

На правах рукописи

Чувичкина Оксана Викторовна

**РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ
ЛИПОПРОТЕИНОВ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ
АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Кемерово – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Бернс Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

Ложкина Наталья Геннадьевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, профессор кафедры

Рябов Вячеслав Валерьевич – доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», отделение неотложной кардиологии, заведующий отделением, заместитель директора по научной и лечебной работе

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «_____» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.057.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте www.kemcardio.ru.

Автореферат разослан «.....»2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние годы становится актуальным изучение новых биомаркеров, факторов риска и вклада генетической компоненты в развитие, формирование мультифокальности и прогрессирование атеросклеротического поражения. Роль инициаторов и индукторов атерогенеза все чаще отводится окисленным липопротеинам низкой плотности (оЛПНП) [Girona J., 2008; Parthasarathy S., 2010; Babakr A. T., 2014; Matsuura E., 2014]. Гипотеза о связи концентрации оЛПНП с количеством пораженных артериальных бассейнов подтвердилась в работах зарубежных и отечественных коллег [Langlois M. R., 2008; Дадвани Д. А., 2005]. До сих пор не выяснена значимость антител (АТ) к оЛПНП в атеросклеротическом процессе. С одной стороны, факт накопления аутоиммунных комплексов липопротеин-антитело в местах поражений сосудистой стенки может свидетельствовать о негативных последствиях образования аутоантител [Virella G., 2008; Medeiros A.M., 2010], с другой стороны, есть данные, свидетельствующие о возможной положительной роли аутоантител [Che J., 2011; Лютфалиева Г. Т., 2012]. Существует и альтернативное мнение, отрицающее как негативный, так и протективный эффект АТ к оЛПНП [Gian Paolo Rossi, 2003; Moohabati M., 2014]. Относительно связи титра АТ к оЛПНП и прогрессирования атеросклероза также имеются единичные публикации, рассматривающие лиц без ишемической болезни сердца [Gounopoulos P., 2007]. Результаты исследований аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме липидов, и их возможной связи с прогрессированием атеросклероза, также немногочисленны и противоречивы [Бровкин А. Н., 2010; Nock N. L., 2012; Qi W., 2014; Radovica I., 2013]. К генам-кандидатам, влияющим на распространенность и степень выраженности атеросклеротического процесса, относятся гены, продукты которых участвуют как в физиологическом, так и в окислительном метаболизме липопротеинов: ген переносчика холестерина (ABCA1), ген параоксоназы 1 (PON1), ген переносчика эфиров холестерина (CEPT), ген липазы липопротеинов клеток печени (LIPC) и ген липопротеинлипазы (LPL). Совместный анализ морфологических проявлений мультифокального атеросклероза (МФА), концентрации биомаркеров окислительного метаболизма липидов и ряда генетических факторов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента

ST (ОКСбпST) позволит оптимизировать диагностику МФА и понять механизмы его прогрессирования.

Степень научной разработанности темы исследования

Клиническая и прогностическая значимость продуктов окислительного метаболизма липидов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями изучалась такими учеными, как: Inoue T., Tsimikas S., Wu T., Kyi W. M., Фефелова Е. В., Михайличенко С. И., Ланкин В. З., Girona J., Биленко М. В., Meisinger C., Уразгильдеева С. А., Огуркова О. Н. и другими. Аллельные варианты генов липидного метаболизма у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе при ОКС, изучали Mackness M., Mackness B., Talmud P. J., Guo S.X., Achmad T., Schierer A., Hamrefors V. и другие. Несмотря на большое количество подобного рода работ, результаты их неоднозначны. Отсутствуют исследования о взаимосвязи этих факторов с распространенностью и степенью выраженности атеросклеротического поражения у пациентов с ОКСбпST.

Цель исследования

Изучить ассоциацию показателей окислительного метаболизма липопротеинов с полиморфизмом основных генов липидного обмена и прогрессированием атеросклеротического поражения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости атеросклеротического поражения и его прогрессирование у пациентов через 5 лет после индексного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

2. Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик и уровня (концентраций в сыворотке крови) показателей окислительного метаболизма липопротеинов (oЛПНП, антитела к oЛПНП, параоксоназа 1, тиоловый статус, Oxystat) в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

3. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов липидного метаболизма CETP (rs708272), ABCA1 (rs3890182), LPL (rs328), LIPC (rs1800588) и PON1 (rs662 и rs854560) с выраженностью атеросклеротического поражения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

4. Определить взаимосвязь наиболее значимых генетических маркеров и факторов окислительного метаболизма липопротеинов с прогрессированием

атеросклеротического поражения у пациентов после индексного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Научная новизна исследования

Определена высокая частота выявления мультифокального атеросклероза у больных ОКС без подъема сегмента ST: у 85,7 % пациентов по данным цветного дуплексного сканирования выявляются стенозы магистральных артериальных бассейнов (брахиоцефального и бассейна артерий нижних конечностей) и/или утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий. Без учета толщины комплекса интима-медиа частота выявления мультифокального атеросклероза у больных ОКС без подъема сегмента ST составляет 44 %.

Впервые для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST показано достоверное повышение уровня окисленных липопротеидов низкой плотности при увеличении числа пораженных атеросклерозом артериальных бассейнов и достоверное понижение титра антител к окисленным липопротеидам низкой плотности при наличии стенозов артерий нижних конечностей.

Впервые показано, что у всех пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, вне зависимости от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения, был повышен показатель OxyStat, снижен уровень тиоловых соединений и антител к окисленным липопротеидам низкой плотности.

Впервые продемонстрировано, что в подгруппе пациентов без атеросклеротического поражения достоверно чаще встречался аллель А полиморфного варианта rs3890182 гена *ABCA1*, аллель Т и генотип ТТ полиморфного варианта rs854560 гена *PON1*, в то время как у пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение, чаще зафиксирован аллель А и генотип АА полиморфного варианта rs854560 гена *PON1*.

Впервые оценен феномен прогрессирования коронарного и периферического атеросклероза через 5 лет после индексного ОКС без подъема сегмента ST. Установлено, что прогрессирование атеросклеротического поражения затронуло в разной степени 86,4 % пациентов. Показано, что прогрессирование коронарного атеросклероза (75,7 % пациентов) происходит, главным образом, за счет нарастания уже имеющихся стенозов, в то время как прогрессирование в брахиоцефальном бассейне (43,7 % лиц) и артериях нижних конечностей (43,7 %), как правило, обусловлено появлением новых стенозов.

