

**ДРАГАНОВА
Анна Сергеевна**

**АДИПОЦИТОКИНЫ (ОМЕНТИН-1, ЛЕПТИН) и микроРНК-27а
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST,
ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Беляева Ольга Дмитриевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующий;

Хирманов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства чрезвычайных ситуаций Российской Федерации, отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «20» декабря 2021 года в 13 часов 15 минут на заседании Диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2) и на сайте www.almazovcentre.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций среди причин смертности во всем мире и является сложной медико-социальной проблемой (Бойцов С.А. и др., 2021; Shalnova S.A. et al., 2012; Komajda M. et al., 2020). Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за последние 20 лет число летальных исходов от этой болезни выросло более чем на 2 млн и достигло почти 9 млн в год (ВОЗ, 2020). Аналогичная тенденция отмечена и в Российской Федерации (РФ): по данным Министерства Здравоохранения РФ на 19 ноября 2020 года смертность от болезней системы кровообращения, в том числе от ИБС и инфаркта миокарда (ИМ), за период январь – ноябрь 2020 года стала выше на 9,4%, чем за тот же период 2019 года (Камаев, Д., 2020).

В последние годы для лечения ИБС, наряду с медикаментозной терапией, используются эффективные эндоваскулярные методы, в частности, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), которые нашли широкое применение, как у больных со стабильным течением ИБС, так и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (Алекян Б.Г. и др., 2018; Sawano M. et al., 2020). Вместе с тем, известно, что у части больных ОКС, перенесших ЧКВ, наблюдаются неблагоприятные исходы после оперативного лечения, среди которых возобновление клинических проявлений стенокардии, повторные инфаркты миокарда (ИМ), рестенозы и тромбозы стентов, летальный исход и ряд других осложнений (Плечев В.В. и др., 2016; Buccheri D. et al, 2016; Alraies M.C. et al, 2017). При этом у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) неблагоприятные исходы наблюдаются чаще, чем у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (Kang J.S. et al., 2013; Marco R. et al., 2015).

Одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является ожирение (Косыгина А.В., 2011; Осипова Е.С. и др., 2018). Установлено, что при ожирении развивается дисбаланс продукции противовоспалительных (адипонектин, оментин-1 (ОМ-1) и других) и провоспалительных (лептин (ЛН), резистин, фактор некроза опухоли-альфа и многих других) факторов, секретируемых преимущественно белой жировой тканью (ЖТ) – адипоцитокинов (АЦ), которые могут играть важную роль в патогенезе различных заболеваний, ассоциируемых с ожирением, в том числе и ИБС (Mattu H.S., Randeva H.S., 2013). В настоящее время, среди АЦ активно изучается роль ОМ-1 и ЛН в процессах формирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и течения различных форм ИБС, однако результаты опубликованных работ достаточно противоречивы. Так, в ряде исследований была выявлена связь между низким уровнем ОМ-1 и высоким уровнем ЛН в крови, и неблагоприятным прогнозом у больных с ИМ (Чумакова Г.А. и др., 2018; Zhu Y. et al., 2019). Вместе с тем, в работе Л.М. Гинзбург и соавторов (2011) различий в уровне ЛН у больных с ИБС и без данной патологии установлено не было (Гинзбург Л.М. и др., 2011). Также в исследовании А. Smekal и соавторов (2017) было показано, что уровень ОМ-1 в сыворотке крови у больных со стабильным течением ИБС и ОКС не отличался (Smekal A. et al., 2017). Более того, в ряде работ было установлено, что повышенный уровень ЛН является благоприятным прогностическим фактором у больных ИБС, в том числе при ОКС (Simiti L.A. et al, 2016; Michalski V. et al, 2017), а сниженный уровень ОМ-1 ассоциируется с более низким кардиоваскулярным риском у пациентов с ИБС (Saely H. et al., 2015). Связь между

концентрацией ЛН и ОМ-1 в сыворотке крови, уровнем их белков в жировой ткани, и влиянием этих факторов на течение ИБС у пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ в настоящее время окончательно не установлена (Lee J.J. et al., 2016; Jialal I., Devaraj S., 2018; Gruzdeva O.V. et al., 2018; Kaneda H. et al., 2018).

К одним из факторов, определяющих течение ИБС, в последние годы относятся и различные эпигенетические факторы, среди которых микроРибонуклеиновые кислоты (микроРНК) – молекулы, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне (Romakina V.V. et al., 2018). МикроРНК-27а рассматривается в ряде работ как потенциально возможный фактор регулирования апоптоза, ангиогенеза, липидного обмена, гипертрофии, фиброза и дисфункции миокарда (Alvarez M. et al., 2015; Romakina V.V. et al., 2018). Однако в настоящее время нет единого мнения исследователей о роли этой микроРНК в патогенезе и прогнозе течения ИБС, в том числе и у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ (Devaux Y. et al., 2013; Zhu Y. et al., 2016).

Таким образом, поиск новых молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, представляется в настоящее время актуальной темой для научного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В соответствии с данными системы поиска Pubmed с 2016 по 2021 год опубликовано 4 902 резюме и полнотекстовых статей, посвященных проблеме неблагоприятного течения ИБС у больных ОКС.

Хорошо известно, что ОКС – одна из жизнеугрожающих форм ИБС, которая может сопровождаться фатальными осложнениями, несмотря на несомненный прогресс в лечении, в первую очередь, за счет, широкого применения эндоваскулярных методов лечения (Erlih A.D., Gracianskij N.A., 2011; Crespo-Leiro M.G. et al., 2016; Lomakin N.V. et al., 2019; Y. Zheng et al., 2021). Ожирение является одним из факторов риска ИБС (Габбасова Н.В., Дзень Н.В., 2019; Muromtseva G.A. et al., 2014). В последние годы продолжает активно изучаться характер влияния адипоцитокинов – молекул, секретируемых жировой тканью, среди которых ОМ-1 и ЛН, на развитие и течение ИБС, в том числе, у больных ОКСбпST, после перенесенного ЧКВ. Однако, необходимо отметить, что результаты опубликованных работ во многом противоречивы (Черняк А.А., Снежицкий В.А., 2018; Gruzdeva O.V. et al., 2018; Sasso F.C. et al., 2019). Кроме того, до конца не уточнены патогенетические механизмы, определяющие уровень и характер связей между ОМ-1 и ЛН в циркулирующей крови и их уровнем в жировой ткани у больных с острыми формами ИБС (Harada K., Murohara T., 2016; Lee J.J. et al., 2016; Saddic L.A. et al., 2017; Kaneda H. et al., 2018).

В настоящее время среди исследователей активно ведется поиск принципиально новых факторов риска ОКС, среди которых особое место уделяется микроРНК. В ряде работ было высказано предположение, что повышенный уровень микроРНК-27а в крови может ассоциироваться с неблагоприятным течением ИБС. Вместе с тем, в других исследованиях аналогичных закономерностей не установлено (Zhu Y. et al., 2016; Xie W. et al., 2016; Vegter E. L. et al., 2017).

В связи с этим, сохраняется необходимость дальнейшего изучения потенциально возможных факторов неблагоприятного течения коронарного атеросклероза у больных ОКСбпST, перенесших чрескожные коронарные вмешательства.

Цель исследования

Выявить предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Задачи исследования

1. Оценить концентрацию оментина-1 и лептина, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца и у обследованных без ишемической болезни сердца.

