

На правах рукописи

Козик Валентина Александровна

**ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST:
МАРКЕРЫ РИСКА И ИСХОДЫ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ложкина Наталья Геннадьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Дупляков Дмитрий Викторович

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова», заместитель главного врача по медицинской части)

доктор медицинских наук, доцент

Кашталап Василий Васильевич

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, г. Кемерово)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://ngmu.ru/dissertation/460>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В России и во всем мире отмечаются высокие показатели распространенности и смертности от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, что обуславливает актуальность данной проблемы [Барбараш О. Л., Кашталап В. В. и соавт., 2018]. В 2018 г., согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда в том числе погибли 7,4 млн человек, это самый большой процент смертности от каких-либо причин во всем мире. После установления диагноза и госпитализации пациента определяется тяжесть состояния и исходы ОИМпST. Это требуется для определения тактики лечения (тромболитическая терапия, фармакоинвазивная схема, ангиопластика) и сроков пребывания пациента в стационаре [Бойцов С. А., Драпкина О. М. и соавт., 2017].

Предложено несколько схем для прогнозирования течения ОИМпST, но все они ориентированы на ближайший прогноз или на полгода (Шкала GRACE, регистр РЕКОРД - 1, РЕКОРД - 2, РЕКОРД - 3). В связи с этим, исследования по всем видам лечения и по определению прогностических маркеров не сформировали единого мнения по данному вопросу, недостаточно разработаны и являются областью интереса современной кардиологии [Ложкина Н. Г., 2018].

Таким образом, необходимо рассмотреть влияние различных схем лечения на исходы, возможность использования прогностических маркеров риска и прогноза, которые могут быть применены для диагностики, прогнозирования осложнений, оценки эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Степень разработанности темы диссертации. Ведущими причинами заболеваемости и смертности, описанными в литературе, являются сердечно-сосудистые заболевания, в частности острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Как известно, первые два часа от развития первых симптомов являются ключевыми в развитии некроза сердечной мышцы, и как следствие – осложнений заболевания. Стандартом для оказания помощи является проведение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики с постановкой стента в инфаркт-связанную артерию, а также фармакоинвазивная стратегия. Однако работы об отдаленных результатах реперфузионных технологий лечения свидетельствуют о противоречивых данных, и поэтому являются областью интереса современной кардиологии.

Цель исследования. Оценить влияние различных схем лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на исходы и выявить маркеры риска и

прогноза.

Задачи исследования

1. Изучить влияние различных схем лечения острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на госпитальные исходы.
2. Изучить влияние выбора схемы лечения на отдаленные (годовые) исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
3. Выявить генетические маркеры риска острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.
4. Определить роль различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам: rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PNACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1), rs867186 PROCR (ProteinC receptor) в развитии и исходах острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.
5. Построить многофакторную математическую модель, определяющую годовые исходы у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Научная новизна исследования. Проведен комплексный анализ взаимосвязи схем лечения, клинических, функциональных и генетических факторов с госпитальными и отдаленными годовыми исходами острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Расширены представления о влиянии двух реперфузионных стратегий лечения на госпитальные и отдаленные исходы; установлено, что первичная чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием с лекарственным покрытием сиролимузом, проведенная в первые 2 часа от начала симптомов, показала преимущество в сравнении с тромболизисом теноктеплазой в первые два часа от начала симптомов в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием по влиянию на госпитальные и постгоспитальные исходы острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.

Впервые изучены генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST: rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PNACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1), rs867186 PROCR (Protein C receptor).

Впервые выявлено, что носительство генотипа rs2820315 увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST в 1,870 раза.

Предложена многофакторная математическая модель оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом

сегмента ST, включающая многососудистое поражение коронарных сосудов, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и уровень липопротеидов высокой плотности ниже 0,9 ммоль/л.

Теоретическая и практическая значимость работы. В проведенной научной работе определена взаимосвязь современных реперфузионных схем лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием с лекарственным покрытием сиролимусом, проведенной в первые 2 часа от начала симптомов, показала преимущество в сравнении с фармакоинвазивной стратегией (тромболизисом теноктеплазой в первые два часа от начала симптомов в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием) по влиянию на госпитальные и постгоспитальные исходы острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.

В исследовании впервые изучены генетические маркеры повышенного риска неблагоприятного исхода острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PNACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1), rs867186 PROCR (Protein C receptor).

