

СЛАТОВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.05 – Кардиология

14.03.02 – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара, 2017

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Щукин Юрий Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор **Федорина Татьяна Александровна**

Официальные оппоненты:

Малинова Лидия Игоревна, доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца.

Кактурский Лев Владимирович, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», научный руководитель Института.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «11» октября 2017 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2017>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире среди причин смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2012 году в мире они были причиной смерти более 17,5 млн. человек, что составило 247,5 случаев на 100 тыс. населения. При этом доля ишемической болезни сердца составила 42% в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а доля инсультов – 38%. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний может достигнуть 269 случаев на 100 000 населения [Global status report on noncommunicable diseases, 2014].

Согласно материалам Коллегии Минздрава России «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год» в 2014 году сердечно-сосудистые заболевания находились на втором месте по общей заболеваемости среди населения Российской Федерации с удельным весом 14,5%, а среди причин смерти за 2014 года занимали первое место и составили 49,9%, снизив этот показатель на 6,6 % по сравнению с 2013 годом [«Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год», 2015]. Проведение эпидемиологических исследований атеросклероза по аутопсийному материалу также выявило ускоренное развитие атеросклероза в городских популяциях [В.С. Жданов и соавт., 2015].

Наиболее опасным из острых проявлений ишемической болезни сердца является инфаркт миокарда, развитие которого в большинстве случаев связано с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [Л.В. Кактурский, 2007; E. Falk et al., 2013; P. Libby, 2013]. Процесс формирования нестабильной бляшки зависит от системных и локальных факторов, к которым относят местные условия гемодинамики, активность процессов эндогенного воспаления и деструкции бляшки [В.С. Жданов и соавт., 2012; Ю.И. Рагино и соавт., 2012; Y. Wang et al., 2016].

Атеросклероз нескольких артериальных бассейнов у пациентов с инфарктом миокарда связан с более тяжёлым поражением коронарного русла, наличием множества факторов риска и является независимым предвестником развития атеротромботических осложнений [С.А. Бернс и соавт., 2012; О.Л. Барбараш и соавт., 2013]. В то же время, общепринятой точки зрения на развитие системной нестабильности атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда не сформировалось, поэтому изучение морфологических характеристик атеросклеротических поражений некоронарной локализации является перспективным направлением [О.П. Шевченко, и соавт., 2005; S. Kiani et al., 2013].

Точное и своевременное прогнозирование осложнений у лиц, перенесших инфаркт миокарда, позволит снизить частоту повторных госпитализаций, эффективно распределять ресурсы среди групп риска, заблаговременно выявлять предикторы развития неблагоприятных исходов. Поэтому определение биохимических и морфологических маркеров, характеризующих системную нестабильность атеросклеротических бляшек, имеет большое практическое значение для прогнозирования развития осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Степень разработанности темы исследования. Проблема прогнозирования осложнений у пациентов с инфарктом миокарда вследствие большой практической значимости хорошо освещена как в зарубежной, так и в российской литературе [М.В. Зыков и соавт., 2012; С.А. Бернс и соавт., 2012; P. Libby et al., 2014]. Работы по сопоставлению клинико-лабораторных показателей и морфологических характеристик атеросклеротических бляшек у пациентов с инфарктом миокарда затрагивают разнообразные узкие группы пациентов [Ю.И. Рагино и соавт., 2013; С.Н. Kong et al., 2013]. Несмотря на это, отсутствуют однозначные интерпретации взаимоотношения локальных и системных факторов нестабильности атеросклеротических бляшек у пациентов с инфарктом миокарда [О.П. Шевченко и соавт., 2005; P. Libby, 2013]. Также неоднозначно освещено в литературе значение для долгосрочного прогноза таких биохимических маркеров атерогенеза и ремоделирования миокарда, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста или стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, у пациентов с инфарктом миокарда [А.В. Шевченко и соавт., 2014; J.L. Januzzi Jr., 2013; A. M. Richards et al., 2015].

Цель исследования. Повысить эффективность прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на основании комплексного анализа клинических, лабораторных и морфологических факторов эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с инфарктом миокарда и его влияние на развитие осложнений.
2. Изучить внутригоспитальную динамику процессов субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от тактики лечения и наличия внутригоспитальных осложнений.
3. Определить морфологические особенности атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и значение процессов воспаления и неоангиогенеза в формировании нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий при инфаркте миокарда.
4. Установить прогностическую значимость процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у больных с инфарктом миокарда при определении риска отдалённых кардиоваскулярных осложнений.
5. Разработать математическую модель прогнозирования неблагоприятного течения атеросклероза у больных, перенесших инфаркт миокарда, с учётом мультимаркерного подхода в оценке процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда.

Научная новизна. Показано прогностическое значение наличия нестабильных атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий для развития отдалённых осложнений инфаркта миокарда. Установлено наличие достоверной положительной связи между концентрацией маркера миокардиального стресса и фиброза миокарда ST2 на 10 сутки госпитализации и баллами годичного прогноза по шкале GRACE 2.0.

На основании данных морфологического исследования аутопсийного материала пациентов, умерших от инфаркта миокарда, выявлены сильные корреляционные связи развития

нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий с деструкцией коллагенового каркаса покрышки и воспалением.

Путём математического моделирования установлено значение неоангиогенеза в формировании нестабильных каротидных бляшек, что доказывает значение высоких концентраций фактора роста эндотелия сосудов для развития сердечно-сосудистых осложнений.

Разработана и предложена математическая модель прогнозирования неблагоприятных событий в течение года после инфаркта миокарда, с учётом наличия в брахиоцефальных артериях атеросклеротических бляшек с ультразвуковыми признаками нестабильности или стеноза в сочетании с клиническими показателями, маркерами фиброза миокарда и неоангиогенеза (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016613771 от 06.04.2016). Показано увеличение чувствительности шкалы GRACE 2.0 с применением дополнительной стратификации по разработанной модели при определении годовичного прогноза пациентов с инфарктом миокарда.

Теоретическая и практическая значимость. Научно-практическая значимость работы заключается в улучшении прогнозирования риска неблагоприятных отдалённых исходов у пациентов с инфарктом миокарда с учётом клинико-лабораторных показателей мультифокальной ранимости атеросклеротических бляшек. Предложенный алгоритм прогнозирования и разработанная компьютерная программа позволяют на этапе стационарного лечения пациента с инфарктом миокарда определить дополнительные индивидуальные риски годовичных неблагоприятных исходов.

Установленные морфологические и морфометрические характеристики нестабильных коронарных и каротидных атеросклеротических бляшек в коронарных и сонных артериях позволяют повысить объективность гистологических заключений при оценке тяжести и распространённости атеросклеротического процесса при аутопсиях.

Полученные в результате исследования данные и практические рекомендации могут быть использованы для обучения студентов медицинских ВУЗов. Компьютерная программа для определения риска может применяться в отделениях кардиологического и терапевтического профилей с целью улучшения плана обследования пациентов с инфарктом миокарда.

Методология и методы исследования. Теоретической основой работы являются научные труды российских и зарубежных авторов в области изучения теоретических и прикладных вопросов атерогенеза, лечения и определения прогноза у пациентов с инфарктом миокарда, на основании анализа и обобщения которых были сформулированы цель и задачи исследования. Методологическую основу работы составляют подходы доказательной медицины, в соответствии с которыми спланирован дизайн проспективного когортного исследования продолжительностью 1 год. При проведении исследования и обработке материала были использованы общенаучные методы (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные методы (физикальные, инструментальные и лабораторные методы исследования, статистические методы в медицине).

