

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хасанова Мадина Хусейновна

**ОЦЕНКА ПЯТИЛЕТНИХ ИСХОДОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Ложкина Наталья Геннадьевна

Новосибирск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПЯТИЛЕТНИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	10
1.1 Клинические и функциональные предикторы исхода при остром коронарном синдроме на годовом и пятилетнем этапе наблюдения	10
1.2 Многофакторное прогнозирование исходов острого коронарного синдрома	19
1.3 Генетические маркеры отдаленных исходов острого коронарного синдрома	21
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования	29
2.2 Методы исследования	35
2.2.1 Лабораторные методы	35
2.2.2 Определение генотипов по изучаемым вариантам генов	36
2.2.3 Инструментальные методы	36
2.3 Статистические методы обработки материала	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
3.1 Характеристика пациентов, течение и лечение госпитального периода ..	43
3.2 Клинические и функциональные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом на пятилетнем этапе наблюдения	50
3.3 Особенности пятилетних исходов у пациентов, перенесших ОКСбпST и не имеющих стенозирующего поражения коронарных артерий	56
3.4 Многофакторная модель пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома	60
3.5 Генетические маркеры пятилетних исходов после перенесенного острого коронарного синдрома	73

ОБСУЖДЕНИЕ	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Острый коронарный синдром (ОКС) относится к основным причинам сердечно-сосудистой смертности во всем мире [3]. Для определения ближайшего неблагоприятного исхода ОКС разработан алгоритм, который включает в себя многие шкалы риска: TIMI, GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications). Общим недостатком их является то, что не учитывается ряд сердечно-сосудистых осложнений, таких как повторная госпитализация, связанная с ишемией миокарда, реваскуляризация периферических сосудов, инсульт, и оцениваются только полугодовой и годовой прогнозы, хотя известно, что спустя год сердечно-сосудистый риск продолжает нарастать [19]. Прогнозирование отдаленных неблагоприятных исходов, учитывающих период более года после индексного события, является более сложной задачей, так как имеется множество факторов, влияющих на течение ишемической болезни сердца (ИБС) [29]. Несомненно актуальным является изучение не только традиционных факторов риска ОКС но и молекулярно-генетических маркеров, полученных в частности с использованием технологий полногеномного анализа с последующей репликацией данных на российской популяции. Последнее обстоятельство принципиально важно для России, так как неправомерно переносить на нашу популяцию имеющиеся результаты международных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). В связи с этим проверка информативности генетических маркеров, отобранных в ходе полногеномного анализа данных в других странах, является ключом к персонифицированному подходу в ведении пациентов, перенесших острые коронарные события [13]. Таким образом, до настоящего времени не выявлено предикторов пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома, что обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на наличие множества шкал оценки риска исходов: TIMI, GRACE (Global Registry of Acute

Coronary Events), CADILLAC, они оценивают только ближайший прогноз, а предсказание пятилетних исходов после перенесенного ОКС актуально для персонифицированного подхода к профилактике и реабилитации.

Цель исследования: разработать систему оценки вероятности благоприятных и неблагоприятных пятилетних исходов острого коронарного синдрома, используя клинические, биохимические, и функциональные параметры.

Задачи исследования:

1. Разработать способ комплексной оценки вероятности пятилетних исходов острого коронарного синдрома, применяя многофакторную регрессионную математическую модель.

2. Оценить роль различных генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3 в пятилетних исходах острого коронарного синдрома.

3. Определить значение традиционных параметров и селективной коронарной ангиографии при анализе пятилетних исходов острого коронарного синдрома без стенозирующего поражения коронарных артерий.

Научная новизна исследования. Разработана многофакторная регрессионная модель для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в течение пяти лет после перенесенного острого коронарного синдрома со стойким подъёмом сегмента ST и без стойкого подъёма сегмента ST при поступлении, включающая выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации.

Впервые установлена роль генетических маркеров rs2549513, rs1333049 и rs10757278 как независимых прогностических факторов риска повторных сердечно-сосудистых событий через пять лет после перенесенного острого коронарного синдрома.

При остром коронарном синдроме без стенозирующего атеросклероза выявлена большая частота женщин с нестабильной стенокардией, повышенным индексом массы тела и низким риском фатальных пятилетних исходов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Показано значение генотипов rs2549513, rs1333049 и rs10757278 как генетических маркеров повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска в течение пяти лет после перенесенных острых коронарных событий.

Разработана математическая модель рискометрии отдаленных пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома с использованием клинических, биохимических, генетических, и функциональных параметров.

Высказана гипотеза, что использование генетических маркеров rs2549513, rs1333049 и rs10757278 для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска в течение пяти лет после перенесенного острого коронарного синдрома позволит персонифицировать длительное ведение и наблюдение больных.

Обоснованы широкие клинические исследования целесообразности внедрения в практическое здравоохранение многофакторной модели оценки суммарного риска пятилетних сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без него стойкого подъема сегмента ST при поступлении, включающей выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, инсульта, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации и повышения эффективности рискометрии.

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования послужили научные работы российских и зарубежных авторов по постгоспитальным исходам острых коронарных событий, где особое внимание было уделено поиску генетических предикторов пятилетних исходов после перенесенного острого коронарного синдрома.

Диссертационное исследование выполняли в несколько этапов. Изначально в исследование было включено 330 больных, а в окончательный анализ вошло

280 больных с острым коронарным синдромом с оценкой «конечных точек» годового и пятилетнего периодов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработана модель многофакторного прогнозирования пятилетних сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома, включающая выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации, оптимизирующая тактику ведения этих больных.

2. Генетическими маркерами повышения суммарного сердечно-сосудистого риска в течение пяти лет после острого коронарного синдрома являются генотипы rs2549513, rs1333049 и rs10757278.

3. Среди больных острым коронарным синдромом без стенозирующего атеросклероза чаще встречаются женщины с нестабильной стенокардией, высоким индексом массы тела и низким риском фатальных пятилетних исходов.

Степень достоверности. Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки, который был рассчитан с помощью формулы [Юнкеров В. И., 2002]:

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

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

В данном случае минимальный объем выборки равен 92 наблюдениям.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ IBM «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0.

Апробация работы. Основные положения доложены и обсуждены на 11-й Международной, 20-й Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2016), на 6-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца»

(г. Санкт-Петербург, 2017), на форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых с Международным участием «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» (г. Кемерово, 2018); на 8-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2018» (г. Новосибирск, 2018), на Всероссийской конференции с Международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» и Форуме молодых кардиологов РКО (г. Астрахань, 2019). Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России – НГМУ (г. Новосибирск, 2019). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы НГМУ, поддержана госзаданием Минздрава России «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», № АААА-А18-118030790009-4 и грантом РФФИ (проект № 11-04-01875а).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты используются в работе Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ НСО «Городской клинической больницы № 1» г. Новосибирска и на кафедре факультетской терапии НГМУ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 3 – в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации и входят в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus), в том числе получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620717 «Характеристики случаев острого коронарного синдрома и конечные точки госпитального и постгоспитального годового периода (г. Новосибирск)».

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 114 страницах

машинописного текста и состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений.

Список литературы представлен 126 источниками (из них 90 % за последние 5 лет и 75 % – зарубежные издания). Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 8 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал диссертационной работы, касающийся сбора данных о пятилетних исходах пациентов, собран, обработан и проанализирован лично автором.

Автор выражает благодарность сотрудникам научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск): члену-корреспонденту РАН, д-ру мед. наук, профессору Рагино Ю. И., д-ру мед. наук, профессору Максимову В. Н., академику РАН, д-ру мед. наук, профессору Воеводе М. И.; сотрудникам ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» (г. Новосибирск): заведующему отделением для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра Барбаричу В. Б., Казиной Н. П., Барановой Е. В., заведующему кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-ру мед. наук, профессору Куимову А. Д., куратору отделения и научному руководителю д-ру мед. наук, доценту Ложкиной Н. Г.

Автор выражает благодарность за помощь в статистической обработке результатов доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрию Евгеньевичу Воскобойникову.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПЯТИЛЕТНИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

1.1 Клинические и функциональные предикторы исхода при остром коронарном синдроме на годовом и пятилетнем этапе наблюдения

Термин «Острый коронарный синдром» впервые был предложен в 1985 году ученым V. Fuster. В клинической практике данный термин стал активно использоваться, когда появилась возможность сформировать точный план маршрутизации больных и выбор соответствующего метода реваскуляризации миокарда. В настоящее время выделяют два типа острого коронарного синдрома (ОКС), в зависимости от электрокардиографической картины, а именно наличия или отсутствия элевации сегмента ST по данным электрокардиографии (ЭКГ) – это ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Исходом ОКСбпST может быть нестабильная стенокардия (НС) или острый инфаркт миокарда без элевации сегмента ST (ИМбпST), что будет зависеть от длительности ишемии миокарда. Закономерным исходом ОКСпST является развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) с Q, либо без Q, в зависимости от объема некроза сердечной мышцы [77, 79].

Под острым ИМ понимают сочетание «острого повреждения миокарда», которое характеризуется повышением сердечного тропонина выше 99 перцентилия верхнего референсного значения, при условии его нарастания или снижения в динамике, сопровождающееся характерными клиническими симптомами ишемии и соответствующими изменениями на ЭКГ [81].

ОКС входит в структуру сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются основной причиной инвалидизации и смертности населения всех стран мира [3, 31, 102]. Уровень смертности от ССЗ в Российской Федерации (РФ) несколько снижается, так, например, в 2010 году показатель смертности составлял 784,9 и 824,9 человек на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно, в 2017 году – 666 человек на 100 тыс. населения, по итогам 2019 года составила порядка 480 случаев на 100 тысяч человек [11, 23].

В то же время Россия остается на лидирующих позициях по уровню сердечно-сосудистой смертности населения. В одном из российских исследований была проанализирована смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Соединенных Штатах Америки (США) и РФ в период с 2010 по 2015 годы. Авторы показали увеличение уровня смертности от ИБС в РФ по сравнению с США в 2,2–2,6 раза, в зависимости от пола и возраста пациента [43, 84]. В Новосибирской области показатель смертности от ССЗ в 2018 году составил 611 человек на 100 тыс. населения, это выше, чем по РФ (538). Несмотря на активное развитие высокотехнологичных методов реваскуляризации миокарда, появление новых лекарственных препаратов, профилактических мероприятий, направленных на борьбу с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), смертность от ССЗ в РФ и мире в целом, не становится ниже. По прогнозам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) к 2030 году количество смертей по причине ССЗ повысится до 24,2 млн человек, преимущественно за счет увеличения доли мужского населения [22].

Все пациенты, перенесшие ОКС, относятся к группе очень высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторные ИМ, внезапная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В связи с чем важной задачей считается определение как ближайшего, так и отдаленного прогноза ОКС с целью персонализированного подхода к выбору тактики лечения и разработке программ реабилитации и профилактики развития сердечно-сосудистых событий. Поскольку стратификация ССР при ОКС в настоящей клинической практике несовершенна, активно ведется поиск новых факторов риска, которые имеют значимую прогностическую ценность в оценке исходов ОКС. Настоящая ситуация продиктовала необходимость создания «регистров больных ОКС» в РФ, как и большинстве зарубежных стран. Регистры создаются на базах кардиологических клиник, в которые круглосуточно госпитализируются больные с ОКС по экстренным показаниям. Благодаря созданию таких регистров становится возможен ретроспективный и проспективный, в результате последующего наблюдения за пациентами,

включенными в регистр, анализ данных пациентов, что позволяет делать вывод о роли тех или иных факторов в прогнозе ОКС. Полученные результаты будут положены в основу разработки новых программ реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, что может внести вклад в снижение сердечно-сосудистой смертности [24, 47].

Наиболее показательным в отношении использования данных регистра ОКС с целью создания прогностических моделей расчета ССР является шкала GRACE. Эта шкала разработана на основании данных регистра GRACE IM и представляет собой модель расчета риска смерти в течение шести месяцев после развития ОКС. Шкала GRACE включает в себя восемь переменных: класс острой сердечной недостаточности (ОЧН) по Killip, число сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического артериального давления (АД), динамику сегмента ST, диагностический уровень маркеров некроза миокарда, остановку сердца, уровень креатинина и возраст пациента. Каждый показатель показал статистически значимую взаимосвязь с вероятностью развития смерти в течение полугода от момента развития ОКС. Интерпретацию результатов проводят по сумме набранных баллов: низкий риск смерти в течение шести месяцев от ОКС отмечают при количестве баллов менее 109; средний риск – от 109 до 140 баллов; высокий риск вероятности наступления смерти – более 140 баллов [118].

Одним из первых регистров ОКС считается Бразильский национальный регистр больных ОКС. В данный регистр были внесены пациенты с ОКС, последовательно поступающие в клинику начиная с 2003 года [113].

В Дании «регистр больных ОКС» – DNPR (Датский национальный регистр) начал работу с января 2007 года [60].

В Италии существует два крупных регистра ОКС, которые последовательно начали свою работу: START-ANTIPLATELET и регистр EYESHOT (Emplo YEd antithrombotic therapies in patients with acute coronary Syndromes HOspitalised in iTalian cardiac care units). Регистрация пациентов проводилась с декабря 2013 года по июнь 2016 года. Всего было включено 3 756 больных ОКС, из них 1 171 пациент включен в регистр START-ANTIPLATELET, 2 585 больных – в регистр EYESHOT.

В настоящее время проводится проспективный анализ пациентов, включенных в исследование [75].

Исследователи из Малайзии и Швеции провели сравнительное исследование национальных регистров ОКС своих стран. Это Малазийский Национальный регистр – NCVD-ACS и Шведский регистр – RIKS-HIA. Авторы исследования призвали создавать национальные регистры ОКС идентичными, с целью анализа данных и решения задач по снижению сердечно-сосудистой смертности на мировом уровне [102]. Также в Швеции было проведено проспективное пятнадцатилетнее исследование. Авторы показали, что чем раньше пациентам с ОКС выполнена инвазивная реваскуляризация, тем лучше отдаленный прогноз [74].

Первый Российский регистр ОКС – это регистр «Рекорд» (Российский регистр острых коронарных синдромов), созданный в 2007–2008 годах, в который включались пациенты с ОКС. Следом был сформирован регистр «Рекорд-2», включающий пациентов с ОКС, госпитализированных в кардиологические стационары РФ в период с 2009 по 2011 гг. Со временем оба регистра стали называть «старыми», поскольку с момента их создания произошли большие изменения в отношении маршрутизации и лечения пациентов с ОКС. Были разработаны новые Европейские рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST и ОКСпST [36, 78], многие кардиологические стационары в России были оборудованы современной аппаратурой для проведения инвазивных методов визуализации и реваскуляризации миокарда, что предопределило необходимость создания «нового регистра» больных ОКС – регистра «Рекорд-3». «Новый регистр» больных ОКС был организован по инициативе «Лаборатории клинической кардиологии ФНКЦ Физико-химической медицины ФМБА», начал свою работу с марта 2015 года. В проекте приняли участие 47 стационаров из 37 городов РФ. Итого в регистр было включено 2 370 больных с ОКС, из них 868 пациентов с ОКСпST и 1 502 пациента с ОКСбпST, последовательно госпитализированные в стационары в течение 1 месяца в марте-апреле 2015 года. Основные задачи, которые перед собой ставили, – это описать портрет российских пациентов с ОКС,

оценить план лечения и его соответствие европейским и российским клиническим рекомендациям, определить шести- и двенадцатимесячные исходы ОКС в результате наблюдения за пациентами, включенными в исследование, а также провести сравнение с ранее сформированными регистрами «Рекорд» и «Рекорд-2» [43, 49, 50].

Инвалидизация и смертность по причине ССЗ, значительную долю из которых составляет ОКС и его осложнения, в мире и РФ остается высокой, поэтому важно проводить не только ретроспективный анализ, на основании созданных регистров ОКС, с целью оценки количества больных, протоколов лечения, предикторов развития ОКС и так далее, а также проспективный анализ [3, 41]. Правомочно отметить, что чем больше времени проходит от сердечно-сосудистого события, тем сложнее оценивать прогноз, поскольку присоединяется ряд дополнительных факторов. Тем не менее, для практического здравоохранения важно понимать какие факторы играют самую важную роль в прогнозе ОКС, особенно в течение 1-го года, так как это самый нестабильный период в отношении развития повторных сердечно-сосудистых событий, также в течение последующих лет, поскольку ССР с течением времени, возможно, не будет уменьшаться, наоборот, повысится, за счет увеличения возраста пациента и присоединения коморбидной патологии [48, 124].

Так, например, в регистре ОКС ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II («Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения»), помимо стандартных задач, которые были поставлены и в других регистрах ОКС, проводили оценку отдаленных исходов и исследовали молекулярно-генетических предикторы, которые предположительно могли играть роль в прогнозе ОКС. Наблюдение за пациентами, включенными в исследование, продолжается, соответственно будут получены данные о более поздних исходах ОКС. Исследование ОРАКУЛ I проводилось в период с 2004 по 2007 год. Принимали участие в работе 16 клиник из 7 городов РФ, были включены 1 208 пациентов, последовательно госпитализированные по поводу ОКС. В регистр ОРАКУЛ II были внесены данные больных ОКС, которым было

показано проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в данную госпитализацию в связи с ОКС. Проводилось исследование с 2014 по 2017 год, участвовало четыре центра из разных городов РФ, всего было включено 1 706 пациентов с ОКС [1, 27, 45].

Итак, предметом нашего интереса являются одно- и пятилетние исследования, проведенные в разных странах и городах мира преимущественно на основании национальных и регионарных «регистров больных ОКС», в результате которых выявлены предикторы отдаленного исхода ОКС.

Одним из факторов, оказывающим роль на смертность и отдаленный прогноз ОКС, является тип коронарного кровотока. Авторы мета-анализа провели оценку пяти исследований с общим числом пациентов с ОКС – 255 718 человек. Обнаружили, что левый тип коронарного кровотока ассоциирован с повышенным риском смерти, как на госпитальном этапе, так и в отдаленном прогнозе [95].

Прогностическая роль биохимических маркеров в отношении отдаленных исходов ОКС высока. В связи с этим многими авторами были проведены исследования с целью выявления ассоциации биохимических маркеров с неблагоприятным отдаленным прогнозом ОКС. Наиболее важные маркеры, ассоциация которых была подтверждена, это тропонин I, высокочувствительный мозговой натрийуретический пептид (BNP), С-реактивный белок (СРБ), миелопероксидаза и некоторые другие [94, 112, 113].

Одним из новых маркеров, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом ОКС, является ширина распределения эритроцитов (RDW). Это компонент рутинного анализа крови, который доступен в любой клинике. Авторы одного исследования проанализировали данные анализа крови с определением RDW у 10 410 пациентов. Показали, что пониженная ширина распределения эритроцитов ассоциирована с низким риском неблагоприятного прогноза ОКС [57].

Данные о факторах, ассоциированных с отдаленным прогнозом ОКС, таких как возраст, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ишемические изменения на ЭКГ, гиперхолестеринемия (ГХ), курение, сниженная скорость клубочковой

фильтрации (СКФ) – опубликованы многими авторами [67, 105, 122]. Так, например, российскими исследователями был проведен анализ факторов, влияющих на пятилетний прогноз пациентов с ОКСбпST. В исследование были включены 415 пациентов с ОКСбпST, данные которых были внесены в регистр больных ОКС. Авторы показали, что с неблагоприятным пятилетним прогнозом ОКС ассоциированы следующие факторы: пожилой возраст, ишемические изменения на ЭКГ, высокий риск по шкале GRACE в момент госпитализации, снижение ФВ ЛЖ, постинфарктный кардиосклероз, а также уровень супероксиддисмутазы (СОД) менее 168,2 нг/мл. Наиболее выраженная ассоциация была подтверждена для последних трех факторов [46]. Ассоциацию супероксиддисмутазы с отдаленным прогнозом ОКС описывают и другие исследователи [101]. Этот факт имеет объяснение: фермент СОД регулирует эндотелиальный релаксирующий фактор, который обладает антиагрегационным эффектом и поддерживает тонус сосудов, изменение активности данного фермента увеличивает риск развития и прогрессирования ССЗ [48]. Взаимосвязь величины ФВ ЛЖ с отдаленным исходом ОКС также была продемонстрирована российскими и зарубежными авторами [54]. Влияние ПИКС на отдаленный прогноз доказали многие исследователи [99]. Ассоциация СД 2 типа и гипергликемии с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС в отдаленном прогнозе, патогенетически объяснима и продемонстрирована в ряде исследований [72, 93].

В вышеприведенном и ряде других исследований высокий риск по шкале GRACE ассоциирован с неблагоприятным отдаленным исходом ОКС. Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что низкий и промежуточный риск по шкале GRACE тоже может быть ассоциирован с неблагоприятным исходом ОКС. Так, например, в проспективном исследовании, проведенном в сибирском регионе РФ, авторы проанализировали данные больных ОКСбпST, имеющие многососудистое поражение коронарных артерий. В исследование были включены 400 пациентов, последовательно поступающие в кардиологический центр в период с 2012 по 2016 годы с ОКСбпST. Одним из результатов

исследования было следующее: ассоциация низкого и промежуточного ССР по шкале GRACE с неблагоприятными госпитальными осложнениями ОКС была сильнее, чем взаимосвязь высокого риска с неблагоприятным исходом ОКС. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании больным группы высокого риска проводили реваскуляризацию миокарда в значительно более короткие сроки, чем пациентам группы низкого и промежуточного риска. Тем не менее, данное исследование показывает, что к когорте пациентов низкого и промежуточного ССР, особенно при наличии многососудистого поражения коронарных сосудов или иных значимых клинико-анатомических факторов, необходимо относиться также серьезно, как и к пациентам высокого риска [21].

Исследователи из Узбекистана оценили отдаленный прогноз в когорте пациентов из регистра по ОКС и ОИМ, у которых сохранялась постинфарктная стенокардия, за период проспективного пятилетнего наблюдения. В этом исследовании, включающем 196 пациентов, авторы подтвердили ассоциацию ГБ, СД 2 типа, ГХ, курение с неблагоприятными отдаленными сердечно-сосудистыми исходами. За период наблюдения сердечно-сосудистая смерть зарегистрирована у 23,5 % пациентов; ОИМ у 29,6 % больных, при этом у 24 % из них зафиксирован смертельный исход. Это подтверждает, что ГБ, СД 2 типа, ГХ, курение – независимые факторы риска неблагоприятного отдаленного прогноза не только острых сердечно-сосудистых событий, но и стабильного течения ИБС [18].

Показатели сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде после ОКС варьирует в разных странах. Так, например, в итальянском исследовании сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ОКС в течение 5 лет составила 42 % [96]. В английском исследовании была проанализирована смертность больных ОКС в течение 10 лет от момента сердечно-сосудистой катастрофы. В результате наблюдения смертность больных ОКС составила 46 % [97, 125].

В одном из российских исследований, пятилетняя смертность после ОИМ составила 46,2 %. Основными факторами, снижающими выживаемость пациентов в данном исследовании, были: возраст, мужской пол, повторный ИМ и отказ от операций по реваскуляризации миокарда [14].

Исследователи из республики Карелия провели проспективное пятилетнее исследование, в которое были включены пациенты с ОКС, госпитализированные в сосудистый центр города Петрозаводска. Изначально в исследование были включены 255 больных. Смертность в анализируемой когорте пациентов в течение 5 лет от момента ОКС составила 23,8 %, что более сопоставимо с данными, полученными по регистру GRACE, где смертность в течение 5 лет от момента ОКС составила 19,8 %. Отличия, полученные данными авторами, как и рядом других исследователей, можно объяснить клиническими и анамнестическими различиями между пациентами разных стран и городов. Это еще раз подчеркивает важность проведения комплексного подхода и проспективных исследований в каждом регионе, с целью сбора информации о конкретной популяции пациентов, проживающих в конкретных условиях. Кроме пятилетней смертности исследователи оценили приверженность пациентов к медикаментозной терапии и немедикаментозным методам вторичной профилактики. Авторы продемонстрировали, что 1/3 пациентов постоянно не наблюдаются у врача, при этом 59,4 % анализируемых пациентов имеют стабильную стенокардию напряжения, 53,1 % – хроническую сердечную недостаточность (ХСН), 15 % пациентов перенесли неблагоприятные сердечно-сосудистые события (повторный ИМ – 10,4 %, ОНМК – 3,1 %, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) – 1 %), у 39,6 % больных были проведены операции по реваскуляризации миокарда. Анализ приверженности пациентов к назначенной медикаментозной терапии показал, что антитромботическую терапию продолжают принимать 80,2 % пациентов, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – 66,7 %, б-блокаторы – 68,8 %, липидснижающие препараты – 64,6 %. Полученные данные по приверженности соотносятся с данными, полученными в исследовании GRACE. Таким образом, авторы оценили отдаленный прогноз пациентов с ОКС и сделали вывод, что одной из причин неблагоприятного исхода ОКС является не достаточно высокая приверженность больных к лечению [25, 28, 94].

1.2 Многофакторное прогнозирование исходов острого коронарного синдрома

Прогнозирование исходов любого заболевания представляет собой определение сроков и вероятности развития какого-либо осложнения. Долгое время не существовало оценочных шкал риска и прогнозирование, таким образом, носило субъективный характер. Со временем количество исследований различного уровня и направленности стало увеличиваться, появилось понятие «доказательная медицина», стало возможным разрабатывать модели расчета ближайшего и отдаленного прогноза. Основная цель таких исследований, чтобы прогнозирование результатов носило максимально объективный характер. Сначала разрабатывались различные математические методы оценки исходов, затем многофакторное прогнозирование с построением модели многофакторного анализа. Одной из первых математических моделей была система S. Schnur (1953). Данную модель разработали в ходе обследований 1 390 пациентов, перенесших ИМ. Из всех данных в прогностическую модель вошли 22 признака. Каждому признаку присваивали баллы, при сумме баллов больше 80 прогноз считался неблагоприятным. В 1962 году A. Peel с соавторами разработали другую прогностическую модель. В основу модели были положены данные пациентов, перенесших острый ИМ. Предложенная прогностическая система позволяла составить прогноз в течение 28 дней от момента развития сосудистого события. Последние десятилетия модели многофакторного прогнозирования строятся на основании достоверных данных, полученных в рамках крупных рандомизированных исследований и с использованием данных регистров ОКС [117, 118].

Прогнозирование исходов ОКС, особенно отдаленных, является не простой задачей, поскольку необходимо оценивать в целом состояние сердечно-сосудистой системы, течение атеросклеротического процесса, наличие коморбидной патологии у конкретного пациента. При анализе существующих на данный момент прогностических шкал было выявлено, что наибольшее значение имеют: многососудистое поражение коронарных сосудов, маркеры некроза миокарда,

стойкие ишемические изменения на ЭКГ, снижение ФВ ЛЖ, перенесенный в прошлом ИМ, пожилой возраст, СД 2 типа, ожирение, снижение СКФ и воспалительные маркеры [17, 108, 110]. Наиболее распространенными шкалами оценки отдаленных исходов ОКС являются GRACE и CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications). Шкала CADILLAC оценивает вероятность смерти в течение одного года после ОКС и учитывает семь показателей: СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (3 балла), ФВ ЛЖ менее 40 % (4 балла), параметр кровотока по TIMI после ЧКВ (до 2-х баллов), трехсосудистое поражение коронарного русла (2 балла), II–III класс ОЧН по Killip (3 балла), анемия (2 балла), возраст старше 65 лет (2 балла). Разработана шкала, также как и шкала GRACE, на основе данных регистра ОКС. Недостатки данного метода следующие: не учитываются маркеры атеросклероза, молекулярно-генетические показатели, а также при разработке данной шкалы оценивались данные пациентов, которым в 100 % случаев проводили первичную ангиопластику, доля таких пациентов в РФ составляет чуть больше 50 %. Шкалы GRACE и CADILLAC прогнозируют только сердечно-сосудистую смерть и нефатальный ИМ, не прогнозируют нефатальные сердечно-сосудистые события (ОНМК, повторную реваскуляризацию, госпитализацию в связи с повторной ишемией миокарда) [89, 120].

Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) – оценивает риск смерти или повторного ИМ в ближайшие 14 суток от времени развития ОКС. Она учитывает следующие параметры: повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови; прием аспирина в течение последних семи суток; два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 часа; подъем или депрессия сегмента ST на ЭКГ при поступлении; Ранее выявленный стеноз коронарной артерии более 50 % диаметра; наличие как минимум 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, СД, АГ); возраст старше 65 лет. Каждый фактор оценивается одним баллом. Основная цель использования данной шкалы – определить тактику лечения пациента. TIMI разработана в рамках рандомизированных клинических исследований в которые были включены

пациенты, госпитализированные в стационар в первые 6 часов от момента развития ОКСпST, также все пациенты получили тромболитическую терапию (альтеплазу либо ланотеплазу) [88, 116]. Позже данную модель протестировали в оценке тридцатидневной и годичной летальности пациентов с ОКС. Несмотря на всю пользу шкалы TIMI, проведен ряд исследований, посвященный сравнительной оценке шкалы TIMI и GRACE, при этом вторая шкала показывает лучшие результаты. В РФ обе шкалы применяются в клинической практике ежедневно, тем не менее, российские авторы в своих работах указывали на неполноценное соответствие получаемых результатов по шкалам GRACE и TIMI с реальными исходами. Связано это с тем, что обе шкалы разработаны на американской и европейской популяции пациентов [70, 109].

Для категории пациентов с ОКСбпST наиболее известна шкала GRACE, которая основывается на исследовании: Global Registry of Acute Coronary Events, также ее электронная модификация GRACE 2.0. Порядок применения ее такой же, как и для ОКСпST (или ОИМпST) [89]. Другая шкала- HEART score учитывает предшествующий анамнез и ФР: наличие в анамнезе ССЗ, наличие депрессии сегмента ST, возраст, наличие ряда факторов риска ИБС, уровень тропонина [70]. Модифицированная шкала HEART score учитывает новое разделение уровня тропонина на интервалы: от одной до трех норм (один балл) и более трех норм (два балла), для данной шкалы должен определяться высокочувствительный тропонин hs-cTnI или hs-cTnT, что не является доступным в большинстве российских клиник [82]. Кроме того, в рекомендации Европейского общества кардиологов (2015) по ведению больных ОКСбпST входит только шкала оценки риска GRACE [77].

Таким образом, из вышесказанного видно, что шкал по расчету риска неблагоприятного исхода ОКС много, тем не менее, в клинической практике часто сталкиваемся с несоответствием расчета и последующих результатов, особенно это проблема характерна для России, так как подобные шкалы разработаны на популяциях пациентов, отличающихся от нашей по ряду факторов. В связи с этим, одной из задач настоящего исследования стала

разработка многофакторной модели для оценки риска сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет от момента развития ОКС.

1.3 Генетические маркеры отдаленных исходов острого коронарного синдрома

Как и большинство ССЗ ОКС относится к мультифакториальным болезням. Развивается ОКС за счет взаимодействия факторов окружающей среды и генетических маркеров. В связи с этим, определение молекулярно-генетических предикторов и использование выявленных ассоциаций в прогнозировании риска развития и отдаленных исходов у пациентов после ОКС является важной составляющей, усиливающей персонализированный подход к пациентам. С этой целью в начале эпохи генетического обследования применялись семейные и близнецовые методы, позднее стала изучаться роль отдельных генов в развитии ОКС и других социально-значимых заболеваний [7, 19].

Чуть позже в силу вступили исследования по изучению однонуклеотидных последовательностей (ОНП) – исследования общегеномных ассоциаций (genome-wide association study – GWAS). Цель таких исследований – определить взаимосвязь определённых ОНП с конкретным заболеванием. GWAS дали основу для проведения целого ряда клинических исследований по выявлению роли каждого ОНП в развитии конкретного заболевания, его прогнозе в разных популяциях и разных клинических ситуациях. Особенностью GWAS-исследований было проведение генетического анализа двух когорт пациентов: основной группы больных исследуемым заболеванием и контрольной (здоровой) группы. Количество пациентов в группах исчислялось в тысячах. Полученные результаты обязательно реплицировались на независимых выборках.

Основу в исследовании генетических маркеров в патогенезе ОКС, ССЗ в целом, положило крупномасштабное эталонное эпидемиологическое Фремингемское исследование. Основной целью данного проекта была оценка распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы в популяции,

определение взаимосвязи различных факторов риска и молекулярно-генетических маркеров с ССЗ. При помощи современного высококласного оборудования, а именно чипов, способных проанализировать 100 тысяч молекулярно-генетических маркеров, были проанализированы ассоциации выбранных генетических маркеров с ОКС и рядом других ССЗ. В ходе исследования обнаружены совпадения полученных результатов с другими генетическими исследованиями, тем не менее, большая часть выявленных взаимосвязей генетических маркеров с ОКС и другими ССЗ была абсолютно новой. Это значит, что новые полученные ассоциации необходимо затем проверить на независимых выборках [13].

За последнее десятилетие проведено много работ по изучению молекулярно-генетических маркеров с риском развития и их роли в прогнозировании исходов ОКС. Наиболее актуальные данные об ассоциации генетических маркеров с отдаленным исходом ОКС будут представлены ниже.

В исследовании, проведенном в Новосибирске, авторы оценили роль ОНП rs499818, который локализован на коротком плече шестой хромосомы 6p24.1, с риском развития ОКС и ИМ. Выбран данный ОНП был не случайно, в Фремингемском исследовании он был ассоциирован с ССЗ, в патогенезе которых основную роль играет атеросклероз – ИБС, ИМ, ОНМК. В исследовании, проводимом в США, была подтверждена взаимосвязь данного ОНП с риском развития ИБС. Авторы сибирского исследования показали, что результаты по ассоциации исследуемого ОНП достаточно разнородные, а именно риск развития ИМ у носителей генотипа АА rs499818 равен 0,4 (95 % ДИ 0,2–0,9; $p = 0,03$), с другой стороны у носителей АА генотипа чаще развивается многососудистое поражение коронарных сосудов ($p = 0,046$) [13, 69, 83].

Полиморфизм rs619203 гена ROS1 (Receptor Tyrosine Kinase), картирован на длинном плече шестой хромосомы (6q22.1). Ген ROS1 кодирует мембранный белок типа I, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов стенки сосудов, обладает каталитической активностью, участвует в синтезе коллагена и гликозамингликанов. Поскольку процессы, в которых принимает участие ген ROS1 играют важную роль в развитии атеросклероза,

вероятно, данный ген может определить развитие ОКС и других ССЗ, в патогенезе которых основное место занимает атеросклероз [37].

В исследовании, проводимом в США, авторы показали взаимосвязь полиморфизма rs619203 с развитием ОКС. В двух других исследованиях, проведенных в Германии и также в США, полученную ранее ассоциацию не подтвердили [2]. В исследовании, проведенном в городе Красноярске, показали ассоциацию генотипа СС полиморфизма rs619203 гена ROS1 с риском развития ИМ [4, 63]. В Новосибирском исследовании статистически достоверной ассоциации полиморфизма rs619203 не было получено, возможно, из-за не большого объема выборки ($n = 200$) [39].

Полиморфизмы, локализованные на хромосоме 9p21 (включая rs1333049, rs10757278, rs10757274, rs2383206, rs4977574, rs1333040), ассоциированы с риском развития ИБС. Это показано в ряде исследований, проведенных преимущественно в зарубежных странах, тем не менее, имеется много разногласий среди авторов данных исследований [66, 85, 123]. В работе, проводимой в Португалии и США, авторы показали ассоциацию генотипа CCrs1333049 с риском развития ИБС [65, 86].

В Норвегии было проведено исследование с проведением генотипирования 2 953 пациентов, из них 829 человек составили основную группу, а 2 124 человека – группу контроля. Исследовали четыре ОНП, локализованных на хромосомах 1p13 (rs599839, rs646776, rs14000) и 9p21 (rs1333049). Показали, что rs1333049 и rs14000 ассоциированы с развитием ИБС [86]. В исследовании, проводимом в США, также была показана связь rs10757278 и rs1333049 с риском развития ИБС. Ian Buyschaert с соавторами в исследовании, проводимом среди пациентов трех популяций – Польши, Бельгии и Великобритании, показали, что генотип СС полиморфизма rs1333049 достоверно ассоциирован с развитием повторного ИМ. В данное исследование были включены пациенты из регистра GRACE (в общей сложности $n = 3\,247$ пациентов), наблюдение за пациентами длилось 6 месяцев [56].

В сибирском исследовании (г. Новосибирск) была показана статистически значимая ассоциация генотипа СС полиморфизм rs1333049 с риском развития ИМ (ОШ = 1,9; 95% ДИ 1,3–2,9; $p = 0,002$), а также взаимосвязь с многососудистым поражением коронарного русла ($p = 0,05$), внезапной сердечной смертью (ОШ = 1,7 (группе) (95% ДИ 1,1–2,8, $p = 0,019$). В исследовании, проводимом в г. Красноярске, были получены схожие результаты – генотип СС rs1333049 ассоциирован с ИМ, а также с риском повторного ОКС в отдаленном периоде (срок наблюдения 1 год) [12, 38, 64]. Полиморфизм 10757278, как и rs1333049 в исследовании, также проведенном в г. Красноярске, были ассоциированы с риском развития ИМ в группе пациентов до 45 лет (ОР 2,4; 95 %; ДИ 1,20–4,82) [9].

Полиморфизм rs1376251 гена TAS2R50 (Taste Receptor Type 2 Member 50) локализован на коротком плече двенадцатой хромосомы (12p13.2). Оценка влияния данного ОНП осложняется тем, что rs1376251 входит в структуру генов PRN1 (MIM 168730) и PRR4 (MIM 609607), согласно базе данных NCBI Reference Assembly. По результатам исследований, проводимых в США и Германии, достоверной ассоциации данного ОНП с ОКС не было обнаружено. Авторы исследования, проводимого в РФ, показали взаимосвязь генотипа CTrs1376251 гена TAS2R50 с риском развития ИМ у женщин, а также протективную функцию генотипа TT в отношении риска развития ИМ (ОШ = 0,22; 95 %; ДИ 0,05–0,91; $p = 0,02$) [8, 13, 30].

В исследовании, проводимом в Якутии, была подтверждена ассоциация ОНП с риском развития ИМ для следующих маркеров: rs619203, rs2549513 и rs17465637 у некоренных жителей Якутии, rs1376251 у коренного населения Якутии. Полиморфизм rs2549513 гена ген MAF картирован на шестнадцатой хромосоме (16q23.2), по результатам Фремингемского исследования ассоциирован с ИБС [6].

В мета-анализе, проведенном китайскими исследователями, продемонстрирована достоверная ассоциация rs4804611 гена ZNF627 (Zinc Finger Protein 627) с риском развития ИМ. Данный ОНП расположен на девятнадцатой хромосоме (19p13.2) [122].

Два ОНП rs4804611 гена ZNF627 и rs2549513 (хр.16) были изучены в отдаленном прогнозе ОКС в сибирском исследовании. Авторы показали, что с неблагоприятным прогнозом достоверно ассоциирован генотип GG rs4804611 в группе мужчин (ОШ = 5,57; 95% ДИ 1,35–22,96; $p = 0,021$), генотип AC полиморфизма rs2549513 (ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,28–4,20; $p = 0,008$) [7].

По результатам мета-анализа, опубликованного авторами из Китая, полиморфизм rs17465637 гена MIAF3 (Melanoma inhibitory activity family 3), который локализован на длинном плече первой хромосомы (1q41) ассоциирован с ИБС [54].

В некоторых исследованиях показана ассоциация полиморфизма rs699473 гена SOD3 (Superoxidedismutase 3), расположенного на четвертой хромосоме (4q21) с развитием ИБС. Данный ген кодирует образование ЕС-SOD (внеклеточной супероксиддисмутазы). ЕС-SOD относится к внеклеточным антиоксидантным ферментам, связана с поверхностью эндотелия сосудов и внеклеточным матриксом, выполняет важную функцию в процессе окислительного стресса [106].

В одном из исследований авторы оценили взаимосвязь гена CPNE 3 (Corpine III, локализуется на хромосоме 8q21.3), который расположен на восьмой хромосоме (8q21.3) с риском развития и прогнозом ОКС. Получили достоверную ассоциацию с риском развития ОКС, но не получили статистически значимой ассоциации с отдаленным прогнозом ОКС, что, возможно, дает основания для повторных подобных исследований на более крупных выборках пациентов [99].

В некоторых работах авторы оценили роль ряда ОНП гена LPA (rs1801693, rs3798220, rs9457951, rs41272110, rs10455872) в отношении развития и прогноза ОКС. Ген LPA – ответственный за синтез апопротеина (a), локализован на шестой хромосоме (6q25-q26). Исследователи показали, что некоторые ОНП гена LPA ассоциированы с риском развития и неблагоприятным прогнозом ОКС, но данные достаточно разрознены, что не позволяет сделать однозначный вывод об ассоциации гена LPA с ОКС и требует проведения новых исследований с

большой группой пациентов и реплицированные результатов на независимой выборке пациентов [60, 101].

Ген ACE – ген ангиотензинпревращающего фермента. В Марокко исследователи провели работу с определением ассоциации данного гена с ОКС, получили взаимосвязь гена ACE с развитием ОКС [61, 91].

В Мексике ученые оценили роль rs1205 гена CRP в развитии ОКС. Статистически значимой ассоциации авторы не получили. В другом исследовании проанализировали rs1800947 того же гена, получили ассоциацию изучаемого генетического маркера с ИМ, сердечно-сосудистой смертью и инсультом [71, 114].

В Чехии, авторы одного исследования показали достоверную ассоциацию генотипа AA полиморфизма rs6922269 гена MTHFD1L с повышенным риском смерти у пациентов с ОКС в течение семи лет наблюдения [115]. В другом исследовании, проводимом также в Чехии, оценивали роль rs9818870 гена MRAS, ассоциация которого была показана в полногеномных исследованиях. В чешско-славянской популяции полиморфизм rs9818870 не был связан с развитием ОКС или смертностью от ОКС [104].

В итальянском исследовании ученые доказали, что аллеля T2238C ANP является независимым фактором риска развития повторного ОКС [119].

В североафриканской популяции был проверен полиморфизм параоксоназы 1 (PON1) в отношении риска развития ССЗ. Была показана достоверная ассоциация с риском развития ОКС [62].

В одном зарубежном исследовании была показана ассоциация аллеля C807T гена GPIa (гликопротеина IA) с риском развития первого и повторного ОКС [87].

В Китайском исследовании, авторы продемонстрировали взаимосвязь полиморфизма rs2240419 гена HDAC9 с повышенным риском развития ОКС. Всего в исследовании проанализированы три ОНП: rs2240419, rs2389995 и rs2107595. Достоверная ассоциация подтверждена только для одного ОНП – rs2240419 [107].

Генетические исследования в кардиологии и других областях медицины актуальны в РФ и во всем мире. Не так давно все молекулярно-генетические

исследования были направлены на выявление ассоциации ОНП с риском развития социально значимых заболеваний, в нашем случае это ОКС. В настоящее время генетические показатели исследуются в проспективных исследованиях и направлены на выявлении взаимосвязи тех или иных ОНП с отдаленными исходами ОКС. Основная цель проведения ретроспективных и проспективных исследований – выделить приоритетные группы пациентов для проведения первичной и вторичной профилактики, составления индивидуальных программ реабилитации и лечения, что будет способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности населения всего мира [53, 82]. Проведенных исследований в настоящее время не достаточно, связано это с тем, что популяции пациентов разных стран мира и даже внутри одной страны очень разные, отличаются по условиям проживания, уровню образованию и многим другим показателям. Эти факторы указывают на актуальность проведения, особенно проспективных исследований, в ходе которых будет проведена оценка информативности генетических маркеров, ассоциированных с ОКС и его прогнозом, по результатам полногеномных исследований.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования

Открытое сплошное проспективное исследование методом параллельных групп было проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ (НИР) Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины и Новосибирского государственного медицинского университета, начатой в 2009 году. Проведение настоящего исследования, являющегося одним из этапов общей Программы совместных НИР, было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Минздрава России (протокол № 89 от 27.10.2016). Всем пациентам была предоставлена форма «Информация для пациента» для ознакомления с исследованием и условиями его проведения, также заполнялась форма «Информированное согласие» на участие в исследовании.

Изначально в исследование было включено 330 больных из регистра больных с острым коронарным синдромом, основанного в 2009 году в рамках программы «Изучение ближних и отдаленных результатов разных методов лечения острого коронарного синдрома и поиск новых прогностических биомаркеров», а в окончательный анализ вошло 280 больных, перенесших острый коронарный синдром, проходивших лечение и реабилитацию на базе 1 кардиологического отделения ГБУЗ ГКБ № 1 г. Новосибирска в 2010–11 гг., у которых далее были оценены «конечные точки» годового и пятилетнего периодов. В группу больных ОКСпСТ вошли 145 пациентов. Из них 106 (73,5 %) мужчин и 39 (26,5 %) женщин, средний возраст которых составил ($56,3 \pm 5,2$) лет. В группу пациентов с ОКСбпСТ вошли 135 пациентов, среди них мужчин 94 (69,9 %), женщин – 41 (30,1 %), средний возраст которых составил ($62,1 \pm 5,3$) лет.

Критериями включения являлись мужчины и женщины 18–75 лет, перенесшие острый коронарный синдром (с элевацией сегмента ST и без элевации ST), подтвержденный типичной клиникой, ЭКГ, реакцией

кардиоспецифических ферментов (КК, МВКК, тропонин I), ЭХОКГ.

Диагноз ОИМ с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST выверялся по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2015, 2017), включающих: а) типичный болевой приступ; б) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КК-МВ, ТнI); в) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный T, отрицательный T, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR). При дифференциальной диагностике между инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией ориентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2003, 2007), Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 – при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [32].

Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями РКО 2018, ESC 2016–2017 и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) и с учетом Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [32].

Оценку ФК стенокардии напряжения проводили по классификации Канадской Ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976): I ФК – стенокардия при интенсивной или продолжительной нагрузке; II ФК – стенокардия при ходьбе (на расстояние 301 м и более), подъеме более чем на один этаж по обычным ступенькам в нормальном темпе и в нормальном состоянии, вероятность возникновения приступа стенокардии возрастает при физической нагрузке, после еды, после эмоциональных стрессов или в течение нескольких часов после пробуждения; III ФК – стенокардия появляется при ходьбе на расстояние 150–300 м, подъем на один этаж в нормальном состоянии и в нормальном темпе; IV ФК – невозможность самообслуживания, также выполнение любых физических

нагрузок без дискомфорта, ангинозные боли могут возникать и в покое.

Диагноз сахарного диабета устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1999) с учетом «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (2017).

Критериями исключения явились больные обструктивной, дилатационной и рестриктивной кардиомиопатией, злокачественными новообразованиями, с острыми воспалительными процессами печени, почек, эндокринных желёз и других органов и систем, и хроническими заболеваниями в фазе обострения и неполной ремиссии; с сахарным диабетом 1 и 2 типа с инсулиновой недостаточностью; тяжелой печеночной и почечной недостаточностью; хроническим алкоголизмом и психическими расстройствами.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и инструментальные обследования: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (Эхо-КГ), R-графию органов грудной клетки. Электрокардиографию проводили по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате электрокардиографе Megacart (Simens-Elema AB, Германия). При оценке ЭКГ применяли Миннесотский код, предложенный ВОЗ. По динамике ЭКГ определяли характер изучаемых явлений (рубцовые изменения, признаки ишемии, признаки гипертрофии и/или перегрузки различных отделов сердца, нарушения ритма сердца). Электрокардиографические признаки недостаточности коронарного кровообращения оценивали по наличию изменений конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST, элевации сегмента ST и инверсии или сглаженности зубца T. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического зубца Q, снижению амплитуды зубца R.

Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась на аппарате «Phillips HD 15» в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Исследование включало одно- и двухмерное сканирование, с применением доплерографии в импульсном и постоянном волновом режимах, а также цветное доплеровское картирование кровотока. При анализе ЭхоКГ в

покое оценивался конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, который был измерен из длинной оси на уровне головок папиллярных мышц, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ и индекс конечного диастолического объема (ИКДО) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ и индекс конечного систолического объема (ИКСО) ЛЖ. Для вычисления глобальной сократимости ЛЖ использовалась количественная оценка двухмерных эхокардиограмм – метод дисков (модифицированный метод Симпсона), учитывая КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Ударный объем (УО) ЛЖ был рассчитан по следующей формуле:

$$YO = TVI \times LVOT \text{ area}, \quad (2.1)$$

где TVI – время интегральной скорости в выходном отделе ЛЖ;

LVOT area – площадь выходного отдела ЛЖ.

Время интегральной скорости в аорте рассчитывалось пульсовым доплером в апикальной позиции. Сердечный выброс (СВ) рассчитывался как произведение УО ЛЖ на частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ) – отношение СВ к площади поверхности тела. Для оценки геометрических особенностей ремоделирования ЛЖ также измерялась толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ ($2 H/D = ТМЖП + ТЗСЛЖ$)/КДР ЛЖ), индекс сферичности ЛЖ в систолу ($ИС_{\text{сист.}} = \text{КСР ЛЖ} / \text{продольный размер ЛЖ в систолу}$), индекс сферичности ЛЖ в диастолу ($ИС_{\text{диаст.}} = \text{КДР} / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}$), интегральный систолический индекс ремоделирования ($ИСИР = \text{ФВ ЛЖ} / ИС_{\text{сист.}}$). Проводились продольное и поперечное измерения левого предсердия (ЛП), площадь ЛП оценивалась планометрически.

Оценка степени митральной недостаточности была рассчитана двумя способами: 1 – как соотношение площади митральной регургитации к площади левого предсердия; 2 – по PISA (площадь проксимальной струи регургитации). PISA была оценена при цветной доплерографии путем измерения радиуса гемисферы, образованной проксимальной струей регургитации, рассчитана как

$2\pi r^2$. Затем рассчитывалась площадь поверхности эффективной регургитации (ERO), которая равнялась соотношению скорости потока PISA к пиковой скорости митральной регургитации ($P_{\text{iak MR}}$).

С помощью цветного доплеровского картирования оценивалась степень трикуспидальной регургитации.

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

Анализ сегментарной сократимости проводили по модели, предложенной Американской ассоциацией эхокардиографистов, основанной на анализе сократимости 16 сегментов миокарда ЛЖ, получаемых из парастернального доступа по длинной оси, апикального доступа (двух- и четырехкамерная позиция) и поперечных сечений на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и апикальной части ЛЖ [7]. Количественную оценку кинетики стенок ЛЖ осуществляли с использованием общепринятой четырехбалльной системы, где за 1 балл принимался нормокинез, за 2 – гипокинез, за 3 – акинез, за 4 – дискинез; определялся индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС), как отношение суммы баллов к общему количеству сегментов. При нормальной сократимости всех визуализированных сегментов ИНСС равен 1,0, который увеличивается при наличии зон с нарушенной сократимостью ЛЖ.

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

Для определения диастолической функции ЛЖ была проведена трансмитральная доплерография, по данным которой оценивалась скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E), скорость позднего наполнения ЛЖ с систолой

предсердия (пик А), измерено время пика Е или время диастолы (ДТ). Нормальная диастолическая функция, где $E/A = 0,8-1,5$, $ДТ = 160-240$ м/с, первый тип диастолической дисфункции миокарда – инвертированный или псевдонормальное наполнение, где $E/A < 0,8$, $ДТ > 160-240$ м/с, второй тип нарушения диастолической дисфункции – рестриктивное наполнение, где $E/A > 1,5$, $ДТ < 160-240$ м/с, возникает при возрастании давления в ЛП.

Кроме того, с помощью эхокардиографии оценивали изменения геометрии ЛЖ, выявляли либо исключали тромбоз полостей сердца, септальные дефекты.

Толерантность к физической нагрузке оценивали по тесту 6-минутной ходьбы [7].

У всех пациентов проводилось генетическое обследование и специальное биохимическое исследование сыворотки крови для определения уровня высокочувствительного С-реактивного протеина, липидного спектра и маркеров некроза миокарда, помимо стандартного обследования.

В соответствии с типом острого коронарного синдрома (ОКС) больные были разделены на две основные группы: острый коронарный синдром со стойким подъёмом сегмента ST (ОКСпST) – 145 человек (106 мужчин и 39 женщин) и 135 человек с острым коронарным синдромом без стойкого подъёма сегмента ST (94 мужчины и 41 женщина) (рисунок 1).

В течении всего периода наблюдения осуществлялись контакты с пациентами по телефону один раз в шесть месяцев. Визиты в клинику осуществлялись через год и через пять лет наблюдения. Через пять лет были изучены «конечные точки», такие, как летальный исход, внеплановая коронарная реваскуляризация, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, госпитализация вследствие нестабильной стенокардии.

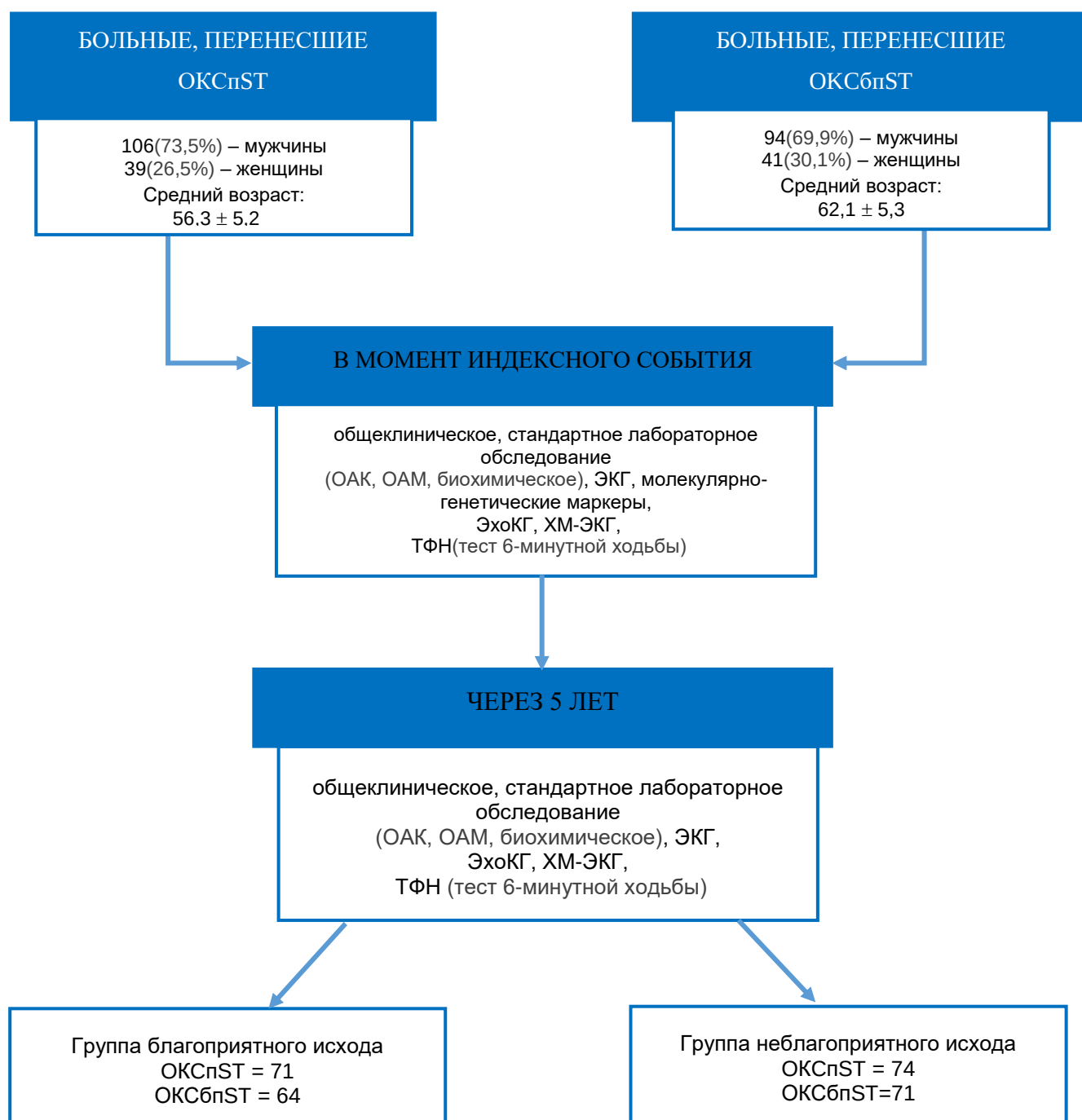


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторные методы

В момент индексного события всем пациентам проводилось стандартное лабораторное обследование: ОАК, ОАМ. Помимо этого определялись биохимические параметры: кардиоспецифические ферменты, липидный спектр,

воспалительные маркеры согласно приказу Минздрава России от 01.06.2015 № 404 ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)» в ГБУЗ НСО ГKB № 1.

У этих больных через один год и через пять лет наблюдения были проведены те же самые обследования в лаборатории ГБУЗ НСО ГKB № 1.

2.2.2 Определение генотипов по изучаемым вариантам генов

Все молекулярно-генетические показатели определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ВРИО руководителя д-р мед. наук, профессор Рагино Ю. И., руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, академик РАН, д-р мед. наук, профессор Воевода М. И., заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор Максимов В. Н. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Realtime PCR (зонды TaqMan, AppliedBiosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3. Они были отобраны по результатам международных полногеномных исследований (GWAS), подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда (ИМ).

2.2.3 Инструментальные методы

Рискометрия

Для повышения точности прогнозирования также применяли шкалу GRACE (Таблица 1).

Таблица 1 – Шкала GRACE

Клинический признак: возраст	≤ 30	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	≥ 90
Баллы	0	8	25	41	58	75	91	100
Клинический признак: ЧСС, уд./мин	≤ 50	50–69	70–89	90–109	110–149	150–199	≥ 200	—
Баллы	0	3	9	15	24	38	46	—
Клинический признак: САД, мм рт. ст.	≤ 80	80–99	100–119	120–139	140–159	160–199	≥ 200	—
Баллы	58	53	43	34	24	10	0	—
Клинический признак: уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л	0–35,3	35–70	71–105	106–140	141–176	177–353	≥ 354	—
Баллы	1	4	7	10	13	21	28	—
Клинический признак: класс СН (по Killip)	I	II	III	IV	—	—	—	—
Баллы	0	20	39	59	—	—	—	—
Клинический признак: остановка сердца (на момент поступления пациента)	Да	—	—	—	—	—	—	—
Баллы	39	—	—	—	—	—	—	—
Девияция сегмента ST	Да	—	—	—	—	—	—	—
Баллы	28	—	—	—	—	—	—	—
Наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов	Да	—	—	—	—	—	—	—
Баллы	14	—	—	—	—	—	—	—

Шкала GRACE является наиболее известной, полученной по данным регистра GRACE IM методом регрессионного анализа, и включает 8 переменных: возраст, класс сердечной недостаточности (СН) по классификации Killip, уровень систолического артериального давления (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, динамику сегмента ST, остановку сердца. Подсчет баллов осуществляется либо вручную, либо с помощью онлайн-калькулятора.

Тяжесть сердечной недостаточности по классификации Killip оценивается следующим образом:

класс I – отсутствие признаков застойной сердечной недостаточности;

класс II – наличие хрипов в легких и/или повышенного давления в югулярных венах;

класс III – наличие отека легких;

класс IV – наличие кардиогенного шока.

Если подсчет баллов по шкале GRACE выполняется вручную, балльная оценка для каждого конкретно взятого признака проводится согласно данным таблицы 1, после чего полученные баллы суммируются.

Если какой-либо из последних 3-х клинических признаков, приведенных в таблице 1 (остановка сердца на момент поступления пациента, девиация сегмента ST, наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов), отсутствует, то баллы по данной позиции не начисляются. Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать так:

- низкий риск – вероятность смерти в течение полугода с даты ОКСпST менее 1 % (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов – менее 109 (при выполнении расчетов вручную);

- средний риск – вероятность смерти в течение полугода с даты ОКСпST – от 1 до 3 % (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов – от 109 до 140 (при выполнении расчетов вручную);

- высокий риск – вероятность смерти в течение полугода с даты ОКСпST – более 3 % (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов – более 140 (при выполнении расчетов вручную).

2.3 Статистические методы обработки материала

Влияние клинических, демографических, функциональных, метаболических, воспалительных и маркеров некроза миокарда и методов (технологий лечения) на отдаленный прогноз оценивали по отношению шансов. Приведем краткое описание понятия отношения шансов и алгоритма вычисления точечной и интервальной оценки для отношения шансов.

Предположим, что случайное событие A имеет вероятность $P(A)$ случайное событие B – вероятность $P(B)$. Шанс события A определяется выражением:

$$\text{Ш}_A = \frac{P(A)}{1 - P(A)} \quad (2.2)$$

и меняется от 0 до бесконечности. Отношением шансов случайных событий A и B называется отношение:

$$O = \frac{\text{Ш}_A}{\text{Ш}_B}. \quad (2.3)$$

При обработке статистических данных вместо вероятностей $P(A)$, $P(B)$ используют их точечные оценки (которые уже являются случайными величинами), и в этом случае оценка отношения шансов определяется выражением:

$$\hat{O} = \frac{n_{11} / n_{12}}{n_{21} / n_{22}}, \quad (2.4)$$

где n_{11} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию A ;

n_{12} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию A ;

n_{21} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию B ;

n_{22} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию B .

Очевидно, что оценка отношения шансов является случайной величиной и в этом случае полезную информацию о точности построенной оценки дает доверительный интервал, т. е. интервал, в который с заданной вероятностью γ (обычно $\gamma = 0,95$) попадает истинное (но неизвестное) значение отношение шансов. В литературе [49] для вычисления нижней $\hat{O}_H$ и верхней $\hat{O}_B$ границ доверительного интервала используются следующие соотношения:

$$\hat{O}_H = \exp(\ln(\hat{O}) - x_{\alpha/2} \cdot D), \quad (2.5)$$

$$\hat{O}_B = \exp(\ln(\hat{O}) + x_{\alpha/2} \cdot D), \quad (2.6)$$

$$D = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}, \quad (2.7)$$

где $\chi_{\alpha/2}$ – квантиль нормального распределения $N(0,1)$ уровня $\alpha/2$. Для $\gamma = 0,95$ величина $\alpha = 1 - \gamma = 0,05$. Из таблицы нормального распределения можно определить величину квантиля $\chi_{0,025} \approx 1,96$.

Ниже соотношения (2.4–2.5) будут использоваться для вычисления оценок (как точечной, так и интервальной) для отношения шансов изучаемых признаков.

При статистическом анализе данных по молекулярно-генетическим исследованиям использовали пакет программ SPSS 22.0. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в группе больных ОКС с повышенными показателями кардиоспецифических маркеров и группе сравнения, где кардиоспецифические маркеры были в пределах нормы, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Сравнение уровня таких показателей, как возраст; уровень креатинина; диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда: МВ креатинкиназы и тропонина, белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК); индекс массы тела; окружность талии; концентрацию С-пептида в сыворотке крови; уровень гликемии при поступлении и выписке; уровень гемоглобина крови при поступлении и выписке; систолическое и диастолическое артериальное давление при поступлении; частоту сердечных сокращений при поступлении; величину фракции выброса левого желудочка по эхокардиографии; время от начала ангинозных болей до реваскуляризации; концентрацию вчСРП в сыворотке крови; интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета); фактора некроза опухоли (ФНО-альфа); липидограмму: концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды; рост, вес, индекс массы тела, у носителей разных генотипов проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова – Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального

распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью t-теста для двух независимых выборок.

В случае если изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения, сравнение уровня этого признака у носителей разных генотипов проводилось с помощью теста Крускала – Уоллиса, достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью теста Манна – Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация ОНП с факторами риска, относящимся к категориальным переменным, проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Риск исхода заболевания/наличия фактора риска по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

При разработке математической модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода использовались методы корреляционного, факторного и регрессионного анализа. Первые две группы методов применялись для определения значимых независимых переменных (признаков), которые хорошо коррелируют с вероятностью наступления неблагоприятного исхода, но слабо коррелируют между собой (для исключения мультиколлинеарности модели). Методы регрессионного анализа использовались для выбора структуры регрессионной модели и оценивания ее коэффициентов. Для проверки адекватности построенной модели использовались два коэффициента, которые имеют простую интерпретацию:

- коэффициент чувствительности;
- коэффициент специфичности;
- коэффициент точности.

Вычисление этих коэффициентов подробно рассмотрено ниже.

Важным моментом для получения достоверных результатов является точность исходных данных – в данном случае это точность задания вероятности

неблагоприятного исхода, которая зависит от объема выборки. Погрешность задания этой вероятности обуславливает точность прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода.

Формула [Юнкеров В. И., 2002] для оценки необходимого (минимального) объема выборки при оценивании вероятности случайного события имеет вид:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2}, \quad (2.8)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

Применим эту формулу для определения объема выборки для построения регрессионной модели у больных с ОКС. Приведенная выше формула включает неизвестную вероятность p – вероятность неблагоприятного исхода. Для оценивания этой вероятности обратимся к данным пилотного исследования [19], в котором число годовых неблагоприятных исходов равно 51, число благоприятных исходов – 71. Тогда относительная частота неблагоприятного исхода равна $\frac{51}{122} = 0.418$. Поэтому в качестве ожидаемой вероятности неблагоприятного исхода можно принять величину $p = 0,4$. Задав в качестве доверительного интервала для вероятности p интервал $(0,3; 0,5)$ с шириной $W = 0,2$ и подставив эти значения в формулу, получаем:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{0.4(1-0.4)}{0.2^2} = 92 \quad (2.9)$$

Таким образом, минимальный объем выборки равен 92 наблюдениям, поэтому 280 наблюдений достаточно для оценки пятилетних исходов ОКС.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика пациентов, течение и лечение госпитального периода

Оценка клинических факторов, способных повлиять на развитие неблагоприятного исхода у пациента, перенесшего острый коронарный синдром, как в течение года, так и в отдаленном периоде наблюдения является первоочередной задачей, поскольку учет клинических предикторов в рутинной практике врача не представляет особых затруднений.

Всего в анализ было включено 280 больных (из 330 первоначально включенных), госпитализированных с подозрением на ОКС_{PIST} и ОКС_{бPIST} 2010–2011 гг., у которых были оценены конечные точки в 2015–2016 гг. Далее приведены демографическая характеристика пациентов, реперфузионные стратегии, медикаментозное лечение и результаты рискметрии по GRACE в госпитальном периоде с целью создания представления о включенных в пятилетний анализ субъектах.

Около 95 % больных с ОКС были госпитализированы службой скорой помощи (СП), 1,2 % поступивших самостоятельно, 3,8 % переведенных из других отделений больницы или других стационаров. В 33 % случаев госпитализация службой СП осуществлялась по направлению врачей амбулаторных медицинских учреждений. В течение первых 24 ч с момента развития симптомов, приведших к госпитализации, поступили в стационар 67,4 % наблюдаемых случаев ОКС (в том числе 77,6 % с ОКС_{PIST} и 57,3 % ОКС_{бPIST}), позднее поступление распределялось следующим образом: 1–3 сутки от начала ОКС в 16,8 % с ОКС_{PIST} и 28,2 % с ОКС_{бPIST}, более 3 суток в 5,6 % с ОКС_{PIST} и 14,5 % с ОКС_{бPIST}. Подробная клинико-демографическая структура приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика больных острым коронарным синдромом

Показатель	Больные ОКСпST (n = 145)		Больные ОКСбпST (n = 135)	
	n	%	n	%
Мужчины/женщины	106/39	73,5/26,5	94/41	69,9/30,1
Средний возраст, (M ± s)	56,3 ± 5,2	—	62,1 ± 5,3	—
Сроки поступления: до 1 сут./1–3 сут./более 3 сут.	112/24/ 9	77,6/16,8/ 5,6	77/38/ 20	57,3/28,2/ 14,5
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	73	50,5	82	61,0
ОИМ в анамнезе	41	28,2	54	40,0
ЧКВ в анамнезе	11	7,6	20	14,8
Операция АКШ в анамнезе	3	2,0	4	3,0
Однососудистое поражение по КГ	36	40,0	22	37,0
Многососудистое поражение по КГ	54	60,0	38	63,0
Артериальная гипертензия	108*	74,4	99	73,3
Верифицированный сахарный диабет 2 типа	19	13,1	18	13,3
Курение	91	62,7	55	40,7
Отягощенная наследственность	49	33,7	62	45,9
Дислипидемия в анамнезе	17	11,7	13	9,6
Жизнеугрожающие нарушения ритма	9	6,2	12	8,8
ЧСС более 100/мин	11	7,5	13	9,6
АД менее 100 мм рт. ст.	12	8,2	9	6,6
Killip > II	16	11,0	15	11,1
Передняя локализация ОИМпST	33	22,7	—	—

В группу больных ОКСпST вошли 145 пациентов. Из них 106 (73,5 %) мужчин и 39 (26,5 %) женщин, средний возраст которых составил (56,3 ± 5,2) лет. В группу пациентов с ОКСбпST вошли 135 пациентов, среди них мужчин 94 (69,9 %), женщин – 41 (30,1 %), средний возраст которых составил (62,1 ± 5,3) лет. У 125 (44,6 %) больных ИБС манифестировала внезапным развитием острого коронарного синдрома без предшествующей стенокардии.

Из них у 72 (49,6 %) больных с ОКСпST и у 53 (39,2 %) человек с ОКСбпST. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 95 (33,9 %) всех больных, из них у 41 (28,2 %) пациента с ОКСпST и 54 (40,0 %) – с ОКСбпST.

До индексного события 38 пациентов (13,5 %) имели вмешательства на коронарных сосудах в анамнезе, из них у 3 (2,0 %) больных с ОКСпST было АКШ, у 11 (7,6 %) больных ЧКВ. У 4 (3 %) больных с ОКСбпST – АКШ, у 20 (15,2 %) – ЧКВ. По результатам селективной коронарографии (КГ), проведенной в период индексной госпитализации, которая имело место только в 150 случаях (90 – ОКСпST и 60 – ОКСбпST), у 58 (38,6 %) больных определялось однососудистое поражение коронарного русла: из них у 36 (40 %) больных с ОКСпST и у 22 (37,0 %) больных с ОКСбпST. Поражение двух и более коронарных артерий выявилось у 92 (61,4 %) больных, из них у 54 (60 %) с ОКСпST и 38 (63,0 %) с ОКСбпST. Среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией, выявлено 108 (74,4%), – с ОКСпST и 99 (73,3 %) – с ОКСбпST. Сахарный диабет II типа имел место у 19 (13,1 %) больных с ОКСпST и 18 (13,3 %) с ОКСбпST. На момент поступления в стационар среди курящих было 91 (62,7 %) человек с ОКСпST и 55 (40,7%) с ОКСбпST. Избыточная масса тела отмечалась у 82 (29,3 %) пациентов, из них у 37 (25,5 %) с ОКСпST и 45 (33,3 %) с ОКСбпST. Более 2-х родственников первой степени родства страдали артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца у 49 (33,7 %) пациентов с ОКСпST и у 62 (45,9 %) – с ОКСбпST.

Острая сердечная недостаточность свыше II стадии по Killip наблюдалась наблюдалось с практически одинаковой частотой (11,0% против 11,1 %), тогда как и жизнеугрожающие нарушения ритма чаще регистрировались в группе пациентов ОКСбпST (8,8% против 6,2 %).

Средняя продолжительность лечения в стационаре у включенных в исследование больных в момент индексного события с ОКС составила 14 дней. У пациентов произошла трансформация диагнозов в процессе дообследования и лечения следующим образом: Q-ИМ (как окончательный диагноз) был у большинства больных ОКС с подъемом ST – 134 (92,4 %), ИМ без Q – у 7 (4,8 %)

и у 4 (2,8 %) выставлен диагноз «нестабильная стенокардия», с ОКС без подъема ST при выписке имели диагноз НС 80 (59,2 %), ИМ без Q – 44 (32,5 %) и у 11 (8,3 %) Q-ИМ.

Таблица 3 – Подгруппы стратегий лечения пациентов с ОКСпST

Параметры	ТЛТ	Ангиопластика	ТЛТ + ЧКВ	Медикаментозное лечение без ЧКВ и ТЛТ
N, без разделения по полу	22/15,1 %	34/23,4 %	44/30,2 %	45/31,3 %
Соотношение м/ж	18/4	25/9	33/11	30/15

Поскольку в анализ включены пациенты, лечившиеся в период до организации региональных сосудистых центров и первичных чрескожных коронарных вмешательств, инвазивные вмешательства проводились далеко не у всех нуждающихся. По этой причине были сформированы подгруппы в соответствии со стратегиями лечения в остром периоде: 1) подгруппа тромболитической терапии; 2) ангиопластики; 3) фармакоинвазивной стратегии; 4) подгруппа медикаментозного лечения без ЧКВ и ТЛТ (Таблица 3).

У пациентов, поступающих с ОКСбпST, можно существенно повлиять на госпитальные и отдаленные исходы, если применить ангиопластику со стентированием. Особенно это касается пациентов высокого риска по GRACE. Однако в анализируемый период инвазивные стратегии были менее доступны, проводились в другой клинике и в отсроченный период, поэтому в данной подгруппе ангиопластика проведена чуть более чем в трети случаев. Почти у всех больных был достигнут ангиографический результат, который сопровождался клиническим эффектом – исчезновением/урежением приступов стенокардии. У 1 больного не удалось восстановить кровотока в сосуде, «повинном» в данном ОКСбпST (Таблица 4).

Таблица 4 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСбпST

Параметры	Ангиопластика	Медикаментозное лечение без ЧКВ
N, без разделения по полу	53/39,3 %	82/60,7 %
Соотношение м/ж	37/16	53/29
Баллы риска по TIMI	2,3	2,43

Пациенты более старшего возраста в основном составили подгруппу медикаментозного лечения без ЧКВ и ТЛТ, с повторным ОИМ, СД, «микрососудистой стенокардией», женщин здесь больше, чем в других подгруппах. У этих пациентов исходный риск по TIMI был выше, чем в других подгруппах. Как правило, это были «трудности стентирования»: бифуркационные стенозы, малый диаметр, извитость коронарных артерий; либо позднее поступление/обращение, относительные противопоказания к системному тромболизису и рентген-контрастным методам исследования.

Все пациенты (ОКСпST и ОКСбпST) получали медикаментозную терапию согласно Российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ (2007 г.) и Национальным рекомендациям по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ (2006 г.), действовавшим на тот период времени (Таблица 5).

Таблица 5 – Медикаментозная терапия больных с ОКС на госпитальном этапе

Группы препаратов	Больные ОКСпST (n = 145)		Больные ОКСбпST (n = 135)	
	n	%	n	%
ТЛТ	22	15,1	0	0
ТЛТ + ЧКВ	44	30,2	0	0
Ангиопластика	34	23,4	53	39,3
Гепарин нефракционированный болюс	145	100	135	100
Гепарин нефракционированный в/в	130	89	116	85,9
НМГ	15	10,3	14	10,3
β-адреноблокаторы	130	89,6	118	87,4
Ингибиторы АПФ	123	84,8	112	82,9
Статины	145	100	135	100
Аспирин	145	100	135	100
Тиенопиридины	124	85,5	102	75,5
Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины (за исключением глибенкламида)	13	8,9	18	13,3
Нитраты в/в	19	13,1	10	7,4
Спиронолактон	19	13,1	10	7,4
Наркотические анальгетики	145	100	135	100

В течение периода наблюдения пациенты продолжали принимать лекарственные препараты согласно данным им врачебным рекомендациям при выписке (Таблица 6). Через пять лет оценена приверженность к терапии. Она была значительно ниже: по всем препаратам она составляла 80,75 %.

Подводя итоги данных, которые характеризуют исходную включенную популяцию пациентов, следует отметить, что среди пациентов ОКСбпST чаще встречались женщины в отличие от ОКСпST. О более длительном и манифестном течении ИБС у данной категории больных говорят такие факты, как наличие ОИМ и вмешательства на коронарных сосудах (АКШ и ЧКВ) в

анамнезе. Гипертоническая болезнь и сахарный диабет наблюдалась в одинаковом проценте случаях ОКСбпST и ОКСпST.

Таблица 6 – Медикаментозная терапия больных, перенесших ОКС на постгоспитальном этапе

Группы препаратов	Больные ОКСпST (n = 145)		Больные ОКСбпST (n = 135)	
	n	%	n	%
β-адреноблокаторы	130	89	118	87,4
Ингибиторы АПФ	123	84,8	112	82,9
Статины	145	100	135	100
Аспирин	145	100	135	100
Тиенопиридины	124	85,5	102	75,5
Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины (за исключением глибенкламида)	13	8,9	18	13,3
Спиринолактон	19	13,1	10	7,4

Чаще ожирение встречалось у больных без подъема сегмента ST (33,3 и 25,5 %), а также наследственная отягощенность (45,9 и 33,7 %). Реперфузионные методы использовались в большинстве случаев ОИМпST, а у больных с ОКСбпST, напротив, инвазивные стратегии применялись чуть больше, чем в 1/3 случаев.

Таким образом, пациенты с ОКСбпST представляют собой сложную гетерогенную группу с предшествующим анамнезом коронарной болезни сердца, с наличием фоновой и ассоциированной патологии в сравнении с ОИМпST и требующую тщательную оценку состояния и дифференцированный подход к госпитальной тактике ведения.

Оценка пятилетних конечных точек приведена в следующем разделе.

3.2 Клинические и функциональные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом на пятилетнем этапе наблюдения

В течении всего периода наблюдения осуществлялись контакты с пациентами по телефону один раз в шесть месяцев. Визиты в клинику осуществлялись через год и через пять лет наблюдения. Всего пятилетние конечные точки определены у 280 пациентов из 330, включенных в исследование (7 умерло в стационаре, у 43-х имел место неверно указанный телефон, отъезд на дачу или другой населенный пункт, нежелание еще раз приезжать в больницу на обследование). В течение 5 лет зафиксировано 47 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, 25 нефатальных инфарктов миокарда, 22 инсульта (16 ишемических, 6 геморрагических), внеплановая ЧТКА со стентированием проведена у 30 больных, 5 – аорто-коронарное шунтирование; 78 случаев госпитализации вследствие нестабильной стенокардии.

В подгруппе с неблагоприятными исходами наибольшее количество событий выявлено на первом году наблюдения, при этом количество смертельных исходов составило – 25, нефатальных инфаркта миокарда – 18, госпитализаций с нестабильной стенокардией – 60 и инсультов – 11.

Примерно равное количество неблагоприятных исходов, сходных по структуре, отмечалось со второго по пятый год.

Далее в таблицах приведены данные по клинико-демографическим показателям в подгруппах благоприятного и неблагоприятного исходов.

В подгруппе неблагоприятных исходов оказалось больше женщин (40,5 против 12,7 %), но женщины были старше в среднем на 5 лет. При анализе влияния возраста как самостоятельного фактора риска выявлено, что пожилой возраст увеличивал риск неблагоприятного сердечно-сосудистого события в 3.2 (3,1; 4,3), а старческий – в 6,4 (2,4; 17,7) раза соответственно.

Из показателей, относящихся к сопутствующей/фоновой патологии, у больных, перенесших ОКСпST, повлияли на исход: предшествующая стенокардия

напряжения ФК II–III (54,0 против 46,5 %), а вмешательство на сосудах: АКШ и ЧКВ в анамнезе существенно не отличались (9,8 против 9,45 %).

Таблица 7 – Клинико-демографические показатели у больных перенесших ОКСпСТ через пять лет

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 71)		Группа неблагоприятного исхода (n = 74)	
	n	%	n	%
Мужчины/женщины	62/9	87,3/12,7	44/30	59,5/40,5
Средний возраст, М ± s	55,3 ± 1,1	—	61,1 ± 1,2	—
Сроки поступления: до 1 сут./1–3 сут./более 3 сут. стенокардии	59/8/4*	83,2/11,2/5,6	53/16/5	71,7/21,6/6,7
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2–3	33	46,5	40	54,0
ОИМ в анамнезе	20	28,1	21	28,3
ЧКВ в анамнезе	5	7,0	6	8,1
Операция АКШ в анамнезе	2	2,8	1	1,35
Однососудистое поражение по КГ	24*	48,9	11	26,8
Многососудистое поражение по КГ	25*	51,1	30	73,2
Артериальная гипертензия	42	59,2	66	89,2
Сахарный диабет II типа	5	7,0	14	18,9
Курение	40	56,3	51	69
Отягощенная наследственность	27	38,0	22	29,7
Дислипидемия	9	12,6	8	10,8
ИМТ	27,7 ± 0,5	—	28,2 ± 0,6	—
Жизнеугрожающие нарушения ритма	4	5,6	5	6,7
ЧСС более 100/мин (в момент индексного события)	6	8,4	5	6,7
Систолическое АД менее 100 мм рт. ст.	6	8,4	6	8,1
Killip > II	4	5,6	12	16,2
Передняя локализация элевации ST	18	25,3	15	20,2
Примечание. КГ проведена всего у 90 пациентов.				

При подсчете ОШ подтвержденный сахарный диабет 2 типа и наличие ХБП выше II стадии влияли на исходы следующим образом: ОШ 3,1 ДИ (1,1–9,2), и ОШ 2,5, ДИ (1,1–5,8) соответственно. У женщин патология почек и СД чаще встречались по сравнению с мужчинами: в 1,7 и 1,4 раза соответственно. При этом у половины лиц данной группы СД был выявлен впервые при данной госпитализации (в периоде стабилизации после индексного события). Тяжесть поражения коронарных сосудов по данным селективной КГ увеличило риск наступления неблагоприятного события, ОШ 2,6, ДИ (1,07–6,3). Артериальная гипертензия также влияла на исходы: ОШ 3,9, ДИ (1,8–8,8).

Другие факторы, приведенные в таблице и оцененные у больных в период индексного события, распределялись следующим образом: сердечная недостаточность по KILLIP выше II и значимо повлияла на вероятность пятилетнего летального и нефатального события: ОШ 3,3, ДИ (1,1–10,7) $p = 0,026$.

Значимого влияния избыточной массы тела, курения, низкой физической активности, а также гипотонии и тахикардии в период индексной госпитализации на пятилетние исходы не было получено.

Далее оценено влияние снижения сократительной функции миокарда и толерантности к физической нагрузке на отдаленный прогноз у больных с ОКСпСТ (Таблица 8).

Нормальные показатели: КДР (конечно-диастолический размер) – до 55 мм; КСР (конечно-систолический размер) – до 37 мм; ФУ (фракция укорочения) – 29–41 %; ФВ (фракция выброса) – 50–70 %; МЖП (межжелудочковая перегородка) – до 90 мм; ЗСЛЖ (задняя стенка левого желудочка) – до 11 мм.

Таблица 8 – Морфо-функциональные показатели (усредненные) ЭхоКГ в годовом и пятилетнем периодах ОКС

Показатели УЗИ сердца (через год/через пять лет)	ОКСпST n = 145	ОКСбпST n = 135
КДР, мм	53,2/52,8	51,8/52,0
КСР, мм	36,5/37,0	36,0/36,2
ФУ, %	29,5/29,8	31,4/31,6
ФВ, %	54,6 ± 10,3/56,5 ± 9,5	61,6 ± 6,0/54,5 ± 10,6
МЖП, мм	12,0/12,1	12,3/12,2
ЗСЛЖ, мм	10,2/10,0	12,4/12,3
Диастолическая дисфункция, чел.	73,2/73,5	86,1/86,5
Признаки легочной гипертензии	13,2/13,4	18,3/18,5
Аневризма левого желудочка	10,1/10,3	2,2/2,4

При анализе средних значений ФВ статистически значимых различий между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом не было выявлено. Согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (2018), критерием сниженной систолической функции является ФВ менее 40 %. В исследовании установлено, что низкая ФВ менее 40 % увеличивает пятилетний суммарный сердечно-сосудистый риск: ФВ ЛЖ менее 40 % –ОШ 3,3 (1,4; 7,5).

У пациентов, перенесших пять лет назад ОКСбпST, установлено, что распределение мужчин и женщин отличается в исследуемых группах исходов: 54/10 (84,4/15,6%) и 39/32 (54,9/45,1%); очевидно, женщины чаще имели неблагоприятные исходы (Таблица 9).

Таблица 9 – Клинико-демографические показатели у больных перенесших ОКСбпST через пять лет

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 64)		Группа неблагоприятного прогноза (n = 71)	
	п	%	п	%
Мужчины/женщины	54/10	84,4/15,6	39/32	54,9/45,1
Средний возраст, $M \pm s$	$55,8 \pm 1,1^{**}$	—	$61,6 \pm 1,3$	—
Сроки поступления: до 1 сут./1–3 сут./более 3 сут. стенокардии	32/22/ 10	50,0/34,4/ 15,6	35/16/ 10	49,3/22,5/ 14,1
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	30	46,9	52	73,2
ОИМ в анамнезе	15 ^{***}	23,4	39	54,9
ЧКВ в анамнезе	12	18,8	8	11,2
Операция АКШ в анамнезе	0 [*]	0,0	4	5,6
Однососудистое поражение по КГ	20 [*]	71,4	2	6,2
Многососудистое поражение по КГ	8 ^{**}	28,6	30	93,8
Артериальная гипертензия	36 ^{**}	56,3	60	84,5
Сахарный диабет II типа	4 [*]	6,3	14	19,7
Курение	31	48,4	24	33,8
Отягощенная наследственность	41 ^{**}	64,1	21	29,6
Дислипидемия	8	12,5	5	7,0
ИМТ	$30,2 \pm 0,6^{*}$	—	$29,6 \pm 0,9$	—
Жизнеугрожающие нарушения ритма	7	10,9	5	7,0
ЧСС более 100/мин	5	7,8	8	11,3
АД менее 100 мм рт. ст.	6	9,4	3	4,2
Killip > II	3 [*]	4,7	12	16,9
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между группами. КГ проведена всего у 60 пациентов.				

Пожилой и старческий возраст увеличивал риск неблагоприятного кардиоваскулярного события – ОШ 2,8 (1,6; 7,5) и 6,3 (3,4; 10,3) раза у мужчин и женщин соответственно. Подтвержденная коронарная болезнь сердца до индексного события по современным критериям (перенесенные 1, 2 или 3 ИМ,

инвазивное вмешательство на коронарных сосудах) увеличивало шанс повторных пятилетних событий: ОШ 2,7 (1,2; 5,4).

Многососудистое поражение коронарных артерий, как известный фактор выраженности атеросклеротического процесса, также проявил себя как предиктор плохих исходов в длительном пятилетнем исследовании: ОШ 5,12 (2,1; 12,3) $p = 0,001$. Артериальная гипертензия также влияла на исходы: ОШ 4,2, ДИ (1,9–9,5) $p = 0,003$.

Фибрилляция предсердий: пароксизмальная, персистирующая и перманентная коррелировала с фатальными сердечно-сосудистыми пятилетними исходами: ОШ 2,8 (1,1; 7,1). Достоверной связи желудочковых тахикардий (ФЖ и ЖТ в индексное событие) и отдаленным прогнозом не получено.

У больных, перенесших пять лет назад до настоящего анализа ОКСбпСТ, обнаружены положительные корреляции таких факторов с неблагоприятными исходами, как: сахарный диабет 2 типа ОШ 3,7 (1,1; 11,8) $p = 0,022$ и ХБП свыше II стадии ОШ 2,7, ДИ (1,1–6,8). Высокие значения ЧСС, выявленные в момент индексного события, коррелировали с пятилетними событиями: на каждый прирост 10 уд./мин (в диапазоне 70–170 уд./мин) риск неблагоприятного события увеличивался на 1,5 %.

Острая левожелудочковая недостаточность по Killip свыше II кл. при поступлении определяло увеличение суммарного сердечно-сосудистого риска, ОШ 4,1 ДИ (1,1; 15,4) $p = 0,024$.

Резюмируя анализ по корреляции клинико-функциональных параметров с пятилетними исходами у больных, перенесших ОКСпСТ и ОКСбпСТ можно отметить, что известные факторы, относящиеся к особенностям течения заболевания и ассоциированным состояниям и изученные ранее в полугодовых и годовых периодах, проявили себя и в пятилетнем периоде: пожилой и старческий возраст, история коронарной болезни сердца до индексного события, сахарный диабет 2 типа и ХБП свыше II стадии, артериальная гипертензия, многососудистое поражение коронарных артерий, фибрилляция предсердий, Killip свыше II кл. при поступлении. Другие анализируемые показатели не были достоверно связаны с

неблагоприятными пятилетними исходами.

3.3 Особенности пятилетних исходов у пациентов, перенесших ОКСбпСТ и не имеющих стенозирующего поражения коронарных артерий

В европейских рекомендациях по лечению ОИМпСТ (2017) отмечено, что у ряда пациентов может отсутствовать «морбидный» стеноз коронарных артерий, хотя при этом у них могут обнаруживаться признаки значимого атеросклероза других локализаций, в частности, периферических артерий.

В отношении пациентов с ОКСбпСТ вопрос степени поражения коронарного русла в клинических рекомендациях от 2015 года не рассматривается. В настоящей работе выявлено, что у 29 пациентов с ОКСбпСТ коронарные стенозы не превышали 30–40 % просвета сосудов по данным селективной коронарографии. Это были пациенты с нестабильной стенокардией, подтвержденной согласно рекомендацией ESC [77]. В течение пяти лет у половины (15 человек) из них произошли нефатальные сердечно-сосудистые события (у 5 – по 2 события): 16 госпитализаций по поводу повторной коронарной ишемии, в том числе 3 ОИМбпСТ, 1 преходящее нарушение мозгового кровообращения (но не инсульт), 3 ЧТКА со стентированием. Данные результаты подтверждают уже известный факт, что нестабильность атеросклеротической бляшки играет ключевую роль в развитии повторных ишемических событий, при этом не обязательно, чтобы было их стенотическое поражение.

При анализе клинико-демографических характеристик выявлено, что значимое влияние на развитие неблагоприятных исходов оказывали: подтвержденный сахарный диабет 2 типа ОШ 3,3, ДИ (1,5–7,1), ХБП выше II стадии ОШ 2,2, ДИ (1,1–4,4), ИМТ выше 29,5, ОШ 1,6, ДИ (1,02–2,5), сниженная ФВ ЛЖ менее 40 % ОШ 3,6, ДИ (1,5; 8,5), пароксизмальная или постоянная/перманентная ФП ОШ 2,5, ДИ (1,4; 4,4). Женский пол преобладал в подгруппе без стенозирующего поражения КА в сравнении со стенозирующим поражением КА: 60 % и 40 % против 38 % и 62 % соответственно.

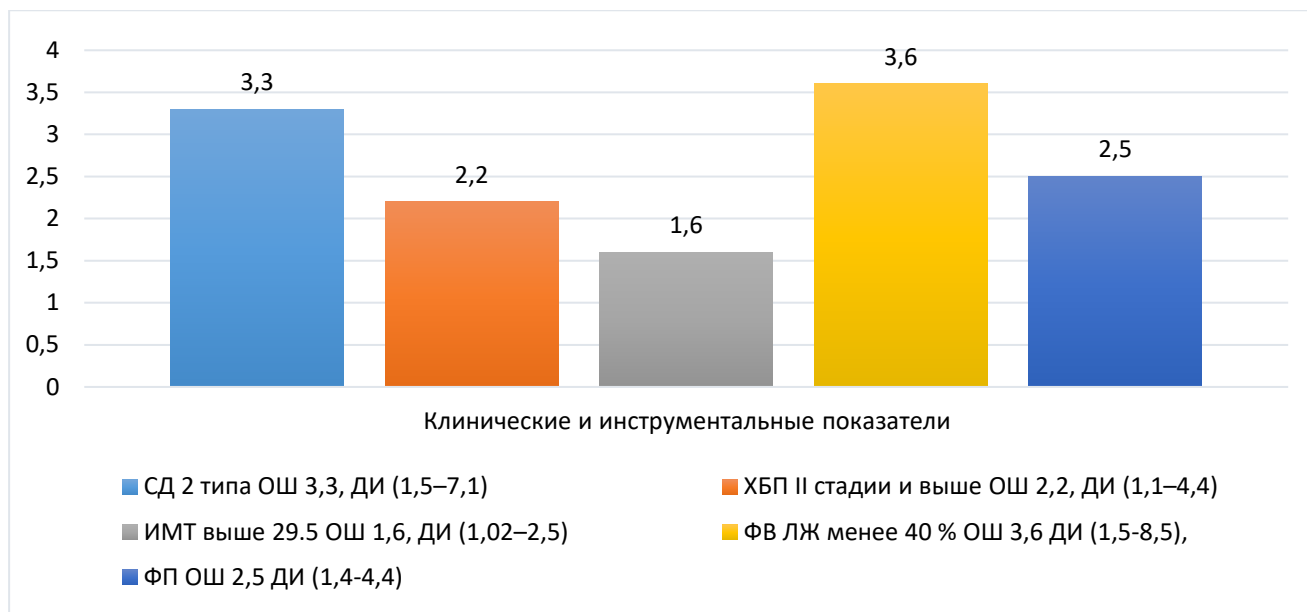


Рисунок 2 – Факторы риска неблагоприятных пятилетних исходов после ОКСбпСТ без стенозирующего поражения коронарных артерий

Через 5 лет у этих пациентов были оценены показатели липидного обмена (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели липидного обмена у лиц без стенозирующего поражения

Показатели	n = 29					
ТГ (мг/дл)						
Точки обследования	1	2	3	4		
Вся группа	179,4 ± 29,4	183,4 ± 11,3	176,8 ± 14,8	181,8 ± 14,8		
Мужчины	190,3 ± 36,3	181,0 ± 10,5	179,1 ± 29,9	176,4 ± 29,1		
Женщины	152,5 ± 19,6	193,0 ± 88,0	171,9 ± 67,0	181,9 ± 67,0		
Об ХС (мг/дл)						
Точки обследования	1^	2	3	1^	2^^	3^
Вся группа	208,8 ± 19,2 ^{###}	176,5 ± 18,6 ^{###}	223,2 ± 20,9 [#]	210,5 ± 10,9		
Мужчины	201,1 ± 12,0 ^{###}	166,7 ± 17,7 ^{###}	212,1 ± 19,3	206,2 ± 17,6		
Женщины	226,6 ± 10,3 ^{##}	201,4 ± 14,2 ^{##}	216,6 ± 14,6	203,5 ± 14,4		

Окончание таблицы 10

Показатели	n = 29			
ХС ЛПВП (мг/дл)				
Точки обследования	1	2	3 ^{^^}	
Вся группа	47,6 ± 7,9 ^{###}	43,6 ± 6,4 ^{###}	47,9 ± 6,8	46,8 ± 5,8
Мужчины	46,6 ± 7,3 ^{###}	42,3 ± 5,7 [#]	45,5 ± 5,0	44,3 ± 5,1
Женщины	49,8 ± 6,9 [#]	47,0 ± 6,5 [#]	47,6 ± 9,6	48,5 ± 8,5
ХСЛПОНП (мг/дл)				
Точки обследования	1	2	3	
Вся группа	35,9 ± 7,9	36,9 ± 5,9	35,2 ± 7,0	36,3 ± 7,3
Мужчины	38,1 ± 7,3	36,2 ± 6,1	35,7 ± 6,0	36,7 ± 6,1
Женщины	30,9 ± 5,9	38,6 ± 7,6	36,4 ± 6,4	35,6 ± 6,9
ХСЛПНП (мг/дл)				
Точки обследования	1 ^{^^}	2 ^{^^}	3 [^]	
Вся группа	125,4 ± 22,3 ^{###}	96,0 ± 34,7 ^{###}	140,1 ± 43,7 [#]	139,2 ± 33,6 [#]
Мужчины	116,4 ± 25,2 ^{###}	88,2 ± 18,0 ^{###}	130,9 ± 10,7 [#]	128,6 ± 10,9 [#]
ХСЛПНП (мг/дл)				
Точки обследования	1 ^{^^}	2 ^{^^}	3 [^]	
Показатели	ОКСбпST, n = 135			
Женщины	145,9 ± 31,6 ^{###}	115,7 ± 24,1 ^{##}	132,6 ± 24,3	130,4 ± 29,5
Примечание. 1 – данные при поступлении, 2 – на 10 сутки заболевания, 3 – через 1 год, 4 – через 5 лет после индексного события. Данные представлены как М ± σ; * р < 0,05; ** р < 0,01 – статистическая значимость различий между группами (для соответствующей точки обследования); # р < 0,05; ## р < 0,01; ### р < 0,001 – статистическая значимость различий между точками обследования (в колонке 1 для 1 и 2, в колонке 2 – для 2 и 3, в колонке 3 – для 3 и 1); ^ р < 0,05; ^^ р < 0,01 – статистическая значимость различий по полу.				

У пациентов без признаков стенозирования коронарных артерий показатели липидного обмена – ТГ, ХСЛПОНП при поступлении имели более низкие значения в сравнении на 10-ми сутками индексного события. Напротив, Об ХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП в 1-е сутки были выше, чем на 10-е сутки. Данная динамика связана патогенезом ОКС: в период стресса повреждается атеросклеротическая

бляшка, высвобождается липидное содержимое в кровоток, далее активируется ПОЛ, особенно ЛПОНП. Сниженные показатели липидного обмена могут сохраняться еще 2–3 недели от начала острого коронарного события [19]. В «холодном периоде», т. е. после выписки, спустя год и пять лет в данном исследовании, уровень исследуемых маркеров липидного обмена находился в стабильных пределах, более высоких, чем в период госпитализации, но не достигал целевых (рекомендации ESC по Дислипидемии, 2016); статистически значимых отличий между годичными и пятилетними исходами не было выявлено (Таблица 10).

Интересные данные получены при анализе корреляций общего холестерина и пятилетних исходов: выявлено, что при уровне общего холестерина более 210 мг/дл наблюдалась корреляция с благоприятными пятилетними исходами, а при уровне менее 170 мг/дл с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение пяти лет.

Из других биохимических показателей корреляции выявлены только в отношении вЧСРП более 2 г/л: наблюдалось увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных пятилетних сердечно-сосудистых событий, ОШ 1,9, ДИ (1,3–2,8).

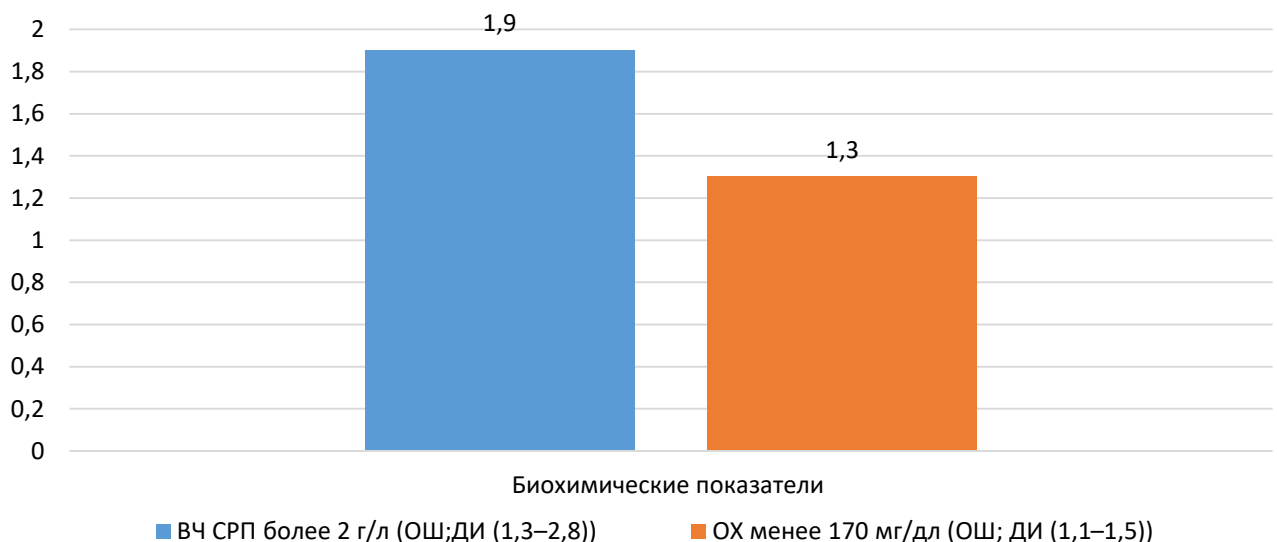


Рисунок 3 – Факторы риска неблагоприятных пятилетних исходов после ОКСбпST без стенозирующего поражения коронарных артерий

Анализ ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с пятилетними исходами у лиц без стенозирующего поражения коронарных артерий представлен в главе 4.

3.4 Многофакторная модель пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома

Ранее, в вышеизложенных разделах, было проверено наличие ассоциативных связей различных показателей: клинико-функциональных, воспалительных, генетических с развитием неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после перенесенного острого коронарного синдрома. Следующим шагом явилось многофакторное прогнозирование пятилетних исходов после перенесенного острого коронарного синдрома. В диссертационной работе была построена нелинейная регрессионная модель для прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода через пять лет после перенесенного острого коронарного синдрома.

Первоначально в качестве независимых переменных (факторов) при разработке математической модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного пятилетнего исхода ИМ с подъемом сегмента ST были взяты 150 факторов, затем после предварительного отбора методом факторного корреляционного анализа – 23 фактора, в частности: возраст, пол, диагнозы (ОКСпSTили ОКСбпST), варианты лечения, класс СН по классификации Killip, сроки ЧКВ, ЭКГ при поступлении, многососудистое поражение коронарного русла, ХСН по NYHA, осложнения, сроки поступления от начала ОКС, повышенное АД, сахарный диабет 2 типа, курение, частоту сердечных сокращений при поступлении, величину фракции выброса левого желудочка по эхокардиографии, чрескожное коронарное вмешательство с реперфузией симптом-зависимой артерии, обнаруживаемое при поступлении пациента в

клинику, эффективную тромболитическую терапию, варианты генотипов GG rs1333049, AC rs2549513, GG rs10757278.

Для исследования влияния перечисленных выше факторов на вероятность неблагоприятного пятилетнего исхода использовали данные 241 больного, для которых имелись данные по всем из вышеприведенных исследованных показателей (возраст, пол и т. д.). Средний возраст больных в данной группе составил $(60,1 \pm 5,4)$ лет; число мужчин составляло 89 человек, женщин – 33 человека. Из всех этих 23 факторов методами факторного и корреляционного анализа были отобраны для включения их в математическую модель следующие факторы, перечисленные в таблице 11.

Таблица 11 – Факторы, вошедшие в математическую модель

Название фактора	Обозначение фактора в модели	Обозначение переменной в пакете SPSS
Возраст	X_1	VAR0001
KILLIP	X_2	VAR0002
Многососудистое поражение	X_3	VAR0003
Артериальная гипертензия	X_4	VAR0004
Сахарный диабет	X_5	VAR0005
RS1333049	X_6	VAR0006
RS2549513	X_7	VAR0007
RS10757278	X_8	VAR0008
Исход (зависимая переменная)	Y	VAR0009

В таблице 12 приведены коэффициенты парной корреляции между этими переменными.

Таблица 12 – Коэффициенты парной корреляции между этими переменными

Переменные	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	У
X1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
X2	0,057	1	—	—	—	—	—	—	—
X3	0,086	0,345	1	—	—	—	—	—	—
X4	0,014	0,006	0,033	1	—	—	—	—	—
X5	0,093	0,123	0,128	0,010	1	—	—	—	—
X6	0,033	0,001	0,008	0,004	0,020	1	—	—	—
X7	0,033	0,001	0,008	0,004	0,020	1	1	—	—
X8	0,033	0,001	0,008	0,004	0,020	1	1	1	—
У	0,159	0,145	0,170	0,143	0,149	0,134	0,125	0,122	1

Проверка вычисленных коэффициентов корреляции r_{YX_j} между зависимой переменной Y и независимыми переменными $X_j, j=1,...,8$, показала, что все коэффициенты корреляции являются значимыми, то есть теоретические коэффициенты корреляции ρ_{YX_j} отличны от нуля и между соответствующими переменными существует статистическая зависимость.

Равенство коэффициентов корреляции между независимыми переменными X_6, X_7, X_8 , единице говорит о линейной зависимости этих переменных между собой и их одновременное введение в регрессионную модель приведет к появлению мультиколлинеарности регрессионной модели, что отрицательно скажется на точности вычисленных коэффициентов модели [5]. Для устранения мультиколлинеарности в регрессионную модель следует ввести только одну из трех независимых переменных X_6, X_7, X_8 . В качестве такой переменной примем переменную X_6 . Таким образом, после описанной процедуры отбора регрессионная модель включает одну зависимую переменную и шесть независимых переменных $X_j, j=1,...,6$.

Так как зависимая переменная Y принимает только два значения (1 – неблагоприятный исход, условное обозначение НИ; 0 – благоприятный исход, условное обозначение БИ), то в качестве математической модели была принята

логистическая модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода.

В общем виде эта модель определяется выражением:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}, \quad (3.1)$$

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

Видно, что значение $p(X)$ может меняться от 0 ($z(X) = -\infty$) до 1 ($z(X) = +\infty$) и поэтому значения $p(X)$ можно интерпретировать как вероятность неблагоприятного исхода. Для прогнозирования значений переменной Y (0 или 1) используется следующее правило:

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{если } p(x) \leq C_p; \\ 1, & \text{если } p(x) > C_p, \end{cases} \quad (3.2)$$

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

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

Для определенных выше переменных логистическая модель имеет вид:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-[\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6]}}.$$

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

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4 + b_5 X_5 + b_6 X_6]}}, \quad (3.3)$$

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

Обычно для вычисления оценок b_j используется метод наименьших квадратов [6]. К сожалению, табличный процессор Excel не содержит встроенной

функции, позволяющей непосредственно вычислить оценки b_j . Поэтому нахождение этих оценок осуществлялось с использованием модуля РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (версия 22), где такая возможность существует.

Для проверки адекватности логистической модели (3) используют три характеристики [5]:

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

Для вычисления этих коэффициентов используется следующая четырёхпольная таблица (Таблица 13).

Таблица 13 – Четырёхпольная таблица коэффициентов для факторов логистической модели

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

Тогда коэффициенты чувствительности и специфичности вычисляются следующим образом:

$$K_{чув} = \frac{d}{c + d}; \quad (3.4)$$

$$K_{спец} = \frac{a}{a+b}; \quad (3.5)$$

$$K_{точ} = \frac{a+d}{a+b+c+d}. \quad (3.6)$$

Очевидно, что значения величин a, b, c, d , а, следовательно, и величина коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$ зависят от пороговой величины C_p , входящей в условие (2). С одной стороны, при заниженных значениях C_p получаем *высокочувствительное прогнозирование* НИ или *гиперпрогнозирование* с небольшой вероятностью (риском) пропустить НИ, но это может привести к необоснованному лечению с использованием дорогих препаратов и возможно к серьезным побочным эффектам. С другой стороны, при завышенных значениях C_p , получаем *высокоспецифичное прогнозирование*, но возрастает риск пропустить НИ со всеми вытекающими последствиями. Поэтому выбор пороговой величины C_p при прогнозировании с использованием логистической модели приобретает большое значение. В литературе [51] рекомендуется выбирать величину C_p из условия максимума величины $K_{точ}$. Для такого выбора необходимо вычислить значения $K_{точ}$ при разных значениях пороговой величины C_p . Для этого были выполнены следующие вычисления.

С использованием модуля РЕГРЕССИЯ пакета SPSS по пространственной выборке 240 пациентов строилось уравнение регрессии (3), а затем, изменяя значения порога C_p , вычислялся коэффициент $K_{точ}(C_p)$ (как функция порога C_p), а затем находилось значение $\hat{C}_p$, при котором функция $K_{точ}(C_p)$ принимала максимальное значение. На рисунке 4 показаны значения функции $K_{точ}(C_p)$. Графически можно определить, что $\hat{C}_p = 0.5$. Заметим, что точность такого графического вычисления $\hat{C}_p$ вполне достаточна для практических построений логистических моделей. На рисунке 5 приведены графики коэффициентов $K_{чув}$ (сплошная кривая), $K_{спец}$ (точечная кривая) как функции порога C_p . Видно

противоречивое влияние пороговой величины на значения этих коэффициентов. Из этого графика можно приблизительно определить значения коэффициентов $K_{чув} \approx 0.8$ и $K_{спец} \approx 0.6$.

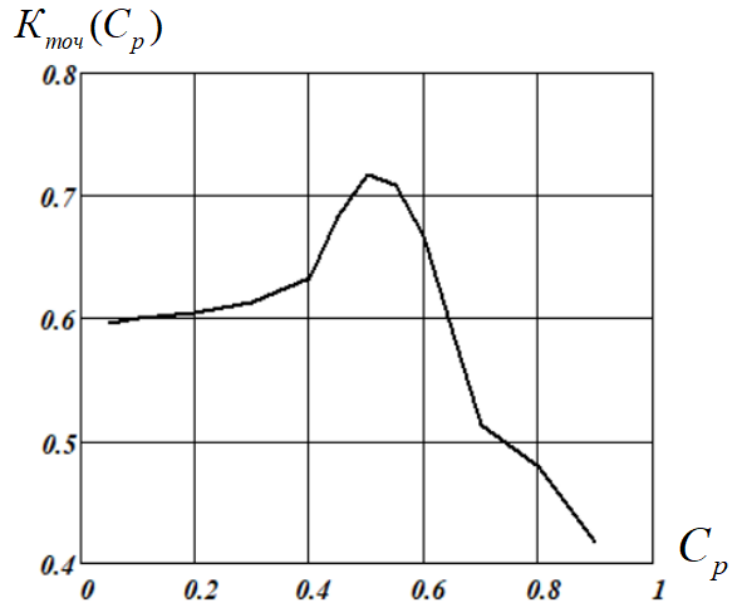


Рисунок 4 – График значений коэффициента точности

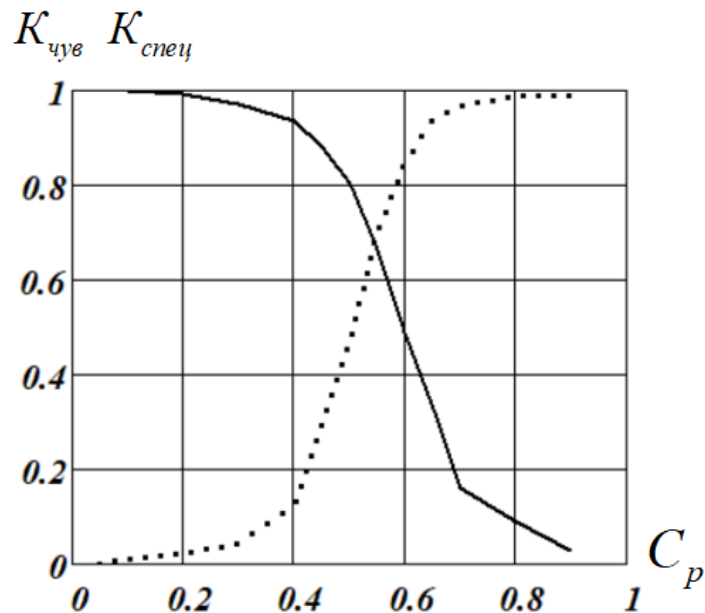


Рисунок 5 – Графики значений коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$

Рассмотрим еще одну характеристику, используемую при анализе логистической модели, так называемую характеристическую кривую (или ROC-кривую), которая показывает зависимость количества верных прогнозов НИ от количества неверных прогнозов НИ и представляет собой геометрическое место точек в декартовой системе координат с координатами:

$$y_{ROC}(C_p) = K_{\text{выб}}(C_p), \quad x_{ROC}(C_p) = 1 - K_{\text{нец}}(C_p),$$

которые зависят от пороговой величины C_p . Идеальная прогностическая модель должна иметь Г-образную форму и проходить через верхний левый угол с координатами (0,1). Чем ближе характеристическая кривая проходит к этой точке, тем выше эффективность прогноза. На рисунке 6 показаны значения ROC-кривой для модели (3), которая находится ниже идеальной ROC-кривой и это говорит о среднем качестве логистической регрессии (3).

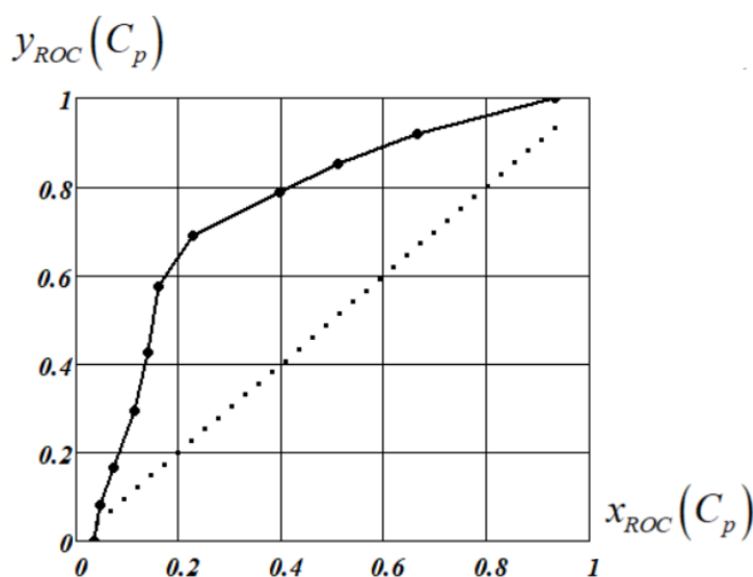


Рисунок 6 – График ROC-кривой логистической модели (3)

Количественную оценку характеристической кривой можно провести, рассчитав площадь под ней – AUC-коэффициент. Аппроксимирую ROC-кривую кубическими сплайнами и вычисляя определенный интеграл (площадь под ROC-кривой), получаем значение равное 0,715. Приблизительная шкала значений

AUC, отражающая качество прогноза такова [51]:

AUC = 0,9–1,0 – отличное качество;

AUC = 0,8–0,9 – высокое качество;

AUC = 0,7–0,8 – хорошее качество;

AUC = 0,6–0,7 – среднее качество;

AUC = 0,5–0,6 – плохое качество.

Видно, что построенная модель (3) качество чуть выше среднего. Заметим, что ROC-кривая в виде прямой точечной линии на рисунке 6 имеет AUC = 0,5.

Перейдем к вычислению коэффициентов b_j в уравнении (3) логистической регрессии. Для этого обратимся к модулю РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS. В таблице 14 приведены вычисленные коэффициенты и там же показаны соответствующие этим коэффициентам Р-величины. Задав уровень значимости $\alpha = 0.1$, видим, что все приведенные Р-величины меньше α , и, следовательно, все вычисленные коэффициенты являются значимыми и могут входить в уравнение регрессии (3).

Таблица 14 – Таблица b коэффициентов

Коэффициент	Значение	Р-величина коэффициента
b_0	–3,386	0,002
b_1	0,032	0,033
b_2	1,176	0,032
b_3	0,158	0,045
b_4	0,499	0,038
b_5	0,095	0,075
b_6	0,060	0,048

Подставим вычисленные коэффициенты b_j в уравнение (3.1). Получаем следующую логистическую модель:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-Z(X)}}, \quad (3.7)$$

$$\text{где } Z(X) = -3.386 + 0.032X_1 + 1.176X_2 + 0.158X_3 + 0.499X_4 + 0.095X_5 + 0.060X_6. \quad (3.8)$$

Используя выборку из 240 пациентов, определим коэффициенты $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$ при принятом значении порога $C_p = 0.5$. Полученные значения a, b, c, d (см. Таблицу 4) занесем в таблицу 15.

Таблица 15 – Коэффициенты чувствительности, специфичности и точности

Исходы	Результат прогнозирования		Итого
	Благоприятный исход БИ (0)	Неблагоприятный исход НИ (1)	
БИ (0)	57	40	97
НИ (1)	28	115	143

Используя формулы 3.4, 3.5 и 3.6, вычисляем:

$$K_{чув} = \frac{115}{143} = 0.80, \quad K_{спец} = \frac{57}{97} = 0.587, \quad K_{точ} = \frac{115 + 57}{143 + 97} = \frac{172}{240} = 0.716.$$

Вывод: обобщая приведенные характеристики точности ($K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$, AUC-коэффициент) построенной модели (7), (8) можно сделать вывод о возможности использования этой модели для прогнозирования пятилетних неблагоприятных исходов.

Ниже приведены конкретные примеры использования построенной модели (Рисунки 7, 8). Пример 1: пациент 58 лет. При поступлении определялась ОСН KILLIP 2, окклюзия ПКА, стеноз ПНА 70 % в проксимальном отделе, артериальная гипертензия, генотип GG rs1333049. Подставляем полученные значения в формулу. Получается, что данный пациент относится к подгруппе с неблагоприятным прогнозом. Фактически у этого пациента произошел нефатальный инфаркт миокарда через 2 года. Прогноз совпадает с фактическим наблюдаемым исходом.

Аналогичным образом в примере 2 благоприятный прогноз совпадает с

фактическим исходом: пациент дожил до 5 лет, в течение которых у него не было никаких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Вариант	X1	X2	X3	X4	X5	X6	Значение формы Z(x)	Вероятность	Прогноз
15	Возраст	58	Многососудистое поражение	1	Гипертония	1	1,6970	0,8451	1

Additional data from the spreadsheet:

Вариант	X1	X2	X3	X4	X5	X6	Значение формы Z(x)	Вероятность	Прогноз
15	Возраст	58	Многососудистое поражение	1	Гипертония	1	1,6970	0,8451	1

Рисунок 7 – Тестирование модели для пациента номер 15
(прогноз совпадает с наблюдаемым значением $\gamma = 1$)

Вариант	X1	X2	X3	X4	X5	X6	Значение формы Z(x)	Вероятность	Прогноз
39	Возраст	49	Многососудистое поражение риска	1	АГ	0	-0,4240	0,3956	0

Additional data from the spreadsheet:

Вариант	X1	X2	X3	X4	X5	X6	Значение формы Z(x)	Вероятность	Прогноз
39	Возраст	49	Многососудистое поражение риска	1	АГ	0	-0,4240	0,3956	0

Рисунок 8 – Тестирование модели для пациента номер 39
(прогноз совпадает с наблюдаемым значением $\gamma = 0$)

Таким образом, в диссертационной работе была проанализирована информативность отдельных прогностических показателей: клинико-функциональных, воспалительных, маркеров повреждения миокарда, генетических в отношении их влияния на развитие неблагоприятных исходов в пятилетнем периоде после острого коронарного синдрома. Было установлено, что некоторые маркеры имеют большую корреляцию (ориентируясь на отношение шансов) с неблагоприятными исходами у больных как с ОКСпST, так и с ОКСбпST: многососудистый характер поражения коронарного русла по данным селективной коронарографии, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, операции АКШ или ЧКВ в анамнезе, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек, фибрилляция предсердий (пароксизмальная, персистирующая или перманентная). Половые различия наблюдались в отношении СД и сниженной функции почек – у женщин сила влияния этих факторов на прогноз была выше. В работе также исследовались генетические маркеры – 8 ОНП, которые, по данным GWAS, ассоциированы с острым инфарктом миокарда. Впервые в мире выявлены различные степени корреляций этих ОНП с исходами отдаленного периода после ОКС или с факторами, оказывающими сильное влияние на прогноз (по показателю отношения шансов). Некоторые варианты генотипов имели более значимые корреляции с исходами или с известными факторами неблагоприятного прогноза у женщин, а другие – у мужчин. Выявленные новые – генетические или подтвержденные уже известные факторы, безусловно, помогают в моделировании исходов конкретного пациента. Однако при однофакторном анализе, при помощи которого все вышеперечисленные факторы были вычислены, невозможно учесть «вес» каждого фактора и взаимосвязь с другими факторами. Некоторые показатели могут дублировать друг друга из-за наличия патогенетических или иных взаимосвязей между собой.

В связи с перечисленными обстоятельствами была построена регрессионная

модель для прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода через пять лет. Зарубежные и российские исследователи указывают, что важен именно многофакторный подход в прогнозировании исходов, а не простой учет неблагоприятных факторов у больного с диагнозом при выписке – «Q-инфаркт миокарда» или «инфаркт миокарда без Q», или «нестабильная стенокардия». Р. Т. Сайгитов [40] показал, что наименьшая вероятность смерти после выписки из стационара отмечалась у больных с НС. В то же время коррекция данного показателя с учетом постгоспитальной рискометрии, указанные различия полностью аннулировала. Следовательно, при планировании лечебно-профилактических мероприятий в отношении пациентов, наблюдавшихся по поводу ОКС и выписанных для амбулаторного наблюдения, более точным было бы использование группы риска, а не формулировки соответствующего диагноза.

Таким образом, предложенная нами многофакторная модель является более информативной для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного отдаленного исхода для пациента с острым коронарным синдромом в анамнезе пяти лет. Высокая информативность и чувствительность модели связана с тем, что она учитывают не только кардиоваскулярную смерть и инфаркт миокарда, как GRACE, а еще инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплановой коронарной и некоронарной реваскуляризацией, разработаны на основе обследования российских пациентов, учитывает генетические факторы, существенно влияющие на отдаленный прогноз и вторичную профилактику конкретного индивидуума, учитывает пятилетний период, а не только первые шесть месяцев, как GRACE, так как высокий риск летального и серьезного нефатального события у больных после ОКС возрастает именно по прошествии полугода.

Предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет проранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода. Модель GRACE имеет три уровня риска – высокий,

умеренный и низкий. Получается, что пациенты с умеренным риском неблагоприятного исхода – группа не очень понятная для практикующего врача в отношении вторичной профилактики, а ведь это основная цель рискометрии. Следует заметить, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у пациента определяют значения указанных 6 параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующие ячейки формулы, реализованные либо в табличном процессоре Excel, либо в каком-нибудь инженерном калькуляторе. При сравнении моделей постгоспитального риска GRACE и предложенной в данной работе для пациентов ОКСпST и ОКСбпST было установлено, что определение низкого риска неблагоприятного события по GRACE не соответствует аналогичной характеристике вероятности постгоспитального события по предложенной модели. Так, около трети больных с низким риском GRACE имели высокую вероятность постгоспитального неблагоприятного события по предложенной в работе модели (группа неблагоприятного прогноза). Действительно, фактически произошли какие-либо неблагоприятные события в группе таких пациентов в 76 %. Напротив, каждый пятый больной с высоким риском GRACE выписывался как пациент «благоприятного отдаленного исхода». Использование авторского метода для моделирования отдаленных исходов приведет к более рациональному использованию ресурсов реабилитации и вторичной профилактики.

3.5 Генетические маркеры пятилетних исходов после перенесенного острого коронарного синдрома

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) в последнее десятилетие активно внедряются в медицинскую науку и практику. Не является исключением и кардиология. Преимуществом данного анализа является возможность исследования больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп. Следующим этапом является реплицирование полученных данных на независимых выборках. Настоящее исследование является примером

проверки ассоциаций восьми однонуклеотидных последовательностей (ОНП) с пятилетними исходами у больных, перенесших острый коронарный синдром.

В работе исследованы 8 ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3, которые были отобраны по результатам GWAS, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда [25].

Ниже приведены данные по ассоциациям одно- и многососудистого поражения коронарных артерий у больных с ОКС с изучаемыми ОНП. В анализ были включены пациенты как с ОКСпST, так и ОКСбпST и только те, у кого было верифицировано состояние коронарного русла.

Полиморфизм rs10757278 расположен на коротком плече 9-й хромосомы. Полученные данные некоторых исследований по ассоциации этого генетического маркера с ССЗ противоречивы.

При анализе частот генотипов полиморфизма rs10757278 в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет наблюдения значимых различий не обнаружено, как в общей группе, так и при разделении по полу: отдельно у мужчин, отдельно у женщин. Однако при разделении на возрастные подгруппы, оказалось, что носители генотипа AA имеют меньший риск развития неблагоприятных исходов 0,47 (95 % ДИ 0,23–0,96; $p = 0,042$), в сравнении с носителями двух других генотипов (AG и GG) в возрастной подгруппе старше 55 лет (Таблица 16). При разделении по полу возрастных подгрупп достоверных различий нет ни у мужчин, ни у женщин из-за относительно небольшого размера исследуемых подгрупп. Хотя тенденции в виде меньшей доли носителей генотипа AA в подгруппах с неблагоприятными исходами – сохраняются.

Таблица 16 – Частоты генотипов rs10757278 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения

Генотипы	Неблагоприятный исход			
	до 55 лет, n/%		старше 55 лет, n/%	
	нет	есть	нет	есть
AA	8/20,5	6/14,3	21/33,9	20/19,4
AG + GG	31/79,5	36/85,7	41/66,1	83/80,6
Двусторонний тест Фишера	0,561		0,042	
ОР	0,65		0,47	
95 % ДИ	0,20–2,07		0,23–0,96	
Примечания: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.				

Полученные данные согласуются с результатами G. Q. Shen, A. Helgadottir и других авторов, которые также выявили, что данный ОНП ассоциирован не только с ИМ, ИБС, атеросклерозом периферических артерий, но и с ишемическим инсультом [68, 80, 121].

Полиморфизм rs1333049, как и rs10757278, расположен на коротком плече 9-й хромосомы. При анализе результатов 5-летнего наблюдения показана ассоциация данного ОНП с прогнозом развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в возрастной подгруппе 55 лет и старше. Носительницы генотипа GG в возрастной подгруппе старше 55 лет имеют пониженный риск неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения 0,41 (95 % ДИ 0,22–0,78; $p = 0,049$), по сравнению с носительницами генотипов CC и CG. У мужчин старше 55 лет носителей генотипа GG, наоборот больше в группе с наличием неблагоприятных исходов (Таблица 17). Тогда как в группе до 55 лет у мужчин доля носителей генотипа GG была выше при отсутствии неблагоприятных исходов.

Таблица 17 – Частоты генотипов rs1333049 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения

Генотипы	Неблагоприятный исход у мужчин			
	до 55 лет, n/%		старше 55 лет, n/%	
	нет	есть	нет	есть
CC + CG	26/76,5	32/86,5	30/73,2	42/67,7
GG	8/23,5	5/13,5	11/26,8	20/32,3
Двусторонний тест Фишера	0,362		0,662	
ОР	0,508		0,904	
95 % ДИ	0,15–1,74		0,54–3,11	
Генотипы	Неблагоприятный исход у женщин			
	до 55 лет, n/%		старше 55 лет, n/%	
	нет	есть	нет	есть
CC + CG	5/100	3/60,0	14/70,0	37/92,5
GG	0/0	2/40,0	6/30,0	3/7,5
Двусторонний тест Фишера	-		0,049	
ОР	-		0,56	
95 % ДИ	-		0,42–0,86	
Примечания: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.				

По данным Ellis и соавт., этот ОНП ассоциирован с ранним началом ИБС. А согласно результатам, полученным I. Buyschaert и соавт., еще и с повторным ИМ и сердечно-сосудистой смертностью после острого коронарного синдрома [52, 56]. Ранее сотрудниками НГМУ и НИИТПМ показана ассоциация данного ОНП со степенью поражения коронарных артерий у больных с ИМ, причем, у мужчин и женщин [7].

Rs2549513 расположен на 16-й хромосоме. Результаты анализа ассоциации данного ОНП и пятилетних исходов приведены ниже.

Таблица 18 – Частоты генотипов rs2549513 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения

Генотипы	Неблагоприятный исход у мужчин			
	до 55 лет, n/%		старше 55 лет, n/%	
	Нет	есть	нет	Есть
АА + СС	18/51,4	24/64,9	35/85,4	42/66,7
АС	17/48,6	13/35,1	6/14,6	21/33,3
Двусторонний тест Фишера	0,339		0,041	
ОР	0,57		2,92	
95 % ДИ	0,22–1,48		1,06–8,03	
Генотипы	Неблагоприятный исход у женщин			
	до 55 лет, n/%		старше 55 лет, n/%	
	нет	есть	нет	Есть
АА + СС	5/100,0	3/60,0	13/61,9	33/82,5
АС	0/0	2/40,0	8/38,1	7/17,5
Двусторонний тест Фишера	0,444		0,117	
ОР	0,38		0,35	
95 % ДИ	0,15–0,92		0,10–1,15	
Примечания: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.				

У мужчин старше 55 лет носительство генотипа АС повышает риск развития неблагоприятных исходов в 2,9 раза (95 % ДИ 1,06–8,03; $p = 0,041$), в сравнении с носителями двух других генотипов (АА и СС). Вероятно, с течением времени, мужчины-носители генотипа АС, перенёвшие ИМ, доживают до развития неблагоприятного исхода: в группе без неблагоприятных исходов до 55 лет носителей генотипа АС 48,6 %, а в группе старше 55 лет – их только 14,6 %, то есть в 3,3 раза меньше. Тогда как доля носителей этого генотипа в группе с неблагоприятными исходами с возрастом не меняется (35,1 % и 33,3 %). У женщин достоверных различий нет.

В ранее проведенном исследовании [19] установлена достоверная корреляция генотипа АС с годовыми неблагоприятными исходами (ОШ 2,32, ДИ 1,28–4,20; $p = 0,007$). Согласно данным Фрамингемского исследования, rs2549513 ассоциирован с ИМ, фатальными сердечно-сосудистыми событиями.

Rs4804611, ген ZNF627, расположен на коротком плече хромосомы 19 (19p13.2). В настоящем исследовании получены следующие результаты

(таблица 19).

Таблица 19 – Частоты генотипов rs4804611 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения без разделения по полу

Генотипы	Неблагоприятный исход			
	до 55 лет, n/%		старше 55 лет, n/%	
	нет	есть	нет	Есть
AA	26/65	12/40	43/69,4	53/63,9
AG+ GG	14/35	18/60	19/30,6	30/36,1
Двусторонний тест Фишера	0,053		0,595	
ОР	0,36		0,78	
95 % ДИ	0,14–0,96		0,39–1,57	
Примечания: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.				

В возрастной группе до 55 лет носительство генотипа AA снижает риск развития неблагоприятных исходов (ОР = 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,96; $p = 0,053$), в сравнении с носителями двух других генотипов (AG и GG). При разделении по полу оказывается, что достоверные различия сохраняются только у мужчин ($p = 0,036$). У женщин отсутствует даже тенденция, ввиду небольшого размера групп (ранние инфаркты у женщин встречаются относительно редко). У мужчин с возрастом уменьшается вклад этого полиморфизма в развитие неблагоприятных исходов, так после 55 лет достоверных различий нет ($p = 0,629$).

Таблица 20 – Частоты генотипов rs4804611 в возрастных подгруппах

с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения у мужчин

Генотипы	Неблагоприятный исход у мужчин			
	до 55 лет, п/%		старше 55 лет, п/%	
	нет	есть	нет	есть
AG + GG	12/34,3	16/64,0	9/22,0	13/27,1
AA	23/65,7	8/36,0	32/78,0	35/72,9
Двусторонний тест Фишера	0,036		0,629	
ОР	0,293		0,757	
95 % ДИ	0,10–0,86		0,29–2,009	
Генотипы	неблагоприятный исход у женщин			
	до 55 лет, п/%		старше 55 лет, п/%	
	нет	есть	нет	есть
AG + GG	2/40,0	2/40,0	10/47,6	17/48,6
AA	3/60,0	3/60,0	11/52,4	18/51,4
Двусторонний тест Фишера	1,0		1,0	
ОР	1,0		0,96	
95 % ДИ	0,08–12,6		0,33–2,84	
Примечания: ОР – относительный риск, ДИ –доверительный интервал.				

Таким образом, изучены корреляции 8 ОНП с пятилетними исходами после перенесенного острого коронарного синдрома, которые, по данным литературы, ассоциированы с ССЗ (rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637). Выявленные генетические маркеры могут быть использованы для выявления групп лиц с повышенным риском отдаленных (пятилетних) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с целью персонифицированного подхода к реабилитации и вторичной профилактике.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе первоначально проанализированы «рутинные» показатели, относящиеся к клинико-anamnestическим факторам, стандартному лабораторному и инструментальному обследованию больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома.

Большинство (95 %) больных с ОКС были госпитализированы по «скорой помощи» (СП), большая часть пациентов (67,5 %) поступили в первые сутки от начала болевого синдрома. Поскольку включение пациентов в исследование происходило в 2010–2011 гг., когда еще не было региональных сосудистых центров, довольно большой процент (32,5 %) больных поступал спустя 24 часа, и оптимальное время для проведения реваскуляризации было упущено. Часть пациентов вообще не получила реперфузионного лечения, что, однако, соответствовало показателям того периода в России и в ряде других стран [89].

Средний возраст госпитализированных больных ($57,5 \pm 9,5$) лет. Историю коронарной болезни сердца имели 155 (55,4 %) поступивших больных, включающую перенесенный инфаркт миокарда 95 (33,9 %), вмешательства на коронарных сосудах в анамнезе – 38 пациентов (13,5 %). Большинство пациентов имели многососудистый характер поражения коронарного русла – 92 человека (61,3 % из 150, подвергнутых селективной коронарографии). Именно эти пациенты чаще страдали АГ, СД, дислипидемией, избыточной массой тела: 73,3 %, 13,3, 9,6 и 33,3 % соответственно. Другие факторы риска: курение и отягощенный семейный анамнез сердечно-сосудистыми заболеваниями встречались в 52,1 и 39,6 % соответственно. По течению госпитального периода заболевания отмечалась следующая картина: острая сердечная недостаточность свыше II стадии по Killip наблюдалась с практически одинаковой частотой в подгруппах ОКСпСТ и ОКСбпСТ (11,0% против 11,1 %), тогда как жизнеугрожающие нарушения ритма чаще регистрировались в группе пациентов ОКСбпСТ (8,8% против 6,2 %).

У пациентов произошла трансформация диагнозов в процессе

дообследования и лечения следующим образом: Q-ИМ (как окончательный диагноз) был у большинства больных ОКС с подъемом ST – 134 (92,4 %), ИМ без Q – у 7 (4,8 %) и у 4 (2,8 %) выставлен диагноз «нестабильная стенокардия», с ОКС без подъема ST, при выписке имели диагноз нестабильная стенокардия 80 (59,2 %), ИМ без Q – у 44 (32,5 %) и у 11 (8,3 %) Q-ИМ.

Как видно из характеристики больных, это были типичные пациенты с острыми коронарными событиями, не отличающиеся от тех, которые включались в регистры ОКС [47, 74, 75].

Большинство случаев ОКСпST были подвергнуты фармакоинвазивной стратегии лечения, в меньшей степени – отсроченной ангиопластике со стентированием инфаркт-связанной артерии, еще меньше – только тромболитической терапии.

У пациентов, поступающих с ОКСпST и ОКСбпST высокого риска по GRACE, можно существенно повлиять на госпитальные и отдаленные исходы, если применить ангиопластику со стентированием. Однако в анализируемый период инвазивные стратегии были менее доступны, проводились в другой клинике и в отсроченный период, поэтому в ОКСбпST ангиопластика проведена чуть более чем в трети случаев. Почти у всех больных был достигнут ангиографический результат, который сопровождался клиническим эффектом – исчезновением/урежением приступов стенокардии. У 1 больного не удалось восстановить кровоток в сосуде, повинном в индексном событии.

Пациенты более старшего возраста, в основном, составили подгруппу медикаментозного лечения без ЧКВ и ТЛТ. В этой подгруппе больше было лиц с повторным ОИМ, СД, «микрососудистой стенокардией» и женщин. Как показывают данные французского регистра, в анализируемый период доля пациентов без инвазивного лечения была довольно высока и составляла более 1/3 случаев [44].

Все пациенты (ОКСпST и ОКСбпST) получали медикаментозную терапию согласно федеральному стандарту помощи, а также национальным, европейским и американским рекомендациям [29, 36, 39, 78].

В течение периода наблюдения (пяти лет) пациенты продолжали принимать лекарственные препараты согласно данным им врачебным рекомендациям при выписке, но приверженность была значительно ниже (комплаентность была выше по антитромботическим препаратам, β -блокаторам и ингибиторам АПф/БРА – 76 % в среднем, а по статинам – 60 %); при этом приверженность была выше у пациентов, имевших сердечно-сосудистые события в течение пяти лет, а соответственно, попадавших в поле зрения врачей. Данные согласуются с результатами российских исследователей [59].

Далее в диссертационной работе определены пятилетние исходы. Всего конечные точки оценены у 280 пациентов из 330 включенных в исследование (7 умерло в стационаре, у 43-х имел место неверно указанный телефон, отъезд на дачу или другой населенный пункт, нежелание еще раз приезжать в больницу на обследование). В течение 5 лет зафиксировано 47 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, 25 нефатальных инфарктов миокарда, 22 инсульта (ишемических – 16, геморрагических – 6), 30 внеплановых ЧТКА со стентированием, 5 АКШ; 78 случаев госпитализации вследствие нестабильной стенокардии. Среди пациентов с неблагоприятными исходами наибольшее количество событий выявлено на первом году наблюдения, при этом максимальное количество смертельных исходов составило – 25, нефатальных ИМ – 18, госпитализаций с нестабильной стенокардией – 60 и инсультов – 11.

Примерно равное количество неблагоприятных исходов, сходных по структуре, отмечалось со второго по пятый год.

Подтвержденный сахарный диабет 2 типа и наличие ХБП свыше II стадии влияли на исходы перенесенного ОКСпСТ следующим образом: ОШ 3,1 ДИ (1,1–9,2), и ОШ 2,5, ДИ (1,1–5,8) соответственно. У женщин патология почек и СД чаще встречались по сравнению с мужчинами: в 1,7 и 1,4 раза соответственно. При этом у половины лиц данной группы СД был выявлен впервые при данной госпитализации (в периоде стабилизации после индексного события). Тяжесть поражения коронарных сосудов по данным селективной КГ увеличила риск наступления неблагоприятного события, ОШ 2,6, ДИ (1,07–6,3). Артериальная гипертензия также

влияла на исходы: ОШ 3,9, ДИ (1,8–8,8). Полученные данные коррелируют с результатами российских и английских исследований [18, 97, 96, 125].

Острая сердечная недостаточность по KILLIP выше II значимо повлияла на вероятность пятилетнего летального и нефатального события: ОШ 3,3, ДИ (1,1–10,7). Основной показатель, характеризующий наличие систолической сердечной недостаточности, – низкая ФВ менее 40 % увеличивает пятилетний суммарный сердечно-сосудистый риск: ОШ 3,3, ДИ (1,4–7,5).

В другом российском исследовании пятилетняя смертность после ОИМ составила 46,2 %, а наиболее значимыми факторами, снижающими выживаемость пациентов, были: возраст, мужской пол, повторный ИМ и отказ от операций по реваскуляризации миокарда, а показатели ФВ, напротив, не увеличивали риск летального сердечно-сосудистого события [14].

У больных с ОКСпST фибрилляция предсердий: пароксизмальная, персистирующая и перманентная коррелировала с фатальными сердечно-сосудистыми пятилетними исходами: ОШ 2,8 (1,1; 7,1). Достоверной связи желудочковых тахикардий (ФЖ и ЖТ в индексное событие) и отдаленным прогнозом не получено. Эти данные отличаются от полученных в итальянском исследовании [96].

Значимого влияния избыточной массы тела, курения, низкой физической активности, а также гипотонии и тахикардии в период индексной госпитализации на пятилетние исходы не было получено.

У больных, перенесших пять лет назад до настоящего анализа ОКСбпST, обнаружены положительные корреляции таких факторов с неблагоприятными исходами, как сахарный диабет 2 типа ОШ 3,7 (1,1; 11,8) и ХБП свыше II стадии ОШ 2,7, ДИ (1,1–6,8). Узбекские авторы подтвердили ассоциацию ГБ, СД 2 типа, ГХ, курения с неблагоприятным отдаленным прогнозом [1].

Острая левожелудочковая недостаточность по Killip свыше II кл. при поступлении определяло увеличение суммарного сердечно-сосудистого риска, ОШ 4,1 ДИ (1,1; 15,4).

В российском исследовании 6-летних исходов после перенесенного ОКСбпСТ доказана связь снижения СКФ менее 60,3 мл/мин/1,73 м², наличия стенозов БЦА более 50 % и отсутствие проведения КАГ в госпитальном периоде, а показатели функции миокарда в остром периоде не коррелировали с развитием смертельного исхода и нефатального ИМ [72].

Многососудистое поражение коронарных артерий, как известный фактор выраженности атеросклеротического процесса, также проявил себя как предиктор плохих исходов в длительном пятилетнем исследовании: ОШ 5,12 (2,1; 12,3). Артериальная гипертензия также влияла на исходы: ОШ 4,2, ДИ (1,9–9,5).

У больных с ОКСбпСТ фибрилляция предсердий: пароксизмальная, персистирующая и перманентная коррелировала с фатальными сердечно-сосудистыми пятилетними исходами: ОШ 2,3 (1,4; 7,3). Достоверной связи желудочковых тахикардий (ФЖ и ЖТ в индексное событие) и отдаленным прогнозом не получено.

Таким образом, анализ корреляции клинико-функциональных параметров с пятилетними исходами у больных, перенесших ОИМпСТ и ОКСбпСТ, показал, что известные факторы, относящиеся к особенностям течения заболевания и ассоциированным состояниям и изученные ранее в полугодовых и годовых периодах, проявили себя и в пятилетнем периоде: пожилой и старческий возраст, история коронарной болезни сердца до индексного события, сахарный диабет 2 типа и ХБП свыше II стадии, артериальная гипертензия, многососудистое поражение коронарных артерий, фибрилляция предсердий Killip свыше II кл. при поступлении. Другие анализируемые показатели не были достоверно связаны с неблагоприятными пятилетними исходами. Полученные результаты в целом не противоречат проведенным российским и зарубежным исследованиям.

В связи с тем, что в работу были включены пациенты (всего 29), не имеющие «морбидного» стеноза коронарных артерий, отдельный анализ проведен по ним. В течение пяти лет у половины (15 человек) из них произошли нефатальные сердечно-сосудистые события (у 8 – по 2 события): 16 госпитализаций по поводу повторной коронарной ишемии, в том числе

3 ОИМбпST, 1 преходящее нарушение мозгового кровообращения (но не инсульт), 3 ЧТКА со стентированием. Данные результаты подтверждают уже известный факт, что нестабильность атеросклеротической бляшки играет ключевую роль в развитии повторных ишемических событий, при этом не обязательно, чтобы было их стенотическое поражение. Российское исследование, проведенное в Кемерово в 2009–2016 гг., показало сходные результаты [73].

Значимое влияние на развитие неблагоприятных пятилетних исходов в подгруппе нестенозирующего поражения коронарного русла оказывали: подтвержденный сахарный диабет 2 типа ОШ 3,3, ДИ (1,5–7,1), ХБП выше II стадии ОШ 2,2, ДИ (1,1–4,4), ИМТ выше 29,5, ОШ 1,6, ДИ (1,02–2,5), сниженная ФВ ЛЖ менее 40 % ОШ 3,6, ДИ (1,5; 8,5), пароксизмальная или постоянная/перманентная ФП ОШ 2,5, ДИ (1,4; 4,4). Женский пол преобладал в подгруппе без стенозирующего поражения КА в сравнении со стенозирующим поражением КА: 60 % и 40 % против 38 % и 62 % соответственно. Данные согласуются с европейскими исследованиями [36].

Из биохимических параметров корреляции выявлены только в отношении вчСРП более 2 более 2 г/л: наблюдалось увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных пятилетних сердечно-сосудистых событий, ОШ 1,9, ДИ (1,3–2,8); а также в отношении уровня общего холестерина более 210 мг/дл: наблюдалась корреляция с благоприятными пятилетними исходами, а при уровне менее 170 мг/дл с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение пяти лет. Данные по взаимосвязи показателей липидного обмена, в частности, общего холестерина не совсем согласуются с другими российскими и зарубежными исследованиями, которые противоречивы [14, 72, 73, 96, 125].

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что болезни, связанные с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротического процесса, а в частности это острый коронарный синдром, имеют мультифакториальное происхождение с разным вкладом каждого показателя у разных индивидуумов.

Для учета влияния многих изучаемых факторов на отдаленные пятилетние исходы и взаимосвязи их друг с другом была построена нелинейная регрессионная модель для прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода через пять лет после перенесенного острого коронарного синдрома.

Модель постгоспитального пятилетнего риска была построена путем применения методов факторного и корреляционного анализа, которые определили влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза. В результате в модель были отобраны 6 следующих показателей: наличие АГ, многосудистый характер поражения сосудов, сахарный диабет 2 типа, возраст, генотип GG rs1333049, наличие острой сердечной недостаточности по Killip выше II класса в момент индексного события.

Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. Модель GRACE имеет три уровня риска – высокий, умеренный и низкий. Получается, что пациенты с умеренным риском неблагоприятного исхода – группа не очень понятная для практикующего врача в отношении вторичной профилактики, а ведь это основная цель рискометрии.

Предложенный способ прогноза характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Следует заметить, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у пациента определяют значения указанных 6 параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующие формулы, реализованные в табличном процессоре Excel.

Таким образом, предложенная нами многофакторная модель является более информативной для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного отдаленного исхода для пациента с острым коронарным синдромом спустя пять

лет. Высокая информативность и чувствительность модели связана с тем, что она учитывает не только кардиоваскулярную смерть и инфаркт миокарда, как GRACE, а еще инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплановой коронарной и некоронарной реваскуляризацией, разработана на основе обследования российских пациентов, учитывают генетические факторы, существенно влияющие на отдаленный прогноз и вторичную профилактику конкретного индивидуума, учитывает пятилетний период, а не только первые шесть месяцев, как GRACE, так как высокий риск летального и серьезного нефатального события у больных после ОКС возрастает именно по прошествии полугода. Предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет проранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

В анализ данной диссертации были включены пациенты с ОКСпST, ОКСбпST и только те, у кого было известно состояние коронарного русла.

Проводился анализ частот генотипов полиморфизма rs10757278, который расположен на коротком плече 9-й хромосомы. В зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет наблюдения значимых различий не обнаружено, как в общей группе, так и при разделении по полу: отдельно у мужчин, отдельно у женщин.

Доказано, что меньший риск развития неблагоприятных исходов 0,47 (95 % ДИ 0,23–0,96; $p = 0,042$) имеют носители генотипа AA, в сравнении с носителями генотипов AG и GG в возрастной подгруппе старше 55 лет. При разделении по полу возрастных подгрупп достоверных различий нет ни у мужчин, ни у женщин из-за относительно небольшого размера исследуемых подгрупп. Хотя тенденции в виде меньшей доли носителей генотипа AA в подгруппах с неблагоприятными исходами сохраняются.

Полученные данные согласуются с результатами G. Q. Shen, A. Helgadottir и других авторов, которые также выявили, что данный ОНП ассоциирован не

только с ИМ, ИБС, атеросклерозом периферических артерий, но и с ишемическим инсультом [68, 80, 121].

У полиморфизма rs1333049 при анализе результатов 5-летнего наблюдения показана ассоциация данного ОНП с прогнозом развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в возрастной подгруппе 55 лет и старше. Носительницы генотипа GG в возрастной подгруппе старше 55 лет имеют пониженный риск неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения 0,41 (95 % ДИ 0,22–0,78; $p = 0,049$), по сравнению с носительницами генотипов CC и CG. У мужчин старше 55 лет носителей генотипа GG, наоборот, больше в группе с наличием неблагоприятных исходов. Тогда как в группе до 55 лет у мужчин доля носителей генотипа GG была выше при отсутствии неблагоприятных исходов.

По данным разных источников K. L. Ellis, I. Buyschaert и соавт., ОНП rs1333049 ассоциирован с ранним началом ИБС, с повторным ИМ и сердечно-сосудистой смертностью после острого коронарного синдрома [52, 56]. В предыдущей работе нашими сотрудниками показана ассоциация данного ОНП со степенью поражения коронарных артерий у больных с ИМ, причем, у мужчин и женщин [7].

Результаты анализа ассоциации rs2549513 отражают, что у мужчин старше 55 лет носительство генотипа AC повышает риск развития неблагоприятных исходов в 2,9 раза (95 % ДИ 1,06–8,03; $p = 0,041$), в сравнении с носителями двух других генотипов (AA и CC). Вероятно, с течением времени, мужчины-носители генотипа AC, перенёсшие ИМ, доживают до развития неблагоприятного исхода: в группе без неблагоприятных исходов до 55 лет носителей генотипа AC 48,6 %, а в группе старше 55 лет в 3,3 раза меньше. Доля носителей этого генотипа в группе с неблагоприятными исходами с возрастом не меняется (35,1 % и 33,3 %). У женщин достоверных различий нет.

В ранее проведенном исследовании Ложкиной Н. Г. (2015) установлена достоверная корреляция генотипа AC с годовыми неблагоприятными исходами (ОШ 2,32, ДИ 1,28–4,20; $p = 0,007$) [19]. Согласно данным Фрамингемского

исследования, rs2549513 ассоциирован с ИМ, фатальными сердечно-сосудистыми событиями.

В возрастной группе до 55 лет носительство генотипа AA rs4804611, гена ZNF627 снижает риск развития неблагоприятных исходов (ОР = 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,96; $p = 0,053$), хотя и недостоверно, в сравнении с носителями двух других генотипов (AG и GG). При разделении по полу оказывается, что достоверные различия сохраняются только у мужчин ($p = 0,036$). У женщин отсутствуют по причине того, что ранние инфаркты у женщин встречаются относительно редко. С возрастом у мужчин уменьшается вклад этого полиморфизма в развитие неблагоприятных исходов, так после 55 лет достоверных различий нет ($p = 0,629$).

В других исследованиях, в частности, в Японии и США, не выявлялось значимых корреляций с инфарктом миокарда [54]. В Германии получены аналогичные результаты [2].

Таким образом, изучены корреляции 8 ОНП с пятилетними исходами после перенесенного острого коронарного синдрома, которые, по данным литературы, ассоциированы с CC3 (rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637). Выявлено, что различные варианты генотипов rs1333049, rs10757278, rs2549513, rs4804611, могут быть использованы для выявления групп лиц с повышенным риском отдаленных (пятилетних) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с целью персонифицированного подхода к реабилитации и вторичной профилактике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый коронарный синдром занимает ведущее место по заболеваемости и смертности в экономически развитых странах.

Сложной задачей является прогнозирование отдаленных исходов у больных, перенесших ОКС в связи с отсутствием четких прогностических критериев отдаленного периода.

В диссертационном исследовании изучены пятилетние исходы у пациентов, перенесших острые коронарные события обоих типов, – ОКСпST и ОКСбпST. Поскольку в работу были включены случаи 2010–2011 гг., когда еще не было организовано региональных сосудистых центров, и проведение первичных ЧТКА было в большинстве случаев недоступно, во всех случаях это были отсроченные ЧТКА или фармакоинвазивное лечение. Безусловно, на отдаленные исходы это оказало определенное влияние.

Вначале в работе была проанализирована информативность отдельных прогностических показателей: клинико-функциональных, воспалительных, маркеров повреждения миокарда, генетических в отношении их влияния на развитие неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после перенесенного острого коронарного синдрома.

Из клинико-функциональных показателей, а также относящихся к сопутствующей/фоновой патологии, у больных, перенесших пять лет назад до настоящего анализа ОКСпST, значимо повлияли на исход: пожилой и старческий возраст, наличие ИБС в анамнезе, один и более ИМ до индексного события, предшествующая стенокардия напряжения ФК II-III, а также АКШ и ЧКВ, которые увеличивали риск повторных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет. Из других факторов, которые повлияли на пятилетние исходы: сахарный диабет 2 типа, наличие ХБП свыше II стадии, многососудистый характер поражения коронарных сосудов по данным селективной КГ, артериальная гипертензия, острая сердечная недостаточность по Killip выше II, низкая ФВ менее 40 %, фибрилляция предсердий.

У больных с ОКСбпСТ обнаружены сходные результаты: сахарный диабет 2 типа, ХБП свыше II стадии, тахикардия в момент индексного события, острая левожелудочковая недостаточность по Killip свыше II кл. статистически значимо ассоциировались с повышенным риском возникновения летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации.

Для учета влияния многих изучаемых факторов на отдаленные пятилетние исходы и взаимосвязи их друг с другом была построена нелинейная регрессионная модель путем применения методов факторного и корреляционного анализа. В результате в модель прогнозирования были отобраны 6 следующих показателей: наличие АГ, многосудистый характер поражения сосудов, сахарный диабет 2 типа, возраст, генотип GG rs1333049 наличие острой сердечной недостаточности по Killip свыше II класса в момент индексного события. Эти показатели имеют значимые высокие коэффициенты с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за значимой статистической зависимости с уже введенными в модель переменными. Высокая информативность и чувствительность модели связана с тем, что учитывает не только кардиоваскулярную смерть и инфаркт миокарда, как GRACE, а еще инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплановой коронарной и некоронарной реваскуляризацией, разработана на основе обследования российских пациентов, учитывают генетические факторы, влияющие на отдаленный прогноз пятилетнего периода, а не только первые шесть месяцев, как GRACE. Предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с какими весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет проранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

Изучены корреляции 8 ОНП с пятилетними исходами после перенесенного

острого коронарного синдрома, которые, по данным GWAS, ассоциированы с ССЗ (rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637).

Выявлены генетические маркеры rs2549513, rs1333049 и rs10757278, ассоциированные с повышенным суммарным сердечно-сосудистым риском в течение пяти лет после перенесенного острого коронарного синдрома. Применение этих генетических маркеров в практике позволит повысить точность прогноза.

Таким образом, применение разработанной модели с выделением двух групп прогноза: благоприятного и неблагоприятного пятилетних исходов, а также учет генетических маркеров rs2549513, rs1333049 и rs10757278 будет полезным в практическом здравоохранении, так как позволит персонифицированно подходить к вторичной профилактике и реабилитации у этих пациентов и более рационально использовать ресурсы здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Разработана модель многофакторного прогнозирования постгоспитальных пятилетних сердечно-сосудистых исходов острого коронарного синдрома, включающая определение группы благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации с коэффициентами чувствительности – 80 %, специфичности – 58,7 % и точности – 71,6 %.

2. Носители генотипа AA rs10757278 имеют меньший риск развития неблагоприятных пятилетних исходов 0,47 (95 % ДИ 0,23–0,96; $p = 0,042$) в сравнении с носителями двух других генотипов (AG и GG) в возрастной подгруппе старше 55 лет.

3. Женщины-носительницы генотипа GG rs1333049 в возрастной подгруппе старше 55 лет имеют пониженный риск неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения 0,41 (95 % ДИ 0,22–0,78; $p = 0,049$) по сравнению генотипами CC и CG.

4. У мужчин старше 55 лет носительство генотипа AC rs2549513 повышает риск развития неблагоприятных исходов в 2,9 раза (95 % ДИ 1,06–8,03; $p = 0,041$) в сравнении с носителями двух других генотипов (AA и CC).

5. Среди больных без стенозирующего поражения коронарных артерий чаще встречаются женщины с нестабильной стенокардией; пятилетние исходы у них характеризуются нефатальными сердечно-сосудистыми событиями, факторами риска которых являются: сахарный диабет 2 типа, ХБП > II стадии, индекс массы тела > 29,5, сниженная ФВ ЛЖ < 40 %, пароксизмальная или постоянная/перманентная ФП.

6. Значимое влияние на развитие неблагоприятных пятилетних исходов оказывали факторы: сахарный диабет типа 2, хроническая болезнь почек > II стадии, индекс массы тела > 29,5, ФВ ЛЖ < 40 %, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность по Т. Killip $\geq$ II, двух- и много-сосудистое поражение коронарных артерий, артериальная гипертензия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуются применение многофакторной модели оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в течение пяти лет после перенесенного острого коронарного синдрома, включающей выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации с целью оптимизации лечения и длительного наблюдения этих больных.

2. Рекомендуются проведение более широкого, многоцентрового клинического исследования для подтверждения целесообразности использования генетических маркеров rs2549513, rs1333049 и rs10757278 для персонифицированной оценки суммарного сердечно-сосудистого риска в течение пяти лет у больных, перенесших острый коронарный синдром.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АРА II	антагонисты рецепторов к ангиотензину II
БИ	благоприятный исход
БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
вчСРП	высокочувствительный с-реактивный протеин
ГБ	гипертоническая болезнь
ГХ	гиперхолистеринемия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДЛА	давление в лёгочной артерии
ДЛС	давление легочного ствола
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПП	давление правого предсердия
ДЭ	дисфункция эндотелия
ЖТ	желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
И-АПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКДО	индекс конечного диастолического объёма
ИКСО	индекс конечного систолического объёма
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМбпST	инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST
ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ	индекс массы тела
ИНСС	индекс нарушения сегментарной сократимости
КА	коронарная артерия
КАГ	коронароангиография
КГ	коронарография
КДО	конечный диастолический объём
КДР	конечно-диастолический размер
ККТ	комбинированная конечная точка
КСО	конечный систолический объём
КСР	конечно-систолический размер
КТ	конечная точка
КШ	коронарное шунтирование
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МВ-КК	МВ-фракция креатинкиназы
МЖП	межжелудочковая перегородка
НИ	неблагоприятный исход
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПВ	нижняя полая вена
НС	нестабильная стенокардия
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбп-ST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
олПНП	окисленные модифицированные липопротеиды низкой плотности

ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	однонуклеотидные последовательности
ОПН	острая почечная недостаточность
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОССН	общество специалистов по сердечной недостаточности
ОШ	отношение шансов
ПЖ	правый желудочек
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПКА	Правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
ПОЛ	перекисное окисление липидов
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СВ	сердечный выброс
СД	сахарный диабет
СИ	сердечный индекс
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СОД	супероксиддисмутаза
СП	скорая помощь
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССР	сердечно-сосудистый риск
ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки ЛЖ
ТЛТ	тромболитическая терапия
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УО	ударный объем
ФВ	фактор выброса

ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФЖ	фибриляция желудочков
ФК	функциональный класс
ФП	фибриляция предсердий
ФР	факторы риска
ФУ	фракция укорочения
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС	холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧТКА	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХО-КГ	эхокардиография
AUC	площадь под ROC кривой
BNP	мозговой натрийуретический пептид
CADILLAC	the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
ESC	European Society of Cardiology
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
IL	интерлейкин
KDR	ген рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста
Killip	классификация острой сердечной недостаточности
OR 95 % ДИ	относительный риск 95 % доверительный интервал
RDW	степень разброса эритроцитов по объему
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
ACE	ген ангиотензинпревращающего фермента
ОКСпST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкова, А. О. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с семейной гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II / А. О. Аверкова, В. А. Бражник, О. С. Королева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 5–8.
2. Ассоциация некоторых генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью у мужчин / А. А. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 40–45.
3. Бойцов, С. А. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – № 5. – С. 12–18.
4. Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта RS619203 гена-рецептора тирозинкиназы (ROS1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом / Д. А. Никулин [и др.] // Кардиосоматика. – 2015. – Т. 6, № 2. – С. 6–11.
5. Воскобойников, Ю. Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели / Ю. Е. Воскобойников. – СПб. : Лань, 2016. – 260 с.
6. Генетические маркеры метаболического синдрома и коронарного атеросклероза у жителей Якутии / А. Н. Романова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10 (150). – С. 66–75.
7. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 19–22.
8. Генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом / И. В. Куликов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 65–70.
9. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / П. А. Шестерня [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 7 (53). – С. 4–8.

10. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ : рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов; при участии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8). – С. 415–490.
11. Дюжева, Е. В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран / Е. В. Дюжева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 101.
12. Использование генетических маркеров ишемической болезни сердца в клинической практике: реальность или отдаленная перспектива? / П. А. Шестерня [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 7–12.
13. Комплексный подход при оценке информативности в Российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В. Н. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10 (150). – С. 33–41.
14. Крючков, Д. В. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда / Д. В. Крючков, Г. В. Артамонова // Кардиология. – 2016. – № 6. – С. 32–35.
15. Курочкина, О. Н. Ретроспективный анализ гендерных различий течения и ведения пациентов с острым инфарктом миокарда в Республике Коми / О. Н. Курочкина, М. А. Синайская // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – № 7(1). – С. 41–46.
16. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ : рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов / // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 8 (5). – С. 411–440.
17. Ложкина, Н. Г. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST / Н. Г. Ложкина, М. Х. Хасанова, А. Д. Куимов // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 8. – С. 28–33.
18. Мамутов, Р. Ш. Прогностическая значимость факторов риска и

анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардии при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра ОКС/ОИМ) / Р. Ш. Мамутов, Д. А. Мамараджапова // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 44–48.

19. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Н. Г. Ложкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – С. 25–31.

20. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Ж. Д. Кобалава, И. Н. Бобкова, С. В. Виллевальде [и др.]; под ред. В. С. Моисеева, Н. А. Мухина. – М., 2013. – 55 с.

21. Неверова, Ю. Н. Основные предикторы госпитальных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла / Ю. Н. Неверова, Р. С. Тарасов, О. А. Нагирняк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (4). – С. 19–25.

22. Новосибирскстат : официальный сайт. – URL: http://novosibstat.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/statistics/sphere (дата обращения: 15.03.2020).

23. Оганов, Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики / Р. Г. Оганов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 13. – С. 257–264.

24. Отдаленные сердечно-сосудистые события в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов с инфарктом миокарда / А. Ф. Хамитова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (3). – С. 24–31.

25. Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения / И. С. Скопец [и др.] // Кардиосоматика. – 2018. – № 2. – С. 17–23.

26. Перспективы неинвазивной диагностики нарушений свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при сахарном

диабете 2 / И. М. Быков [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 531–534.

27. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II / В. А. Бражник [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (10). – С. 22–27.

28. Помешкина, С. А. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования / С. А. Помешкина, И. В. Боровик, И. Н. Завырылина // Кардиология. – 2015. – № 5. – С. 48–53.

29. Причины неблагоприятного исхода при остром коронарном синдроме и мультифокальном атеросклерозе / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, А. В. Клименкова [и др.] // Врач. – 2015. – № 2. – С. 12–16.

30. Проверка 8 ОНП на пригодность в качестве маркеров риска развития инфаркта миокарда у жителей Новосибирска / П. С. Орлов [и др.] // Атеросклероз. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 14–19.

31. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и заболеваемость инфарктом миокарда и инсультом пациентов поликлиники при многолетнем наблюдении / Б. А. Сидоренко [и др.] // Клинический вестник. – 2017. – № 1. – С. 55–60.

32. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH), 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 143–228.

33. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 3 (131). – С. 9–63.

34. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № (5). – С. 103–158.

35. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 / A. L. Catapano [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № (5). – Р. 7–77.
36. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7 (111). – С. 7–79.
37. Роль гена ROS1 в развитии острого нарушения мозгового кровообращения / Д. А. Никулин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 10 (126). – С. 46–49.
38. Роль полиморфизмов аллельных вариантов rs1333049 локуса хромосомы 9p21.3 в генезе кардиоваскулярных заболеваний / С. Ю. Никулина [и др.] // Кремлевская медицина: клинический вестник. – 2018. – № 1(4). – С. 42–45.
39. Связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с инфарктом миокарда в разных возрастных группах европеоидов Новосибирска / П. С. Орлов, Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов [и др.] // Атеросклероз. – 2017. – № 2 (13). – С. 5–11.
40. Семакина, С. В. Стойкое смещение сегмента ST у больных инфарктом миокарда и его значение для прогнозирования краткосрочных постгоспитальных исходов заболевания / С. В. Семакина, Р. Т. Сайгитов, М. Г. Глезер // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 3(83). – С. 4–11.
41. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2019. – № 317. URL: <https://vechnozdorov.ru/serdechno-sosudistye-zabolevaniyainformatsionnyj-byulleten-voz-mart-2013/> (дата обращения: 19.11.2019).
42. 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 др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 9. – С. 53–59.
43. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъёма ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «РЕКОРД-3») / А. Д. Эрлих [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т.5, №2. – С. 75–82.
44. Танана, О. С. Современные лабораторные маркеры диагностики

повреждения миокарда и оценки прогноза при остром коронарном синдроме / О. С. Танана, И. А. Сукманова // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 17–25.

45. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II / В. А. Бражник [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (3). – С. 7–16.

46. Факторы, влияющие на развитие летальных исходов у пациентов в течение пяти лет после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST / С. А. Бернс [и др.] // Неотложная кардиология. – 2017. – № 2. – С. 3–12.

47. Цели и структура российского реестра острых коронарных синдромов (Русакср) / В. И. Гриднев [и др.] // Clinical Cardiology. – 2016. – № 39 (1). – P. 1–8.

48. Эрлих, А. Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в Российский регистр Рекорд-3. Эрлих А.Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3 / А. Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3 (155). – С. 23–30.

49. Эрлих, А. Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД») / А. Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – № 58 (7). – С. 23–31.

50. Эрлих, А. Д. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А. Д. Эрлих [и др.] // Кардиология. – 2016. – № 56 (4). – С. 16–24.

51. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб. : ВМедА, 2002. – 266 с.

52. A Common Variant at Chromosome 9P21.3 Is Associated with Age of Onset of Coronary Disease but Not Subsequent Mortality / K. L. Ellis [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – № 3 (3). – P. 286–293.

53. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease / Majid Nikpay [et al.] // Nature Genetics. – 2015. –

Vol. 47. – P. 1121–1130.

54. A meta-analysis of three identified single nucleotide polymorphisms at 1p13.3 and 1q41 and their associations with lipid levels and coronary artery disease / Q. C. He [et al.] // Kaohsiung. J. Med. Sci. – 2017. – N 33 (1). – P. 1–10.

55. A Risk-Scoring Model to Predict One-year Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention / S. E. Kassaian [et al.] // The Journal of Tehran University Heart Center. – 2015. – N 10. – P. 167–175.

56. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRA CEGenetics Study / I. Buysschaert [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – N 31 (9). – P. 1132–1141.

57. Abrahan, L. L. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis / L. L. Abrahan, J. D. A. Ramos, E. L. Cunanan // Cardiol. Res. – 2018. – N 9 (3). – P. 144–152.

58. Accuracy of angina pectoris and acute coronary syndrome in the Danish National Patient Register / C. S. Bork [et al.] // Dan Med. J. – 2017. – N 64 (5). – P. A5369.

59. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 / R. H. Eckel [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129, N 25, Suppl 2. – S76–99.

60. Apolipoproteins A1, B, and apoB/apoA1 ratio are associated with first ST-segment elevation myocardial infarction but not with recurrent events during long-term follow-up / M. C. Bodde [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2019. – Vol. 108, Is. 5. – P. 520–538.

61. Association Between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction / Z. Karahan [et al.] // Cardiovasc. Med J. – 2016. – N 31 (10). – P. 117–121.

62. Association between Paraoxonase 1 (PON1) Polymorphisms and the Risk of Acute Coronary Syndrome in a North African Population / A. Bounafaa [et al.] // PLoS One. – 2015. – N 10 (8). – P. e0133719.

63. Association of polymorphisms of 6 chromosome with myocardial infarction / E. A. Martynova [et al.] // *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. – 2013. – N 2 (80). – P. 24–27.
64. Association of the genetic markers for myocardial infarction with sudden cardiac death / A. A. Ivanova [et al.] // *Indian. Heart. J.* – 2017. – N 69, Suppl 1. – P. S8–S11.
65. Association study between coronary artery disease and rs1333049 and rs10757274 polymorphisms at 9p21 locus in South-West Iran / A. M. Foroughmand [et al.] // *Cell. J.* – 2015. – N 17. – P. 89–98.
66. Benjamin, D. Horne. Chromosome 9p21, Risk Associations, and Biological Mechanisms in Coronary Heart Disease / D. Benjamin Horne // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, Is. 21. – P. 2234–2235.
67. Cavalcante, R. Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Surgery in Patients With Unprotected Left Main Disease / R. Cavalcante, Y. Sotomi, C. W. Lee // *JACC*. – 2016. – N 68 (10). – P. 999–1009.
68. Chromosome 9p21 in Ischemic Stroke. Population Structure and Meta-Analysis / C. D. Anderson [et al.] // *Stroke*. – 2010. – N 41 (6). – P. 1123–1131.
69. Clarke, S. L. Genome-Wide Association Studies of Coronary Artery Disease: Recent Progress and Challenges Ahead / S. L. Clarke, T. L. Assimes // *Curr Atheroscler Rep*. – 2018. – N 20(9). – P. 47.
70. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department / J. M. Poldervaart [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – N 15 (227). – P. 656–661.
71. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA) / S. Schulz [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 88. – P. 71–76.
72. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes / M. Lettino [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2017. – N 3 (4). – P. 198–213.

73. Differentiated antiplatelet therapy for acute coronary syndromes / A. Schäfer [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2014. – N 139 (4). – P. 152–158.

74. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study / L. Wallentin [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10054). – P. 1903–1911.

75. Epidemiology and Management of Patients With Acute Coronary Syndromes in Contemporary Real-World Practice: Evolving Trends From the EYESHOT Study to the START-ANTIPLATELET Registry / P. Calabrò [et al.] // Angiology. – 2018. – N 69 (9). – P. 795–802.

76. Erlikh, A. D. Registry of Acute Coronary Syndromes “RECORD-3”. Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization / A. D. Erlikh, N. A. Gratsiansky // Kardiologiya. – 2016. – Vol. 56 (4). – P. 16–24.

77. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2016. – N 37. – P. 267–315.

78. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. – Eur. Heart. J. – 2012. – N 33. – P. 2569–2619.

79. 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) // Eur. Heart J. – 2018. – N 39 (38). – P. 119–177.

80. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease / G. Q. Shen [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – N 28 (2). – P. 360–365.

81. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen [et

al.] // European Heart Journal. –2019. – Vol. 40, Is. 3. – P. 237–269.

82. Franchini, M. Genetics of the acute coronary syndrome / M. Franchini // Ann Transl Med. – 2016. – N 4 (10). – P. 192.

83. From Loci to Biology: Functional Genomics of Genome-Wide Association for Coronary Disease / S. T. Nurnberg [et al.] // Circ Res. – 2016. – N 118 (4). – P. 586–606.

84. Gach, O. Acutecoronary syndrome / O. Gach, H. Z. El, P. Lancellotti // Rev Med. Liege. – 2018. – N 73 (5-6). – P. 243–250.

85. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis / R. S. Patel [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – N 63. – P. 2234–2245.

86. Genetic variants in loci 1p13 and 9p21 and fatal coronary heart disease in a Norwegian case-cohort study / M. D. Jansen [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2014. – N 41. – P. 2733–2743.

87. Glycoprotein Ia C807T: Polymorphisms and Their Association with Platelet Function in Patients with the Acute Coronary Syndrome / Q. Zhang [et al.] // Cardiology. – 2015. – N 132 (4). – P. 213–220.

88. GRACE and TIMI risk scores in predicting the angiographic severity of non-ST elevation acute coronary syndrome / S. S. Roy [et al.] // Indian. Heart. J. – 2018. – Vol. 70, Suppl 3. – P. S250–S253.

89. GRACE risk score: Sex-based validity of in-hospital mortality prediction in Canadian patients with acute coronary syndrome / I. Y. Gong [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 244. – P. 24–29.

90. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography, 2019. – URL: https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2019/01/2019_Comprehensive-TTE.pdf

91. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients / H. H. Idrissi [et al.] // BMC Res Notes. – 2017. – N 10 (1). – P. 763.

92. Inflammatory processes in the pathogenesis of acute coronary syndromes /

D. Lach [et al.] // *Pol Merkur Lekarski*. – 2017. – N 42 (251). – P. 183–186.

93. Kosiborod, M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications / M. Kosiborod // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2018. – N 47 (1). – P. 185–202.

94. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up / S. M. Alnasser, W. Huang, J. M. Gore [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – N 128 (7). – P. 766–775.

95. Left dominant circulation increases mortality in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies involving 255,718 patients / A. R. Khan [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2016. – N 88 (2). – P. 201–208.

96. Long-Term Outcomes and Causes of Death After Acute Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area / F. Vagnarelli [et al.] // *Am. J. Cardiology*. – 2015. – N 115. – P. 171–177.

97. Long-term Prognosis of Patients with Acute non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction undergoing Different Treatment Strategies / B. Zhang [et al.] // *Chinese Med. J.* – 2015. – N 128. – P. 1026–1031.

98. Long-term Prognosis of Patients With Non-ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction and Coronary Arteries Without Significant Stenosis / A. Redondo-Dieguez [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2015. – N 68. – P. 777–784.

99. Low CPNE3 expression is associated with risk of acute myocardial infarction: A feasible genetic marker of acute myocardial infarction in patients with stable coronary artery disease / B. Tan [et al.] // *Cardiol J.* – 2019. – N 26 (2). – P. 186–193.

100. Low SOD activity is associated with over production of peroxynitrite and nitric oxide in patients with acute coronary syndrome / S. Gheddouchi [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2015. – № 49. – P. 40–46.

101. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events / S. R. Lee, A. Prasad, Y. S. Choi [et al.] // *Circulation*. – 2017. – N 135. – P. 251–263.

102. Makki N. Acute coronary syndrome / N. Makki, T. M. Brennan, S. Girotra // *J. Intensive Care Med.* – 2015. – N 30 (4). – P. 186–200.

103. Mapping Acute Coronary Syndrome Registries to SNOMED CT. A

Comparative Study between Malaysia and Sweden / I. Mohd Sulaiman [et al.] // *Methods Inf Med.* – 2017. – N 56 (4). – P. 330–338.

104. MRAS gene marker rs9818870 is not associated with acute coronary syndrome in the Czech population and does not predict mortality in males after acute coronary syndrome / J. A. Hubacek [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. – N 26 (8). – P. 1213–1217.

105. Pereg, D. Long-term Follow-up of Coronary Artery Bypass Patients With Preoperative and New Postoperative Native Coronary Artery Chronic Total Occlusion / D. Pereg, P. Fefer, M. Samuel // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – N 32 (11). – P. 1326–1331.

106. Plasma extracellular superoxide dismutase concentration, allelic variations in the SOD3 gene and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in people with type 1 and type 2 diabetes / K. Mohammedi [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – N 14. – P. 845.

107. Polymorphism of HDAC9 Gene Is Associated with Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Chinese Han Population / Z. Han [et al.] // *Biomed. Res Int.* – 2016. – N 3. – P. 374.

108. Predicting outcomes in acute coronary syndrome using biochemical markers / P. Karki [et al.] // *Indian. Heart. J.* – 2015. – N 67 (6). – P. 529–537.

109. Prediction of hospital mortality of ST elevation myocardial infarction using TIMI score / H. Ugalde [et al.] // *Rev Med Chil.* – 2017. – N 145 (5). – P. 572–578.

110. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes / S. Savonitto [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2018. – N 15 (1). – P. 14–23.

111. Prognostic Differences between Men and Women with Acute Coronary Syndrome. Data from a Brazilian Registry / A. M. Soeiro [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2018. – N 111 (5). – P. 648–653.

112. Prognostic Role of Multiple Cardiac Biomarkers in Newly Diagnosed Acute Coronary Syndrome / M. M. Rahman [et al.] // *Mymensingh Med. J.* – 2016. – N 25 (2). – P. 326–333.

113. Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with acute

coronary syndrome / S. C. Liu [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2018. – N 46 (4). – P. 284–291.

114. Relationship Between C-Reactive Protein Serum Concentration and the 1846 C>T (rs1205) Polymorphism in Patients with Acute Coronary Syndrome from Western Mexico / G. L. Reynoso-Villalpando [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2017. – N 21 (5). – P. 334–340.

115. Rs6922269 marker at the MTHFD1L gene predict cardiovascular mortality in males after acute coronary syndrome / J. A. Hubacek [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2015. – N 42 (8). – P. 1289–1293.

116. Screening Characteristics of TIMI Score in Predicting Acute Coronary Syndrome Outcome; a Diagnostic Accuracy Study / M. Alavi-Moghaddam [et al.] // *Emerg (Tehran).* – 2017. – N 5 (1). – P. e18.

117. Short- and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction / P. Damman [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2013. – N 26 (1). – P. 8–13.

118. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score / K. A. Fox [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – N 4 (2). – P. e004425.

119. T2238C ANP gene variant and risk of recurrent acute coronary syndromes in an Italian cohort of ischemic heart disease patients / S. Rubattu [et al.] // *J. Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2016. – N 17 (8). – P. 601–607.

120. The role of GRACE score in the prediction of high-risk coronary anatomy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome / B. K. Avci [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2015. – N 73 (8). – P. 592–597.

121. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm / A. Helgadottir [et al.] // *Nat. Genet.* – 2008. – N 40 (2). – P. 217–224.

122. TheSNPrs4804611 inZNF627 gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / N. Wu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – N 8 (4). – P. 5520–5526.

123. Two chromosome 9p21 haplotype blocks distinguish between coronary

artery disease and myocardial infarction risk/ M. Fan [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2013. – N 6. – P. 372–380.

124. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review / A. Eisen [et al.] // JAMA Cardiol. – 2016. – N 1 (6). – P. 718–730.

125. Very Long-Term Prognostic Role of Admission BNP in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Arquivos Brasileiros de Cardiologia / F. Bassan [et al.] // 2016. – N 106. – P. 218–225.

126. Yuan, M. J. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention / M. J. Yuan, Y. S. Pan, W. G. Hu // Int. J. Clin. Experim. Med. – 2015. – N 8. – P. 22440–22449.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования	С. 38
2.	Рисунок 2 – Факторы риска неблагоприятных пятилетних исходов после ОКСбпСТ без стенозирующего поражения коронарных артерий	С. 60
3.	Рисунок 3 – Факторы риска неблагоприятных пятилетних исходов после ОКСбпСТ без стенозирующего поражения коронарных артерий	С. 63
4.	Рисунок 4 – График значений коэффициента точности	С. 70
5.	Рисунок 5 – Графики значений коэффициентов $K_{\text{чув}}$, $K_{\text{спец}}$	С. 70
6.	Рисунок 6 – График ROC-кривой логистической модели (3)	С. 71
7.	Рисунок 7 – Тестирование модели для пациента номер 15 (прогноз совпадает с наблюдаемым значением $Y = 1$)	С. 74
8.	Рисунок 8 – Тестирование модели для пациента номер 39 (прогноз совпадает с наблюдаемым значением $Y = 0$)	С. 74
9.	Таблица 1 – Шкала GRACE	С. 40
10.	Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика больных острым коронарным синдромом	С. 47
11.	Таблица 3 – Подгруппы стратегий лечения пациентов с ОКСпСТ ..	С. 49
12.	Таблица 4 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКСбпСТ	С. 50
13.	Таблица 5 – Медикаментозная терапия больных с ОКС на госпитальном этапе	С. 51
14.	Таблица 6 – Медикаментозная терапия больных перенесших ОКС на постгоспитальном этапе.	С. 52
15.	Таблица 7 – Клинико-демографические показатели у больных перенесших ОКСпСТ через пять лет.	С. 54
16.	Таблица 8 – Морфо-функциональные показатели (усредненные) ЭхоКГ в годовом и пятилетнем периодах ОКС	С. 56

17.	Таблица 9 – Клинико-демографические показатели у больных перенесших ОКСбпСТ через пять лет.	С. 57
18.	Таблица 10 – Показатели липидного обмена у лиц без стенозирующего поражения	С. 60
19.	Таблица 11 – Факторы, вошедшие в математическую модель	С. 65
20.	Таблица 12 – Коэффициенты парной корреляции между этими переменными	С. 65
21.	Таблица 13 – Четырёхпольная таблица коэффициентов для факторов логистической модели	С. 68
22.	Таблица 14 – Таблица b коэффициентов	С. 72
23.	Таблица 15 – Коэффициенты чувствительности, специфичности и точности	С. 73
24.	Таблица 16 – Частоты генотипов rs10757278 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения	С. 79
25.	Таблица 17 – Частоты генотипов rs1333049 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения	С. 80
26.	Таблица 18 – Частоты генотипов rs2549513 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения	С. 81
27.	Таблица 19 – Частоты генотипов rs4804611 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения без разделения по полу	С. 82
28.	Таблица 20 – Частоты генотипов rs4804611 в возрастных подгруппах с наличием/отсутствием неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения у мужчин	С. 83