Проведен многофакторный математический анализ и построена многофакторная математическая модель оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, включающая многососудистое поражение коронарных сосудов, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и уровень липопротеидов высокой плотности ниже 0,9 ммоль/л.

Предложена многофакторная математическая модель для оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, включающая многососудистое поражение коронарных сосудов, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и уровень липопротеидов высокой плотности ниже 0,9 ммоль/л.

Генетические маркеры – rs9349379 и rs2820315 – могут быть использованы для определения групп высокого риска острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у лиц, имеющих семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний среди родственников первой линии родства, как самостоятельные и независимые маркеры.

Методология и методы диссертационного исследования. Методологической основой диссертационного исследования явился анализ

результатов научных исследований российских и зарубежных ученых по изучению роли реперфузионных технологий лечения острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на электрокардиограмме молекулярно-генетических маркеров исходов заболевания.

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов, являлось проспективным когортным сравнительным исследованием двух параллельных групп. Всем больным было определено 3 точки (этапа) обследования: момент поступления (1 точка), выписка из стационара (2 точка) и через 12 месяцев от момента госпитализации (3 точка). Всего в исследовании участвовало 210 пациентов, группа контроля – 246 пациентов. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. На первом этапе все пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST проходили общеклиническое обследование, стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимическое обследование), электрокардиограмма, R-графия грудной клетки, чрескожное коронарное вмешательство, анализ крови на молекулярно-генетические маркеры. Вторым этапом при выписке проводилось общеклиническое обследование, Стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимическое обследование), ЭКГ, R-графия грудной клетки, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ (при наличии нарушений ритма и проводимости). Третим этапом (через 12 месяцев) проводилось Общеклиническое обследование, Стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимическое обследование), ЭКГ, R-графия грудной клетки, а также Оценка конечных точек. Конечными точками были: повторные госпитализации (коронарная ишемия), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации. Затем пациенты были разделены на две подгруппы : группа благоприятного и группа неблагоприятного прогноза. У всех пациентов забиралась кровь для изучения молекулярно-генетических маркеров. Проведенный на последнем этапе статистический анализ и построение многофакторной регрессионной модели позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с острым инфарктом миокарда со стойким подъемом сегмента ST при наличии возможности проведения в первые 2 часа от начала симптомов первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики

предпочтительнее применение стентов с лекарственным покрытием сиролимусом в сравнении с фармакоинвазивной стратегией: тромболизисом тенектеплазой в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием для снижения риска неблагоприятных госпитальных и постгоспитальных исходов.

2. Генетическими маркерами повышенного риска развития инфаркта миокарда являются rs2820315 (ген LMOD1), rs9349379 (ген PNACTR1).

3. Отдаленные неблагоприятные исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST зависят от тяжести поражения коронарных сосудов, наличия артериальной гипертензии, снижения уровня липопротеидов высокой плотности и наличия фибрилляции предсердий.

Степень достоверности. Объем выборки был рассчитан с помощью специальной формулы, приведенной ниже:

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

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события,

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST равен 92 человека.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS версия 17.0.5. В качестве критерия при сравнении клинико-анамнестических критериев, функциональных, реперфузионных схем лечения выступало отношение шансов (ОШ), а также с помощью авторского калькулятора отношения шансов в табличном процессоре Excel.

Апробация работы. Основные положения доложены и обсуждены на 4-м Всемирном конгрессе по Острой сердечной недостаточности (Париж, 2017), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), на Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» и форуме молодых кардиологов РКО «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017), на форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых с Международным участием «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» (Кемерово, 2018), на 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с Международным участием

студентов и молодых ученых «Авиценна-2018» (Новосибирск, 2018), на Всероссийской конференции с Международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» и форуме молодых кардиологов РКО (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 (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и поддержана государственным заданием «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», номер государственной регистрации АААА-А18-118030790009-4.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты используются в работе регионального сосудистого центра №1 города Новосибирска, а также на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России при обучении студентов, клинических ординаторов, аспирантов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 147 источниками, из которых 105 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 7 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал диссертационного исследования собран, структурирован и оценен лично автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре факультетской терапии (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. А. Д. Куимов).

Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №91 от 18.11.2016г.), а также было проведено в рамках программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России – «Изучение ближних и отдаленных результатов разных методов лечения острого коронарного синдрома и поиск новых прогностических биомаркеров». Все пациенты заполняли «информированное согласие пациента» на участие в исследовании, а также проведение диссертационного исследования было одобрено проблемной комиссией (протокол № 2 «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» от 18.11.2016 г.). Всего обследовано 210 человек с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, последовательно поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра № 1 в период с 21 декабря 2016 г. по 16 июня 2017 г. В контрольную группу вошли 246 пациентов (143 мужчины и 103 женщины).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте до 75 лет с документированным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подтвержденный типичной клиникой, ЭКГ, элевацией кардиоспецифических ферментов (КК, МВКК, тропонин I), коронароангиографией и длительностью периода «симптом-вмешательство» до двух часов; подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* пациенты, подвергнутые тромболитической терапии в сочетании со «спасительной ЧТКА»; пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, имевшие длительность периода «симптом-вмешательство» более двух часов, с любой онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом.

Дизайн исследования: проспективное когортное сравнительное исследование двух параллельных групп (рисунок 1).

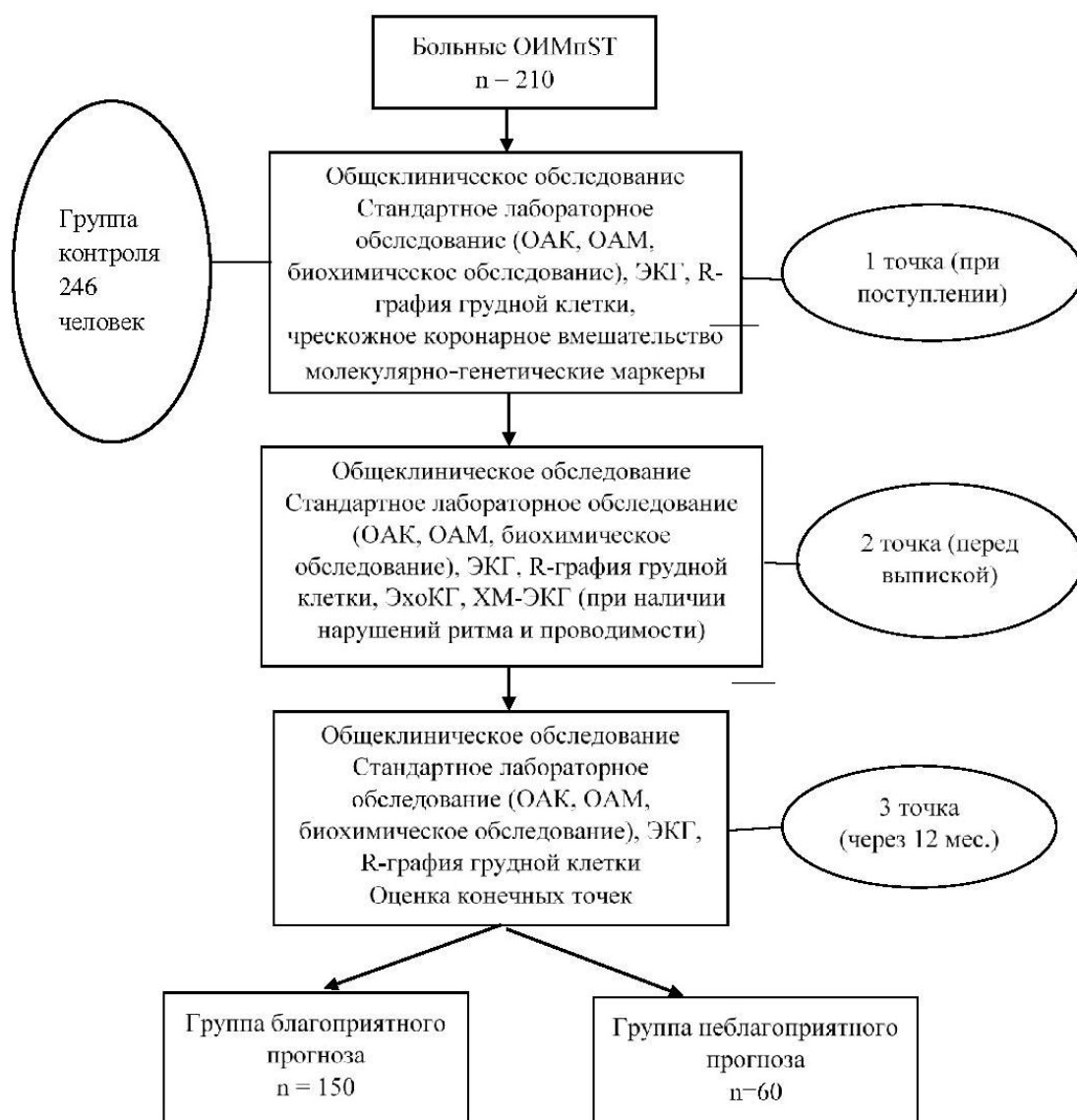


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы исследования. Все пациенты были опрошены согласно карте обследования, а также всем больным было определено 3 точки обследования: момент поступления (1 точка), выписка из стационара (2 точка) и через 12 месяцев от момента госпитализации (3 точка). По трем точкам пациентам проводились обследования, предусмотренные стандартом оказания медицинской помощи больным с ОИМпСТ: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография в динамике (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки.

Первую запись ЭКГ пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент начала первых симптомов заболевания, а затем на протяжении всего периода лечения в стационаре. По ЭКГ определяли динамику, локализацию и

стадию инфаркта миокарда: элевация либо депрессия сегмента ST, инверсия либо сглаженность зубца T, формирование зубца Q или изменение комплекса QRS.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967).

У всех отслеживались «конечные точки» годового наблюдения: повторные госпитализации (коронарная ишемия), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации.

Всем пациентам помимо общеклинических методов исследования проводилось определение молекулярно-генетических маркеров. В исследование были взяты следующие 4 ОНП: rs9349379 гена RHACTR1 (регулятор 1 актина и фосфотазы, находится на хромосоме 6p24.1), rs2820315 гена LMOD1 (Leiomodin 1), rs1799883 гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2, который находится на хромосоме 4q26), rs867186 гена PROCR (Protein C receptor). Они были отобраны по результатам исследований GWAS, подтвердивших ассоциацию с инфарктом миокарда.

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 17.0.5, а также с помощью авторского калькулятора отношения шансов, при консультативной помощи доктора физико-математических наук, профессора, заведующего кафедрой прикладной математики НГАСУ (Сибстрин) Юрия Евгеньевича Воскобойникова.

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 оценки ее коэффициентов. Для проверки адекватности построенной модели использовались два коэффициента, которые имеют простую интерпретацию:

- коэффициент чувствительности;
- коэффициент специфичности.

Вычисление этих коэффициентов рассмотрено в диссертации (глава 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные схемы лечения и исходы госпитального периода, клинические и функциональные факторы постгоспитального прогноза. В группу больных вошли 119 мужчин (76,4 %) и 91 женщина (23,6 %). Средний возраст мужчин составил ($55,5 \pm 9,5$) лет, а женщин ($57,5 \pm 9,1$) лет. В «золотой стандарт» лечения инфаркта миокарда вошли 89 мужчин (74,7 %) и 79 женщин (86,8 %). В группу пациентов, которым помощь была оказана не позднее первых суток с начала развития симптомов, вошли 30 мужчин (25,2 %) и 12 женщин (13,1 %). Всем им была проведена процедура тромболизиса: 29 мужчинам (24,3 %) и 14 женщинам (15,3 %).

До развития острого коронарного синдрома, острый инфаркт миокарда в анамнезе имели 15 (12,6 %) мужчин и 12 (13,1 %) женщин, из них операция ЧТКА была у 11 (6,2 %) и 6 (6,5 %) соответственно. Операция АКШ проводилась двум мужчинам (1,6 %) и одной женщине (1,1 %). По результатам коронароангиографии, проведенной в условиях регионального сосудистого центра, однососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 62 (52,1 %) мужчин и 28 (30,7 %) женщин. А многососудистое поражение имелось у 90 мужчин (75,6 %) и 30 женщин (32,9 %). Подтвержденный сахарный диабет II типа отмечался у 41 мужчины (34,4 %) и 33 женщин (36,2 %). На момент поступления в стационар курили 44 (36,9 %) мужчины и 20 (21,9 %) женщин. У 38 (31,9 %) мужчин и 44 (48,3 %) женщин близкие родственники умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит отметить, что у 53 мужчин (44,5 %) и 37 женщин (40,6 %) была предшествующая стенокардия напряжения в анамнезе.

Все пациенты были разделены на группы в соответствии с различными стратегиями лечения: 1) подгруппа ЧТКА; 2) подгруппа фармакоинвазивной стратегии в комбинации с ЧТКА. В полученных подгруппах оценивался средний балл риска по шкале TIMI (таблица 1).

Таблица 1 – Пациенты с ОИМпСТ: подгруппы технологий лечения

Показатели	ТЛТ + ЧТКА	Первичное ЧТКА со стентированием
Без разделения по полу, n / %	43 / 20,5 %	167 / 79,5 %
Соотношение мужчины/женщины	19 / 24	100 / 67
Баллы риска по TIMI	2,27	2,07

Большинству пациентов проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (79,5 %). Весь тромболизис был сделан на этапе скорой медицинской помощи. После тромболизиса всем пациентам была сделана ЧТКА.

Отдаленные исходы острого инфаркта миокарда были оценены у 202 пациентов (8 умерло в стационаре). Период наблюдения составил 12 месяцев или 325,5 (291–360) дней. За этот период у 150 пациентов наблюдался благоприятный исход инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Было зарегистрировано 5 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. У некоторых пациентов было одновременно несколько сердечно-сосудистых событий: 45 – повторная реваскуляризация, у 23 была повторная госпитализация (вследствие коронарной ишемии), 4 госпитализации по поводу ХСН, 2 инсульта.

Большее количество пациентов с неблагоприятным прогнозом имели сроки поступления свыше 2 часов от начала симптомов, в отличие от пациентов с благоприятным прогнозом (31,7 против 4 %): ОШ 11,3 (ДИ 0,034–0,240). Наличие факторов риска увеличивало вероятность смерти пациентов в течение года: так, например, наличие ОИМ в анамнезе (38,3 % против 24,6 %), многососудистое поражение (78,3 % против 48,0 %) ОШ 2,023 (ДИ 1,263–3,237), сахарный диабет II типа (23,3 % против 14,6 %) ОШ 1,750 (95 % ДИ 1,600–4,590). Наличие острой сердечной недостаточности по Killip свыше II усугубляло ситуацию и увеличивало вероятность развития нефатального события (ОШ 2,100 (ДИ 1,300–5,600)). Артериальная гипертензия почти в одинаковом количестве наблюдалась как в группе благоприятного, так и в группе неблагоприятного прогноза (69,3 % против 61,6 %). Наличие стенокардии напряжения или сосудистых заболеваний, или сочетание нескольких факторов, увеличивали вероятность неблагоприятного исхода: ОШ 3,500 (ДИ 1,280–7,350).

Отрицательную корреляцию с исходами острого коронарного синдрома имели такие факторы, как ХБП II и более стадии ОШ 2,100 ДИ (1,200–4,600), курение ОШ 1,300 (ДИ 0,199–0,704). Было выявлено, что на отдаленные годовые исходы положительное влияние оказывала первичная ЧТКА со стентированием сиролимус-покрытыми стентами в сравнении с фармакоинвазивной стратегией лечения в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием, снижая суммарный сердечно-сосудистый риск (отношение шансов 1,2 (ДИ 0,366–0,776) для преимущества по благоприятным исходам).

Маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В работе проведено реплицирование ассоциаций по 4 ОНП,

отобранных по результатам GWAS, показавших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда: rs9349379 гена PNACTR1 (регулятор 1 актина и фосфотазы), rs2820315 гена LMOD1 (Leiomodin 1), rs1799883 гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2), rs867186 гена PROCR (Protein C receptor).

Таблица 2 – Частоты генотипов rs2820315 у пациентов с ОИМпСТ и в контрольной группе

Генотипы	Без разделения по полу, n / %		Женщины n / %		Мужчины n / %	
	контроль	ИМ	контроль	ИМ	контроль	ИМ
ТТ	31 / 12,6	18 / 8,6	13 / 12,4	8 / 8,8	18 / 12,8	10 / 8,4
СТ	125 / 50,8	83 / 39,5	54 / 51,4	33 / 36,3	71 / 50,4	50 / 42,0
СС	90 / 36,6	109 / 51,9	38 / 36,2	50 / 54,9	52 / 36,9	59 / 49,6
p	0,004		0,031		0,103	

Из таблицы 2 следует, что как в общей группе, так и при разделении по полу, у носителей генотипа СС вероятность развития ИМ была выше, чем у носителей двух других генотипов (54,9 % против 36,2 %, 49,6 % против 36,9 %). Статистически достоверные различия имеются в общей группе и у мужчин. У женщин с ИМ частота генотипа СС 49,6 % против 36,9 % в контроле, достоверность различий отсутствует ввиду относительно небольшого размера женских групп. Носительство аллеля Т можно считать условно протективным в отношении развития ИМ. Присутствие в генотипе аллеля Т снижает отношение шансов развитие ИМ в 1,6 раза (ДИ 1,170–2,050).

Как у мужчин, так и у женщин моложе 50 лет генотип АА встречается реже при ИМ (33,3 % против 0 и 50 % против 11,1 %), то есть можно предполагать, что его носительство ассоциировано с условно протективным эффектом (таблица 3).

Таблица 3 – Частоты генотипов rs9349379 гена PNACTR1 у пациентов моложе 50 лет с ИМ и в группе контроля

Генотипы	Женщины, n / %		Мужчины, n / %	
	контроль	ИМ	контроль	ИМ
АА	2 / 33,3	0 / 0,0	11 / 50,0	2 / 11,1
АG	0 / 0,0	3 / 100,0	6 / 27,3	10 / 55,6
GG	4 / 66,7	0 / 0,0	5 / 22,7	6 / 33,3
p	0,011		0,030	

Анализ результатов, приведенных в таблице 4, показывает, что фактором риска развития ОИМпСТ оказалось носительство генотипа С/С rs2820315 гена LMOD.

Таким образом, впервые выявлен генетический маркер rs2820315 гена LMOD, ассоциированный с повышенным риском ОИМпСТ: лица с генотипом СС rs2820315 имеют повышенный риск ОИМпСТ ОШ 1,870 (95 % ДИ 1,286–2,722).

Таблица 4 – Ассоциации молекулярно-генетических маркёров с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Ген	Номер в базе dbSNP	Генотип	Отношение шансов (ОШ)	95 % ДИ ОШ	Р	Принятие /отвержение гипотезы
PNACTR1	rs9349379	A/A	0,912	0,609–1,366	0,655	Гипотеза H_0 принимается
		A/G	1,037	0,717–1,499	0,849	Гипотеза H_0 принимается
		G/G	1,073	0,662–1,740	0,775	Гипотеза H_0 принимается
LMOD1	rs2820315	C/T	0,633	0,436–0,918	0,016	Гипотеза H_0 принимается
		T/T	0,650	0,352–1,200	0,166	Гипотеза H_0 принимается
		C/C	1,870	1,286–2,722	0,016	Гипотеза H_0 отвергается
FABP2	rs1799883	A/A	0,788	0,380–1,637	0,523	Гипотеза H_0 принимается
		A/G	1,095	0,754–1,591	0,634	Гипотеза H_0 принимается
		G/G	0,973	0,673–1,407	0,886	Гипотеза H_0 принимается
PROCR	rs867186	A/A	1,365	0,880–2,120	0,164	Гипотеза H_0 принимается
		A/G	0,775	0,496–1,211	0,262	Гипотеза H_0 принимается
		G/G	0,289	0,032–2,610	0,240	Гипотеза H_0 принимается

Многофакторный регрессионный анализ и построение модели годовых исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Для оценки вклада неблагоприятного прогноза ОИМпST был проведен многофакторный регрессионный анализ. С этой целью были включены следующие показатели: пол, возраст, характер поражения коронарных сосудов, артериальная гипертензия, вид терапии, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, индекс атерогенности, сахарный диабет II типа, нарушение ритма, исходы (конечные точки), курение, ХБП выше II степени, ожирение (ИМТ выше 30), rs9349379 генотип AA, rs9349379 генотип AG, rs9349379 генотип GG, rs2820315 генотип TT, rs2820315 генотип CT, rs2820315 генотип CC, rs1799883 генотип AA, rs1799883 генотип AG, rs1799883 генотип GG, rs867186 генотип AA, rs867186 генотип AG, rs867186 генотип GG. Из всех вышеперечисленных показателей свою связь с отдаленными неблагоприятными исходами у больных, перенесших ОИМпST, показали: поражение коронарных сосудов, наличие АГ в анамнезе, ЛПВП и наличие ФП.

По результатам предварительного анализа влияния различных факторов на исход были отобраны следующие (с соответствующим обозначением этих факторов):

- пол (мужской/женский) – Z1,
- многососудистое поражение сосудов – Z2,
- наличие АГ – Z3,
- стратегия лечения (первичное ЧТКА со стентированием сиролимус-покрытыми стентами и фармакоинвазивная стратегия) – Z4,
- уровень общего холестерина в ммоль/л – Z5,
- уровень ЛПВП в ммоль/л – Z6,
- уровень ЛПНП в ммоль/л – Z7,
- наличие сахарного диабета 2 типа – Z8,
- = наличие фибрилляции предсердий – Z9.