2. Определить уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и у обследованных без ишемической болезни сердца.

3. Сопоставить уровень тканевого белка оментина-1, лептина в подкожной жировой ткани, концентрацию этих адипоцитокинов и уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, имеющих различную тяжесть поражения коронарных артерий.

4. Установить предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

Научная новизна работы

Установлено, что уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца выше при многососудистом поражении коронарного русла, чем при поражении одной или двух коронарных артерий. Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови более 2,07 УЕЭ ассоциирован с увеличением риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в 3,1 раза.

Получены новые данные о том, что у больных с различными формами ишемической болезни сердца и различной тяжестью поражения коронарного русла, и у обследованных без ишемической болезни сердца, уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани не отличается.

Показано, что наиболее значимым фактором неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, является помимо гемодинамически значимого стеноза левой коронарной артерии, повышение концентрации лептина в сыворотке крови более или равное 12,71 нг/мл.

Теоретическая и практическая значимость

У больных ишемической болезнью сердца установлена целесообразность определения уровня микроРНК-27а в сыворотке крови, так как значение этого показателя более 2,07 УЕЭ ассоциировано с повышенным риском острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Обоснована рациональность определения концентрации лептина в сыворотке крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Установлено, что содержание лептина в крови более или равное 12,71 нг/мл и наличие гемодинамически значимого стеноза

левой коронарной артерии характеризуется повышенным риском неблагоприятного течения ишемической болезни сердца после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Сведения об установленных предикторах неблагоприятного течения ишемической болезни сердца могут быть использованы в практическом здравоохранении для выявления групп повышенного риска развития острых коронарных событий.

Методология и методы исследования

Обследовано 246 человек (128 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ – основная группа; 80 больных со стабильным течением ИБС и 38 обследованных без ИБС, составивших две группы сравнения). В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Также было проведено проспективное наблюдение (12 месяцев) с целью выявления предикторов неблагоприятного течения ИБС, в которое было включено 104 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования пациентов кардиологического профиля. Применённые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

У больных ишемической болезнью сердца выявлены особенности адипоцитокинового профиля в жировой ткани и в кровяном русле: низкая концентрация протективного адипоцитокина оментин-1 в сыворотке крови, особенно при многососудистом поражении коронарных артерий и высокая концентрация провоспалительного фактора лептина у мужчин с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST; уровень тканевого белка оментин-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, и у обследованных без ишемической болезни сердца, у пациентов с одно-/ двухсосудистым и многососудистым поражением коронарного русла не различается; высокий уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани ассоциируется с более высокой концентрацией лептина в крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

У больных ишемической болезнью сердца повышенный уровень экспрессии в крови микроРНК-27а ассоциируется с увеличением риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

К наиболее значимым факторам неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, наряду с гемодинамически значимым стенозом левой коронарной артерии, относится повышение концентрации адипоцитокина лептина в сыворотке крови.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Все основные разделы работы выполнены лично автором. Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определены основные направления исследования, проведен отбор больных в исследование, подготовлены образцы биоматериала для анализа, выполнено проспективное наблюдение за больными с ОКСбпST, сформирована база данных

результатов клинико-лабораторного обследования пациентов, проведена статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены на: Образовательном Форуме «Российские Дни Сердца» (Санкт-Петербург, 2017); V международной научно-практической конференции «Современные биотехнологии для науки и практики», посвященной Международному Дню ДНК (Санкт-Петербург, 2018); 55 научно-теоретической конференции аспирантов, ординаторов и студентов – 2018 (Санкт-Петербург, 2018); XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019); исследовательском курсе Университета Северных и Балтийских стран (Гданьск, 2019); «Российском национальном конгрессе кардиологов» (Казань, 2020).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института ССЗ научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 27 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 275 источников (79 отечественных и 196 иностранных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. В исследование было включено 246 человек: 128 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ (основная группа – группа 1); 80 больных со стабильным течением ИБС (группа сравнения – группа 2); 38 человек без ИБС (группа сравнения – группа 3). Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет; наличие ОКСбпST; перенесенное экстренное ЧКВ со стентированием коронарных артерий; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты, перенесшие ранее коронарное шунтирование, ОКС с подъемом ST и имеющие следующие заболевания: вторичную артериальную гипертензию; заболевания щитовидной железы; значимую

патологию легких, в том числе с формированием тяжелой легочной гипертензии и легочного сердца (тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких); острую сердечную недостаточность при включении в исследование (Killip II-IV) и/или хроническую сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ<40%); значимую патологию почек и печени; злокачественное новообразование; системные заболевания и васкулиты в анамнезе; активность хронической ревматической болезни сердца, инфекционный эндокардит, мио-/перикардит в анамнезе; органическое заболевание головного мозга; вторичный характер ожирения; алкоголизм, наркомания, психические заболевания.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе у всех пациентов проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, выполнялась биопсия подкожной жировой ткани (ПЖТ) в параумбиликальной области.

План исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – План исследования

Всем пациентам с ОКСбпST, перенесших ЧКВ (основная группа или группа 1) (n=104) и всем больным в группе 2 (n=80) была выполнена коронароангиография (КАГ). По результатам КАГ у больных ОКСбпST было установлено, что гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) имели 12 (11,5%) пациентов, гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) – 71 (68,2%), гемодинамически значимое поражение огибающей артерии (ОА) – 36 (34,6%), гемодинамически значимое поражение ствола правой коронарной артерии (ПКА) – 58 (55,7%) больных. 28 (26,9%) больных ОКСбпST имели однососудистое поражение, 25 (24,1%) – двухсосудистое поражение, 26 (24,9%) – трехсосудистое поражение, и 25 (24,1%) больных имели более трех пораженных коронарных артерий.

По результатам КАГ у больных в группе 2 было установлено, что гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА имели 15 (18,8%) больных, гемодинамически значимое поражение ПМЖВ ЛКА – 50 (62,5%) больных, гемодинамически значимое поражение ОА – 32 (40,0%), а гемодинамически значимое поражение ствола ПКА – 41 (51,3%) больной. 4 (5,0%) пациента в группе сравнения 2 имели однососудистое поражение, 25 (31,3%) – двухсосудистое поражение, 15 (18,7%) – трехсосудистое поражение, и 36 (45,0%) больных имели более трех пораженных коронарных артерий.

При проведении дальнейшего анализа больные ОКСбпСТ и пациенты со стабильным течением ИБС были разделены на 2 группы: с одно- или двухсосудистым поражением (А) и с многососудистым поражением коронарного русла (Б).

У обследованных из группы 3 (n=16) по результатам КАГ не было выявлено атеросклеротического поражения коронарных артерий, а проведенная у 22 обследованных из этой группы стресс-ЭхоКГ не выявила признаков ишемии миокарда.

62 больным ОКСбпСТ (59,6%) был имплантирован 1 стент, 32 больным ОКСбпСТ (30,9%) было имплантировано 2 стента, 8 больным ОКСбпСТ (7,6%) – 3 стента и 2 больным ОКСбпСТ (1,9%) – 4 стента. 45 больным ОКСбпСТ (43,3%) был имплантирован стент/стенты с лекарственным покрытием, 59 больным ОКСбпСТ (56,7%) был имплантирован стент/стенты без лекарственного покрытия. В результате выполненного ЧКВ полная реваскуляризация была достигнута у 35 (33,6%) больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, неполную реваскуляризацию имели 69 (66,4%) больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ.

Пациенты с ОКСбпСТ, перенесшие ЧКВ, пациенты из групп сравнения были сопоставимы по возрасту ($p>0,05$).

Анализ антропометрических данных показал, что встречаемость АО и ожирения, диагностированного по ИМТ (ВОЗ, 2003), в исследуемых группах не различалась ($p>0,05$).

Толщина ПЖТ и эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) у больных в основной группе и в группах сравнения не различалась ($p>0,05$).

Уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в основной группе и группах сравнения не различались ($p>0,05$).

У больных ОКСбпСТ и пациентов со стабильным течением ИБС уровень глюкозы плазмы крови был выше, чем у обследованных без ИБС ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,005$), вместе с тем уровень инсулина в этих группах не различался ($p>0,05$). У пациентов с ОКСбпСТ и со стабильным течением ИБС индекс НОМА-ИР был больше, чем у обследованных без ИБС ($p_{1-3}=0,036$, $p_{2-3}=0,023$). У больных с различными формами ИБС сахарный диабет 2 типа встречался чаще, чем у обследованных без ИБС ($\chi^2=6,37$, $p_{1-3}=0,012$, $p_{3-2}=0,015$, $p_{1-2}>0,05$).

Уровни общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных ОКСбпСТ и у пациентов со стабильным течением ИБС были ниже, чем у обследованных без ИБС ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,001$), а холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) и триглицеридов (ТГ) не отличались ($p>0,05$).

На втором этапе исследования было проведено проспективное наблюдение за больными с ОКСбпСТ, перенесшими ЧКВ, с целью выявления комбинированной

конечной точки (ККТ) (нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда; тромбоза стента или функционально значимого рестеноза стента; острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу; летального исхода), и факторов, ассоциирующихся с неблагоприятным течением ИБС. В течение указанного срока с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты, а через 12 месяцев больные были повторно обследованы. Данные пациентов с низкой приверженностью к лечению, а также тех, кто не смог приехать или отказался от повторного обследования (24 человека (18,8%)) не вошли в окончательный статистический анализ результатов исследования. Таким образом, в проспективное наблюдение были включены 104 больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ.

Методы исследования

Всем пациентам выполнялось клиническое обследование: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и объективный осмотр (включая антропометрические данные – рост, вес, индекс массы тела (ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ)). Забор крови у больных в 1 группе был осуществлен не более чем через 48 часов от начала ОКСбпСТ.

Определяли уровень глюкозы плазмы крови (энзиматическим глюкозооксидативным методом), тропонина I (твердофазным двухсайтовым методом иммуноферментного анализа), показатели липидного спектра сыворотки крови (ОХС, ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПНП) (ферментативным методом) на биохимическом анализаторе «ARCHITECT 8000 C» (Россия, группа компаний «Ниармедик»).

Оценку уровня инсулина сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (DRG, США). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – НОМА) с определением показателя НОМА-ИР. Концентрацию ОМ-1 и ЛН в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «Omentin ELISA» и «Leptin ELISA» (DRG, США).

Исследование уровня тканевого белка ОМ-1 (ТБОМ-1) и ЛН (ТБЛН) включало выполнение аспирационной биопсии подкожной жировой ткани (ПЖТ) в параумбиликальной области (с правой стороны от пупка с использованием шприца объемом 20 мл и иглы 18G в асептических условиях под местной анестезией 2% раствора лидокаина). Определение уровня тканевого белка ОМ-1 и ЛН в ПЖТ осуществлялось методом иммуноферментного анализа (DRG, США).

Для определения уровня микроРНК-27а в сыворотке крови выделяли тотальную РНК стандартным фенол-хлороформным методом с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Москва). Далее проводили обратную транскрипцию по технологии StemLoop с праймерами, специфичными для микроРНК-27а и референц малой РНК U6 (для получения комплементарной ДНК: праймер микроРНК-27а, нуклеотидная последовательность Gtcgtatccagtgccagggtccgaggtattcgactggatacgcgcgga; праймер U6, нуклеотидная последовательность Gtcgtatccagtgccagggtccgaggtattcgactggatacgacaaaaatag; для ПЦР-РВ: праймер микроРНК-27а «прямой», нуклеотидная последовательность Gcccgttcacagtggttaagtt; праймер U6 «прямой», нуклеотидная последовательность Gcgcgtcgtgaagcgttc, праймер Общий «обратный», нуклеотидная последовательность Gtgcagggtccgaggt) («Синтол» (Москва)). После этого выполняли ПЦР в реальном времени на приборе ДТЛайт («ДНК-Технология», Москва) с использованием набора «2,5×Реакционная смесь для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя Eva Green

по протоколам производителя («Синтол», Москва). Полуколичественную оценку уровня микроРНК-27а в крови осуществляли в условных единицах экспрессии (УЕЭ) по методу $2^{-\Delta Ct}$, применяя для нормализации уровень экспрессии малой РНК U6.

Всем пациентам проводили стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в 2D-режиме, в М-режиме, а также доплеровское исследование (аппарат GE VividE90, США). Толщину эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) оценивали в миллиметрах, проводя измерения в конце систолы над свободной стенкой правого желудочка в трех сердечных циклах с вычислением среднего значения между ними. Толщина ПЖТ определялась мультисекторным линейным датчиком 10L, как эхонегативное пространство между структурами кожи и наружной фасцией прямой мышцы живота на расстоянии 2 см латеральнее пупка.

Селективная КАГ выполнялась на ангиографической установке GE Innova 2100 (Польша).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы IBM SPSS 21.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка (для малых выборок). С учетом асимметричного распределения переменные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). Для оценки межгрупповых различий использовался ранговый U критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, однофакторный дисперсионный анализ Фишера или Краскела-Уоллиса, для анализа изменений в динамике наблюдения использовали парный критерий Вилкоксона. Для исследования парных взаимосвязей между количественными признаками применяли корреляционный анализ Пирсона, Спирмена. Производился анализ частотных характеристик качественных показателей с помощью χ^2 -критерия, использовали поправку Йетса, точный метод Фишера. Для оценки связи содержания ОМ-1, ЛН, микроРНК-27а в крови, ТБОМ-1, ТБЛН в жировой ткани, с антропометрическими показателями, уровнями САД и ДАД, исследуемыми лабораторными показателями, толщиной ЭЖТ и ПЖТ больные ОКСбпСТ были разделены на 3 группы по содержанию этих показателей (по тертилям). Проводился парный и множественный регрессионный анализ. При резко асимметричной форме распределения зависимой переменной применяли предварительное ее логарифмирование. Качество построенных математических моделей оценивали по статистической значимости уравнения в целом (F-статистика) и отдельных предикторов, коэффициентам детерминации (R^2) и стандартной ошибки регрессии. Для выявления независимых факторов риска возникновения ККТ применяли одномерную и многомерную регрессию Кокса. Для анализа времени наступления комбинированной конечной точки у различных подгрупп пациентов строили кривые Каплана-Мейера и сравнивали их с помощью лог-рангового теста. Оценку вероятности ОКСбпСТ у конкретного пациента выполняли с помощью логистической регрессии. Для оценки качества предсказательной ценности полученной логистической модели выполняли ROC-анализ и рассчитывали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). По результатам построения математических моделей в работе приведены регрессионные коэффициенты, отношения шансов или отношения рисков (для логистической регрессии и регрессии Кокса, соответственно) и их 95% доверительные интервалы. Для всех видов статистического анализа получаемые результаты считали статистически значимыми при общепринятом значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация оментина-1, лептина, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ и у обследованных в группах сравнения (1 этап)

У пациентов с ОКСбпСТ и у больных со стабильным течением ИБС концентрация ОМ-1 в крови ниже, чем у обследованных без ИБС (7,53 (5,00-10,55) нг/мл; 8,05 (5,03-11,80) нг/мл и 12,56 (7,84-15,34) нг/мл, соответственно, $p < 0,001$). Концентрация ОМ-1 в крови у пациентов с ОКСбпСТ и у пациентов со стабильным течением ИБС не отличается ($p > 0,05$).

Во всех обследованных группах концентрация ОМ-1 в крови была выше у женщин, чем у мужчин (группа 1: 9,43 (6,59-17,50) нг/мл и 7,43 (4,40-9,93) нг/мл, соответственно, $p < 0,001$; группа 2: 9,29 (2,40-31,98) и 7,30 (2,60-21,36) нг/мл, соответственно, $p < 0,001$; группа 3: 14,59 (6,23-19,56) нг/мл и 12,32 (8,52-16,92) нг/мл, соответственно, $p < 0,001$).

У больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА концентрация ОМ-1 в крови была ниже, чем у больных ОКСбпСТ без гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА как у мужчин, так и у женщин (7,30 (4,39-9,74) нг/мл и 9,84 (6,72-12,16) нг/мл, соответственно, $p = 0,026$; 8,50 (5,44-11,98) нг/мл и 12,35 (5,85-17,16) нг/мл), соответственно, $p = 0,019$). У больных ОКСбпСТ с полной реваскуляризацией миокарда концентрация ОМ-1 в крови была выше, чем у больных ОКСбпСТ с неполной реваскуляризацией как у мужчин, так и у женщин (8,27 (4,98-10,50) нг/мл и 6,14 (4,12-9,16) нг/мл, соответственно, $p = 0,040$; 13,43 (6,81-16,89) нг/мл и 7,53 (5,96-10,08) нг/мл, соответственно, $p = 0,015$).

Были проанализированы концентрации ОМ-1 в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС (таблица 1). Концентрация ОМ-1 была ниже у мужчин с ОКСбпСТ в группах 1А и 1Б, а также у больных со стабильным течением ИБС в группах 2А и 2Б, чем у мужчин в группе сравнения 3. У мужчин с ОКСбпСТ концентрация ОМ-1 в крови при многососудистом поражении (группа 1Б) была ниже, чем при одно-двухсосудистом поражении коронарного русла (группа 1А). Аналогичные закономерности установлены у мужчин со стабильным течением ИБС (группа сравнения 2А и 2Б). У женщин при оценке концентрации ОМ-1 в исследуемых группах установлены аналогичные закономерности (таблица 1).

У мужчин с ОКСбпСТ и АО концентрация ОМ-1 в крови ниже, чем у мужчин с ОКСбпСТ без АО (6,61 (3,67-9,59) нг/мл и 11,42 (8,70-19,18) нг/мл, соответственно, $p = 0,004$). Аналогичная закономерность была выявлена и у женщин с ОКСбпСТ (8,01 (5,62-10,47) нг/мл и 12,52 (8,39-25,41) нг/мл, соответственно, $p = 0,034$).

Уровни САД и ДАД, исследуемые лабораторные показатели у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, при различных концентрациях ОМ-1 (тертили) в крови не различались как у мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$). У мужчин и женщин с ОКСбпСТ с более высокими значениями ОТ, а у женщин и с более высоким ИМТ, отмечались более низкие уровни ОМ-1 в крови (тертиль 1) ($p < 0,05$). Толщина ЭЖТ у больных ОКСбпСТ и различной концентрацией ОМ-1 в крови не отличалась как у мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС

Группы больных	n (м/ж)	Оментин-1, нг/мл	
		Мужчины	Женщины
Основная группа 1А	41/12	8,75 (4,17-10,07)	12,50 (6,59-17,12)
Основная группа 1Б	31/20	6,91 (4,61-9,87)	7,10 (6,49-9,44)
Группа сравнения 2А	18/11	9,21 (6,85-12,42)	12,30 (9,00-15,40)
Группа сравнения 2Б	39/12	6,82 (4,03-10,13)	8,76 (5,69-17,43)
Группа сравнения 3	15/23	12,32 (8,52-16,92)	14,59 (6,23-19,56)
p		p _{3-1А, 3-1Б, 3-2Б} <0,001; p _{3-2А} =0,002; p _{1А-1Б} =0,005; p _{2А-2Б} =0,038; p _{1А-2А, 1Б-2Б} >0,05	p _{3-1А} =0,031; p _{3-1Б} =0,002, p _{3-2А} =0,042, p _{3-2Б} =0,004; p _{1А-1Б} =0,003; p _{2А-2Б} =0,005; p _{1А-2А, 1Б-2Б} >0,05
Примечание – группа А – одно-двухсосудистое поражение коронарного русла; группа Б – многососудистое поражение коронарного русла.			

При проведении линейного регрессионного анализа в группе больных ОКСбпST выявлены отрицательные связи между концентрацией ОМ-1 в сыворотке крови и числом пораженных коронарных сосудов ($r=-0,299$, $p=0,001$). Также выявлены отрицательные связи между концентрацией ОМ-1 в крови и ОТ ($r=-0,486$, $p=0,002$), ИМТ ($r=-0,388$, $p=0,001$).

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей были выделены наиболее значимые факторы, определяющие концентрацию ОМ-1 в крови у больных ОКСбпST. К ним относятся ИМТ ($b=-0,30$, $\beta=-0,23$, $p=0,002$) и пол пациента ($b=2,21$, $\beta=0,16$, $p=0,029$). Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\text{ОМ-1} = 15,32 + 2,21 \times X_1 - 0,30 \times X_2, \quad (1)$$

где X_1 – пол (для мужчин пол=1, для женщин пол=2);

X_2 – ИМТ.

Статистическая значимость для модели в целом: $F=5,0$, $p=0,029$, $SE_{\text{regr}}=6,43$.

Концентрация ЛН в крови во всех обследованных группах была выше у женщин, чем у мужчин, что соответствует известным гендерным различиям уровней ЛН (группа 1: 26,71 (15,00-35,4) нг/мл и 14,10 (8,41-19,30) нг/мл, соответственно, $p<0,001$; группа 2: 12,20 (0,89-79,71) и 4,98 (0,65-40,70) нг/мл, соответственно, $p<0,001$; группа 3: 27,40 (12,40–39,00) нг/мл и 2,70 (1,00-2,80) нг/мл, соответственно, $p<0,001$).

У мужчин с ОКСбпST и гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА концентрация ЛН в крови была выше, чем у мужчин с ОКСбпST без гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА (18,80 (11,55-31,58) нг/мл и 14,75 (4,83-26,13) нг/мл, соответственно, $p=0,022$). У женщин с ОКСбпST в аналогичных группах концентрация ЛН в крови не отличалась ($p>0,05$). У больных ОКСбпST с гемодинамически значимыми стенозами ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий, с полной и неполной реваскуляризацией миокарда, с одно- или двухсосудистым поражением и многососудистым поражением концентрация ЛН в крови не отличалась ($p>0,05$).

Были проанализированы концентрации ЛН в сыворотке крови у больных с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом

пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС (таблица 2). Концентрация ЛН в крови была выше у мужчин с ОКСбпСТ в группах 1А и 1Б, а также у больных со стабильным течением ИБС в группах 2А и 2Б, чем у обследованных в группе сравнения 3. У мужчин с ОКСбпСТ и со стабильным течением ИБС концентрация ЛН в крови при различной тяжести поражения коронарного русла не отличалась. Концентрация ЛН в крови у женщин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС не отличалась (таблица 2).

Таблица 2 – Концентрация лептина в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС

Группы больных	n (м/ж)	Лептин, нг/мл	
		Мужчины	Женщины
Основная группа 1А	41/12	14,14 (8,25–19,00)	23,12 (13,15–48,70)
Основная группа 1Б	31/20	14,98 (9,55–25,10)	29,21 (22,32–46,06)
Группа сравнения 2А	18/11	4,65 (2,53–12,25)	15,92 (5,04–26,45)
Группа сравнения 2Б	39/12	6,50 (3,78–14,05)	13,80 (3,49–25,80)
Группа сравнения 3	15/23	2,70 (1,00–2,80)	27,40 (12,40–39,00)
p		p3-1А, 3-1Б, 1А-2А, 1Б-2Б<0,001; p3-2А=0,003; p3-2Б=0,002; p2А-2Б, 1А-1Б>0,05	p1А-2А, 1Б-2Б, 1А-1Б, 2А-2Б, 3-1А, 3-1Б, 3-2А, 3-2Б>0,05
Примечание: группа А – одно-двухсосудистое поражение коронарного русла; группа Б – многососудистое поражение коронарного русла.			

Концентрация ЛН в крови у мужчин с ОКСбпСТ и АО выше, чем у мужчин с ОКСбпСТ без АО (16,64 (11,90-26,30) нг/мл и 9,10 (6,97-12,03) нг/мл, соответственно, $p=0,021$). Аналогичная закономерность была установлена и у женщин с ОКСбпСТ (25,22 (20,11-35,83) нг/мл и 17,92 (15,03-27,94) нг/мл, соответственно, $p=0,012$).

Обращают на себя внимание более высокие значения ОТ, ИМТ и толщины ПЖТ у больных ОКСбпСТ с более высокой концентрацией ЛН в крови (2 и 3 тертиль) как у мужчин, так и женщин ($p<0,05$). Кроме этого, более высокие значения ТГ определялись у мужчин с более высокой концентрацией ЛН (3 тертиль) в крови ($p<0,05$). У мужчин более высокие значения толщины ЭЖТ определялись у больных ОКСбпСТ с более высокой концентрацией ЛН в крови (2 и 3 тертиль) ($p<0,01$). У женщин с ОКСбпСТ подобных закономерностей выявлено не было ($p>0,05$).

При проведении линейного регрессионного анализа в группе больных ОКСбпСТ были установлены положительные связи между концентрацией ЛН в крови и ИМТ ($r=0,537$, $p=0,0001$), ОТ ($r=0,412$, $p=0,005$), уровнем ТГ ($r=0,372$, $p=0,020$), толщиной ПЖТ ($r=0,529$, $p=0,005$), толщиной ЭЖТ ($r=0,442$, $p=0,001$), уровнем ТБЛН в ПЖТ ($r=0,542$, $p=0,001$). Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей были выделены наиболее значимые факторы, определяющие концентрацию ЛН в крови. К ним относятся: пол ($b=13,00$, $\beta=0,35$, $p=0,004$), ИМТ ($b=0,025$, $\beta=0,45$, $p<0,001$), уровень ТГ в крови ($b=6,58$, $\beta=0,30$, $p=0,015$). Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\text{Лептин} = -26,57 + 0,025 \times X1^2 + 13 \times X2 + 6,58 \times X3, \quad (2)$$

где X1 – ИМТ;

X2 – пол (для мужчин пол=1, для женщин пол=2);

X3 – уровень ТГ в крови.

Статистическая значимость для модели в целом: $F=13,3$, $p<0,001$, $SE_{\text{regr}}=12,8$.

Установлено, что у пациентов с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, и у больных со стабильным течением ИБС уровень экспрессии микроРНК-27а в крови был выше, чем у обследованных без ИБС (3,25 (1,74-5,66) УЕЭ, 1,87 (0,57-4,84) УЕЭ и 1,08 (0,31-2,66) УЕЭ, соответственно, $p_{1-3}=0,022$, $p_{2-3}=0,045$). Более того, у больных ОКСбпСТ уровень экспрессии микроРНК-27а в крови был выше, чем у больных со стабильным течением ИБС (3,25 (1,74-5,66) УЕЭ, 1,87 (0,57-4,84) УЕЭ, соответственно, $p_{1-2}=0,030$).

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови не различался у мужчин и женщин с ОКСбпСТ, со стабильным течением ИБС и обследованных без ИБС ($p>0,05$).

У больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимыми стенозами ЛКА и ПКА выявлены более высокие уровни экспрессии микроРНК-27а в крови, чем у пациентов с гемодинамически не значимыми стенозами данных артерий (4,45 (2,16-15,40) УЕЭ и 2,64 (0,57-5,28) УЕЭ, соответственно, $p=0,040$; 3,25 (2,00-7,46) УЕЭ и 1,74 (0,53-2,56) УЕЭ, соответственно, $p=0,032$). При оценке уровня экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимыми стенозами ПМЖВ ЛКА, ОА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий различий не выявлено ($p>0,05$). У больных ОКСбпСТ с полной реваскуляризацией миокарда уровень экспрессии микроРНК-27а в крови был ниже, чем у больных ОКСбпСТ с неполной реваскуляризацией (2,71 (1,14-6,26) УЕЭ и 3,55 (1,96-9,64) УЕЭ, $p=0,011$).

У пациентов, перенесших ОКСбпСТ, с поражением трех и более артерий (группа 1Б) коронарного русла был выявлен более высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в крови, чем у больных с ОКСбпСТ с одно- или двухсосудистым поражением (группа 1А) (таблица 3). Пациенты со стабильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла (группа 2Б), как и пациенты с ОКСбпСТ, имели более высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в крови, чем пациенты с одно- или двухсосудистым поражением (группа 2А).

Таблица 3 – Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС

Группы больных	n (%)	МикроРНК-27а, УЕЭ
Основная группа 1А	29 (48%)	2,83 (1,23–5,28)
Основная группа 1Б	31 (52%)	3,25 (1,80–11,42)
Группа сравнения 2А	29 (36%)	1,62 (0,54–3,38)
Группа сравнения 2Б	51 (64%)	2,25 (1,00–4,59)
Группа сравнения 3	20 (53%)	1,08 (0,31–2,66)
P	$p_{3-1A}=0,025$; $p_{3-1B}=0,012$; $p_{3-2A}=0,043$; $p_{3-2B}=0,034$; $p_{1A-1B}=0,010$; $p_{2A-2B}=0,005$; $p_{1A-2A}=0,045$; $p_{1B-2B}=0,043$	
Примечание: группа А – одно-двухсосудистое поражение коронарного русла; группа Б – многососудистое поражение коронарного русла.		

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ с АО и без АО, с нормальной массой тела, ИЗМТ и ожирением, не отличался ($p>0,05$).

При сравнении уровней САД и ДАД, антропометрических показателей, лабораторных данных, толщины ЭЖТ и ПЖТ при различном уровне экспрессии микроРНК-27а в крови (тертили) достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

Для выявления пороговых значений уровня экспрессии микроРНК-27а в крови, при которых увеличивается риск развития ОКСбпСТ у больных ИБС был использован метод множественной логистической регрессии. Установлено, уровень экспрессии микроРНК-27а в крови более 2,07 УЕЭ ассоциируется с увеличением риска ОКСбпСТ у больных ИБС более чем в 3 раза (ОШ 3,07; 95% ДИ (1,29-7,27); $p=0,048$). Чувствительность ROC-модели 67,5%, специфичность 59,6%. Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,620 (рисунок 2).

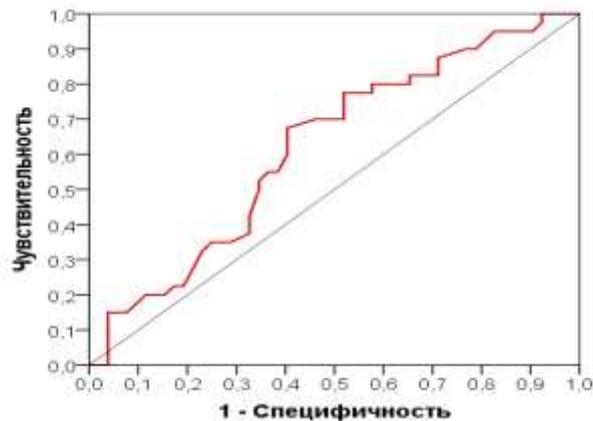


Рисунок 2 – ROC- кривая модели прогнозирования острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у больных ишемической болезнью сердца для микроРНК-27а

При проведении линейного регрессионного анализа в группе пациентов с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, была выявлена положительная связь между уровнем экспрессии микроРНК-27а в крови и числом пораженных коронарных артерий ($r=0,317$, $p=0,028$).

У пациентов с ОКСбпСТ и обследованных без ИБС уровень ТБОМ-1 не отличался (2,00 (0,99-2,99) нг/мл; 6,71 (0,29-40,35) нг/мл, соответственно, $p=0,051$). Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ достоверно не различался у мужчин и женщин с ОКСбпСТ и у обследованных без ИБС ($p>0,05$). Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимыми стенозами ствола ЛКА, ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий, с одно- и двухсосудистым и многососудистым поражением коронарного русла не отличался ($p>0,05$). У больных ОКСбпСТ с полной реваскуляризацией миокарда уровень ТБОМ-1 в ПЖТ был выше, чем у больных ОКСбпСТ с неполной реваскуляризацией миокарда (2,16 (1,79-3,33) нг/мл и 1,12 (0,36-2,64) нг/мл, соответственно, $p=0,04$).

Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у женщин с АО был ниже, чем у женщин без АО (1,98 (0,58-2,41) нг/мл и 3,61 (2,40-3,88) нг/мл, соответственно, $p=0,033$). У мужчин в исследуемых группах больных уровень ТБОМ-1 не отличался ($>0,05$).

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей, были выделены наиболее значимые факторы, определяющие уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ: толщина ПЖТ в параумбиликальной области ($b=-0,05$, $\beta=-0,72$, $p=0,013$) и индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР ($b=-0,33$, $\beta=-0,73$, $p=0,0126$). Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\text{ТБОМ-1 (в ПЖТ)} = 4,70 - 0,05 \times X1 - 0,33 \times X2, \quad (3)$$

где X1 –толщина ПЖТ;

X2 – индекс НОМА-ИР.

Статистическая значимость для модели в целом: $F=11,7$, $p=0,013$, $SE_{\text{regr}}=0,67$.

Установлено, что у пациентов с ОКСбпСТ и у обследованных без ИБС уровень ТБЛН не отличался (4,16 (1,88-17,49) нг/мл и 5,26 (2,36-10,52) нг/мл, соответственно, $p>0,05$). При оценке уровня ТБЛН в ПЖТ у пациентов с ОКСбпСТ и у обследованных без ИБС у мужчин и женщин достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$). Уровень ТБЛН в ПЖТ у больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимыми стенозами ствола ЛКА, ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий, с полной и неполной реваскуляризацией миокарда, с одно- и двухсосудистым поражением и многососудистым поражением коронарного русла не отличался ($p>0,05$).

При оценке уровня ТБЛН в ПЖТ у больных ОКСбпСТ с АО и без АО оказалось, что уровень ТБЛН в ПЖТ в исследуемых группах больных не отличался как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$). Уровень ТБЛН в ПЖТ был выше у больных ОКСбпСТ с ожирением 1 и 2 степени, чем у пациентов с ОКСбпСТ с нормальной массой тела (4,41 (2,84-23,19) нг/мл, 17,29 (10,91-23,35) нг/мл, 2,00 (1,14-8,26) нг/мл, соответственно, $p_{1-3}=0,049$; $p_{2-3}=0,013$).

Были установлены положительные связи между уровнем ТБЛН в ПЖТ и толщиной ПЖТ ($r=0,676$, $p=0,011$), ИМТ ($r=0,423$, $p=0,005$). Также выявлены положительные связи между уровнем ТБЛН в ПЖТ и концентрацией ЛН в крови ($r=0,542$, $p=0,001$) (рисунок 3).

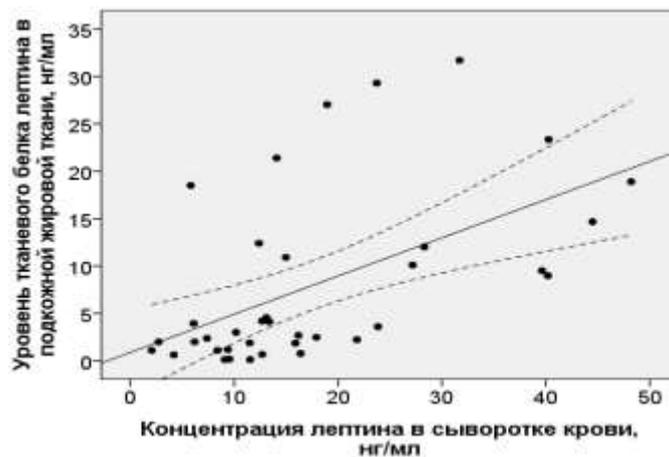


Рисунок 3 – Уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани и концентрация лептина в крови (линейный регрессионный анализ)

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей был выделен наиболее значимый фактор, определяющим уровень ТБЛН в ПЖТ – толщина ПЖТ в параумбиликальной области ($b=0,05$, $\beta=0,63$, $p=0,021$). Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\ln \text{ТБЛН (в ПЖТ)} = -0,09 + 0,05 \times X, \quad (4)$$

где X – толщина ПЖТ.

Статистическая значимость для модели в целом: $F=7,2$, $p=0,021$, $SE_{\text{regr}}=1,33$.

Результаты проспективного наблюдения (12 месяцев) за больными, перенесшими ЧКВ, в связи с ОКСбпСТ (2 этап)

Из 128 пациентов с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ (основная группа), в проспективное исследование длительностью 12 месяцев ($11,2 \pm 1,29$ месяцев) для выявления комбинированной конечной точки (ККТ) и факторов, которые могут влиять на характер течения ИБС после перенесенного ОКСбпСТ, были включены 104 человека (72 мужчины и 32 женщины) (81,2%).

За время проспективного наблюдения у 39 (37,5%) больных (27 мужчин (26,0%), 12 (11,5%) женщин) с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, наступила ККТ. Медиана времени наблюдения до возникновения ККТ составила 6 (2,75-9,50) месяцев. Среди всех конечных точек наиболее часто встречалась нестабильная стенокардия, которая была диагностирована у 27 (69,2%) больных. У 3 (7,7%) человек был задокументирован ИМ. У 15 больных при возникновении ОКС была выполнена повторная КАГ. Из них у 8 больных (20,5%) был задокументирован тромбоз стента/функционально значимый рестеноз стента, у 7 больных выявлен гемодинамически значимый стеноз артерии, ранее не подвергшейся ЧКВ. Таким образом, этой группе больных (15 человек) были определены показания к повторному ЧКВ. У одного больного был зафиксирован летальный исход вследствие внезапной сердечной смерти через 5 месяцев наблюдения.

Больные с возникшей ККТ и без ККТ, исходно, были сопоставимы по возрасту, уровню САД и ДАД, антропометрическим показателям, показателям липидного спектра и метаболизма глюкозы, толщине ЭЖТ и ПЖТ ($p > 0,05$). Через 12 месяцев наблюдения уровни САД и ДАД, изучаемые антропометрические данные, показатели липидного спектра и метаболизма глюкоза не изменились по сравнению с исходными значениями ($p > 0,05$). Концентрации ОМ-1, ЛН в сыворотке крови, уровень ТБОМ-1 и ТБЛН в ПЖТ и уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови не отличались у больных с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС ($p > 0,05$).

Для исследования влияния различных факторов на наступление ККТ с учетом времени возникновения этих событий использовали регрессионную модель пропорционального риска Кокса. Для установления факторов, определяющих риск развития неблагоприятных коронарных событий (ККТ) у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, оценивали совокупность тех или иных комбинаций анамнестических, клинико-лабораторных и ангиографических показателей (при включении в исследование). Вначале применяли одномерный подход, то есть каждый потенциальный фактор риска рассматривался самостоятельно, независимо от других.

Среди всех проанализированных факторов, потенциально влияющих на риск возникновения ККТ у больных ОКСбпСТ, статистическая значимость была определена для следующих показателей: концентрация ЛН в крови более или равная 12,71 нг/мл (2 и 3 тертили) (ОР 3,46; 95% ДИ (1,19-10,05); $p = 0,022$ (2 тертиль) и ОР 6,65; 95% ДИ (2,14-20,66) (3 тертиль); $p = 0,001$, соответственно), гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА (ОР 2,43; 95% ДИ (1,12-5,25); $p = 0,024$), неполная реваскуляризация миокарда (ОР 2,39; 95% ДИ (1,04-5,48); $p = 0,040$), наличие сопутствующей патологии в виде СД 2 типа (ОР 2,16; 95% ДИ (1,02-4,58); $p = 0,044$).

Далее строилась многомерная модель, включающая факторы с наивысшим предсказательным потенциалом. Для их выявления применялось пошаговое включение по алгоритму Вальда. При применении многомерной регрессионной модели Кокса наибольший предсказательный потенциал был установлен для концентрации ЛН в крови более или равной 12,71 нг/мл и гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА (таблица 4).

Таблица 4 – Прогнозирование возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпСТ (многомерная регрессионная модель Кокса)

Предиктор возникновения конечной точки	Уровни предиктора	Коэффициент регрессии Кокса, В	Стандартная ошибка В, SE	ОР (95% ДИ)	р
Значимость стеноза ствола левой коронарной артерии	Гемодинамически не значимый стеноз	0	0	1	–
	Гемодинамически значимый стеноз	1,38	0,44	3,96 (1,66-9,46)	0,002
Лептин, нг/мл	1 тертиль <12,71	0	0	1	–
	2 тертиль 12,71-23,69	1,68	0,62	5,38 (1,59-18,21)	0,007
	3 тертиль >23,69	2,52	0,69	12,46 (3,23-7,99)	<0,001

Уравнение прогнозирования возникновения ККТ с помощью регрессионной модели Кокса у больных ОКСбпСТ представлено следующим образом:

$$HR (h/h_0) = \exp (1,38 \times X_1 + b_2 \times 1), \quad (5)$$

где HR (hazard ratio) (h/h₀) – относительный риск возникновения конечной точки;

X₁=0, если гемодинамически не значимый стеноз ствола ЛКА;

X₁=1, если гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА;

b₂=0, если концентрация ЛН в крови <12,71 нг/мл;

b₂=1,68, если концентрация ЛН в крови от 12,71 до 23,69 нг/мл;

b₂=2,52, если концентрация ЛН в крови >23,69 нг/мл.

Следует отметить, что регрессионная модель Кокса учитывает время до наступления события. И при совпадающих частотах возникновения ККТ, у больных с высоким значением концентрации ЛН в крови и у пациентов с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА она наступала раньше. Это также подтверждается при построении кривых Каплана-Мейера (рисунок 4).

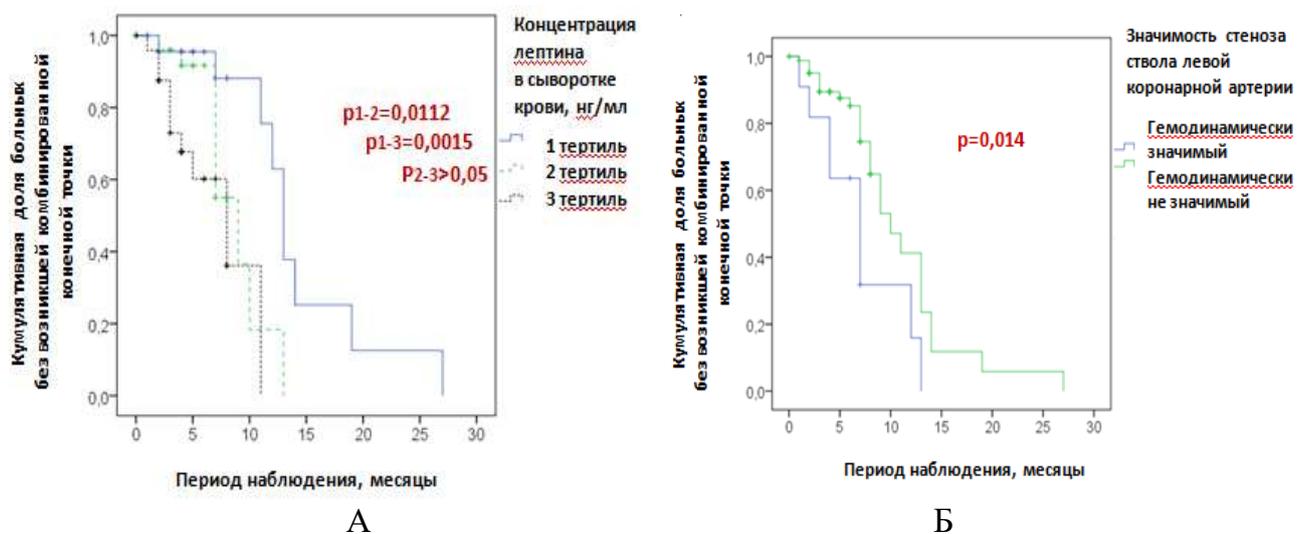


Рисунок 4 – Концентрации лептина в крови (по тертилям) (А), гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (Б) и время до возникновения комбинированной конечной точки (кривые Каплана-Мейера)

ВЫВОДЫ

1. У больных с различными формами ишемической болезни сердца концентрация оментина-1 в крови не отличается и ниже, чем у обследованных без ишемической болезни сердца. Концентрация оментина-1 в крови у больных с ишемической болезнью сердца при многососудистом поражении коронарного русла ниже, чем при поражении одной или двух коронарных артерий.

2. У мужчин со стабильным течением ишемической болезни сердца концентрация лептина в крови выше, чем у обследованных без ишемической болезни сердца и наиболее высокая его концентрация выявлена у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Концентрация лептина в крови у больных острым коронарным синдромом, имеющих различную тяжесть поражения коронарного русла не отличается.

3. У больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, высокий уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани ассоциируется с более высокой концентрацией лептина в крови; уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла и у обследованных без ишемической болезни сердца не отличается.

4. Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ишемической болезнью сердца выше, чем у обследованных без ишемической болезни сердца; наиболее высокие значения этого показателя выявлены у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови более 2,07 УЕЭ ассоциируется с повышенным риском острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у больных ишемической болезнью сердца.

5. У больных ишемической болезни сердца с многососудистым поражением коронарного русла уровень экспрессии микроРНК-27а в крови выше, чем при поражении одной или двух коронарных артерий при стабильном течении ишемической болезни сердца и при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

6. К факторам, определяющим неблагоприятное течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST относятся: неполная реваскуляризация и сахарный диабет 2 типа, а наиболее значимыми предикторами неблагоприятного течения заболевания являются гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии и концентрация лептина в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с ишемической болезнью сердца рекомендовано проводить оценку уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови с целью определения риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Больным, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, целесообразно определять концентрацию лептина в сыворотке крови для определения индивидуального риска неблагоприятного течения ишемической болезнью сердца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полякова, Е.А. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца / Е.А. Полякова, А.С. Драганова, Д.А. Колодина, С.Е. Нифонтов, Г.В. Алексеева, О.С. Колесник, В.В. Мирошникова, А.А., Пантелеева, И.А. Побожева, Н.Д. Разгильдина, В.К. Новиков, А.С. Немков, Д.В. Маслевцов, В.И. Гавриленков, О.В. Галкина, О.Д. Беляева, С.Н. Пчелина, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 488-497.
2. Драганова, А.С. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Т.Л. Каронова, Е.В. Шляхто // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 6. – С. 5-13.
3. Драганова, А.С. Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, К.Ю. Михеева, О.Д. Беляева, М.И. Зарайский, О.А. Беркович, Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 2. – С. 70-75.
4. Драганова, А.С. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, Е.В. Куликова, Т.Л. Каронова, О.А. Беркович, Е.В. Шляхто // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 40, № 3. – С. 30-41. – doi: 110.34687/2219–8202.JAD.2020.03.0003.
5. Драганова, А.С. Уровень экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2018. – С. 713.
6. Полякова, Е.А. Гендерные особенности влияния уровня лептина на факторы риска развития ишемической болезни сердца / Е.А. Полякова, А.С. Драганова, К.Ю. Михеева, С.Е. Нифонтов, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2018. – С. 622.
7. Полякова, Е.А. Роль уровня экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин при ишемической болезни сердца / Е.А. Полякова, А.С. Драганова, Д.А. Колодина, С.Е. Нифонтов, К.Ю. Михеева, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Российские дни сердца : материалы VI Международного образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 244.
8. Драганова, А.С. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и ожирением / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Российские дни сердца : материалы VII Международного образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 149.
9. Драганова, А.С. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А.С. Драганова, Е.А. Полякова,

- Д.А. Колодина, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С. 335.
10. Драганова, А.С. микроРНК-27а в сыворотке крови как возможный маркер тяжести коронарного атеросклероза / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, О.Д. Беляева, М.И. Зарайский, О.А. Беркович // Современные биотехнологии для науки и практики : материалы VI международной научно-практической конференции, посвященной Международному Дню ДНК. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 22-23.
 11. Драганова, А.С. Тканевой уровень белка оментин-1 в подкожной жировой клетчатке у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и абдоминальным ожирением / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, О.В. Галкина, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, И.А. Побожева, С.Н. Пчелина // Боткинские чтения : материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 82-83.
 12. Полякова, Е.А. Анализ приверженности к лекарственной терапии ишемической болезни сердца больных с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий / Е.А. Полякова Д.А. Колодина, А.С. Драганова, К.Ю. Михеева, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Человек и лекарство : материалы XXVI Российского национального конгресса. – Москва, 2019. – С. 37.
 13. Драганова, А.С. микроРНК-27а в сыворотке крови как возможный маркер острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, М.И. Зарайский // Современные биотехнологии для науки и практики : Материалы VII международной научно-практической конференции, посвященной Международному Дню ДНК. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 24-25.
 14. Драганова, А.С. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, Д.А. Колодина, Д.Л. Бровин, О.В. Галкина, Т.Л. Каронова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Казань, 2020. – С. 468.
 15. Polyakova, E. Epicardial adipose tissue thickness as a predictive marker of coronary artery disease / E. Polyakova, O. Belyaeva, D. Kolodina, A. Bakulina (Draganova), S. Nifontov, K. Micheeva, E. Liapina, V. Miroshnikova, S. Pchelina, O. Berkovich, E. Baranova, E. Shlyakhto // Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и атеросклероз (MSDA 2017) : Сборник тезисов XII Международного Конгресса. Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, приложение 1. – С. 24-25.
 16. Polyakova, E. Serum microRNA-27a expression, association with severity of coronary atherosclerosis in coronary heart disease patients / E. Polyakova, A. Draganova, M. Zaraiskii, O. Berkovich, E. Baranova // ESC Congress 25-29 August 2018. European Heart Journal. – Munich, Germany, 2018. – P. 809.
 17. Draganova, A.S., Serum microRNA-27a expression in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation undergoing percutaneous coronary intervention / A.S. Draganova, E.A. Polyakova, O.D. Belyaeva, D.A., Kolodina, M.I. Zaraiskii, O.A. Berkovich, E.I. Baranova // Acute Cardiovascular Care. – Malaga, Spain, 2019. – P. 344.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО	– абдоминальное ожирение
АЦ	– адипоцитокнины
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ЖТ	– жировая ткань
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЗМТ	– избыточная масса тела
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулиновая резистентность
КАГ	– коронароангиография
ККТ	– комбинированная конечная точка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛКА	– левая коронарная артерия
ЛН	– лептин
микроРНК	– микроРибонуклеиновая кислота
ОА	– огибающая артерия
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОМ-1	– оментин-1
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– отношение рисков
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПЖТ	– подкожная жировая ткань
ПКА	– правая коронарная артерия
ПМЖВ	– передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
САД	– систолическое артериальное давление
СД 2 типа	– сахарный диабет 2 типа
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТБ	– тканевой белок
ТГ	– триглицериды
УЕЭ	– условные единицы экспрессии
ФВ	– фракция выброса
ХСЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХСЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭЖТ	– эпикардальная жировая ткань
ЭХОКГ	– эхокардиография
НОМА-ИР	– индекс инсулинорезистентности НОМА
HR	– Hazard ratio – Относительный Риск
IDF	– International Diabetes Federation – Международная Федерация Диабета