Впервые выявлено, что пациенты, не имеющие прогрессирования атеросклероза спустя 5-летний период наблюдения достоверно чаще принимали как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, так и статины, имели

значимо большую частоту гетерозиготного генотипа СТ полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC*, по сравнению с пациентами с прогрессированием атеросклероза. В подгруппе пациентов с прогрессированием атеросклероза в 60 % случаев встречался генотип СС, в то время как у пациентов, не имеющих прогрессирования, таковой не зафиксирован.

Теоретическая значимость работы

Углублены знания о роли маркеров окислительного метаболизма липопротеинов и полиморфизмов генов – кандидатов липидного обмена в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Установлена связь молекулярных и генетических маркеров с тяжестью и распространенностью атеросклеротического поражения.

Повышенный уровень окисленных липопротеидов низкой плотности, выявленный в индексную госпитализацию, ассоциирован с увеличением числа пораженных атеросклерозом артериальных бассейнов, а пониженный титр антител к окисленным липопротеидам низкой плотности – с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Показано, что аллель А полиморфного варианта rs3890182 гена *ABCA1*, аллель Т и генотип ТТ полиморфного варианта rs854560 гена *PON1* оказывают протективный эффект в отношении развития атеросклеротического поражения, а носительство гетерозиготного генотипа СТ полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC* имеет протективное действие в отношении прогрессирования атеросклеротического процесса в течение 5 лет наблюдения после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Установлено, что в течение 5 лет после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST механизм прогрессирования коронарного атеросклероза связан с нарастанием уже имеющихся стенозов, а в бассейне брахиоцефальных и артериях нижних конечностей – с появлением новых стенозов.

Практическая значимость

Высокая частота прогрессирования атеросклероза в течение 5 лет у пациентов после индексного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, выявленная в настоящей работе, указывает на принадлежность этих больных к группе высокого риска, целесообразность их более частого диспансерного наблюдения с назначением эффективных доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов.

Снижение уровня параоксоназы-1 и липопротеидов высокой плотности рассматривается в качестве предиктора атеросклеротического прогрессирования в течение 5-летнего наблюдения после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Увеличение числа пораженных атеросклерозом артериальных бассейнов ассоциировано с повышенным уровнем окисленных липопротеидов низкой плотности, в то время как наличие аллеля А полиморфного варианта rs3890182 гена *ABCA1*, аллеля Т и генотипа ТТ полиморфного варианта rs854560 гена *PON1* характеризуются протективным эффектом.

Методология и методы исследования

В основе диссертационного исследования лежат работы о продуктах окислительного метаболизма липидов, полиморфных вариантах генов-кандидатов, их клинической и прогностической значимости у больных ОКСбпST, опубликованные зарубежными и отечественными учеными. В соответствии с целью работы и поставленными задачами разработан дизайн исследования, в рамках которого осуществлялись клинические, биохимические, инструментальные, статистические и методики генотипирования.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при увеличении числа пораженных атеросклерозом артериальных бассейнов достоверно выше уровень окисленных липопротеидов низкой плотности на госпитальном этапе.

2. Прогрессирование атеросклеротического поражения разной степени выраженности у пациентов после индексного острого коронарного синдрома без подъема сегмента в течение 5-летнего наблюдения отмечено у 86,4 % пациентов, при этом в коронарных артериях – у 75,7 %, в брахиоцефальных артериях – у 43,7 %, в артериях нижних конечностей – у 43,7 % пациентов.

3. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при наличии стенозов артерий нижних конечностей выявляется достоверное снижение титра антител к окисленным липопротеидам низкой плотности, по сравнению с пациентами без стенозов артерий нижних конечностей.

4. Аллель А полиморфного варианта rs3890182 гена *ABCA1*, аллель Т и генотип ТТ полиморфного варианта rs854560 гена *PON1* обладают протективным действием в отношении развития атеросклеротического поражения.

5. Регулярный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов, повышенный уровень параоксоназы-1, липопротеидов высокой плотности и носительство гетерозиготного генотипа СТ полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC* являются предикторами благоприятного течения атеросклеротического процесса, препятствуя его прогрессированию.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом выборки больных (266 пациентов в основном исследовании, из которых 77 пациентов с определенными маркерами окислительного метаболизма липидов на госпитальном этапе, 99 пациентов с определенными маркерами окислительного метаболизма липидов на годовом этапе, 119 пациентов с определенными полиморфизмами генов, 103 пациента с оцененным прогрессированием атеросклероза через 5 лет), непосредственным участием автора в получении исходных данных, в лабораторном определении концентрации маркеров окислительного метаболизма липидов, в выполнении цветного дуплексного сканирования. Статистический анализ результатов произведен с помощью программы STATISTICA версии 8.0.360.0 компании StatSoft, Inc (США).

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на Всероссийской конференции «Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологий» (Кемерово, 2012), Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей» (Ленинск-Кузнецкий, 2014), XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от теории к практике» (Кемерово, 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017).

Публикации

Опубликовано 9 научных работ по теме диссертации, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 методические рекомендации, 4 работы являются материалами конференций.

Внедрение результатов исследования в практику

Выводы, научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер

имени академика Л.С. Барбараша» (г. Кемерово). Полученные данные используются в образовательном процессе студентов, интернов и ординаторов, и при обучении врачей на циклах повышения квалификации на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Кемерово).

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и список литературы.

Объем работы составляет 211 страниц машинописного текста, содержит 34 таблицы и 16 рисунков. Список литературы включает 270 источников (52 отечественных и 218 иностранных).

Личный вклад автора

Автором в составе исследовательской группы выполнялся сбор анамнеза, клинических, инструментальных и лабораторных данных, курация больных. Аналитический обзор литературы по теме диссертации, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, а также написание диссертации выполнено автором лично. Совместно с кандидатом медицинских наук Т. А. Хомяковой выполнено исследование взаимосвязи показателей окислительного метаболизма липопротеинов с частотой встречаемости аллельных вариантов генов *CETP* (rs708272), *ABCA1* (rs3890182), *LPL* (rs328), *LIPC* (rs1800588) и *PON1* (rs662 и rs854560) у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Совместно с кандидатом медицинских наук Д. С. Зыковой выполнено определение частоты встречаемости мультифокального атеросклеротического поражения у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В 2009 году был создан регистр, включивший в себя 415 пациентов с ОКСбпST. С целью определения распространенности МФА была проведена визуализация коронарного русла, брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий

нижних конечностей (АНК) 266 больным, которые вошли в основное исследование.

Критерии включения: нестабильная стенокардия IIIВ классов по классификации E. Braunwald и Q-необразующий инфаркт миокарда (ИМ), развившиеся в течение 24 часов до госпитализации; подписание пациентом информированного согласия.

Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии; элевация сегмента ST по данным электрокардиографии; ОКСбпST, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование.

Средний возраст больных составил 60 (53;68) лет. Среди обследованных пациентов было 150 (56,4 %) мужчин и 116 (43,6 %) женщин. Артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе имели 232 (87,2 %) пациента, клинику стенокардии – 196 (73,7%), инфаркт миокарда – 97 (36,5%), сахарный диабет 2-го типа – 46 (17,3 %), острое нарушение мозгового кровообращения – 31 (11,6 %) пациентов. Чрескожное коронарное вмешательство перенесли 28 (10,5 %), коронарное шунтирование – 20 (7,5 %) пациентов. Гиперхолестеринемия имела место у 108 (40,6 %) лиц, и 132 (49,6 %) человека являлись курильщиками. Большинство пациентов (210 (78,9 %)) имело избыточную массу тела или ожирение с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Для динамического обследования через 5 лет после индексной госпитализации согласились прийти 103 пациента. Была проведена визуализация коронарного русла, а также цветное дуплексное сканирование (ЦДС) БЦА и АНК. В динамике проводилась повторная оценка объема принимаемой терапии, подтверждался факт проведения реваскуляризации, оценивалось прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА), БЦА и АНК. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Уровни оЛПНП, АТ к оЛПНП, параоксоназы 1 (PON1) в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным анализом производства «Biomedica Gruppe», Австрия и «Aviscera Bioscience, INC», США. Концентрацию тиоловых соединений – фотометрической тест-системой для сульфгидрильных групп, производства «Immundiagnostik AG» Германия. Дезоксирибонуклеиновая кислота выделялась из лейкоцитов периферической крови модифицированным методом фенол/хлороформной экстракции [Маниатис Т., 1984]. Генотипирование с помощью TaqMan-проб производилось на амплификаторе «iCycler iQ» (BIO-RAD, США). Для определения референсных

значений биомаркеров окислительного метаболизма липопротеинов исследована кровь 20 условно здоровых добровольцев. Медианы данных значений приняты как референсные: оЛПНП – 1,0 (0,78;1,4) мкг/мл, АТ к оЛПНП – 263 (190,7;423,7) мЕд/мл, параоксоназа – 5,6 (3,4;7,9) нг/мл, тиоловый статус – 500 (320;580) мкмоль/л, ОхуStat – 372 (271,4;472,3) мкмоль/л.

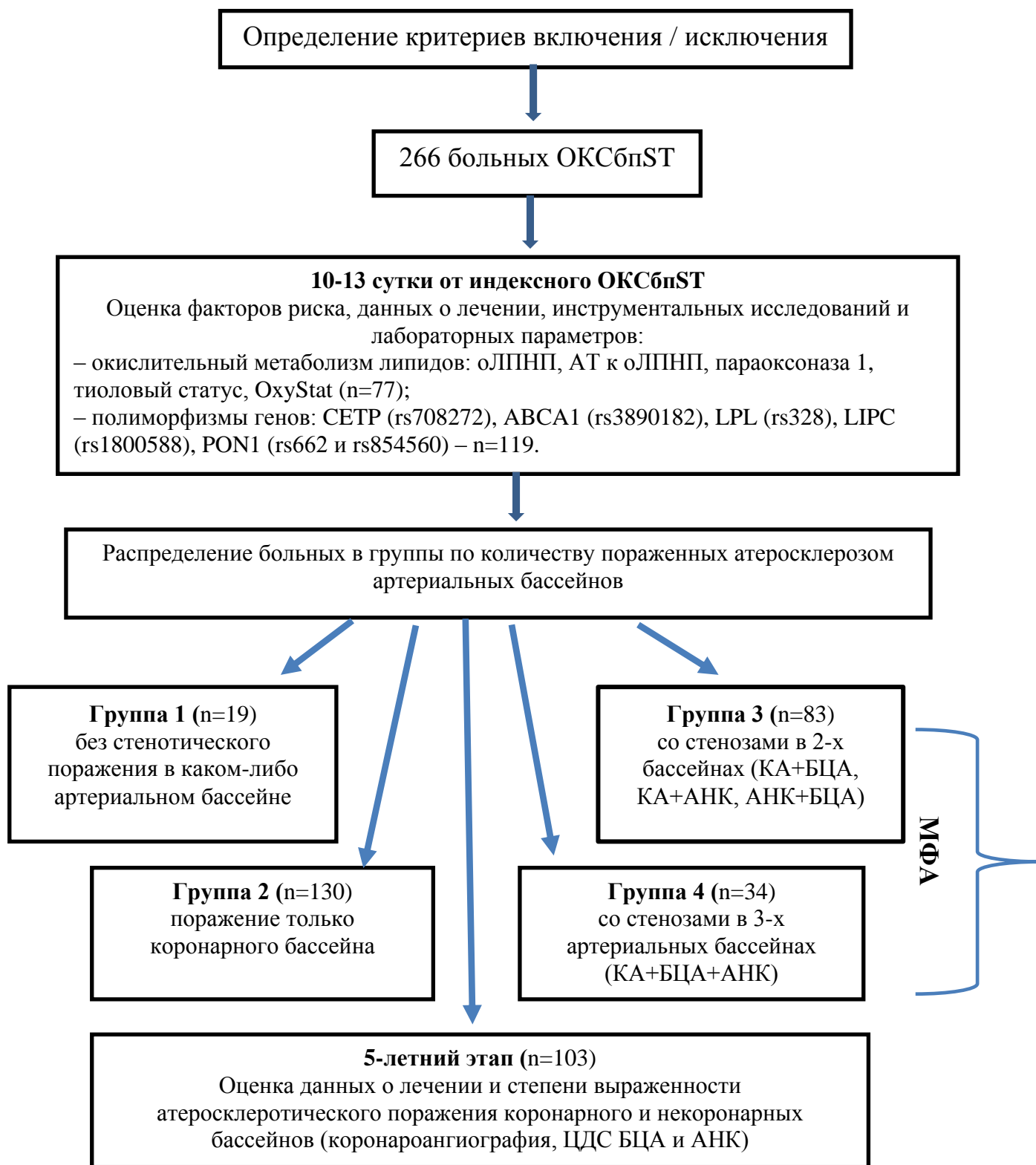


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота выявления и характер распространения атеросклероза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Первоначально была оценена частота выявления и характер распространения атеросклероза без учета толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). У 19 (7,2 %) пациентов не выявлено стенозов ни в одном артериальном бассейне. Стенозы коронарных артерий (КА) выявлены у 247 (92,8 %) пациентов, БЦА – у 92 (34,6 %), АНК – у 59 (22,2 %) больных. Поражение одного артериального бассейна, а именно, коронарного, выявлено у 130 (48,9 %) больных. Стенозы двух сосудистых бассейнов диагностированы у 83 (31,2 %) пациентов, при этом в 21,8 % (n=58) случаев больные имели стенозы КА и БЦА, в 9,4 % (n=25) – стенозы АНК и КА. Поражение трех артериальных бассейнов (учитывались стенозы любой степени выраженности) выявлено у 34 (12,8 %) больных. Соответственно, исходя из вышеописанных данных, частота МФА у больных ОКСбпST составила 44 % (117 пациентов).

На следующем этапе данного исследования определена распространенность МФА с учетом ТКИМ, которая составила 85,7 %. При дальнейшем рассмотрении результатов собственного исследования принято решение за факт поражения периферических артерий (ПА) принимать любые стенозы без учета значения ТКИМ.

Для более детального рассмотрения взаимосвязи тяжести атеросклероза периферических артерий и КА решено было отдельно оценить связь степени поражения БЦА (рисунок 2) и АНК (рисунок 3) со степенью поражения коронарного бассейна. Показано, что в сравнении с пациентами без стенозов БЦА, у пациентов с поражением таковых происходит чаще выявление любых стенозов КА ($p=0,12$), достоверно чаще - стеноза (-ов) КА ≥ 50 %, и окклюзий КА ($p=0,0004$ и $p=0,0094$ соответственно).

Аналогично, в сравнении с пациентами без стенозов АНК, у пациентов со стенозами АНК чаще выявляются любые поражения КА ($p=0,08$), стенозы КА ≥ 50 % ($p=0,05$), и значимо чаще выявляются окклюзии КА ($p=0,005$). С большей частотой выявляются окклюзии КА у пациентов со стенозами АНК более 50 % ($p=0,004$), по сравнению с пациентами без стенозов АНК. Стенозы КА более 50 % среди пациентов со стенозами АНК более 50 % также регистрируются чаще, чем среди пациентов без поражения АНК ($p=0,08$).

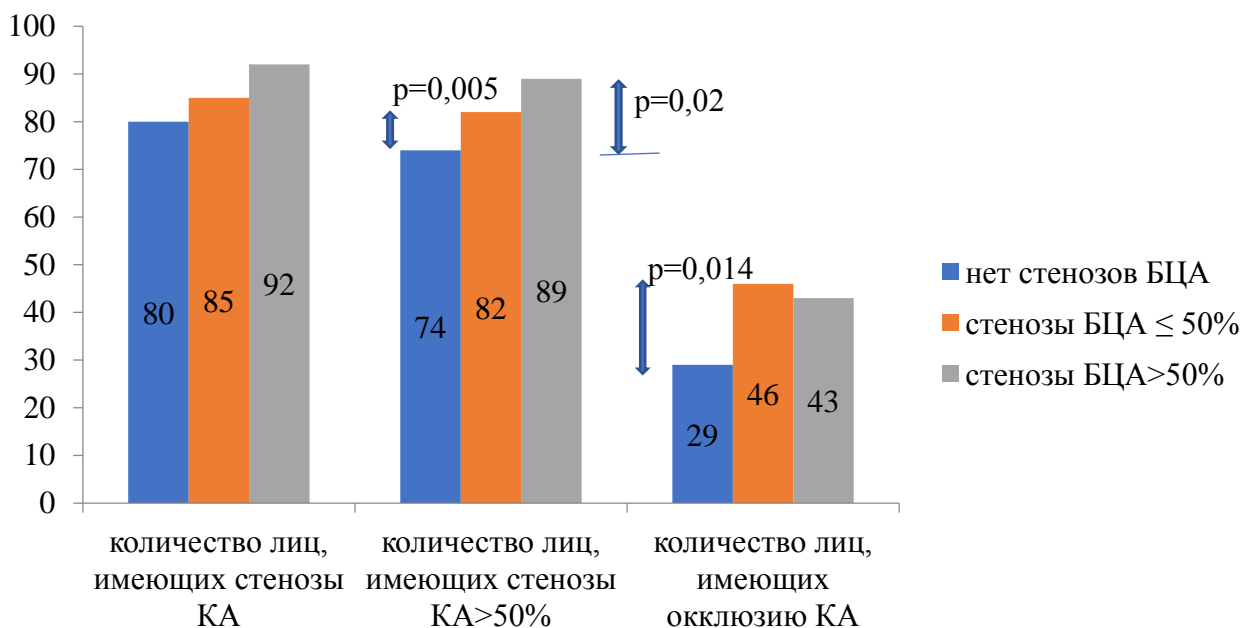


Рисунок 2 – Взаимосвязь степени поражения брахиоцефальных артерий с тяжестью поражения коронарного бассейна

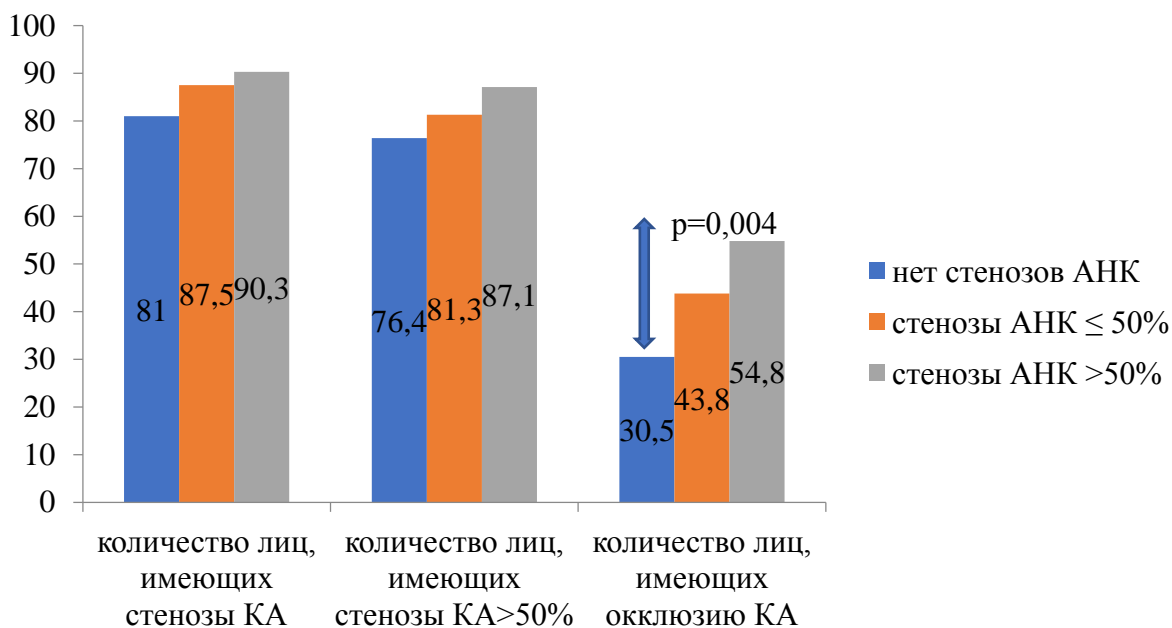


Рисунок 3 – Взаимосвязь степени поражения артерий нижних конечностей с тяжестью поражения коронарного бассейна

Клинико-anamnestические параметры в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Сравнительная характеристика изучаемых групп пациентов по клиническим признакам приведена в таблице 1 (n=266).

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от выраженности атеросклероза

Показатели	Группа 1 n=19	Группа 2 n=130	Группа 3 n=83	Группа 4 n=34	P
Мужской пол, n (%)	12 (63,16)	74 (56,92)	46 (55,42)	18 (52,94)	0,9
Возраст, годы, Me (Q25;Q75)	61 (53;67)	57 (52;63)	62 (56;69)	64 (60;70)	0,003 p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ <0,01 p ₂₋₃ <0,01
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	18 (94,7)	105 (81,4)	61 (73,5)	24 (70,6)	0,14
Продолжительность ангинозных болей до госпитализации, часы, Me (Q25;Q75)	9 (5;22)	6,5 (3;24)	5 (2;12)	5,5 (2;22)	0,9
Длительность пребывания в стационаре, койко-дни, Me (Q25;Q75)	13 (12;15)	14 (13;17)	15 (13;19)	16 (13;20)	0,6
Курение, n (%)	3 (15,78)	71 (54,61)	36 (43,37)	22 (64,70)	0,002 p ₁₋₄ <0,01 p ₁₋₃ =0,04 p ₁₋₂ <0,01 p ₃₋₄ =0,04
Стенокардия в анамнезе, n (%)	17 (89,47)	84 (64,61)	64 (77,10)	31 (91,17)	<0,01 p ₂₋₄ <0,01
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, n (%)	5 (26,31)	19 (14,61)	16 (19,27)	6 (17,64)	0,6
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	18 (94,7)	106 (81,5)	79 (95,2)	29 (85,3)	0,02 p ₂₋₃ <0,01
Гиперхолестеринемия в анамнезе, n (%)	12 (66,7)	44 (41,5)	37 (44,6)	16 (47,1)	0,1
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (31,6)	33 (25,4)	43 (51,8)	15 (44,1)	0,01 p ₂₋₄ =0,03 p ₂₋₃ <0,01
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (21)	10 (7,7)	12 (14,5)	5 (14,7)	0,01 p ₂₋₃ <0,01
GRACE, баллы, Me (Q25;Q75)	91 (70;113)	89 (75;103)	104 (90;122)	113 (99;130)	<0,01 p ₁₋₃ =0,03 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01
Прием ИАПФ до госпитализации, n (%)	9 (47,4)	37 (28,5)	39 (47)	15 (44,1)	0,03 p ₂₋₃ <0,01
Прием статинов до госпитализации, n (%)	5 (26,3)	15 (11,5)	14 (16,9)	8 (23,5)	0,17
Диагноз инфаркта миокарда при выписке из стационара, n (%)	1 (5,3)	90 (69,2)	62 (74,7)	18 (52,9)	<0,01 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01

**Окислительный метаболизма липопротеинов в зависимости от
выраженности атеросклеротического поражения у больных острым
коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

При оценке концентрации маркеров окислительного метаболизма липопротеинов в зависимости от количества атеросклеротически пораженных артериальных бассейнов показано, что наибольший уровень оЛПНП, определенных на госпитальном этапе, выявлен в 4-ой группе пациентов (с поражением 3-х бассейнов), который почти в три раза превышал референсное значение (2,85 против 1 мкг/мл) (таблица 2).

Таблица 2 – Маркеры окислительного метаболизма липопротеинов у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от количества пораженных артериальных бассейнов, Me (Q25;Q75)

Показатели	Без атеросклероза n=6	Поражение 1 бассейна n=39	Поражение 2-х бассейнов n=23	Поражение 3-х бассейнов n=9	P
	1	2	3	4	
оЛПНП на госпитальном этапе, мкг/мл	0,2 (0,15;0,75)	1,2 (1,2;3,6)	1,14 (0,09;1,95)	2,85 (1,2;7,5)	0,03 p ₁₋₄ =0,007 p ₁₋₂ =0,016 p ₂₋₃ =0,038
АТ к оЛПНП на госпитальном этапе, мЕд/мл	207 (202;282)	173 (111;278)	166 (84,9;212)	127 (64;131)	0,11
Параоксоназа на госпитальном этапе, нг/мл	2,79 (2,6;3,71)	4,62 (3,06;6,17)	4,31 (2,32;5,67)	7,58 (4,77;8,89)	0,049 p ₃₋₄ =0,04

При анализе показателей липидограммы, тиолового статуса и OxyStat, а также концентраций оЛПНП и АТ к оЛПНП на годовом этапе значимых различий в представленных группах выявлено не было. На дальнейшем этапе исследования выявлено достоверное снижение концентрации АТ к оЛПНП при наличии стенозов АНК (127 против 199,5 мЕд/мл; p=0,034).

Также показано, что у пациентов с нестабильной стенокардией медиана АТ к оЛПНП достоверно ниже (131 мЕд/мл), чем у лиц с диагнозом инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (203,5 мЕд/мл).

Частотный спектр полиморфизмов генов липидного метаболизма у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с различным атеросклеротическим поражением

В подгруппе без атеросклеротического поражения достоверно чаще встречался аллель А полиморфного варианта rs3890182 гена *ABCA1*, аллель Т и генотип ТТ варианта rs854560 гена *PON1*. При рассмотрении подгруппы без поражения периферических артерий также чаще, но не достоверно ($p=0,05$) встречается аллель Т полиморфного варианта rs854560 гена *PON1*. Таким образом, носительство аллеля А почти в 3 раза увеличивает риск развития атеросклероза, чем носительство аллеля Т (таблица 3).

Таблица 3 – Частота генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов и их ассоциация с наличием / отсутствием атеросклеротического поражения у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, n (%)

Генотип /Аллель OR	Отсутствие любых стенозов, n=10	Наличие любых стенозов, n=109
<i>ABCA1 rs3890182</i>		
<i>Генотипы</i>		
AA	0 (0)	0 (0)
AG	4 (40)	13 (12)
GG	6 (60)	96 (88)
<i>P</i>	0,05	
<i>Аллели</i>		
A	4 (20)	13 (6)
G	16 (80)	205 (94)
OR _A	3,94 [1,15-13,50]	
OR _G	0,25 [0,07-0,87]	
<i>P</i>	0,02	
<i>PON1 rs854560</i>		
<i>Генотипы</i>		
AA	1 (10)	53 (49)
AT	6 (60)	47 (43)
TT	3 (30)	9 (8)
<i>P</i>	0,02	
<i>Аллели</i>		
A	8 (40)	153 (70)
T	12 (60)	65 (30)
OR _A	0,28 [0,11-0,73]	
OR _T	3,53 [1,38-9,04]	
<i>P</i>	0,006	

Оценка прогрессирования атеросклероза у пациентов через 5 лет после индексного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Во избежание гипердиагностики, мы условились признавать стеноз в КА, БЦА и АНК как прогрессирующий лишь при его увеличении на 20 % и более, либо появление стеноза (20 % и более) в ранее интактной артерии. Критерием прогрессирования МФА считали увеличение стеноза на 20 % и более хотя бы в одном из трех сосудистых бассейнов. В динамике, через 5 лет после индексного ОКСбпСТ количество лиц без атеросклероза в каком-либо бассейне уменьшилось, а с поражением трех бассейнов увеличилось более чем в 2,5 раза ($p=0,0001$) (рисунок 4).

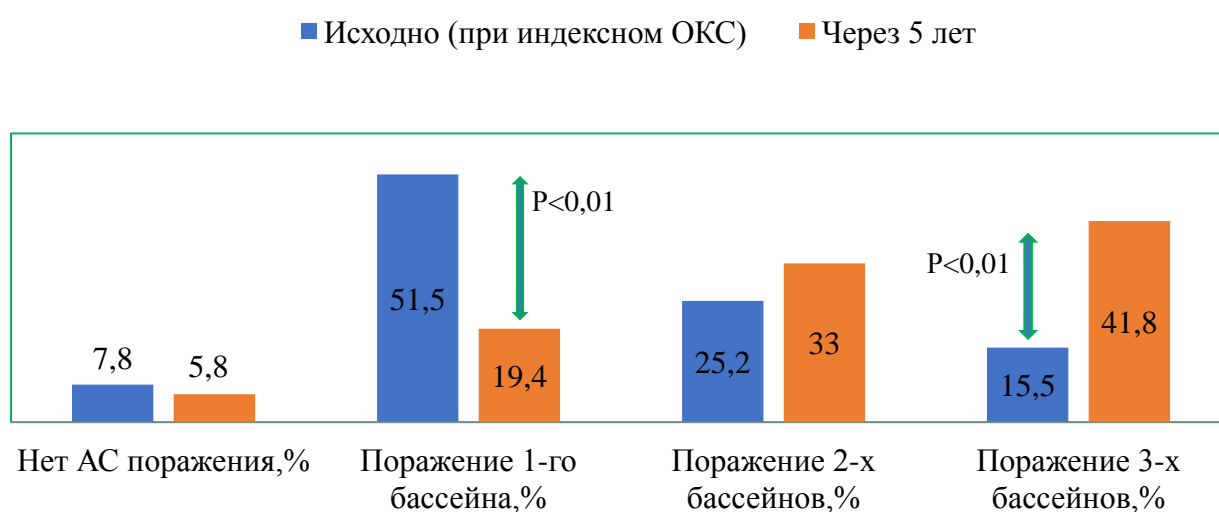


Рисунок 4 – Динамика прогрессирования атеросклероза (без учета ТКИМ)

Установлено, что прогрессирование атеросклероза затронуло в разной степени 89 (86,4 %) пациентов (рисунок 5).

Нарастание прежних стенозов, а также появление новых стенозов в КА выявлено у 78 (75,7 %), в БЦА - у 45 (43,7 %), и в АНК - также у 45 (43,7 %) человек. При детальном анализе выяснилось, что спустя 5 лет у 5 (4,9 %) человек, имеющих исходно «чистые» КА, появились стенозы КА «de novo». Одновременно с этим значительно выросло число пациентов с поражением как экстракраниального бассейна (с 37 до 63 человек ($p=0,04$)), так и бассейна АНК (с 24 до 60 человек ($p=0,001$)).

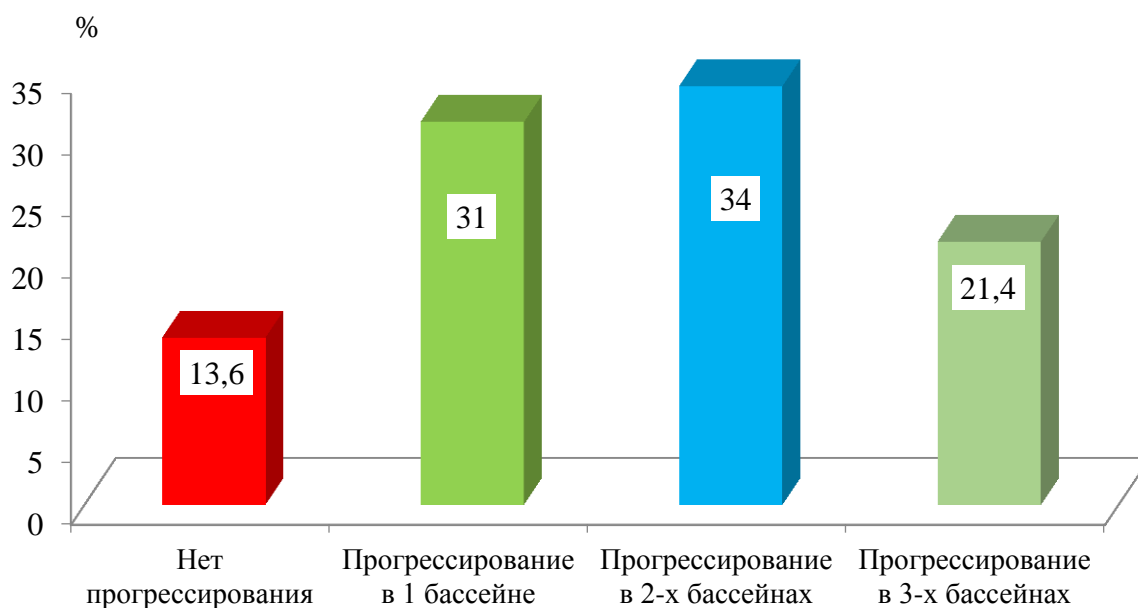


Рисунок 5 – Прогрессирование атеросклероза по количеству артериальных бассейнов

Взаимосвязь клинических факторов, окислительного метаболизма липидов и генетических маркеров с прогрессированием атеросклероза

Пациенты в группе без прогрессирования атеросклероза достоверно чаще принимали как ИАПФ, так и статины, по сравнению с пациентами, характеризующимися прогрессированием ($p=0,0001$ и $p=0,0009$ соответственно). В подгруппе пациентов без прогрессирования атеросклероза чаще встречался аллель Т полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC*: 62 против 20 %, $p=0,008$. Также в этой подгруппе пациентов значимо ($p=0,04$) чаще встречался гетерозиготный генотип СТ полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC*: 75 % против 30 %, в то время как генотип СС в подгруппе пациентов без прогрессирования атеросклероза не зафиксирован, а в подгруппе пациентов с прогрессированием встречался в 60 % случаев. При сравнении подгрупп пациентов с разным статусом и временем появления МФА, в подгруппе пациентов с появившимся МФА через 5 лет показатель параоксоназы оказался значимо ($p=0,02$) ниже такового в подгруппах пациентов, имевших исходно МФА и без такового (3,07; 4,75 и 6,16 нг/мл соответственно). А уровень ЛПВП был значимо ($p=0,01$) выше в подгруппе без МФА, по сравнению с двумя другими подгруппами (1,32; 1,1 и 1,11 ммоль/л).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОКСбпСТ без учета толщины комплекса интима-медиа в 7,2 % случаев не выявлено стенозов ни в одном артериальном бассейне, стенозы брахиоцефальных артерий с любым сочетанием диагностированы у 34,6 %, артерий нижних конечностей – у 22,2 % пациентов. Изолированное поражение коронарного бассейна выявлено у 48,9 %, стенозы двух сосудистых бассейнов – у 31,2 %, трех – у 12,8 % больных. Частота мультифокального атеросклероза составила 44 %, а с учетом толщины комплекса интима-медиа – 85,7 %.

2. У пациентов с ОКСбпСТ продемонстрировано, что атеросклеротическое поражение коронарных артерий встречается чаще при наличии стенозов в брахиоцефальных артериях и артериях нижних конечностей по сравнению с пациентами, не имеющими стенозы в периферических артериях: 87,8 % против 80 % и 88,8 % против 81 % соответственно.

3. Пациенты без атеросклеротического поражения ($59,1 \pm 7,2$ лет) и с изолированным поражением коронарного бассейна ($57,6 \pm 9,1$ лет) были значимо ($p=0,003$) моложе пациентов с мультифокальным атеросклерозом ($65,2 \pm 7,6$ лет), при этом пациенты с наличием атеросклероза значительно ($p=0,002$) чаще курили по сравнению с пациентами без атеросклеротического поражения. Максимальный балл по шкале GRACE выявлен в группе двух- и трехсосудистого поражения ($p<0,01$). Пациенты с мультифокальным атеросклерозом имели меньшую фракцию выброса левого желудочка ($p=0,01$), большую максимальную активность МВ-фракции креатинкиназы в течение госпитализации ($p<0,0001$) и большую толщину комплекса интима-медиа ($p<0,00001$).

4. Наибольший уровень окисленных липопротеидов низкой плотности, определенных на госпитальном этапе индексного ОКСбпСТ, выявлен в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом, а минимальный – у пациентов без атеросклеротического поражения ($p=0,03$). Выявлено достоверное ($p=0,034$) снижение концентрации антител к окисленным липопротеидам низкой плотности при наличии стенозов артерий нижних конечностей любой степени (127 мЕд/мл) по сравнению с пациентами, не имеющими такового (199,5 мЕд/мл). У пациентов с нестабильной стенокардией уровень антител к окисленным липопротеидам низкой плотности был достоверно ($p=0,023$) ниже,

чем у лиц с диагнозом инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (131 против 203,5 мЕд/мл).

5. У пациентов с ОКСбпST без атеросклеротического поражения в каком-либо сосудистом бассейне в три раза ($p=0,02$) чаще встречается аллель А полиморфного варианта rs3890182 гена *ABCA1*, чем аллель G. Значимо чаще встречается аллель T ($p=0,006$) и генотип TT ($p=0,02$) в сравнении с генотипом AT полиморфного варианта rs854560 гена *PON1*. В группе пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение, чаще ($p=0,006$) зафиксирован аллель А (70 % против 40 %) и генотип AA (49 % против 10 %) полиморфного варианта rs854560 гена *PON1*.

6. У 13,6 % пациентов после индексного ОКСбпST не было выявлено прогрессирования атеросклеротического поражения в каком-либо бассейне за пять лет наблюдения. Прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях выявлено у 75,7 %, в брахиоцефальных артериях – у 43,7 %, в артериях нижних конечностей – у 43,7 % пациентов. В целом, прогрессирование атеросклероза в одном сосудистом бассейне зафиксировано у 31,1 %, в двух – у 34 %, в трех – у 21,4 % пациентов. У 4,9 % человек, имеющих исходно «чистые» коронарные артерии, появились стенозы «de novo».

7. Пациенты с прогрессированием атеросклероза за 5 лет наблюдения после индексного ОКСбпST значимо ($p=0,0001$) реже принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины ($p=0,0009$), характеризовались значимо ($p=0,049$) более низкой (в 3,9 раза) концентрацией оЛПНП, определенных на госпитальном этапе, по сравнению с пациентами без прогрессирования атеросклероза (1,0 против 3,9 мкг/мл). У пациентов без прогрессирования атеросклероза чаще ($p=0,008$) встречался аллель T по сравнению с аллелем C полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC* (62 % против 20 %) и гетерозиготный генотип СТ по сравнению с генотипом СС полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC* (75 % против 30 %, $p=0,04$).

8. Показатель параоксоназы, определенный на госпитальном этапе индексного ОКСбпST, у пациентов с появившимся мультифокальным атеросклерозом через 5 лет наблюдения оказался значимо ($p=0,02$) ниже (3,07 нг/мл) такового по сравнению с пациентами, имеющими исходно мультифокальный атеросклероз (4,75 нг/мл), и пациентами без мультифокального атеросклероза (6,16 нг/мл). Уровень липопротеидов высокой плотности, определенных на госпитальном этапе индексного ОКСбпST, был

значимо выше ($p=0,01$) у пациентов без мультифокального атеросклероза (1,32 ммоль/л) по сравнению с пациентами, имеющими мультифокальный атеросклероз исходно (1,1 ммоль/л) и «перешедшими» в группу мультифокального атеросклероза (1,11 ммоль/л).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективного прогнозирования прогрессирования атеросклероза в отдаленном периоде наблюдения (пять лет) после индексного ОКСбпST целесообразно на госпитальном этапе определять уровень параоксоназы-1 и ЛПВП, снижение которых рассматривается как предиктор атеросклеротического прогрессирования.

2. Высокая концентрация в крови оЛПНП, определенных на госпитальном этапе индексного ОКСбпST, выступает маркером мультифокального атеросклероза, в связи с чем при ее повышении рекомендована визуализация трех артериальных бассейнов: коронарного, брахиоцефального и АНК.

3. При выявлении у пациентов с ОКСбпST носительства генотипа СС полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC* повышается риск прогрессирования атеросклероза в течение 5 лет после индексной госпитализации, в связи с чем эти пациенты должны привлекать более пристальное внимание кардиологов амбулаторного звена с целью формирования мотивации приема максимально переносимых доз статинов и ИАПФ как эндотелий-протективных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С. А. Бернс, Д. С. Зыкова, Е. А. Шмидт, Е. С. Южно, О. В. Чувичкина, М. В. Зыков, О. Л. Барбараш // **Кардиология**. – 2012. – Т. 52, № 7. – С. 4–8.

2. Шкала прогнозирования неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся неотложному чрескожному коронарному вмешательству / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, А. В. Осокина, А.В. Клименкова, О. В. Чувичкина // **Терапевтический архив**. – 2014. – Т. 86, № 4. – С. 13–18.

3. Роль маркеров окислительного метаболизма липопротеидов в определении отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, Т. А. Хомякова, О. А. Нагирняк, О. В. Чувичкина, О. Е. Авраменко, О. Л. Барбараш // **Атеросклероз и дислипидемии**. – 2016. – №1 (22). – С. 33–39.

4. Окислительный метаболизм липопротеинов у больных мультифокальным атеросклерозом / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, О. В. Чувичкина, Т. А. Хомякова, О. А. Нагирняк, О. Л. Барбараш // **Доктор.Ру**. – 2016. – № 2 (119). – С. 70–74.

Методические рекомендации

5. Клинические и лабораторные аспекты мультифокального атеросклероза и факторы, влияющие на прогрессирование атеросклероза в отдаленном периоде наблюдения : методические рекомендации для кардиологов, терапевтов и врачей общей практики / С. А. Бернс, О. В. Чувичкина, Е. А. Шмидт // Кемерово: КОМИАЦ, 2018. – 23 с.

Материалы конференций

6. SE-селектин как лабораторный маркер эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом без подъема ST / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, Е. С. Юхно, Е.С. Киприна, О.А. Нагирняк, Д. С. Зыкова, О. В. Чувичкина, О. Л. Барбараш // Интеграция знаний в кардиологии : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2012. – С. 477.

7. Связь периферического и коронарного атеросклероза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Д. С. Зыкова, С. А. Бернс, М. В. Зыков, Е. С. Юхно, О. В. Чувичкина, О. Л. Барбараш // Человек и лекарство : сб. материалов XIX Российского национального конгресса. – М., 2012. – С. 100.

8. Cytokine level changes associated with heart failure in patients with ST elevation myocardial infarction after coronary stenting / S. A. Berns, E. A. Shmidt, D. S. Zyкова, E. S. Yuhno, O. V. Chuvichkina, O. L. Barbarash // *European Journal of Heart Failure Supplement*. – 2012. – Vol. 11 (S 1). – P. 557.

9. Гендерные особенности про- и антиоксидантного статуса у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, О. В. Чувичкина, О.А. Нагирняк, О. Л. Барбараш // Проблема женского здоровья и пути их решения : материалы IX Всероссийской конференции. – М., 2015. – 64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНК	– артерии нижних конечностей
АТ	– антитела
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КА	– коронарная артерия
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
МФА	– мультифокальный атеросклероз
ОКСбпСТ	– острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

oЛПНП	– окислительно-модифицированные липопротеины низкой плотности
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ЦДС	– цветное дуплексное сканирование
ABCA1	– ген переносчика холестерина
СЕТР	– переносчик эфиров холестерина
LIPI	– липопротеинлипаза клеток печени
LPL	– внепеченочная липопротеинлипаза
ОхуStat	– суммарный показатель количества перекисей в крови
PON1	– ген параоксоназы-1