Для установления количественных характеристик связи между этими факторами и исходом был выполнен корреляционный анализ данных (объем выборки составил 202 пациента – 8 умерли в стационаре). Вычисленные коэффициенты парной корреляции приведены в таблице 5. Желтым цветом выделены значимые коэффициенты парной корреляции.

Таблица 5 – Парные корреляции изучаемых факторов

—	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7	Z8	Z9	Y
Z1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Z2	-0,230	1,000	—	—	—	—	—	—	—	—
Z3	0,001	-0,002	1,000	—	—	—	—	—	—	—
Z4	-0,082	-0,087	-0,072	1,000	—	—	—	—	—	—
Z5	0,025	-0,118	-0,095	-0,021	1,000	—	—	—	—	—
Z6	0,057	-0,037	0,108	0,091	0,250	1,000	—	—	—	—
Z7	0,047	-0,060	-0,149	-0,073	0,681	-0,357	1,000	—	—	—
Z8	-0,084	0,086	0,051	0,069	0,101	-0,037	0,048	1,000	—	—
Z9	-0,179	-0,008	-0,036	0,041	-0,141	-0,101	-0,007	0,014	1,000	—
Y	-0,097	0,266	0,194	0,079	-0,004	0,149	-0,035	0,021	0,179	1

Видно, что существенное влияние на исход оказывают следующие переменные: многососудистое поражение сосудов – X_1 , наличие АГ – X_2 , уровень ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л – X_3 , наличие фибрилляции предсердий – X_4 .

Подставив эти значения в математическую модель уравнения регрессии, можно спрогнозировать благоприятные и неблагоприятные исходы:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-3.342 + 1.078X_1 + 1.097X_2 + 0.363X_3 + 0.871X_4]}}$$

ВЫВОДЫ

1. Инвазивная стратегия лечения – первичная ЧТКА со стентированием стентами, покрытыми сиролимусом, проведенная в первые 2 часа от начала симптомов, показала лучшие результаты в сравнении с фармакоинвазивной стратегией: тромболизисом теноктеплазой в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием по влиянию на госпитальные исходы острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST, снижая риск фатальных сердечно-сосудистых событий (отношение шансов (2,430) (ДИ 1,557–10,596).

2. На отдаленные годовичные исходы положительное влияние оказывает первичная ЧТКА со стентированием сиролимус-покрытыми стентами в сравнении с тромболизисом теноктеплазой в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием, снижая суммарный сердечно-сосудистый риск (отношение шансов (1,200)

(ДИ 0,366–0,776).

3. Генетическими маркерами риска развития ОИМпST являются: носительство аллеля T rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1) – снижает риск развития ИМ в 1,6 раза (ДИ 1,170–2,050); генотип AA rs9349379 гена RHACTR1 обладает протективным действием у лиц моложе 50 лет.

4. Наибольший вклад в риск развития ОИМпST оказывает генотип CC rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1), ОШ 1,870 (ДИ 1,286–2,722); на ближайшие и отдаленные исходы изученные генетические маркеры не влияют.

5. При построении многофакторной модели оценки риска годовых неблагоприятных исходов выявлены наиболее значимые маркеры: многососудистый характер поражения коронарных сосудов (0,266), уровень ЛПВП ниже 0,9 мм/л (0,194), наличие АГ в анамнезе (0,149), наличие ФП (0,179).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В практическом здравоохранении для оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуется использовать многофакторную математическую модель, представленную в табличном процессоре Excel:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-3.342 + 1.078X_1 + 1.097X_2 + 0.363X_3 + 0.871X_4]}}$$

где X_1 – многососудистое поражение;

X_2 – наличие АГ;

X_3 – уровень ЛПВП ниже 0.9 ммоль/л;

X_4 – наличие фибрилляций предсердий.

По результатам вычислений можно сделать выводы о благоприятном или неблагоприятном прогнозе, при котором ожидается одно из сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ОИМпST (повторная госпитализация по поводу коронарной ишемии, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт, некоронарная реваскуляризация). Определение у пациента «неблагоприятного прогноза» должно привлечь повышенное внимание всех специалистов, участвующих в реабилитации и вторичной профилактике этого заболевания.

Для оценки повышенного риска развития острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST у лиц, имеющих семейный анамнез

сердечно-сосудистых заболеваний среди родственников первой линии родства, рекомендуется исследовать молекулярно-генетические маркеры: rs2820315 ген LMOD1, rs9349379 ген PNACTR1.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Выделение факторов риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе лечения / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 6. – С. 1. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26026>
2. Острый коронарный синдром: современные стратегии реперфузии и медикаментозного лечения // **В. А. Козик** [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 1. – С. 51. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26112>
3. Опыт применения трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // **Кардиология.** – 2017. – № 4. – С. 94–96.
4. Новые генетические маркеры риска развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева [и др., в том числе **В. А. Козик**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 3. – С. 63. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27692>
5. Генетические предикторы развития хронической сердечной недостаточности как осложнения инфаркта миокарда / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 4. – С. 185. <https://science-education.ru/article/view?id=27808>
6. Генетические предикторы развития острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 5. – С. 1. <https://science-education.ru/article/view?id=27886>
7. Прогнозирование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ в реальной клинической практике / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 6. – С. 13. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28172>
8. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // **Российский кардиологический журнал.** – 2018. – № 10. – С. 18–21.

9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621005. Характеристики случаев острого коронарного синдрома и конечные точки госпитального и постгоспитального годового периода (г. Новосибирск) / **В. А. Козик**, Н. Г. Ложкина, А. Д. Куимов. – № 2017620722; заявл. 06.07.2017; зарегистр. 06.09.2017; опубл. 06.09.2017 // **Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем»**. – 2017. – № 9.
10. Инфаркт миокарда у пациента со сложной анатомией коронарных сосудов и анемическим синдромом / **В. А. Козик** [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 2. – С. 109–112.
11. Клинический случай рецидивирующей ТЭЛА в сочетании с амиодарон-индуцированным тиреотоксическим сердцем / **В. А. Козик** [и др.] // От профилактики к высоким технологиям в кардиологии : тезисы форума молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых с Международным участием. – Москва, 2018. – С. 40.
12. Отдаленные прогнозы у пациентов при остром коронарном синдроме в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // Российские дни сердца : материалы 6-го Международного образовательного форума. – Москва, 2018. – С. 183.
13. Прогностические факторы пятилетних исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // Российские дни сердца : материалы 6-го Международного образовательного форума. – Москва, 2018. – С. 224.
14. Genetic predictors of acute and chronic heart failure in patients with acute coronary events / N.G. Lozhkina [and others, including **V.A. Kozik**] // European Journal of Heart Failure. – Paris, 2017. – European Society of Cardiology, 19 (Suppl. S1), 5–601, p.240).
15. Оценка риска отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] / Российские дни сердца : материалы 5-го Международного образовательного форума. – Москва, 2017. – С. 165.
16. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // Реабилитация и вторичная профилактика в

кардиологии : материалы 12-й научно-практической конференции (РосОКР) с Международным участием. – Москва, 2017. – С. 49.

17. Проверка информативности многофакторного прогнозирования годовых исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST ЭКГ / И. А. Ефремов [и др., в том числе **В. А. Козик**] // Авиценна-2018 ; материалы 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с Международным участием студентов и молодых ученых, посвященной 120-летию со дня рождения профессора В. М. Константинова. – Новосибирск, 2017. – С. 110–111.

18. Анализ выраженности клинических проявлений ХСН у пациентов с острым коронарным синдромом (годовое наблюдение) / Н. Г. Ложкина [и др., в том числе **В. А. Козик**] // Сердечная недостаточность : сборник тезисов конгресса. – Москва, 2018. – congress.ossn.ru/events/thesis/analiz-vyrazhennosti-klinicheskikh-proyavleniy-khsn-u-patsientov-s-ostрым-koronarnym-sindromom-godich

19. Возможности прогнозирования исходов у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ / И. А. Ефремов [и др., в том числе **В. А. Козик**] // Авиценна-2018 ; материалы 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с Международным участием студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения член-корр. АМН СССР, профессора А. А. Дёмина. – Новосибирск, 2018. – С. 75–76.

20. Оценка взаимосвязи годовых исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST с различными факторами риска / Д. Р. Чернышева [и др., в том числе **В. А. Козик**] // Авиценна-2018 : материалы 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с Международным участием студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения член-корр. АМН СССР, профессора А. А. Дёмина. – Новосибирск, 2018. – С. 143.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМпST	– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности

ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОИМпST	– острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОНП	– однонуклеотидные последовательности
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
РФ	– Российская Федерация
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХМ-ЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ФП	– фибриляция предсердий
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография