крикунов, П.В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть I./ П.В.Крикунов, Ю.А.Васюк, О.В.Крикунова. – 2017. – Российский кардиологический журнал. – Т.22, №12. – С.120-128.
56. Кручинкина, Е.В. Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации./ Е.В. Кручинкина, Т.Р. Рябова, Р.Е. Баталов, В.В. Рябов // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т.17, №4. – С. 238–253
57. Кузнецов, В.А. Проспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств: опыт Тюменского кардиологического центра / В.А. Кузнецов, И.С. Бессонов, Г.С. Пушкарев // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т.19, №3. – С. 80-86.
58. Кукава, Н.Г. Мультилокусный анализ генетической предрасположенности к инфаркту миокарда у русских: репликационное исследование / Н.Г. Кукава, Б.В. Титов, Г.Ж. Осьмак, Н.А. Матвеева, О.Г. Кулакова, А.В. Фаворов, Р.М. Шахнович, М.Я. Руда, О.О. Фаворова // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2017. – Т. 9, № 4 (35). – С. 77-86.
59. Кутихин, А.Г. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза / Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т.6, № 1. – С. 92-101
60. Лазебник, Л.Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т.154, №6. – С. 4-9.
61. Ложкина, Н.Г. Выделение факторов риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе лечения / Н.Г.

- Ложкина, Е.А. Глебченко, М.Х. Хасанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.
62. Маев, И.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Т.В. Юренева-Тхоржевская // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, №. 8. – С. 574-582.
63. Максимов, Н.И. Факторы риска и особенности течения острого инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / Н.И.Максимов, Е.А.Кудрина, Т.Ю.Назипова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, №S2. С.72
64. Малай, Л.Н. Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: данные регистра (г.Хабаровск). Часть 1. / Л.Н.Малай, Л.В.Солохина, Ю.М.Бухонкина, К.Е.Пошатаев, Н.В.Гараева, А.Я.Лецкий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. –2016. – Т.12, №1. – С.56-62.
65. Мареев, В.Ю. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ/ В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] //Кардиология. - 2018. - Т. 58, № S6. - С. 8-158.
66. Марцевич, С.Ю. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев // Профилактическая медицина. – 2013. – Т.16, №2. – С. 32-38.
67. Мешков, А.Н. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в РФ. Результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг / А. Н. Мешков, А. И. Ершова, А. И. Деев, В. А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, №4. – С. 62-67.

68. Метельская, В.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ)/ В.А.Метельская, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Н.В. Перова, Н.В. Гомыранова, О.А. Литинская // Профилактическая медицина. -2016.-Т.19, №1.-С.15-23.
69. Мишланов, В.Ю. Функциональная способность нейтрофилов у больных ишемической болезнью сердца / В.Ю.Мишланов, В.Е.Владимирский, А.В.Туев // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.3, №22 (397). – С. 62-67.
70. Мураталиев, Т.М. Гендерные особенности течения острого инфаркта миокарда / Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова, З.Т. Раджапова, С.Ю. Мухтаренко // Клиницист. – 2016. – Т.10, №3. – С. 58–63.
71. Нагаева, Г.А. Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования РОКСИМ-УЗ) / Г.А. Нагаева, Р.Ш. Мамутов // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т.24, №1. – С. 48–56.
72. Наследов А.Д. Профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов // С.-Пб: Издательский дом «Питер», 2011. – 399 с.
73. Немик, Д.Б. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, С.А. Устюгов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, №3. – С. 324-329
74. Нестерова, Е.А. Основы электрокардиографии. Нормальная ЭКГ/ Е.А.Нестерова// Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016.- Т.2 , №9.-С. 77-85.
75. Низов, А.А. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области / А.А. Низов, Е.И. Сучкова, О.В. Дашкевич, Т.П.

- Трунина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, №2. – С. 70-75.
76. Николаев, К.Ю. Региональные аспекты связей полиморфизма гена VEGFR2 с атеросклерозом коронарных артерий при остром коронарном синдроме / К.Ю. Николаев, И.А. Урванцева, К.Ю. Батуева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.10, №150. – С. 61-65.
77. Новикова, И.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. –Т.1. С. –135–143.
78. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, №6. – С. 5-56.
79. Оганов, Р.Г. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента / Р.Г. Оганов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, №4. – С. 4-9.
80. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, №1. – С. 5–66.
81. Орлов, П. С. Связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с инфарктом миокарда в разных возрастных группах европеоидов Новосибирска / П.С. Орлов, Н.Г. Ложкина, В.Н. Максимов // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 5–11.
82. Осипова, О.А. Механизмы формирования хронической сердечной недостаточности на раннем этапе ее развития у больных постинфарктным кардиосклерозом / О.А.Осипова, Л.В.Шеховцева, Г.Д.Петрова, А.И.Нагибина, И.В.Аскари, А.В.Пауласкас, О.Н.Белоусова, М.А.Власенко //

- Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т.4, № 201. – С. 16-19.
83. Павлова, О.С. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О.С. Павлова, С.Э. Огурцова, Т.В. Горбат, М.М. Ливенцева, В.Ю. Афонин, В.И. Малюгин, А.Г. Мрочек // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т.22, №3 – С. 253-26.
84. Пархоменко, А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай, А.А. Степура, С.П. Кушнир, Д.А. Белый // Медицина неотложных состояний. – 2016. - № 1 (72). - С. 131-136.
85. Подзолков, В.И. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидная патология как причины инфаркта миокарда у молодого пациента / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, Д.У. Наткина // Клиническая медицина – 2015. - №93(10). – С. 52—57.
86. Пономаренко, И.В. Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. –Т.7, №1. – С. 14-20.
87. Попов, С.В. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: многолетний сравнительный анализ особенностей развития, клинического течения и стратегии ведения / С.В. Попов, А.А. Гарганеева, К.Н. Борель, Е.А. Кужелева, С.А. Округин // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016.- №. 4–С. 66-72.
88. Прудников, А.Р. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки / А.Р.Прудников, А.Н.Щупакова // Вестник Витебского Государственного медицинского университета – 2018.-Т.17, №5.- С. 28-42.

89. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. – 2012.-№4s4.-С.1-27.
90. Романюк, С.В. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и уровень sP-селектина у больных с инфарктом миокарда / С.В. Романюк // Символ науки. – 2017. - Т. 2, №. 1. - С. 174-177.
91. Рябов, В.В. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при необструктивном коронарном атеросклерозе / В.В. Рябов, С.Б. Гомбоева, Ю.Г. Лугачева, И.В. Кулагина, Р.С. Карпов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №10. – С. 33–42.
92. Сайфиддинова, М.А. Особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с патологией гастродуоденальной зоны / М.А. Сайфиддинова, М.Э. Рахимова, А.А. Разиков // Биология и интегративная медицина. – 2016. – 6. - С. 98-117.
93. Самородская, И.В. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / И.В. Самородская, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2017. –Т. 20, № 3. – С. 11–16.
94. Самородская, И.В. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г./ И.В. Самородская, В.Н. Ларина, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2018.-Т.21, №1. – С.32-38.
95. Самородская, И.В. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах/ И.В. Самородская, М.А. Старинская, В.Ю. Семенов // Российский кардиологический журнал. – 2016.-Т.6, № 134. – С. 7-14.
96. Сахарова, Г.М. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13—15 лет / Г.М. Сахарова, Н.С. Антонов // Медицина. – 2016. – №4. – С.1-12.

97. Сваровская, А.В. Роль маркеров воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в прогнозировании течения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию / А.В.Сваровская, А.Т.Тепляков, А.А.Гарганеева // Русский медицинский журнал. Медицинское образование. – 2019. – Т.3, № 10-1.– С. 3-7.
98. Скопец, И.С. Оценка взаимосвязи между риском по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла у молодых пациентов с острым коронарным синдромом / И.С.Скопец, Н.Н.Везикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2016.-Т.15, №3.-С.31-36.
99. Соболева, Г.Н. Прогностическое значение дисфункции эндотелия коронарных и плечевой артерии, традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией / Г.Н. Соболева, В.К. Федулов, А.Н. Самко, И.В. Левицкий, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Ю.А. Карпов // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 3 (143). - С. 54-58.
100. Соболевская, И.С. Структурные и функциональные особенности некоторых генов, участвующих в метаболизме и транспорте липидов / И.С. Соболевская, О.Д. Мяделец, В.М. Семёнов, О.С. Зыкова, С.Л. Соболевский, Е.С. Пашинская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 17-27.
101. Солдатова, О.В. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда/ О.В.Солдатова, А.В.Кубышкин, А.В.Ушаков, и др. Бюллетень сибирской медицины. – 2017.- Т.16, №1. – С.92-100.
102. Стародубова, А.В. Ишемическая болезнь сердца у женщин / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 4, №9. – С. 10-15.

103. Сумин, А.Н. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А.Н. Сумин, Е.В. Корок, А.В. Щеглова, О.Л. Барбараш // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №5. – С. 622-629.
104. Суспицына, И.Н. Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп / И.Н. Суспицына, И.А. Сукманова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.8, №136. – С. 58–63.
105. Тарловская, Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом/ Е.И.Тарловская // Кардиология. – 2018. Т.58, №S9.- С. 29-38.
106. Туев, А.В. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость / А.В. Туев, Н.С. Карпунина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т.17, №6. – С. 11-12
107. Туев, А.А. Артериальная гипертензия: проблемы тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, метаболическое обеспечение, оптимизация лечения / А.В.Туев, Л.А.Некрутенко/ Пермь: «Здравствуй», 2001. – 255с.
108. Хлынова, О.В. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор его коронарного атеросклероза/ О.В.Хлынова, Е.А. Шишкина, Н.А. Абгарян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19, № 2316. –С.
109. Хлынова, О.В. Полиморфизм гена TNF как фактор риска артериальной гипертензии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.В.Хлынова, Е.А.Шишкина, В.Сахена, А.В.Кривцов, Г.Н.Спасенков, Н.И.Абгарян // Анализ риска здоровью. – 2020.- №1 – С.126-132.
110. Хохлов, А.Л. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов ENOS и AGTR2 у пациентов с ИБС / А.Л.Хохлов,

- Н.О.Поздняков, А.Е. Мирошников, И.Н.Царева, С.О.Поздняков // Архивъ внутренней медицины. – 2016. –Т.6, №3. – С.53-58.
111. Чесникова, А.И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А.И. Чесникова, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев // Артериальная гипертензия. - 2016. - № 22(5). - С. 432–440.
112. Чумакова, Г.А. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением / Г.А. Чумакова, А.П. Покутнев, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №. 4(144). - С. 75-80.
113. Шаврин, А. П. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, сосудистого микровоспаления и уровня артериального давления / А.П.Шаврин, Я.Б.Ховаева, Б.В.Головской // Артериальная гипертензия. –2011– Т. 17, №3.- С. 23-24.
114. Шальнова, С.А. Вклад маркеров воспаления и ишемической болезни сердца в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых жителей мегаполиса (данные исследования SAHR) / Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д., Метельская В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Туаева Е. М., Имаева А. Э., Киселева Н. В., Школьников М. А. // Российский кардиологический журнал. - 2015. - Т.6, № 122. – С. 7–13.
115. Шамес, Д.В. Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов / Д.В. Шамес, А.С. Галявич, З.М. Галеева, Л.В. Балеева // Российский кардиологический журнал. – 2019. - № 3. - С. 54-59.
116. Шаханова А.Т. Полиморфизмы генов при артериальной гипертензии: ренин - ангиотензин - альдостероновая система. Обзор литературы / А.Т. Шаханова, Н.Е. Аукунов, А.У. Нуртазина // Наука и здравоохранение. – 2018. – 1. - С. 116-130.
117. Шварц, Ю.Г. Гены, ассоциированные с нарушением липидного обмена и регуляции артериального давления, и психогенные изменения у

- молодых, относительно здоровых лиц / Ю.Г. Шварц, А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, Э.А. Федотов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. – Т.15, №6. – С. 53-57.
118. Шестерня, П.А. Перспективы использования генотипов риска локуса 9p21. 3 с целью прогнозирования дестабилизации ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда / П.А. Шестерня, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. - № 1. - С. 50-54.
119. Щербак, С.Г. Некоторые генетические особенности метаболизма гомоцистеина, фолатов и монооксида азота как факторы риска ишемической болезни сердца / С.Г. Щербак, А.М. Сарана, С.В. Макаренко, Т.А. Камилова, А.Г. Максимов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. - Т. 8, № 1. - С. 123-130.
120. Шмидт, Е. А. Роль генетической составляющей системного воспалительного ответа в формировании мультифокального атеросклероза / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 3–4. –С. 250–255.
121. Эрлих, А.Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома /А.Д.Эрлих // Российский кардиологический журнал.- 2020.- Т.25, №. – С. 3416
122. Эрлих, А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3» / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.3. – С. 23-30.
123. Abu-Assi, E. Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes? / E. Abu-Assi, I. Ferreira-Gonzalez, A. Ribera [et al.] // American Heart Journal. – 2010. – Vol.160, №5. – P. 826-834.

124. Acet, H. Novel predictors of infarct-related artery patency for ST-segment elevation myocardial infarction: Platelet-to-lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio / H. Acet, F. Ertaş, M.A. Akıl, F. Özyurtlu // *Anatol J Cardiol.* – 2015. – Vol.15, №8. – P. 648-56.
125. Acet, H. The relationship of TIMI risk index with SYNTAX and Gensini risk scores in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention / H. Acet, F. Ertaş, M.Z. Bilik, M. Aydın, M. Yüksel // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2015. – Vol.9, №5. – P. 257-66.
126. Adukauskienė, D. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology / D. Adukauskienė, A. Čiginskienė, A. Adukauskaitė, D. Penkiokinienė, R. Šlapikas, I. Čeponienė // *Medicina.* – 2016. – Vol. 52. – №1. – P. 1-10.
127. Aggarwal, A. Newer perspectives of coronary artery disease in young / A. Aggarwal, S. Srivastava, M. Velmurugan // *World J Cardiol.* -2016.-Vol.8, №12.- P.728–734.
128. Ahmed, A. Predictive prognostic value of neutrophil–lymphocytes ratio in acute coronary syndrome / A. Ahmed, I. Waleed, S. Markos // *Menoufia Medical Journal.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 803-811.
129. Al Shahi, H. Elevated circulating levels of inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome / H. Al Shahi, K. Shimada, K. Miyauchi [et al.] // *International Journal of Vascular Medicine.* – 2015.- Vol. 2015.- e805375
130. Althubaiti, A. Peptic Ulcer among Patient with Ischemic Heart Disease at Taif City / A. Althubaiti, M. Alsofyani, N. Alotaibi, F. Alsuwat // *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* – 2018. – Vol. 73, №6. – P. 6812-6817.
131. Andersson, C. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. / C. Andersson, R. Vasan // *Nat Rev Cardiol.* – 2018. – Vol.15, №4 - P. 230–240.

132. Arora, S. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction: the ARIC Community Surveillance Study. / S. Arora, G. Stouffer, A. Kucharska-Newton, A. Qamar, M. Vaduganathan, A. Pandey et al. // *Circulation*. -2019. Vol.139.-P.1047–1056.
133. Azzini, E. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups / E.Azzini, S.Ruggeri, A.Polito // *Int J Mol Sci*. – 2020.-Vol. 21, №4.- P.1421.
134. Bajari, R. Predictive prognostic value of neutrophil-lymphocytes ratio in acute coronary syndrome / R. Bajari, S. Tak // *Indian Heart J*. – 2017. – 69.
135. Barsova, R. Variants of the Coagulation and Inflammation Genes Are Replicably Associated with Myocardial Infarction and Epistatically Interact in Russians / R. Barsova, D. Lvovs, B. Titov, N. Matveeva, R. Shakhnovich, T. Sukhinina, N. Kukava, M. Ruda, I. Karamova, T. Nasibullin [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, №12. P.3-12.
136. Bekler, A. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / A. Bekler, M. Ozkan, E. Tenekecioglu // *Angiology*. – 2015. – Vol.66, №7. – P. 163-743.
137. Bennet, J. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4 / J. Bennet, G. Stevens, C. Mathers, R. Bonita, J.Rehm, M.Kruk // *Lancet*. – 2018. – Vol.392.-P. 1072–88
138. Benjamin, E. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association./ E.Benjamin, S. Virani, C. Callaway, A. Chamberlain, A. Chang, S. Cheng et al. // *Circulation*. – 2018.-Vol. 137, №12.- P.67–492.
139. Blokland, I. Sex differences in leukocyte profile in ST-elevation myocardial infarction patients/ I. Blokland, H. Groot, T. Hendriks et al. // *Scientific Reports*. – 2020.- Vol. 10, № 6851. - P. 1-8.

140. Bhandari, M. A study of risk factors for acute myocardial infarction in patients below 35 years in eastern India / M. Bhandari, V. Singh, D. Venkatraman // *Nig J Cardiol.* - 2017. – Vol. 14, №2. – P. 84-91.
141. Bhat, T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review / T. Bhat, S. Teli, J. Rijal, H. Bhat, M. Raza, G. Khoueiry, M. Meghani, M. Akhtar, T. Costantino // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2013. – Vol.11, №1. – P. 55-59.
142. Borghini, A. Genetic polymorphisms offer insight into the causal role of microRNA in coronary artery disease / A. Borghini, M.G. Andreassi // *Atherosclerosis.* – 2017. - Vol. 269. – P. 63–70.
143. Brando, R. ST–segment abnormalities are associated with long–term prognosis in non–ST–segment elevation acute coronary syndromes: The ERICO–ECG study / R. Brando, N. Samesima, C. Pastore et al. // *J. Electrocardiology.* – 2016. – Vol. 49. – P. 411–416.
144. Buccheri, S. Risk stratification after ST-segment elevation myocardial infarction / S. Buccheri, P. Capranzano, A. Condorelli, M. Scalia, C. Tamburino, D. Capodanno // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2016. – Vol.14, №12. – P. 1349-1360.
145. Bucholz, E. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined / E. Bucholz, A. Beckman, H. Krumholz // *Am Heart J.* – 2016. – Vol.172. – P. 173-81.
146. Canivell, S. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome / S. Canivell, O. Muller, B. Gencer, D. Heng, R. Klingenberg, L. Raber // *PLoS One.* - 2018. –Vol.13, № 4. – P. e0195174
147. Carric, D. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction / D. Carrick, C. Haig, A.M. Maznyczka // *Hypertension.* – 2018. –Vol.72, №3. – P. 720–730.

148. Carter, H. Productivity costs of cardiovascular disease mortality across disease types and socioeconomic groups / H.Carter, D. Schofield, R. Shrestha // *Open Heart*. – 2019. Vol.6:e000939
149. Chandrasekhar, J. Sex-related differences in outcomes among men and women under 55 years of age with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Results from the PROMETHEUS study / J. Chandrasekhar, U. Baber, S. Sartori [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2017. – Vol.89, №4. – P. 629–637.
150. Chandrasekhar, J. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives / J. Chandrasekhar, A. Gill, R. Mehran // *Int J Womens Health*. – 2018. – Vol. 2018, №10. – P. 267—284.
151. Charlson, M. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson // *J Chronic Dis*. – 1987. – Vol. 40, №5. – P. 373-83.
152. Chen, C. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population based analysis / C.Chen, C. Lin, C. Kao // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol.95, №27. - e4089.
153. Chen, C. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients / C. Chen, B. Lin Cong, M. Wang, M. Abdullah, X. LongWang, Y Hua Zhang et al. // *China Integrative medicine research*. – 2018. – Vol. 7, p. 192-199.
154. Chen, Y. TIMI and GRACE Risk Scores Predict Both Short-Term and Long-Term Outcomes in Chinese Patients with Acute Myocardial Infarction / Y. Chen, S. Huang, S. Lin // *Acta Cardiol Sin*. – 2018. – Vol. 34, №1. – P. 4-12.
155. Centuriyn, O. A. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions / O. A. Centuriyn // *Cardiovasc. Revasc. Med*. – 2016. – Vol. 17 (2). – P. 119–128.
156. Cho, K. Combined usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the long-term adverse events in

- patients who have undergone percutaneous coronary intervention with a drug-eluting stent / K.Cho, S.Ann, G. Singh [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol.10, №7. – P. 10.
157. Choo, E. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries / E.Choo, K. Chang, K. Lee, D. Lee // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol.8, №14. - e011990.
158. Çiçek, G. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio combination can predict prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / G. Çiçek, S. Açıkgoz, M. Bozbay, S. Altay // Angiology. – 2015. – Vol.66, №5. – P. 441-447.
159. Çiçek, G. White blood cell count to mean platelet volume ratio: A novel and promising prognostic marker for ST-segment elevation myocardial infarction / G. Çiçek, S. Açıkgoz, H. Kundi, M. İleri // Cardiol J. – 2016. – Vol. 23, №3. – P. 225-35.
160. Cimmino, G. Immune-inflammatory activation in acute coronary syndromes: a look into the heart of unstable coronary plaque / G.Cimmino, F. Loffredo, A.Morello, S.D'Elia, R. Palma, P. Cirillo, P.Golino // Curr Cardiol. Rev. – 2017. –Vol.13, №2. – P. 110-117.
161. Colombo, M. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry / M. Colombo, I. Kirchberger, U. Amann et al // BMC Cardiovasc Disord. – 2018. Vol. 18, №1.-P.50- 66.
162. Dai, X. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction / X. Dai, S. Wiernek, J.P. Evans, M.S. Runge // World J Cardiol. – 2016. – 26. – Vol. 8, №1. P. 1-23.
163. Dedoussi, G. Association between TNF- 308G>A polymorphism and the development of acute coronary syndromes in Greek subjects: The CARDIO2000-GENE Study /G. Dedoussis, B.Demosthenes, N. Panagiotakos, V. Vidra, L.

- Eirini, Ch. Chrysohoou et al. // *Genetic in Medicine* . – 2005. – Vol. 7, №6. – P.411-416.
164. Dick, S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? / Dick, S., Epelman S. // *Circulation Research*. –2016. – Vol. 119, №1. – P.159–176.
165. Earle, N. Clinical Characteristics and Burden of Risk Factors Among Patients With Early Onset Acute Coronary Syndromes: The ANZACS-QI New Zealand National Cohort (ANZACS-QI 17) / N.Earle, K.Poppe, R. Doughty et al. // *Heart, Lung and Circulation*.- 2018.- Vol.27,№5.-P. 568-575.
166. Eftychiou, C. Homocysteine Levels and MTHFR Polymorphisms in Young Patients with Acute Myocardial Infarction: A Case Control Study / C. Eftychiou, L. Antoniadis, L. Makri, L. Koumas, P.A. Costeas, E. Kyriakou, E. Nicolaides, D. Papadogiannis // *Hellenic J Cardiol*. – 2012. – 53. – P. 189-194.
167. Fonseca, F. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities / F.Fonseca, M.Izar // *Clinics (Sao Paulo)*.- 2016.-Vol.71, №4.-P.235–242.
168. Fox, K. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K.A. Fox, O.H. Dabbous, R.J. Goldberg [et al.] // *BMJ*. – 2006. - 333(7578). – P. 1091-1094.
169. Ganguly, P. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease / P. Ganguly, S.F. Alam // *Nutr J*. – 2015. – 14. – P. 6.
170. Gao, X. Association between fibrinogen level and the severity of coronary stenosis in 418 male patients with myocardial infarction younger than 35 years old / X.Y. Gao, B.Y. Zhou, M.Z. Zhang, X. Zhao, P. Qing, C.G. Zhu, N.Q. Wu, Y.L. Guo // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 46. – P. 81361-81368.
171. Garcha-Salas, M. Interleukin–6 as a predictor of cardiovascular events in troponin–negative non–ST elevation acute coronary syndrome patients / J. M.

- Garcha–Salas, A. Tello–Montoliu, S. Manzano–Fernández [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 68, N 3. – P. 294–303.
172. Ge, J. Hypertension Is an Independent Predictor of Multivessel Coronary Artery Disease in Young Adults with Acute Coronary Syndrome/ J. Ge, J. Li, H.Yu, B.Hou // *International Journal of Hypertension.* – 2018. - Volume 2018. – P.1-9.
173. Gensini, G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease / G. Gensini // *Am. J. Cardiol.* –1983.–Vol. 51. P. 606.
174. Gerber, Y. Contemporary Risk Stratification After Myocardial Infarction in the Community: Performance of Scores and Incremental Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 / Y. Gerber, S.A. Weston, M. Enriquez-Sarano [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, №10. - e005958.
175. Gerin, F. Relation of interleukin-6 level with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography / F. Gerin, E.Durmus, A. Yaman, M.Sunbul, C.Mammadov, M. Bozbay, I. Sari, T. Kivrak // *Eur J Ther.* – 2017. – Vol.23, P.117-121.
176. Gheorghe, A. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review / A.Gheorghe, U.Griffiths, A. Murphy, H. Legido-Quigley, P. Lamptey, P.Perel // *BMC Public Health.* – 2018.-Vol.18, №1, P.975.
177. Ghorbani, M. Genetic analysis of early onset familial coronary artery diseases / M. Ghorbani, N. Razmi, S. Tabei, M. Zibaeenezhad, H. Goodarzi // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* – 2019. – Vol. 4, P. 1-6.
178. Goriki, Y. A Novel Predictive Model for In-Hospital Mortality Based on a Combination of Multiple Blood Variables in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction / Y. Goriki, A.Tanaka, K.Nishihira, A.Kawaguchi, M.Natsuali, N.Waranabe et al. // *Journal of clinical medicine.* – 2020.- Vol.9, №852.-P. 1-12.

179. Groot, H. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction / H. Groot, L. Al Ali, I van der Horst, R. Schurer, H. van der Werf, E. Lipsic et al. // *Clinical Research in Cardiology*. – 2019.- Vol. 108, №6. – P. 612-621.
180. Guo, M. Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review / M. Guo, G. Guo, X. Ji // *J Int Med Res*. – 2016.- Vol.44. №1.- P.15-29.
181. Guo, Y. Genome-wide linkage analysis of large multiple multigenerational families identifies novel genetic loci for coronary artery disease / Y. Guo, F. Wang, L. Li, H. Gao // *Sci Rep*. – 2017. – Vol.7, №1. – P. 5472–5472.
182. Gupta, A. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010 / A. Gupta, Y. Wang, J.A. Spertus // *J Am Coll Cardiol*. - 2014. – Vol.64, №4. – P. 337–45.
183. Hajat, C. The global burden of multiple chronic conditions: A narrative review/ C. Hajat, E. Stein // *Preventive Medicine Reports*.-2018.- Vol. 12, P. 284–293.
184. Hall, M. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort / M.Hall, T.Dondo, A.Yan, M.Mamas. A.Timmis, J, Deanfield et al. // *PLoS Med*. – 2018.- Vol.15, №3, P.
185. Hammami, S. Relationship between inflammatory markers with the presence and severity of coronary artery disease/ S.Hammami, S,Zribi, N.Koubaa, K.Benhamda, F.Matoug, M.Hammami // *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. – 2018. – Vol.10, №1, P.117.
186. Hamzic-Mehmedbasic, A. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for Mortality After Acute Cardiac Events / A. Hamzic-Mehmedbasic // *Med. Arch*. – 2016. – Vol. 70, № 4. – P. 252–255.
187. Han, T. Risk factors for repeat percutaneous coronary intervention in young patients (≤ 45 years of age) with acute coronary syndrome / T. Han, Q. Wang, H. Yang et al.// *PeerJ*.- 2019.- Vol.7, e6804.

188. Hansel, B. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis / B. Hansel, R. Roussel, Y. Elbez, M. Marre, M. Krempf, Y. Ikeda et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 36, № 40, P. 2716–2728
189. Hartley, A. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009 / A. Hartley, D.C. Marshall, J.D. Saliccioli, M.B. Sikkil, M. Maruthappu, J. Shalhoub // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, № 20. – P. 1916–1926.
190. He, L. Risk factors of in-hospital mortality among patients with upper gastrointestinal bleeding and acute myocardial infarction / L. He, J. Zhang // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 177.
191. Holzer, B. Evidence-based design recommendations for prevalence studies on multimorbidity: improving comparability of estimates / B.M. Holzer, K. Siebenhuener, M. Bopp, C.E. Minder // *Popul Health Metr*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 9.
192. Hoseini, F. Evaluation of the Role of -137G/C Single Nucleotide Polymorphism (rs187238) and Gene Expression Levels of the IL-18 in Patients with Coronary Artery Disease. Hoseini, S. Mahmazi, K. Mahmoodi, G.A. Jafari, M.S. Soltanpour // *Oman Med J*. – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 118-125.
193. Howson, J. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms / J.M. Howson, W. Zhao, D.R. Barnes // *Nat Genet*. – 2017. – Vol. 49, № 7. – P. 1113–1119.
194. Huang, R. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: a systematic review and meta-analysis / Huang, R., Zhao, S., Li, Y. *et al.* // *BMC Med Genet*. – 2020. – Vol. 21, № 29. – P. 2-15.
195. Hui, C. Acute Coronary Syndrome: An Unusual Consequence of GERD / C. Hui, S. Padala, M. Lavelle, M. Torosoff, X. Zhu // *Case Reports in Cardiology*. – 2015. – Vol. 2015.

196. Hulten, E. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular prognosis: from the Partners coronary computed tomography angiography registry / E. Hulten, M.Bittencourt, R. Preston [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Vol. 16. – P. 14.
197. Ibanez, B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B.Ibanez, S.James, S.Agewall, M.Antunes, Ch.Bucciarelli-Ducci, H.Bueno, A.Caforio et al. // *European Heart Journal.* – 2018.-Vol.39, №2. – P.119-177.
198. Iversen, A. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of the age / A. Iversen, J. Jensen, H. Scharling H. et al.//*European Journal of Internal Medicine.* – 2009.-Vol.20, №2.P.139-144.
199. Incalcaterra, E. Myocardial infarction in young adults: risk factors, clinical characteristics and prognosis according to our experience / E. Incalcaterra, M. Caruso, R. Lo Presti, G. Caimi // *Clin Ter.* – 2013. – Vol. 164. – P. 77–82.
200. Jani, B. Relationship between multimorbidity, demographic factors and mortality: findings from the UK Biobank cohort. / B.Jani , P.Hanlon, B. Nicholl, R. McQueenie, K. Gallacher, D. Lee, F. Mair // *BMC Med.* –2019.- Vol.17, №1.- P.74.
201. Jomaa, W. Prevalence and prognostic significance of anemia in patients presenting for ST-elevation myocardial infarction in a Tunisian center /W. Jomaa, I. Ben Ali, S. Hamdi et al.// *J Saudi Heart Assoc .* – 2017.- Vol.29,№3.-P.153–159.
202. Jortveit, J. Unsatisfactory risk factor control and high rate of new cardiovascular events in patients with myocardial infarction and prior coronary artery disease / J. Jortveit, S. Halvorsen, A. Kaldal, A. Prip, R. Govatsmark, J. Langørgen // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 71–80.

203. Jou, C. The Role of Inflammatory Cytokines in Cardiac Arrest / C.Jou, R.Shah, A.Figueroa, J.Patel // J Intensive Care Med. – 2020. – Vol.35, №3. – P.219-224.
204. Judkins, M. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic./ M.Judkins // Radiology. – 1967.- Vol.89, №5.-P. 815-824.
205. Kannel, W. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham/ W. Kannel // Am J Cardiol. – 1976.- Vol. 37, №2. –P. 269-282.
206. Karger, A. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort / A. Karger, B. Steffen, S. Nomura, W. Guan, P. Garg, M. Szklo et al. // J Am Heart Assoc.- 2020.-Vol.9, №3 e013934.
207. Kazemi, E. Association of tumor necrosis factor- α -308 G/A gene polymorphism with coronary artery diseases: An evidence-based study / E. Kazemi, K. Jamialahmadi, A. Avan, S.R. Mirhafez, J. Mohiti, M. Pirhoushiaran [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. – 2018. – Vol. 32, №1. –P.e22153.
208. Khera, A. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease / A. Khera, C. Emdin, I. Drake [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. - P. 2349-2358.
209. Khlynova, O. The risk of cardiovascular events in persons with a non-cardiac pathology / o. Khlynova, A.Tuev, L. Vasilets,T. Kalashnikova, E.Shishkina, S.Naumov, G. Spasenkov // Journal of Applied Pharmaceutical Science. –2017. – Vol. 7, № 7. - P. 208-211.
210. Kim, S. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Mortality and Cardiovascular Disease in the Jackson Heart Study and Modification by the Duffy Antigen Variant / S.Kim, M.Eliot, D.Koestler et al // JAMA Cardiol. – 2018. –Vol.3, №6. –P. 455-462.
211. Kwon, S. Prognostic Value of Elevated Homocysteine Levels in Korean Patients with Coronary Artery Disease: A Propensity Score Matched Analysis / S. Kwon, J. Kim, Y. Suh et al // Korean Circ J.- 2016.-Vol.46, №2.P.-154–160.

212. Kontou, P. Identification of gene expression profiles in myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / P. Kontou, A. Pavlopoulou, G. Braliou, S. Bogiatzi, N. Dimou, S. Bangalore, P. Bagos // *BMC Med Genomics*. – 2018. – Vol.11, №1. – P. 109.
213. Kotwal, S. The influence of chronic kidney disease and age on revascularization rates and outcomes in acute myocardial infarction - a cohort study / S. Kotwal S, I. Ranasinghe, D. Brieger, P.A. Clayton, A. Cass, M. Gallagher // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2017. – Vol.6, №4. – P. 291-298.
214. Kristono, G. Association between inflammatory cytokines and long-term adverse outcomes in acute coronary syndromes: A systematic review / G.Kristono, A.Holley, P. Lakshman, M.Bruton-O'Sullivan, S.Harding, P.Larsen // *Heliyon*.-2020.-Vol.6, №4. - P.
215. Kukava, N. Multilocus Analysis of Genetic Susceptibility to Myocardial Infarction in Russians: Replication Study / N. Kukava, B. Titov, G. Osmak, N. Matveeva, O. Kulakova, A. Favorov et al. // *Acta Naturae*. – 2017. – Vol. 9, №4. – P. 74-83.
216. Kumar, P. Association between Tumor Necrosis Factor- α (-238G/A and -308G/A) Gene Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis / P. Kumar, S Misra, A. Kumar et al. // *Pulse (Basel)*. – 2016. – Vol. (3-4). – P. 217–28.
217. Kumar, A. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis / A.Kumar, S. Mistra, P.Kumar, K.Prasad, A.Pandit, K.Chakravarty // *Neurol India*.- 2017.- Vol.65, №1.-P.22-34.
218. Kurup, R. Neutrophils in acute coronary syndrome / R. Kurup, S. Patel // *EMJ Cardiol*. – 2017. –Vol. 5, №1. – P. 79-87.

219. LeBlanc, M. Identifying novel gene variants in coronary artery disease and shared genes with several cardiovascular risk factors / M. LeBlanc, V. Zuber, B.K. Andreassen // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118, №1. – P. 83–94.
220. Lei, W. Risk of acute myocardial infarction in patients with gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based study / W. Lei, J. Wang, S.Wen, C. Yi, J. Hung, T. Liu, W. Orr // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, №3. - e0173899.
221. Leifheit-Limson, E. Sex differences in cardiac risk factors, perceived risk, and health care provider discussion of risk and risk modification among young patients with acute myocardial infarction: the VIRGO study/ E. Leifheit-Limson, G D’Onofrio, M. Daneshvar, M. Geda, H. Bueno, J. Spertus // *Journal of The American College of Cardiology.* – 2015.- Vol. 66, №18.-P. 1949–1957.
222. Li, J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / J. Li, Y. Zhou, Y. Zhang, J. Zheng // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. –Vol.18, №1. –P. 125.
223. Li, L. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease / L. Li, Y. Pan, L. Dai [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 31-40.
224. Li, T. Serum homocysteine concentration is significantly associated with inflammatory/immune factors / T. Li, Y. Chen, J.Li, X.Yang, H.Zhang et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol.10, №9. - P.11.
225. Li, X. Association between blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease / X. Li, Y. Ji, J. Kang et al.// *Medicine.*-2018.- Vol.97,№ 39. – P. e12432.

226. Li, Y. Association between neutrophil–lymphocyte ratio and arterial stiffness in patients with acute coronary syndrome/ Y. Li, X.Chen, L. Huang, J. Lu// *Bioscience Reports*. – 2019.- Vol. 39, №5.
227. Li, Y. Influencing factors of vascular endothelial function in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis: a 1-year observational study/ Li, Y., Fan, Z., Gao, J. et al. // *BMC Cardiovasc Disord*.- 2020.-Vol. 40, P.
228. Libby, P. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: *JACC Review Topic of the Week* / P.Libby, J. Loscalzo, P. Ridker et al.// *J Am Coll Cardiol*. – 2018.-Vol. 72, №17, P.2071–81.
229. Liu, J. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A STROBE-compliant observational study / J. Liu [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – P. 40.
230. Luizon, M. Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions/ M. Luzon, D.Pereira, J. Tanus-Santos // *Pharmacogenomics*. - 2018.- Vol 19, №18.- P.1423-1435.
231. Lv,S. Hyperuricemia and smoking in young adults suspected of coronary artery disease ≤ 35 years of age: a hospital-based observational study / S. Lv, W. Liu, Y. Zhou, Y. Liu, D. Shi, Y. Zhao, X. Liu // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2018. – Vol.18, №1. – P. 178.
232. Mahmudullah, R. Association of inflammatory cytokines/biomarkers with acute coronary syndrome and its correlation with severity and hospital outcome / R. Mahmudulah, A.Nasar, A.Mohammed, A.MalikMohammed // *Journal of Clinic and Preventive Cardiology*. -2017.-Vol.6, №2.-P. 44-49.
233. Mamas, M. Relationship between anemia and mortality outcomes in a national ACS cohort: insights from the UK MINAP registry / M. Mamas, C. Kwok, E. Kontopantelis [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5, №11. – 003348.
234. Margolis, G. Prognostic implications of mid-range left ventricular ejection fraction on patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction /

- G. Margolis, S.Khoury, J. Ben-shoshan, S. Letourneau-Shesaf, N.Flint, G. Keren, Y. Shacham // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol.120, №2.-P.186-190.
235. Marel, C. The importance of identifying, managing, and appropriately treating comorbidity in young people /C. Marel, K. Mills // *Advances in Dual Diagnosis.* – 2017.-Vol. 10, № 4. P. 186–190.
236. Martinez-Urbistondo, D. The neutrophil-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects / D.Martinez-urbistondo, A. Beltran, O.Beloqui, A. Huerta // *Nefrologia.* – 2016.-Vol.36, №4.-P.397-403.
237. McGill, H. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth / H. McGill, C. McMahan, A. Zieske, R. Tracy, G. Malcom, E. Herderick, [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 374–9.
238. McPherson, R. Genetics of coronary artery disease / R. McPherson, A. Tybjaerg-Hansen // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118, №4. – P. 564–578.
239. Mehta, L. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association / L. Mehta, T. Beckie, H. DeVon [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol.133, №9. – P. 916–947.
240. Min, X. Serum Cytokine Profile in Relation to the Severity of Coronary Artery Disease / X. Min, M. Lu, S. Tu [et al.] // *Biomed Res Int.* – – 2017. – Vol.2017.
241. Mincu, R. Preprocedural C-Reactive Protein Predicts Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction a systematic meta-analysis/ R. Mincu, R. János, D. Vinereanu, T. Rassaf, M. Totzeck // *Scientific Reports.*- 2017.-Vol.7.-P.41530.
242. Mordi, I. Endothelial dysfunction in human essential hypertension / I. Mordi, N. Mordi, C. Delles, N. Tzemos // *J Hypertens.* – 2016. – 34. – P. 1464–1472.

243. Moriya, J. Critical role of inflammation in atherosclerosis / J.Moriya // *J Cardiol.*- 2019.- Vol.73, №1.-P.22-27
244. Muka, T. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review / T. Muka, D. Imo, L. Jaspers [et al.] // *European Journal of Epidemiology.* – 2015. – Vol. 30, №4. – P. 251-77.
245. Mukherjee, J. In-hospital measurement of left ventricular ejection fraction and one year outcomes in acute coronary syndromes: results from the IMMEDIATE Trial/ J. Mukherjee, J. Beshansky, R. Ruthazer, H. Alkofide, M. Ray, D. Kent et al. // *Cardiovasc. Ultrasound.* - 2016.- Vol. 14, №1. - P. 29.
246. Nakatani, D. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction / D. Nakatani, Y. Sakata, S. Suna [et al.] // *Circ J.* – 2013. – Vol.77, №2. – P. 439-46.
247. Navarro, M. Chronic kidney disease and health status outcomes following acute myocardial infarction / M. Navarro, K. Gosch, J. Spertus, J. Rumsfeld, P. Ho // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. - e002772.
248. Navas-Nacher, E. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age / E.Navas-Nacher, L. Colangelo, C. Beam, P. Greenland // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol. 134, №6. – P. 433–439.
249. Navickas, R. Multimorbidity: What do we know? What should we do? / R.Navickas, V.Petric, A.Feigl, M.Seychell // *J Comorbidity.*-2016.-Vol.6.-P. 4–11.
250. Neumann, F. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.Neumann, M.Sosu-Uva, A.Ahlsson, F.Alfonso, A.Banning, U. Benedetto et al. // *Eur Heart J.* – 2019.- Vol.40, №2.-P.87-165.
251. Nikpay, M. A comprehensive 1000 Genomes-based genome wide association meta-analysis of coronary artery disease / M. Nikpay, A. Goel, H.H. Won et al. // *Nat Genet.* - 2015. –Vol. 47, №10. – P. 1121-30.

252. Obeid, S. Prognostic Value of SYNTAX Score II in Patients with Acute Coronary Syndromes Referred for Invasive Management: A Subanalysis from the SPUM and COMFORTABLE AMI Cohorts / S. Obeid, A.H. Frangieh, L. Räber [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2018. - Vol. 2018. – P. 11.
253. O'Donoghue, D. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. / M. O'Donoghue, D. Morrow, C. Cannon, P. Jarolim, N.Desai, M. Sherwood // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol.5, №5.
254. Ofori-Asenso, R. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome / R.Ofori-Asenso, E.Zomer, P.Markey, S.Si, Z.Ademi, A.Curtis, S.Zoungas, D.Liew // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2019.- Vol.9, №3. P. 250-261.
255. Okyay, K. Renal functions and prognosis in acute myocardial infarction. Concomitant left ventricular dysfunction should have been taken into account / K. Okyay // *Anatol J Cardiol*. – 2018. –Vol. 20, №1. – P. 29.
256. Omer, W. Role of Cytokine Gene Score in Risk Prediction of Premature Coronary Artery Disease / W. Omer, A. K. Naveed, O. J. Khan [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2016. – Vol. 20, №11. – P. 685–691.
257. Ong, S. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities / S.B. Ong, S. Hernandez-Resendiz, G.E. Crespo-Alvilan [et al.] // *Pharmacol Ther*. – 2018. – Vol. 186. – P. 73-87.
258. Ozaki, K. Molecular genetics of coronary artery disease / K. Ozaki, T. Tanaka // *J Hum Genet*. – 2016. – Vol. 61, №1. – P. 71-7.
259. Perelstein, B. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study // *Medicine (Baltimore)*. – 2017.- Vol.96, №9.-e6226.

260. Pefoyo, A. The increasing burden and complexity of multimorbidity / A. Pefoyo, S. Bronskill, A. Gruneir [et al.] // BMC Public Health. – 2015. – Vol. 15. – P. 415.
261. Plakht, Y. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: age-related differences. Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project / Y. Plakht, A. Shiyovich, H. Gilutz // J. Cardiol. 2015; 65(3): 216–23.
262. Prados-Torres, A. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study / B. Poblador-Plou, A. Gimeno-Miguel, A. Calderón-Larrañaga, A. Poncel-Falcó, L. Gimeno-Feliú // International Journal of Epidemiology - 2018.- Vol. 47, №2. – P. 382–384.
263. Prastaro, M. Expert review on the prognostic role of echocardiography after acute myocardial infarction/ M. Prastaro, E. Pirozzi, N. Gaibazzi, S. Paolilo, S. Santoro S., Savarese G. et al.// J. Am. Soc. Echocardiogr.- 2017.- Vol.30, №5.-P. 431-43.
264. Puymirat, E. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015 / E. Puymirat, T. Simon, G. Cayla, Y. Cottin, M. Elbaz, P. Coste, G. Lemesle, P. Motreff // Circulation. – 2017. – Vol. 136, №20. – P. 1908-1919.
265. Raygan, F. Angiotensinogen-M235T as a risk factor for myocardial infarction in Asian populations: a genetic association study and a bioinformatics approach / F. Raygan, M. Karimian, A. Rezaeian, B. Bahmani, M. Behjati // Croatian medical journal. – 2016. – Vol. 57, №4. – P. 351–362.
266. Redfors, B. Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) / B.

- Redfors, O. Angerås, T. Råmunddal [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol.4, №7. pii: e001995.
267. Reinstadler, S. Comparison of characteristics of patients aged ≤ 45 years versus ≥ 45 years with ST-elevation myocardial infarction (from AIDA STEMI CMR substudy). // *Am J Cardiol* -2016.-Vol.117.-P.1411-1416.
268. Regitz_zagrosek,S. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management and outcomes / V. Regitz-Zagrosek, S. Oertelt-Prigione, E. Prescott [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37, № 1. – P. 24–34.
269. Roth, G. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 / G. Roth, C. Johnson, A. Abajobir [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, №1. – P. 1–25.
270. Safdar, B. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study / B. Safdar, E.S. Spatz, R.P. Dreyer [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, №13. - e009174.
271. Salvagno, G. L. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome / G. L. Salvagno, C. Pavan // *Ann. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 4 (13). – P. 258.
272. Sanchis-Gomar, F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia // *Ann Transl Med.* - 2016. – Vol. 4, №13. – P. 256
273. Sarwar, N. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies / N. Sarwar, A. Butterworth, D. Freitag [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, №9822. – P. 1205-1213.
274. Selvasandran, K. A Tumor Necrosis Factor- α and Hypoxia-Induced Secretome Therapy for Myocardial Repair / K.Selvasandran, G.Makhoul, P.Jaiswal, L.Li, K. Ridwan // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2018.-Vol.105, №3. – P.715-723.
275. Shah, P. Shah PK, Lecis D. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease/ P.Shah, D. Lecis // *F1000Res.*- 2019.-Vol.8.

276. Shellings, D. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores / D.A. Schellings, A. Adiyaman, J.E. Dambrink, A.M. Gosselink, E. Kedhi, V. Roolvink, J.P. Ottervanger // *Vasc Health Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 471-476.
277. Schernthaner, C. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction / C. Schernthaner, M. Lichtenauer, B. Wernly, V. Paar, R. Pistulli // *Eur J Clin Invest.* - 2017. – Vol. 47, №9. – P. 638-648.
278. Schmidt, M. 25 year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study / M. Schmidt // *BMJ.* - 2012. - Vol. 344. - P. 356-3.
279. Shah, N. Myocardial Infarction in the “Young”: Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis / N. Shah, A.M. Kelly, N. Cox, C. Wong, K. Soon // *Heart, Lung and Circulation.* – 2016. – Vol. 10. – P. 955–960.
280. Singh, B. The prevalence, clinical spectrum and the long term outcome of ST-segment elevation myocardial infarction in young - a prospective observational study / B. Singh, A. Goyal, S. Chhabra, R. Tandon, N. Aslam, B. Mohan, G. Wander // *Cardiovascular Revascularization Medicine.* – 2019.- Vol.20, №5.P.387-391.
281. Singh, A. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YOUNG-MI registry / A.Singh, B.Collins, A.Gupta, A.Fatima, A.Qamar, D.Biery et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2018.-Vol.71.-P.292–302.
282. Singh, A. Study of young patients with myocardial infarction: Design and rationale of the YOUNG-MI Registry / A.Singh, B. Collins, A. Qamar et al. // *Clin Cardiol.* – 2017.-Vol. 40, №11-P. 955–961.
283. Sinning, L. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application / C.

- Sinning, L. Lillpopp, S. Appelbaum, F. Ojeda, T. Zeller // *Clin Res Cardiol.* – 2013. – Vol. 102, №7. – P. 495-503.
284. Smilowitz, N. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease / N.Smilowitz, N. Gupta, Y. Guo, R. Mauricio, S. Bangalore // *Int J Cardiol.* – 2017. - Vol. 227. – P. 1-7.
285. Snorrason, E. Long-term survival of patients with acute myocardial infarction in Iceland / E. Snorrason, B. Johannsdottir, T. Aspelund, V. Gudnason, K. Andersen // *Laeknabladid.* – 2018. – Vol.104, №11. – P. 491-497.
286. Stucci, M. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives / M. Stucchi, S. Cantoni, E. Piccinelli, S. Savonitto, N. Morici // *Vasc Health Risk Manag.* - 2018. – Vol. 14. – P. 109–118.
287. Swerdlow, D. Genetics of CHD in 2016: Common and rare genetic variants and risk of CHD / D.I. Swerdlow, S.E. Humphries // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. – Vol. 14. – P. 73-74.
288. Świątkiewicz, I. Enhanced Inflammation is a Marker for Risk of Post-Infarct Ventricular Dysfunction and Heart Failure / I.Świątkiewicz, P. Magielski, J. Kubica, A. Zadourian, A. DeMaria P. Taub// *Int J Mol Sci.*- 2020.-Vol.21, №3.-P.807.
289. Tada, H. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history / H. Tada, O. Melander, J.Z. Louie [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. –Vol.37. - P. 561-567.
290. Taddei, S. Endothelial dysfunction in hypertension: implications for treatment / S. Taddei, R.M. Bruno // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1137–1138.
291. Tang, Ch. Usefulness of haemoglobin level combined with CAMI-STEMI Score for predicting MACCE in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after PCI / Ch. Tnag, E. Luo, D. Wang, G. Yan, Y. Qiao, B. Zhu et al.// *BioMed Res. Int.* - 2019. - Vol. 2019, e8534752

292. Tang, J. Plasma levels of C1q/TNF-related protein 1 and interleukin 6 in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris / J. Tang, D. Shen, C. Liu [et al.] // *American Journal of the Medical Sciences*. – 2015. – Vol.349, №2. – P. 130–136.
293. Tanindi, A. Epicardial adipose tissue thickness is associated with myocardial infarction and impaired coronary perfusion / A. Tanindi, S. Kocaman, A. Erkan [et al.] // *Anatol J Cardiol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 224-31.
294. Teixeira, B. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk / B. Teixeira [et al.] // *J. vasc. bras*. – 2014. - Vol. 13. – 2. - P. 108-115.
295. Timmis, A. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 / A.Timmis, N.Townsend, Gale Ch., et al. // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, №1. – P.12–85.
296. Tisminetsky, M. Impact of cardiac- and non-cardiac-related conditions on adverse outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction / M. Tisminetsky, J. Gurwitz, R. Miozzo, et al. // *Journal of Comorbidity*. – 2019. – Vol.9. – P. 42-49.
297. Thygesen, K. Forth universal definition of myocardial infarction (2018) / K.Thygesen, J.Alpert, A.Jaffe, B.Chaitman, J.Bax, D.Morrow, H.White // *Circulation*.-2018.- Vol.138, №20.-P.618-651.
298. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L.Wilson, P. Bhatnagar, K. Wickramasinghe, M. Rayner, M. Nichols // *European Heart Journal*. – 2016 – Vol.37, №42. – P. 3232 – 3245.
299. Tran J. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study / J.Tran, R.Norton, N.Conrad, F. Rahimian, D.Canoy, M. Nazarzadeh // *PLoS Med*.-2018.- Vol.15, №3:e1002513.

300. Vaccarino, V. Myocardial Infarction in Young Women An Unrecognized and Unexplained Epidemic / V. Vaccarino// *Circulation*. 2019.- Vol.139, P. 1057–1059.
301. Vakili, N. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction / H. Vakili, M. Shirazi, M. Charkhkar, I. Khaheshi, M. Memaryan, M. Naderian // *Eur J Clin Invest*. – 2017. – Vol. 47, №4. – P. 322-327.
302. Vanhaverbeke, M. C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up/ M. Vanhaverbeke, D.Veltman, N.Pattyn, N. De Crem, H.Gillijns, V.Cornelissen et al. // *Clin Cardiol* -2018.-Vol.41, №9.-P.1201-1206.
303. Vikulova, D. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Trends in Incidence, Risk Factors, and Sex-Related Differences, 2000 to 2016 / D.Vikulova, M. Grubisic, Y.Zhao et al.// *J Am Heart Assoc*.- 2019.-Vol.8, №14:e012178.
304. Vora, A. Differences in Short- and Long-Term Outcomes Among Older Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Myocardial Infarction With Angiographically Proven Coronary Artery Disease / A. Vora, T. Wang, A. Hellkamp, L. Thomas // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2016. – Vol.9, №5. – P. 513-22.
305. Wainstein, M. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography / M. Wainstein, M. Mossmann, G. Araujo, S. Gonçalves // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2017. – Vol. 9, №67. – P.1-7.
306. Walter, J. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease / J.walter, Y.Tanglay, J.deLavallaz, C.Kaizer, T.Reichlin, C.Muller // *International journal of cardiology*. – 2018. - Vol.275. - P.20-25.

307. Wang, F. The relationship between plasma homocysteine levels and MTHFR gene variation, age, and sex in Northeast China/ F.Wang, X. Sui, N. Xu, J. Yang, X.Fei, Z.Zhang // Nigerian Journal of Clinical practice. 2019.-Vol.22, №3.-P.380-385.
308. Wang, Q. The characteristics of the serum inflammatory cytokines and homocysteine levels in hypertensive patients with acute coronary syndromes / Q. Wang, X. Kou, B. Feng , J. Yu // Journal of Hypertension. – 2018. - Vol.36, - P.e100.
309. Wang, X. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure / X. Wang, F. Zhang, C.Zhang, Z.Liang-Rong, J.Yang // Biomed research international. – 2020.- Vol. 2020, P.1-14.
310. Wang, Y. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention / Y. Wang, J. Wang, X. Wang, J. Liu, F. Jiang, X. Huang // J Cell Mol Med. – 2017. – Vol.21, №11. – P. 2677-2684.
311. Wang, Z. Association of monocyte count on admission with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Z. Wang, L. Ren, N. Liu, L. Lei, H. Ye, J. Peng // Kardiol Pol. – 2016. – Vol.74, №10. – P. 1160-1166.
312. Wehner, P. Chronic Kidney Disease and Acute Myocardial Infarction: The Story After 1 Year / P. Wehner, W. Nitardy // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol.5, №5. - e003626.
313. Wei, X. Additive prognostic value of left ventricular ejection fraction to the TIMI risk score for in-hospital and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction / X.B. Wei, Y.H. Liu, P.C. He, L. Jiang, Y.L. Zhou, J.Y. Chen, N. Tan // J Thromb Thrombolysis. – 2017. – Vol. 43, №1. – P. 1-6
314. Wu, C. Acute Myocardial Infarction Risk in Patients with Coronary Artery Disease Doubled after Upper Gastrointestinal Tract Bleeding: A Nationwide

- Nested Case-Control Study / C. Wu, H. Lin, S. Weng, C. Hsu, J. Wang, S. Su, C. Huang, H. Guo // *PLoS One*. - 2015. – Vol.3, № 10(11). - e0142000.
315. Yamada, Y. Identification of 26 novel loci that confer susceptibility to early-onset coronary artery disease in a Japanese population / Y. Yamada, Y. Yasukochi, K. Kato, M. Oguri, H. Horibe, T. Fujimaki, I. Takeuchi, J. Sakuma // *Biomed Rep*. – 2018. - Vol.9, №5. – P. 383-404.
316. Yang, F. Association between TNF- α -308G/A polymorphism and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis / F. Yang, K. Wei, Z. Qin [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 10, №5. – P.1086-1096.
317. Yang, P. Associations between Seven Common Cytokine Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis / P. Yang, J. Liu, J. Xiao, H. Jian, H. Chen // *Int Arch Allergy Immunol*.- 2020.- Vol.181.-P. 301–310.
318. Yang, X. Medical comorbidities at admission is predictive for 30-day in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction: analysis of 5161 cases / X.Yang // *J Geriatr Cardiol*. – 2011. – Vol. 8, №1. – P. 31–34.
319. Yano, M. Association between smoking habits and severity of coronary stenosis as assessed by coronary computed tomography angiography/ M. Yano, S.-I. Miura, Y. Shiga et al. // *Heart and Vessels*.- 2016.- Vol. 31, №. 7, P. 1061–1068.
320. Yao, C. Integromic analysis of genetic variation and gene expression identifies networks for cardiovascular disease phenotypes / C. Yao, B.H. Chen, R. Joehanes // *Circulation*. – 2015. – Vol.131, №6. – P. 536–549.
321. Yazji, K. Baseline anemia in patients undergoing percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome-A paradox of high bleeding risk, high ischemic risk, and complex coronary disease / K. Yazji, F. Abdul, S. Elangovan // *J Interv Cardiol*. – 2017. – Vol.30, №5. – P. 491-499.

322. Yen, J. Impact of Homocysteine level on long-term cardiovascular outcomes in patients after coronary artery stenting / J.Yeh, C.Chen, M.Hsieh, M.Tsai, C.Yang, D.Chen et al // *J Atheroscler Thromb.* – 2017.- Vol.24, №7.- P.696-705.
323. Yildirim, E. The relationship between Gensini score and in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Yildirim, Erkan // *International Journal of Cardiovascular Sciences.* – 2017. – Vol. 30, №1. – P. 32-41.
324. Yu, K. A multi-stage association study of plasma cytokines identifies osteopontin as a biomarker for acute coronary syndrome risk and severity / K. Yu, B. Yang, H. Jiang et al. // *Scientific Reports.* – 2019.- Vol. 9, № 5121.
325. Yu, T. Comparison of prognostic significance of mean platelet volume/platelet count with GRACE for long-term prognosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / T. Yu, Y. Dong, Z. Sun // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 228. – P. 335-340.
326. Yuepeng, J. Gene polymorphism associated with TNF- α (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis / J. Yuepeng, X. Zhao, Y. Zhao, L. Li // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol.98, №2.e13813
327. Yusuf, S. INTER-HEART: a study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27,000 subjects / S. Yusuf // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 937–52.
328. Yusuf, S. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): A prospective cohort study. / S.Yusuf, P. Joseph, S. Rangarajan, S.Islam, A.Mente // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, №10226.P. 795-808.
329. Zeymar, X. Predictors of ischemic events within and after 1 year after an acute coronary syndrome: results from the Epicor registry / U.

- Zeymer, X. Rossello, S.J. Pocock // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 230.
330. Zhai, C. M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and cardiovascular disease: An updated meta-analysis of 39 case-control comparisons / C. Zhai, H. Cong, H. Zhang, K. Hou, Y. Zhang, Y. Zhang // *Anatolian journal of cardiology.* – 2019. – Vol. 21, №4. – P. 222–232.
331. Zhang, B. Long-term prognosis of patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing different treatment strategies / B. Zhang, D.P. Shen, X.C. Zhou, J. Liu, R.C. Huang, Y.E. Wang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2015. - Vol.128, №8. – P. 1026–31.
332. Zhang, D. Prognostic performance of interleukin-10 in patients with chest pain and mild to moderate coronary artery lesions-an 8-year follow-up study/ D. Zhang, X. Song, Y. Chen et al.// *J Geriatr Cardiol.* – 2016. Vol.13, №3. – P.244–251.
333. Zhang, P. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis / P. Zhang, X. Wu, G. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96. №14:e6569.
334. Zhao, T. Predictive value of fasting blood glucose for serious coronary atherosclerosis in non-diabetic patients / T. Zhao, H.P. Gong, Z.Q. Dong, Y.M. Du, Q.H. Lu, H.Q. Chen // *J Int Med Res.* – 2019. – Vol.47, №1. – P. 152-158.
335. Zhou, D. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome / D. Zhou, Z. Wan, Y. Fan, J. Zhou, Z. Yuan // *The Anatolian Journal of Cardiology.* – 2015. – Vol.15, №12. – P. 995-1001.
336. Zimmerman, F. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry) / F. Zimmerman, A. Cameron, L. Fisher, G. Ng // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 654–61.

337. Zuin, M. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction / M. Zuin, G. Rigatelli, C. Picariello, F. dell'Avvocata, L. Marcantoni, G. Pastore, M. Carraro, A. Nanjundappa, G. Faggian, L. Roncon // *Cardiovasc Revasc Med.* - 2017. – Vol. 18, №8. – P. 565-571.