Положения, выносимые на защиту:

1. Наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, обладающих ультразвуковыми признаками нестабильности или суживающими просвет сосудов от 50% и более, у пациентов с инфарктом миокарда является фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после инфаркта миокарда.
2. Выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда сопровождается повышением активности субклинического воспаления после реперфузии с последующим стиханием к 10 суткам, в то время как консервативная тактика приводит к усилению эндогенного воспаления к 10 суткам. Динамика сосудистого эндотелиального фактора роста и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, независимо от тактики лечения, демонстрирует связь с временными периодами инфаркта миокарда.
3. Развитие нестабильных атеросклеротических бляшек некоронарной локализации при инфаркте миокарда связано с усилением воспалительно-деструктивных процессов в фиброзной покрышке и липидном ядре, а также усилением неоангиогенеза.
4. С развитием осложнений в течение года после инфаркта миокарда связаны возраст, развитие острой сердечной недостаточности III и IV классов по Killip при поступлении, консервативная тактика лечения, наличие в брахиоцефальных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек или стеноза от 50% и более по данным ультразвукового исследования, повышения концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2. Включение данных показателей в прогностическую модель увеличивает диагностическую ценность шкалы GRACE 2.0 при определении годичного прогноза.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных конгрессах «Acute Cardiac Care» (Мадрид, 2013), «Acute Cardiovascular Care» (Женева, 2014), «Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийских конференциях «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012, 2015, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Патологическая анатомия, патофизиология и клиника неотложных состояний» (Уфа, 2014), Всероссийских научно-практических конференциях «Молодые учёные – медицине» (Самара, 2013, 2014, 2015), XXIV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2017), V Съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017).

Результаты диссертационного исследования используются в лечебно-профилактической работе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в диагностической работе патологоанатомических отделений Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и ГБУЗ СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, включены в курс лекций кафедр пропедевтической терапии и общей и клинической патологии: патологическая анатомия, патологическая физиология ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором сформулирована тема исследования, разработан дизайн и структура работы, сформированы группы пациентов, проведён сбор первичного материала для клинического и морфологического исследования, осуществлено наблюдение за включёнными в исследование пациентами в течение года после инфаркта миокарда, проведён статистический анализ полученных данных. На основании полученных данных автором проведено построение математической модели, согласно которой в соавторстве разработана программа для ЭВМ. Главы диссертации написаны автором лично.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ, из них – 3 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ. Получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2016613771 «Программа прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом» от 06.04.2016.

Соответствие заявленным специальностям. Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 14.01.05 «Кардиология» и 14.03.02 «Патологическая анатомия» и выполнена согласно плану открытых НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации: 01201462332).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 219 источников, из них 83 отечественных и 136 зарубежных. Работа содержит 40 таблиц и 42 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Исследование проводили в период с 2012 по 2014 годы на кафедре пропедевтической терапии и кафедре общей и клинической патологии: патологическая анатомия, патологическая физиология ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на базе кардиологических отделений №1 и №2 и патологоанатомического отделения Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

В исследование включены 142 пациента с инфарктом миокарда (ИМ). Первую группу составили 74 пациента (возраст 64 ± 12 лет) с формированием патологического зубца Q на электрокардиограмме (ИМсQ), вторую – 68 пациентов (возраст 64 ± 11 лет) с отсутствием зубца Q (ИМбезQ), в 3 группу сравнения вошли 25 пациентов с НС (65 ± 11 лет), в 4 группу контроля вошли 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II функционального класса (возраст 65 ± 15 лет).

Клиническое обследование и лечение проводилось в соответствии с Национальными рекомендациями Российского кардиологического общества [2006, 2007]. Для оценки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) всем пациентам выполнялось триплексное сканирование брахиоцефальных артерий с определением степени стеноза и ультразвуковых признаков нестабильных атеросклеротических бляшек (АБ) в соответствии с «Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий» [2013]. Поскольку риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) связан не только со степенью стеноза, но и со структурными

особенностями АБ, в дальнейшем пациентов разделили на пациентов с наличием ультразвуковых (УЗ) признаков нестабильных АБ вне зависимости от степени стеноза и/или стеноза БЦА от 50% и более, и пациентов с отсутствием этих признаков.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

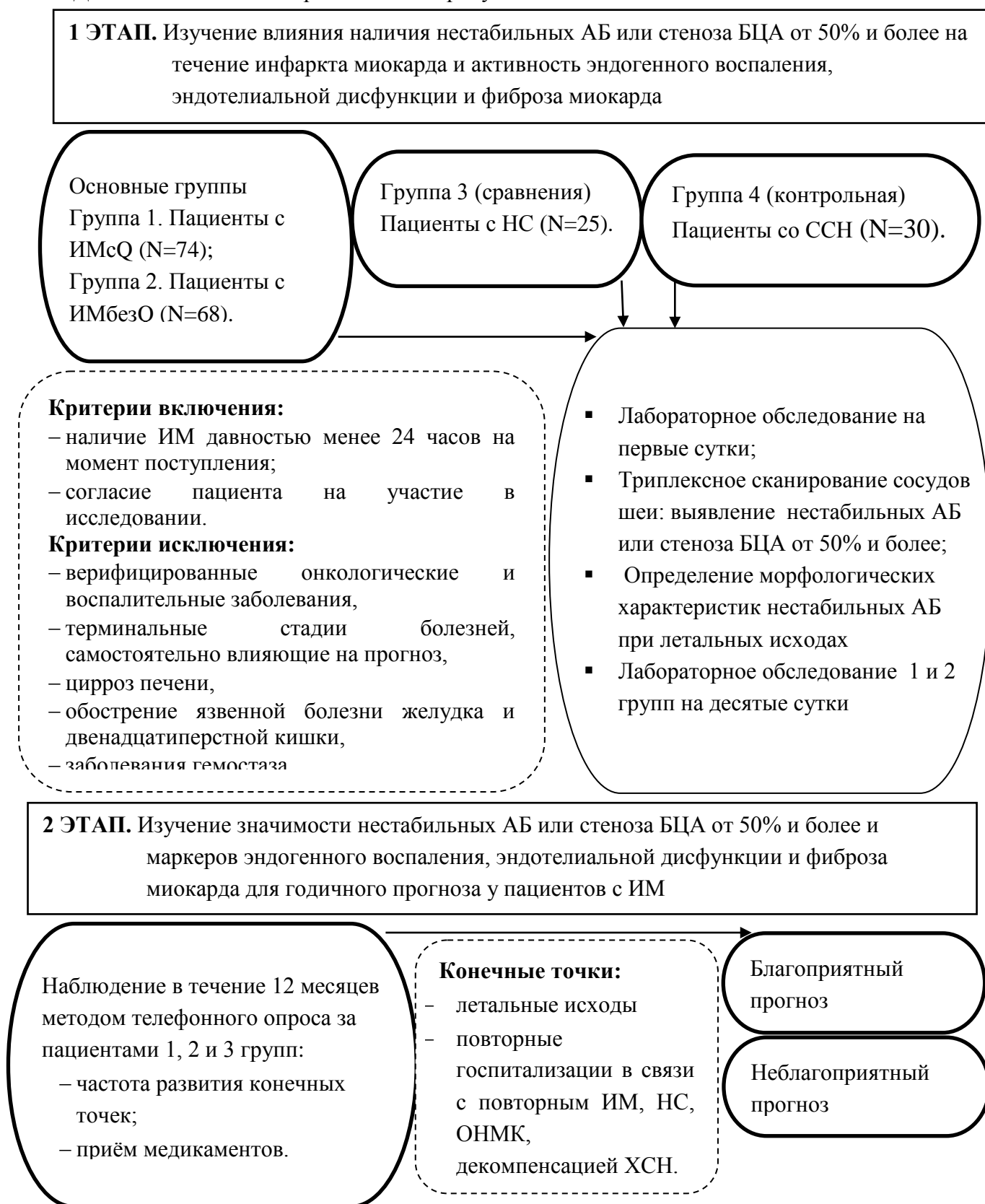


Рисунок 1 Дизайн исследования.

После проведения реперфузии миокарда или выбора консервативной тактики лечения в первые 24 часа от поступления и на 10 сутки лечения у пациентов с ИМ определяли уровни маркеров, отражающих активность провоспалительных процессов: высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ, «Вектор-Бэст», Россия), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β , «Вектор-Бэст», Россия), интерлейкина-6 (ИЛ-6, «Вектор-Бэст», Россия), белка хемоаттракции макрофагов (CCL-2 или MCP-1, «Вектор-Бэст», Россия), маркеров эндотелиальной дисфункции – сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, «Вектор-Бэст», Россия) и эндотелина-1 (ЭТ-1, «Biomedica», Австрия), а также маркера миокардиального стресса и фиброза – стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2, «Critical Diagnostics», США) методом иммуноферментного анализа на базе Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара).

В группе пациентов с НС и в группе лабораторного контроля маркеры определялись однократно. После выписки из стационара проводилось годичное наблюдение за пациентами методом телефонного опроса.

В 15 случаях с внутриспиритальными летальными исходами проводили морфологическое исследование аутопсийного материала. Объектами исследования служили поперечные срезы коронарных и сонных артерий, фрагменты грудной и брюшной аорты. При макроскопическом описании атеросклероза использовали классификацию Г.Г. Автандилова [1990].

Забранные фрагменты фиксировали в 10% формалине на фосфатном буфере с рН 7,0 не более 24 часов с момента забора с последующим изготовлением парафиновых блоков. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином («Биовитрум», Россия), пикрофуксином по ван Гизону («Биовитрум», Россия), трихромом по Маллори («Bio-Optica», Италия). Для дифференцировки клеточных элементов интимы и типов коллагена было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к Ki-67 («Roche», Швейцария), CD68 («Roche», Швейцария), CD138 («Roche», Швейцария), CD45RO («Roche», Швейцария), коллагенам III и IV типов («Roche», Швейцария) на базе ГБУЗ СО ТГКБ № 5 (г. Тольятти). Этапы ИГХ окрашивания проводили с помощью иммуногистостейнера. Тканевые антигены выявляли комплексным авидин-биотиновым методом с контрастированием гематоксилином.

Морфометрическое исследование проводилось с помощью видеосистемы анализа изображений «Видео-тест Морфо 3,0» ("НПК "Зенит", Россия).

Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов программ STATISTICA 6.0 (StatSoftInc, США) и MedCalc (MedCalc Software, США). Статистический анализ включал в себя определение нормальности распределения, расчёт среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m) для нормально распределённых признаков, медианы (Me) и расстояния между 25 и 75 квартилями при отличном от нормального распределении, а также расчёт t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни и Вилкоксона в зависимости от распределения, критерия χ^2 , критерия Фишера или критерия Пирсона. Также применяли корреляционный анализ по Спирмену, ROC-анализ, метод логистической регрессии, определяли относительный риск (OR) наступления конечных точек и его 95% доверительный

интервал (95% ДИ). При $p < 0,05$ различия между группами считались статистически значимыми.

Результаты исследования.

Проведённое обследование показало, что УЗ признаки нестабильных АВ или стенозы БЦА от 50% и более встречались наиболее распространены среди пациентов с ИМсQ, где они встречались в 27 случаях, в то время как среди пациентов с НС группы сравнения данные признаки были выявлены в 4 случаях ($p=0,044$), а в группе лабораторного контроля со ССН данных признаков выявлено не было ни в одном наблюдении. Среди пациентов с ИМбезQ указанные признаки поражения БЦА были выявлены в 19 случаях. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от поражения БЦА

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа	
	УЗ- признаки есть (N=27)	УЗ- признаков нет (N=47)	УЗ- признаков есть (N=19)	УЗ- признаков нет (N=49)	УЗ- признаки есть (N=4)	УЗ- признаков нет (N=21)
Возраст, лет, M±m	71*±11	56*±7	67*±12	61*±4	66±9	68±10
Число мужчин (%)	15 (55,5%)	28 (59,6%)	12 (63,2%)	28 (57,1%)	2 (50%)	7 (33,3%)
Артериальная гипертензия, человек (%)	22 (81,5%)	34 (72,5%)	16 (84,2%)	36 (73,5%)	4 (100%)	17 (81,0%)
Перенесённый ИМ, человек (%)	8* (29,6%)	5* (10,6%)	11* (57,9%)	14* (28,6%)	1 (25%)	3 (14,3%)
ОНМК в анамнезе, человек (%)	4 (14,8%)	1 (2,1%)	4* (21,1%)	2* (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Нарушения углеводного обмена, человек (%)	8 (29,6%)	14 (29,8%)	5 (26,3%)	11 (22,4%)	1 (25,0%)	3 (14,2%)
Холестерин, ммоль/л, Me (25 – 75 квартили)	6,1* (5,5 – 6,4)	5,3* (4,5 – 5,8)	5,8 (4,6 – 6,6)	5,5 (4,1 – 6,9)	5,8 (4,8 – 6,3)	5,3 (5,0 – 6,2)
Курение, человек (%)	10 (37,0%)	15 (31,9%)	7 (36,8%)	18 (36,7%)	1 (25,0%)	7 (33,3%)
Индекс массы тела, кг/м ² , M±m	27±4	26±3	26±3	26±3	24±2	24±3

*- статистически значимые различия подгрупп внутри 1,2,3 групп соответственно с $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, поражение БЦА у пациентов с ИМ сопровождалось увеличением возраста, достигая статистически значимых различий в группах пациентов с ИМсQ ($p=0,0014$) и

ИМбезQ ($p=0,0028$), высокой распространённостью перенесённого ИМ и ОНМК как в первой ($p=0,042$ и $p=0,056$ соответственно), так и во второй ($p=0,025$ и $p=0,047$ соответственно) группах. При оценке тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX у 55 пациентов с ИМсQ и 48 пациентов с ИМбезQ, которым проведена коронарография, выявлено, что из первой группы баллы, соответствующие высокому риску, имели 52,9% пациентов с поражением БЦА и 23,7% пациентов без выделенных признаков поражения БЦА ($p=0,035$), а во второй группе – 54,5% и 21,6% пациентов соответственно ($p=0,044$).

Через год были отслежены 90 человек с ИМ, у 27 из которых наблюдались выделенные признаки атеросклероза БЦА, и 16 пациентов 3 группы сравнения с НС, из которых 2 пациента имели выделенные УЗ признаки поражения БЦА. Распределение конечных точек представлено в таблице 2. У пациентов с НС конечных точек зафиксировано не было.

Таблица 2 – Распределение конечных клинических точек у пациентов, включённых в исследование

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа (N=16)
	УЗ-признаки есть (N=15)	УЗ- признаков нет (N=33)	УЗ- признаки есть (N=12)	УЗ- признаков нет (N=30)	
Смерть, человек (%)	2 (13,3%)	2 (6,1%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0
Повторная госпитализация в связи с ИМ или НС, человек (%)	2 (13,3%)	2 (6,1%)	2 (16,7%)	2 (6,7%)	0
Повторная госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, человек (%)	3 (20%)	3 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (6,7%)	0
ОНМК, человек (%)	1 (6,7%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0
Итого					
Все конечные точки, человек (%)	8* (53,3%)	7* (21,2%)	5* (41,7%)	4* (13,3%)	0
Без осложнений, человек (%)	7 (46,7%)	26 (78,8%)	7 (58,3%)	26 (86,7%)	16 (100%)

* – внутригрупповые статистические различия при $p<0,05$.

Как видно из таблицы, среди пациентов с атеросклерозом БЦА конечные точки встречались чаще, чем среди пациентов без выделенных признаков атеросклероза БЦА, что было справедливо как для группы ИМсQ ($p=0,031$), так и для пациентов с ИМбезQ ($p=0,043$). ОНМК имели место в 2 случаях только среди пациентов с выделенным поражением БЦА ($p>0,05$).

Таким образом, фактор распространения атеросклероза на некоронарное русло, включая признаки как стенотических сужений, так и нестабильности АБ, явился значимым признаком, ухудшающим прогноз. Для оценки вклада субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, миокардиального стресса и фиброза в развитие неблагоприятных исходов у пациентов выделенных групп, был проведён анализ лабораторных маркеров данных процессов.

При определении концентрации провоспалительных цитокинов было выявлено, что формирование ИМ в 1 и 2 группах сопровождается более высоким уровнем вСРБ ($p=0,030$ и $p=0,0012$ соответственно), ИЛ-1 β ($p=0,043$ и $p=0,027$ соответственно), ИЛ-6 ($p=0,0010$ и $p=0,028$ соответственно) на 1 сутки госпитализации по сравнению с 3 группой пациентов с НС или 4 группой контроля – пациентов со ССН (рисунок 1).

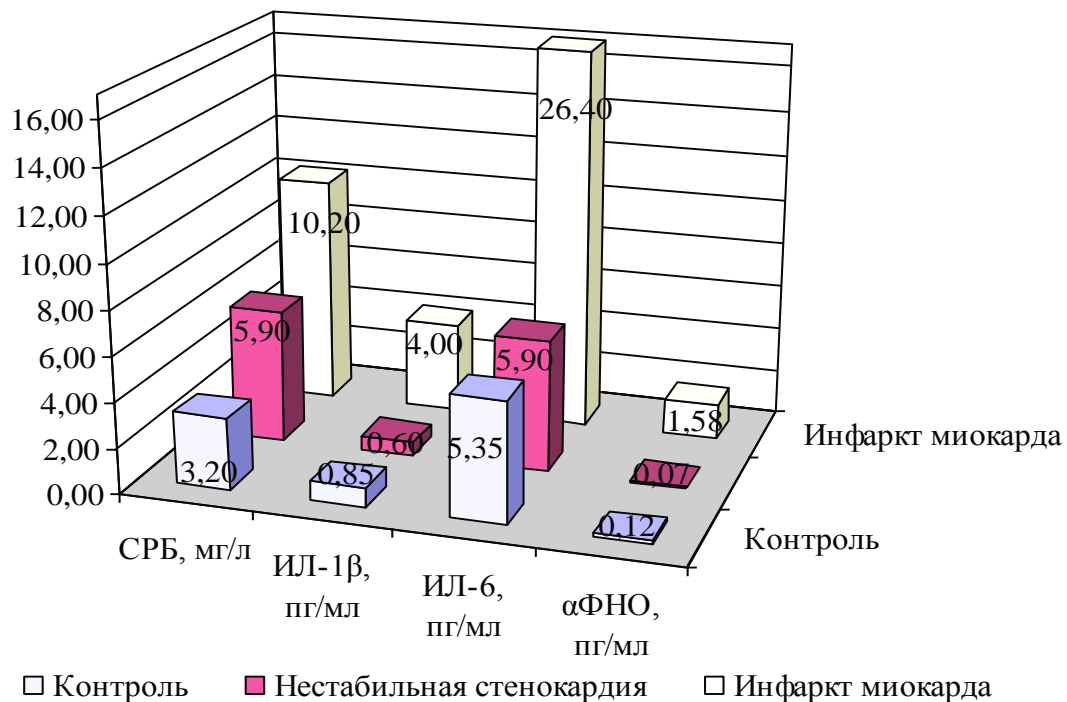


Рисунок 1. Концентрации провоспалительных цитокинов в изучаемых группах на 1 сутки (медиана).

Повышением сывороточных концентраций при ИМ по сравнению с 3 группой с НС и 4 группой контроля со ССН характеризовались также маркеры эндотелиальной дисфункции - VEGF ($p=0,037$ и $p=0,0028$ соответственно), ЭТ-1 ($p=0,24$ и $p=0,43$ соответственно) и маркер миокардиального стресса и фиброза ST2 ($p=0,010$ и $p=0,035$), что отражено на рисунке 2.

Цитокиновый профиль пациентов с выделенными признаками атеросклероза БЦА характеризовался повышением уровня ИЛ-6. Для пациентов с ИМсQ со стенозами БЦА от 50% и более или признаками нестабильных атеросклеротических бляшек уровень ИЛ-6 составил 49,6 (31,7 – 58,6) пг/мл против 19,5 (7,8 – 50,7) пг/мл у пациентов без данного атеросклеротического поражения ($p=0,038$). При ИМбезQ концентрация ИЛ-6 составила 18,6 (16,0 – 25,0) пг/мл у пациентов с признаками поражения БЦА, а у пациентов без выделенных УЗ признаков поражения БЦА – 9,8 (7,6 – 15,3) пг/мл ($p=0,040$). В то же время зависимости концентраций других маркеров от наличия атеросклероза БЦС выявлено не было.

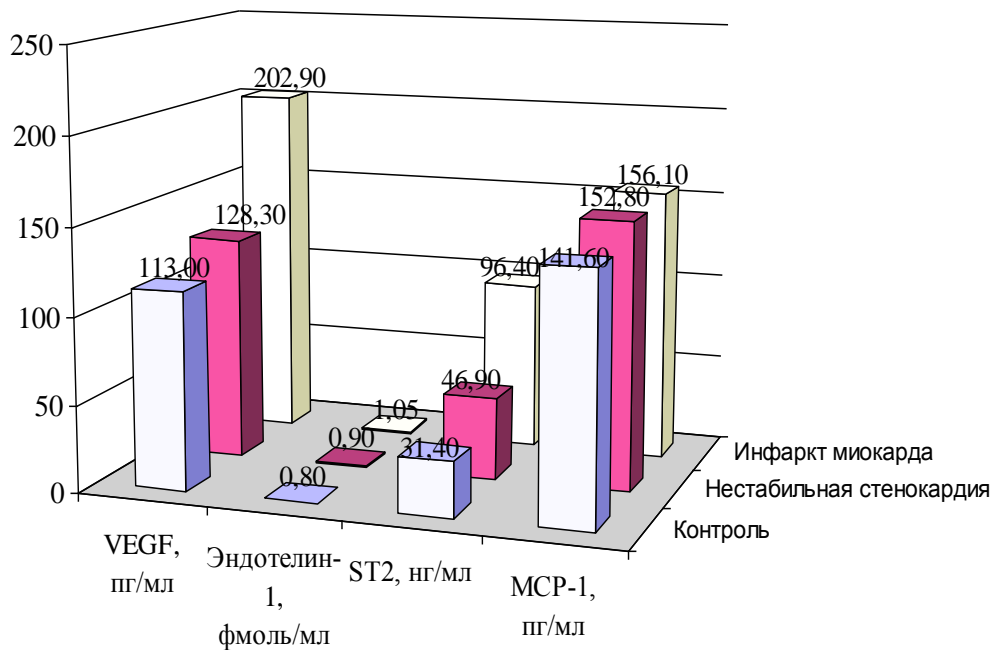


Рисунок 2. Исходные концентрации VEGF, MCP-1, ST2 и эндотелина-1 в исследуемых и контрольной группах (медиана).

В 1 группе были выявлены сильная положительная связь MCP-1 с VEGF ($r=+0,73$, $p=0,0019$), а также положительные связи ST2 с ИЛ-6 ($r=+0,39$, $p=0,018$) и КФК МВ ($r=+0,56$, $p=0,044$), что свидетельствует о связи маркеров с развитием некроза миокарда в остром периоде ИМ. Во 2 группе также были отмечены сильные положительные связи между ИЛ-6 и VEGF ($r=+0,93$, $p=0,0025$), ИЛ-6 и вчСРБ ($r=+0,61$, $p=0,0089$), между ИЛ-1 β и MCP-1 ($r=+0,79$, $p=0,0001$).

Анализ лабораторных показателей на 1 и 10 сутки у пациентов с ИМ с различной тактикой лечения показал повышение активности субклинического воспаления в 1 сутки у пациентов с проведением реперфузии. Выполнение чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) приводило к повышению исходных уровней ИЛ-6 до 37,4 (10,6 - 74,5) пг/мл в 1 группе и 26,0 (12,6 - 41,3) пг/мл во 2 группе по сравнению с пациентами с консервативной терапией ($p=0,014$ и $p=0,025$ соответственно) и вчСРБ до 10,3 (8,8 - 11,9) мг/л во 2 группе ($p=0,038$), что отражало усиление эндогенного воспаления в ответ на имплантацию стента, интенсивность которого снижалась к десятым суткам. Это проявилось снижением к десятым суткам концентраций ИЛ-6 у пациентов с выполненным ЧКВ почти в 7 раз по сравнению с исходной концентрацией при ИМсQ ($p=0,014$) и в 4 раза при ИМбезQ ($p=0,020$). При консервативном лечении отмечалось усиление воспалительного ответа в динамике, что проявилось приростом концентрации ИЛ-6 к десятым суткам более, чем в 2 раза до 34,8 (7,1 - 59,0) пг/мл ($p=0,026$) и приростом вчСРБ на 20% ($p=0,010$) при ИМсQ. У пациентов с консервативным лечением содержание провоспалительных цитокинов к 10 дню также имело тенденцию к нарастанию, показывая наибольший прирост в 41,3% для ИЛ 6 ($p>0,05$).

При оценке маркера эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза VEGF в первые сутки выявлены наибольшие значения в группе консервативного лечения по сравнению с группой

ЧКВ и тромболитической терапии (ТЛТ) ($p=0,27$ и $p=0,34$), к десятым суткам влияния тактики лечения на концентрацию маркера не было выявлено ни в одной группе. При анализе причин повышения VEGF на 10 сутки было выявлено, что наибольшие концентрации маркера имели место при развитии внутригоспитальных осложнений. Так для пациентов 1 группы с ИМсQ при развитии тромбозов стентов или тромбозов после проведённой ТЛТ концентрация маркера составила 566,3 (258,4 – 743,2) пг/мл на десятые сутки против 452,6 (203,1-650,3) пг/мл у пациентов без осложнений ($p=0,030$). У пациентов второй группы ИМбезQ при развитии осложнений уровень VEGF на десятые сутки составил 539,7 (226,4-853,1) пг/мл, в то время как среди пациентов с неосложнённым течением он был 281,8 (201 – 451,3) пг/мл ($p=0,045$).

Исходные концентрации и динамика маркера миокардиального стресса и фиброза ST2 в 1 и 2 группах не зависели от проведения реперфузии, демонстрируя статистически значимое снижение во всех группах к 10 суткам более, чем на 40% ($p=0,045$ для 1 группы и $p=0,028$ для 2 группы).

Учитывая что системная активацию провоспалительного ответа и дисфункции эндотелия при ИМ является патогенетической основой для формирования нестабильных АБ, были изучены морфологические особенности формирования нестабильных АБ у пациентов с ИМ. Объектом служили фрагменты коронарных и сонных артерий, грудной и брюшной аорты у 8 пациентов с ИМсQ и 7 пациентов с ИМбезQ, умерших от острых осложнений ИМ, в качестве группы сравнения были отобраны 20 пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе, умерших от внесердечных причин.

При макроскопическом исследовании коронарный атеросклероз у пациентов, умерших от ИМ, во всех случаях характеризовался трёхсосудистым поражением, при гистологическом исследовании АБ с гетерогенной структурой были выявлены в 52,2% фрагментах. В контрольной группе трёхсосудистое поражение коронарного русла имело место только в 7 случаях из 20.

Атеросклероз аорты среди умерших от ИМ занимал площадь от 1/8 до 1/2 площади интимы во всех случаях. В контрольной группе площадь атеросклеротического поражения превышала 1/8 интимы в 5 наблюдениях. Количество АБ аорты с признаками распада при ИМ показало наибольшую частоту среди изученных сосудистых бассейнов и составило 44,4%.

Атеросклероз сонных артерий без признаков осложнённых поражений был выявлен во всех случаях среди умерших от ИМ и только в 12 наблюдениях группы морфологического контроля. По сравнению с коронарными артериями более низким оказалось число АБ с признаками осложнённых поражений: их доля при ИМ составила 8,3%, а в сонных артериях группы контроля это тип бляшек обнаружен не был.

После гистологического исследования АБ были разделены на 3 группы: стабильные (39 АБ) с хорошо выраженной фиброзной покрывкой и глубоко лежащим компактным липидным ядром, нестабильные осложнённые АБ (46 АБ) с признаками нарушения целостности покрывки (изъязвления, эрозии, разрывы), просветными или пристеночными тромбами, гемorragиями и нестабильные АБ без признаков осложнённых поражений (43 АБ) с поверхностным липидным ядром и неравномерной толщиной покрывки.

Наименьшей толщиной обладала покрышка нестабильных АБ во всех локализациях (таблица 3).

Таблица 3 – Толщина покрышки изучаемых типов бляшек

Тип бляшки	Толщина покрышки, мкм, М±m		
	Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Осложнённые	132±12	136±10	92±11
Стабильные	154±17*	152±30*	107±25*
Нестабильные	125±9*	96±20*	66±10*

*- отмечены результаты с $p < 0,05$ при сравнении между АБ одной локализации

При морфометрическом исследовании в покрышке нестабильных АБ выявлены истончения, которые в большинстве случаев находились в краевых участках, реже – в центральных наиболее выступающих местах АБ (рисунок 3).

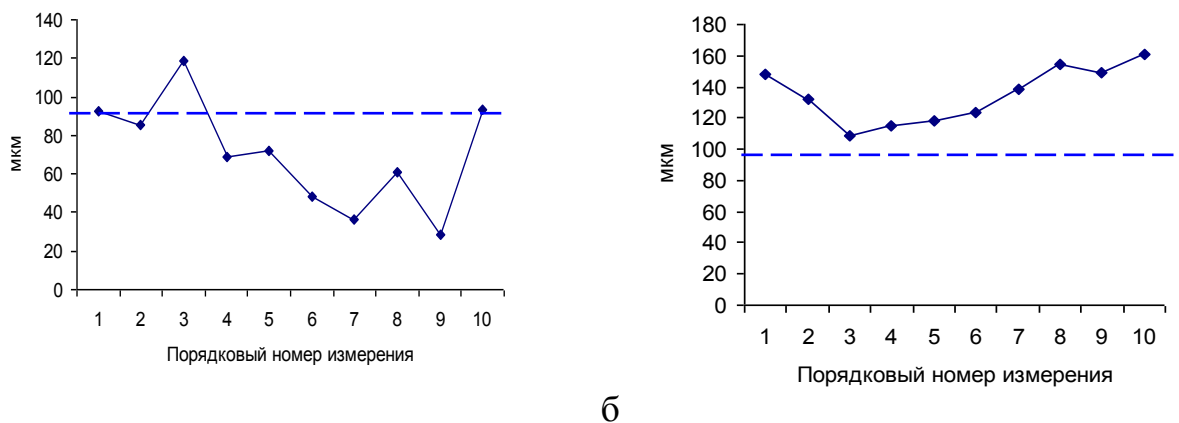


Рисунок 3. Профиль толщины покрышки бляшек коронарных артерий. Линией отмечено значение для осложнённых АБ: а - профиль толщины покрышки нестабильной бляшки; б - профиль толщины покрышки стабильной бляшки.

ИГХ исследование показало, что волокна коллагена III типа в покрышке нестабильных АБ имели неупорядоченное расположение с уменьшением содержания к концевым участкам, что придавало им сходство с осложнёнными АБ.

Площадь липидного ядра принимала наибольшие значения в группе нестабильных АБ (64±22% для коронарных АБ и 49±5% для каротидных АБ) и осложненных АБ (55±14% и 45±6% соответственно), что совпадало с их микроскопической характеристикой.

Значение воспалительного компонента в формировании нестабильной АБ было подтверждено при оценке клеточной инфильтрации интимы на единицу площади. Интенсивная и резко-выраженная инфильтрация встречалась в 15 из 18 осложнённых коронарных АБ, а также в 22 из 28 нестабильных коронарных и каротидных АБ, в то время как в 29 из 31 стабильной АБ указанных локализаций имела место слабая и умеренная заселённость интимы. Для нестабильных АБ коронарных артерий было характерно увеличение числа АБ с резко-выраженной клеточной инфильтрацией по сравнению со стабильными АБ ($p=0,016$). Такая же закономерность прослеживалась для АБ сонных артерий: резко-выраженная и интенсивная

клеточная инфильтрация преобладала среди нестабильных АБ по сравнению со стабильными ($p=0,0027$ и $p=0,042$ соответственно).

ИГХ исследование показало, что преобладающими типами клеток, инфильтрировавших нестабильные АБ, являются CD68+ макрофаги, локализованные преимущественно на границе с липидно-атероматозным ядром в нестабильных АБ, а в осложнённых АБ – в краевых участках покрышки и в местах разрушения. Количество CD45RO+ клеток (Т-клетки памяти) увеличивалось при переходе от интактной интимы к АБ, а также в краевых участках покрышки нестабильных АБ. ИГХ окрашивание с антителами к CD138, показало низкое содержание В-клеток на заключительной стадии дифференцировки в стенке коронарных и сонных артерий вне зависимости от типа атеросклеротического поражения, в то же время, во фрагментах разрушенных АБ встречались скопления CD138-положительных клеток.

Принимая во внимание роль пролиферации клеток в прогрессировании атеросклеротических поражений, была проведена оценка экспрессии антигена Ki67, связанного с пролиферацией, в АБ. В стабильных АБ пролиферация мононуклеарных клеток в интима носила единичный характер, в то время как в покрышке обнаруживались Ki67-положительные гладкие мышечные клетки. В нестабильных АБ пролиферирующие мононуклеарные клетки и гладкие мышечные клетки были выявлены в поверхностных участках АБ в области покрышки. Такая локализация наблюдалась и в осложнённых АБ, где пролиферирующие клетки были представлены, в основном, мононуклеарными клетками. Количество пролиферирующих клеток на 100 клеток в интима в нестабильных АБ было выше, чем в стабильных АБ аорты ($p=0,019$), сонных ($p=0,032$) и коронарных артерий ($p=0,0012$) за счёт усиления пролиферации мононуклеарных клеток около атероматозного ядра (таблица 4).

Таблица 4 – Количество Ki67-позитивных клеток в области бляшек

Тип АБ	Число Ki67+клеток на 100 клеток, $M \pm m$		
	Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Осложнённые	7,8±0,5	5±2	7,3±0,9
Стабильные	3±1*	4,3±0,8*	6,2±0,9*
Нестабильные	12,4±0,7*	7,4±0,5*	12±3*

*- отмечены результаты с $p < 0,05$ при сравнении между АБ одной локализации.

Сосуды в нестабильных АБ встречались преимущественно на границе с покрышкой, в то время как в стабильных АБ сосуды располагались у основания АБ, что является предпосылкой для развития кровоизлияний при прогрессии атеросклеротических поражений. В связи с этим была изучена локализация коллагена IV типа как одного из главных компонентов базальных мембран, разрушение которых может приводить к появлению геморрагий. При проведении ИГХ реакции с антителами к коллагену IV типа было установлено, что усиление неоангиогенеза и повышение экспрессии коллагена IV наблюдалось при развитии АБ от стабильных до осложнённых в основном за счёт увеличения количества мелких сосудов в краевых участках АБ и на границе с ядром. При количественной оценке васкуляризации было

выявлено, что число мелких сосудов в толще АБ было наибольшим в нестабильных АБ (увеличение $\times 200$) (таблица 5).

Таблица 5 – Количество микрососудов в различных типах бляшек

Тип АБ	Количество сосудов в поле зрения, Ме (25-75 квартиль)		
	Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Осложнённые	4,0 (2,1–6,8)	5,3* (3,9–7,0)	2,5*(1,0–4,3)
Стабильная	3,8 (2,3-5,6)*	3,7* (1,2–5,4)	2,4* (0,8–2,7)
Нестабильные	5,7 (3,8–6,5)	10,2*(5,0–12,8)	6,2 (3,1–7,3)

*- отмечены результаты с $p < 0,05$ при сравнении с нестабильными АБ одной локализации.

Развитие коронарных нестабильных АБ сопровождалось увеличением клеточной инфильтрации интимы ($r = +0,89$, $p = 0,0052$) и уменьшением толщины фиброзной покрышки ($r = -0,87$, $p = 0,024$). Формирование нестабильных АБ сонных артерий характеризовалось уменьшением толщины фиброзной покрышки ($r = -0,83$, $p = 0,035$), усилением васкуляризации ($r = +0,79$, $p = 0,012$) и клеточной инфильтрации ($r = +0,68$, $p = 0,037$). Для АБ аорты выявлена положительная зависимость между формированием осложнённой АБ и степенью клеточной инфильтрации ($r = +0,069$, $p = 0,022$).

При построении математической модели по алгоритму бинарной логистической регрессии в качестве зависимого признака (P) было выбрано наличие нестабильной АБ вне зависимости от наличия осложнённых поражений в коронарных (модель 1) или сонных (модель 2) артериях.

Для модели 1 уравнение приняло вид:
$$P = \frac{2,72^{2,02 \cdot X_1 + 4,3 \cdot X_2 + 1,3 \cdot X_3 + 1,2 \cdot X_4 + 2,3}}{1 + 2,72^{2,02 \cdot X_1 + 4,3 \cdot X_2 + 1,3 \cdot X_3 + 1,2 \cdot X_4 + 2,3}}$$
,

для модели 2:
$$P = \frac{2,72^{2,3 + 1,35 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 3,2 \cdot X_3 + 1,43 \cdot X_4}}{1 + 2,72^{2,3 + 1,35 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 3,2 \cdot X_3 + 1,43 \cdot X_4}}$$
,

где X_1 – степень клеточной инфильтрации интимы, X_2 – толщина фиброзной покрышки, X_3 – плотность неоваскуляризации, X_4 – площадь липидного ядра. Для модели 1 $\chi^2 = 24$, $p = 0,0063$, для модели 2 $\chi^2 = 16,9$, $p = 0,014$. При этом было выявлено, что наиболее значимыми факторами для развития нестабильной коронарной АБ служили толщина покрышки и клеточная заселённость интимы. Для формирования каротидных нестабильных АБ наиболее значимыми факторами стали толщина покрышки и усиление неоваскуляризации.

Таким образом, морфологическое изучение АБ по данным аутопсийного материала показало, что у пациентов с ИМ наблюдается сочетание всех типов АБ от стабильных до осложнённых, как в коронарных артериях, так и в других артериальных бассейнах, что доказывает системное действие эндогенного воспаления и эндотелиальной дисфункции при прогрессии атеросклероза в коронарных и сонных артериях.

Анализ наступления конечных точек в зависимости от содержания маркеров эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда на 10 сутки показал, что достижение конечных точек в 1 и 2 группе было связано с повышенной концентрацией VEGF

($p=0,032$ и $p=0,029$ соответственно), ST2 ($p=0,045$ и $p=0,040$ соответственно), ИЛ-6 для 1 группы ($p=0,042$) (таблица 6). При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная связь ST2 с оценкой годовичного риска по GRACE 2.0 у пациентов с ИМсQ ($r=+0.61$, $p=0,034$).

Использование ROC-анализа для определения пороговых величин маркеров, определило точку отсечения для VEGF более 364 пг/мл (AUC=0,78, 95% ДИ 0,59-0,91, $p=0,0017$) при которой специфичность (Sp) составляла 81,5%, а чувствительность (Se) – 60,3%. Для ST2 порог отсечения определён на уровне 34 нг/мл, Sp=78,7%, Se =71,4%, AUC=0,72 (95% ДИ 0,50 – 0,89, $p=0,041$). Проведение ROC-анализа для ИЛ-6 (AUC=0,54, 95% ДИ 0,33-0,74, $p=0,74$) и вЧСРБ (AUC=0,57, 95% ДИ 0,36-0,78, $p=0,55$) выявило их плохую пригодность для использования в качестве диагностических критериев. Для возраста, после которого увеличивается вероятность развития конечных точек, показатель AUC составил 0,66 (95% ДИ 0,51 – 0,79, $p=0,044$), точка отсечения – более 67 лет, Sp (92,0%), Se (60,0%).

Таблица 6 – Концентрации изучаемых маркеров пациентов с ИМ в зависимости от прогноза

Показатели	1 группа, Ме (25 – 75 квартили), (N=48)		2 группа, Ме (25 – 75 квартили), (N=42)	
	Развитие конечных точек (N=15)	Без осложнений (N=33)	Развитие конечных точек (N=9)	Без осложнений (N=33)
VEGF, пг/мл	247,5 [†] (195,8 – 399,8)	178,8 [†] (124,9 – 253,4)	256,6 [†] (204,1- 407,1)	181,8 [†] (100,7 – 242,8)
ФНО-α, пг/мл	1,85 (0,15 – 2,7)	2,43 (1,15– 3,00)	2,51 (2,04– 2,99)	1,61 (1,30– 3,74)
ИЛ-1β, пг/мл	4,1 (3,6 – 6,8)	5,3 (4,5 – 6,3)	3,5 (2,6 – 4,5)	5,6 (4,8 – 6,6)
ИЛ-6, пг/мл	18,3* [†] (5,6 – 36,7)	12,1 [†] (5,4 – 21,5)	8,4* (3,8 – 13,1)	10,3 (6,4 – 22,9)
МСР-1, пг/мл	410,4 (130,2 – 551,2)	167,5 (150,8 – 175,1)	181,7 (141,3- 222,1)	149,2 (142,6 – 185,0)
СРБ, мг/л	9,5* (8,1 – 10,1)	7,3 (3,1 – 11,4)	5,4* (2,6 – 8,2)	6,7 (4,7 – 9,5)
ЭТ-1, фмоль/мл	1,1 (0,9 – 1,4)	0,9 (0,85 – 1,1)	0,95 (0,8 – 1,1)	0,95 (0,90 – 1,0)
ST2, нг/мл	42,0 [†] (23,8 – 61,3)	37,2 [†] (32,0 – 42,5)	38,3 [†] (27,4 – 45,6)	32,5 [†] (28,3 – 36,7)

*- отмечены различия подгрупп 1 группы с соответствующими подгруппами 2 группы при $p<0,05$; [†] – отмечены внутригрупповые различия при $p<0,05$.

Риск наступления конечных точек увеличивался при повышении возраста более 67 лет (ОР 4,29, 95% ДИ 1,17 – 8,52, $p=0,002$), наличия нестабильных АБ или стенозов БЦА от 50% (ОР 2,97, 95% ДИ 1,72 – 7,54, $p=0,042$), отсутствия реперфузии (ОР 3,10, 95% ДИ 1,96 – 4,21, $p=0,012$), наличии III и IV классов острой сердечной недостаточности по Killip при поступлении (ОР 2,51, 95% ДИ 2,25 – 5,85, $p=0,035$), повышении сывороточной концентрации

VEGF более 364 пг/мл (OR=1,9, 95% ДИ 1,3-3,9, $p=0,022$) и сывороточной концентрации ST2 более 34 нг/мл (OR=3,2, 95% ДИ 1,8-6,4, $p=0,014$) на 10 сутки ИМ.

Найденные предикторы неблагоприятных исходов легли в основу математической модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, построенной на основе бинарной логистической регрессии. Для полученной математической модели $Se=79,2,0\%$, $Sp=72,0$, AUC 0,83 (95% ДИ 0,63-0,92, $p=0,003$). При сравнении ROC-кривых полученной модели, оценке по шкале GRACE 2.0, а также модели с оценкой риска по шкале GRACE 2.0 с дополнительной стратификацией согласно предложенной модели (рисунок 4), получено увеличение AUC до 0,86, (95% ДИ 0,72-0,94, $p=0,044$), и повышение Se до 84,32%, при $p=68,24\%$.

Для упрощения расчёта вероятности неблагоприятного прогноза и возможности применения в практической врачебной деятельности нами была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016613771), позволяющая рассчитать индивидуальный годичный риск наступления неблагоприятных исходов у конкретных пациентов.

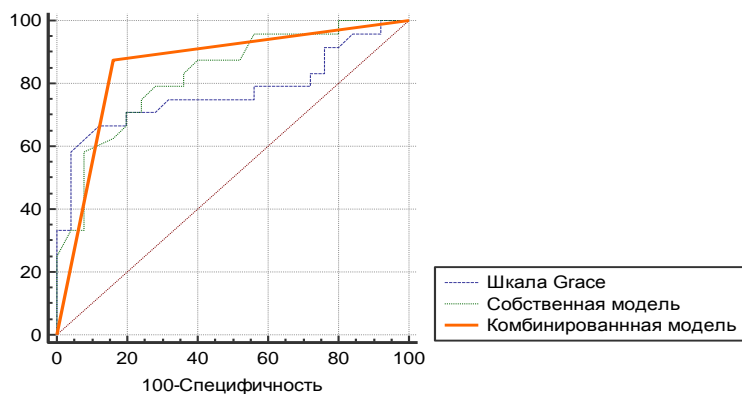


Рисунок 4. Сравнение ROC-кривых прогностических моделей.

Разработанная модель демонстрирует возможность улучшения прогнозирования неблагоприятных исходов в течение года после ИМ с использованием как клинических данных, отражающих тяжесть ИМ и мультифокальность атеросклероза, так и патогенетически обоснованных лабораторных показателей, характеризующих прогрессирование атеросклероза и развитие фиброза миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Атеросклероз брахиоцефальных артерий с наличием стенозов от 50% и более или ультразвуковых признаков нестабильных атеросклеротических бляшек выявляется среди пациентов с инфарктом миокарда в 32,4% случаях, сопровождается увеличением возраста при инфаркте миокарда с зубцом Q ($p=0,0014$) и инфаркте миокарда без зубца Q ($p=0,0028$), перенесенным инфарктом миокарда ($p=0,042$ и $p=0,025$) и высокими баллами по шкале

SYNTAX ($p=0,035$ и $p=0,044$), а также связан с увеличением частоты конечных точек в течение года у больных с инфарктом миокарда ($p=0,031$ и $0,043$).

2. Выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства сопровождается повышением активности субклинического воспаления сразу после реперфузии с последующим стиханием к десятым суткам, в то время как консервативная тактика приводит к усилению эндогенного воспаления к десятым суткам. Динамика ST2 и VEGF не зависит от тактики лечения, а отражает реакцию на ишемическое повреждение миокарда.

3. Формирование коронарных нестабильных бляшек при инфаркте миокарда сопровождается увеличением инфильтрации интимы лимфоцитами и макрофагами ($r=+0,89$, $p=0,0052$) и уменьшением толщины фиброзной покрышки ($r= -0,87$, $p=0,024$) за счёт дезорганизации коллагеновых волокон III типа. Развитие каротидных нестабильных бляшек при инфаркте миокарда характеризуется увеличением неоангиогенеза ($r=+0,79$, $p=0,012$) и клеточной инфильтрации ($r=+0,68$, $p=0,037$), а также с уменьшением толщины фиброзной покрышки ($r= -0,83$, $p=0,035$).

4. Развитие конечных точек при годичном наблюдении связано с повышением сывороточной концентрации VEGF более 364 пг/мл (ОР 1,9, 95% ДИ 1,3-3,9, $p=0,022$) и сывороточной концентрации ST2 более 34 нг/мл (ОР 3,2, 95% ДИ 1,8-6,4, $p=0,014$) на 10 сутки инфаркта миокарда, а также с возрастом более 67 лет (ОР 4,29, 95% ДИ 1,17 – 8,52, $p=0,002$), консервативной тактикой лечения (ОР 3,10, 95% ДИ 1,96 – 4,21, $p=0,012$), острой сердечной недостаточностью III или IV класса по Killip при поступлении (ОР 2,51, 95% ДИ 2,25 – 5,85, $p=0,035$), стенозом сонных артерий от 50% и более или наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (ОР 2,97, 95% ДИ 1,72 – 7,54, $p=0,042$).

5. Применение дополнительной стратификации к шкале GRACE 2.0 по построенной математической модели на основе бинарной логистической регрессии, включающей указанные факторы, улучшает показатели диагностического теста (повышает Se диагностического теста до 84,32% при Sp 68,24%).

Практические рекомендации

1. Пациентам с инфарктом миокарда целесообразно проведение скринингового ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий.

2. Для определения индивидуального годичного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда в дополнение к шкале GRACE рекомендуется применять разработанную нами на основании оценки клинических и лабораторных данных прогностическую модель (программа для ЭВМ).

3. С целью улучшения прогноза можно рекомендовать контроль за приверженностью к медикаментозной терапии пациентам старших возрастных групп, амбулаторное наблюдение невролога для пациентов с сопутствующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

4. Применение ступенчатого морфометрического подхода, включающего в себя определение профиля толщины атеросклеротической бляшки, плотности инфильтрации интимы, площади липидного ядра и плотности неоангиогенеза позволяет улучшить гистологическую оценку атеросклеротического процесса.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшая разработка темы представляется в оценке значения неаоангиогенеза для формирования нестабильных АБ сонных артерий с помощью прижизненных методов визуализации, включении в спектр динамически оцениваемых показателей при годичном наблюдении за пациентами маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза (параметров ультразвуковое исследование сосудов шеи, а также оценки возможности медикаментозной коррекции выявленных факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Слатова, Л.Н.** Особенности течения атеросклероза внесердечной локализации при остром коронарном синдроме / **Л.Н. Слатова.** // I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов "Кардиология: на стыке настоящего и будущего". Тезисы. – Самара, 2012. – С. 311-312.
2. **Слатова, Л.Н.** Морфологическая характеристика атеросклероза внесердечной локализации у пациентов с острым инфарктом миокарда / **Л.Н. Слатова.** // Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 24-25 октября 2012 г.). Тезисы. – Самара, 2012. – С. 179-180.
3. **Слатова, Л.Н.** Множественная нестабильность атеросклеротических бляшек некоронарной локализации у пациентов с острым коронарным синдромом / **Л.Н. Слатова.** // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2013. – № 1-2. – С. 213-218.
4. **Слатова, Л.Н.** Клинико-морфологические особенности атеросклероза внесердечной локализации у пациентов с острым инфарктом миокарда / **Л.Н. Слатова.** // Аспирантские чтения – 2013. Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные – медицине». – Самара: ООО "Типография ЦПП", 2013. – С. 93-96.
5. **Слатова, Л.Н.** Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / **Л.Н. Слатова, Ю.В. Щукин, Н.В. Шилева.** // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – М., 2013. - С. 503.
6. **Слатова, Л.Н.** Мультифокальная ранимость атеросклеротических бляшек внесердечной локализации у пациентов с острым коронарным синдромом (клинико-морфологическое наблюдение) / **Л.Н. Слатова.** // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 г.). – Белгород : БелГУ, 2013. - С. 220-222.
7. **Slatova, LN** Values of systemic inflammation's parameters and fibrose cap's thickness for multiple vulnerability of non-coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction / **LN Slatova, YV Schukin, TA Fedorina.** // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* – 2014. – Vol. 3(S2). – P. 65.
8. **Слатова, Л.Н.** Морфологические факторы системной нестабильности атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом / **Л.Н. Слатова.** // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2014. – Т. 9. – № 5. – С. 44-46.
9. **Слатова, Л.Н.** Формирование системной нестабильности атеросклероза у пациентов острым инфарктом миокарда / **Л.Н. Слатова.** // Аспирантские чтения – 2014. Материалы

конференции с международным участием "Молодые ученые 21 века - от современных технологий к инновациям", посвященной 95-летию СамГМУ. / Ред. кол. акад. РАН, проф. Г.П. Котельников, проф. Ю.В. Щукин, проф. И.Л. Давыдкин, проф. Т.А. Федорина и др. – Самара : ООО "Типография ЦПР", 2014. - С. 92-94.

10. **Слатова, Л.Н.** Взаимосвязь маркеров системного воспаления и объема поражения артериального русла у больных с острым инфарктом миокарда / **Л.Н. Слатова.** // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Казань, 2014. – С. 434.

11. **Слатова, Л.Н.** Оценка показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом и различной степенью поражения коронарного русла / **Л.Н. Слатова, Ю.В. Щукин, Е.Я. Бойцова.** // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. - 2015. – Том 17. - № 2(2). - С. 376-380.

12. **Слатова, Л.Н.** Особенности содержания провоспалительных цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста и ST2 у пациентов с острым инфарктом миокарда и различными способами реваскуляризации миокарда / **Л.Н. Слатова, Н.В. Шиляева.** // Аспирантские чтения – 2015: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные XXI века – от идеи к практике», посвященной 85-летию Клиник СамГМУ / Ред. кол. акад. РАН, проф. Г.П. Котельников, проф. Ю.В. Щукин, проф. И.Л. Давыдкин, проф. Т.А. Федорина и др. – Самара : Аэропринт, 2015. – С. 72-73.

13. Особенности динамики маркеров воспаления и неоангиогенеза у пациентов с острым инфарктом миокарда / **Л.Н. Слатова, Н.В. Шиляева, Е.Я. Бойцова, Е.Н. Ямщикова.** // Материалы IV Всероссийской конференции // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы (16-17 октября 2015 года). – Самара, 2015. – С. 107-108.

14. **Slatova, L.** Features of the cytokine profile, ST2 level and markers of endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction and different methods of myocardial revascularization / **L. Slatova, E. Boitzova, E. Yamschikova.** // Anitschkow days. Symposium of the international atherosclerosis society. Book of abstracts. - June 2–4, 2016, St. Petersburg, Russia. – P. 148.

15. **Слатова, Л.Н.** Динамика содержания провоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда и проведением первичного чрезкожного коронарного вмешательства / **Л.Н. Слатова, Е.Я. Бойцова.** // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Екатеринбург, 2016. – С. 447-448.

16. **Слатова, Л.Н.** Значение маркеров субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда в оценке прогноза у пациентов с инфарктом миокарда / **Л.Н. Слатова, Е.Я. Бойцова.** // Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (21-22 октября 2016 года). – Самара, 2016. - С. 109-110.

17. Динамика и клиническая значимость стимулирующего фактора роста в госпитальном периоде у пациентов с острым коронарным синдромом / **Л.Н. Слатова, Ю.В. Щукин, М.В. Пискунов, Г.А. Борзенкова.** // VI Международный форум кардиологов и терапевтов (Москва,

28-30 марта 2017 г.). Материалы форума. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - Т. 16. - №5 - С. 254.

18. Федорина, Т. А. Морфогенез мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда по данным аутопсийных наблюдений / Т.А. Федорина, Л.Н. Слатова. // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. - М. : Группа МДВ, 2017. - С. 334-335.

Патенты РФ на изобретения, программа для ЭВМ и рационализаторские предложения:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016613771
Программа прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом / Слатова Л.Н. (РФ), Рубаненко А.О. (РФ), Щукин Ю.В. (РФ). – Заявка № 2015662936, дата поступления 21 декабря 2015 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 06 апреля 2016 г.

Список сокращений

АБ – атеросклеротическая бляшка
 БЦА – брахиоцефальные артерии
 вчСРБ – С-реактивный белок
 ДИ – доверительный интервал
 ИГХ – иммуногистохимический метод
 ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β
 ИЛ-6 – интерлейкин-6
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМбезQ - инфаркт миокарда без патологического зубца Q
 ИМсQ - Q-образующий инфаркт миокарда
 НС – нестабильная стенокардия
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОР – относительный риск
 ССН – стабильная стенокардия напряжения
 ТЛТ – тромболитическая терапия
 УЗ – ультразвуковые
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 ЭТ-1 – эндотелин-1
 AUC – площадь под ROC-кривой
 ССL-2 (MCP-1) – белок хемоаттракции макрофагов
 ROC-анализ
 Se – чувствительность
 Sp – специфичность
 ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
 VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста