

**КОВАЛЬСКАЯ АННА НИКОЛАЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
НА БИОМАРКЕРЫ УЯЗВИМОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

**3.1.20. Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**Самара 2025**

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Дупляков Дмитрий Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Ежов Марат Владиславович**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория нарушений липидного обмена, главный научный сотрудник, руководитель

**Ким Зульфия Фаритовна**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по медицинской части государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово

Защита диссертации состоится «24» декабря 2025г. в \_\_.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 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/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Болезни системы кровообращения (БСК), особенно острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) продолжают занимать лидирующее место в структуре инвалидизации и смертности населения как в Российской Федерации, так и в мире в целом, несмотря на выраженный прогресс в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Число умерших от ИБС в РФ в 2022г составило 451 000 человек, что составляет 42,3% от всех смертей, связанных с БСК. В 2022 году в Самарской области в структуре смертности населения от БСК также на первом месте находилась ИБС, составив 49,3% [Здравоохранение в России, 2023; Гарант. Информационно–правовой портал [сайт], 2023; M. Vaduganathan et al., 2022].

Известно, что основной причиной развития ИБС в большинстве случаев является формирование атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях. Остается актуальной проблема недостижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в российской популяции и развития на этом фоне сердечно-сосудистых осложнений [С. А. Бойцов и др., 2021]. Достижение целевого уровня ХС-ЛНП в плазме остается краеугольным камнем лечения, направленного на снижение бремени коронарного атеросклероза.

Прогнозирование риска прогрессирования коронарного атеросклероза в настоящее время можно оценить посредством двух подходов: оценка ряда биомаркеров крови, отражающих различные патофизиологические пути атерогенеза и использование инвазивных и неинвазивных методов визуализации коронарных артерий. К сожалению, выявить уязвимые бляшки до развития клинических осложнений, возникающих в следствие ее разрыва или эрозии крайне сложно. Это бросает вызов общепринятому мнению о том, что опасны только бляшки, вызывающую значимую обструкцию просвета коронарной артерии, подчеркивая важность оценки уязвимости бляшки, а не просто степени сужения просвета сосуда.

Вместе с тем решающей движущей силой прогрессирования атеросклероза от первых клинических проявлений до появления осложнений является воспаление [М.Ю. Зубарева и др., 2024; T. Muhs, et al., 2025]. Роль иммунной системы в развитии АСБ сложна и многогранна. Хотя в последние годы и появился целый ряд перспективных биомаркеров, но до сих пор нет единого мнения относительно их прогностической значимости и возможности применения в клинической практике. Именно поэтому нами было спланирован поиск таких биохимических маркеров, которые позволят еще лучше оценить риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов наряду с определением липидного профиля.

Таким образом, детальное понимание сложных механизмов воспаления, способствующих нестабильности и разрыву АСБ, необходимо для разработки новых терапевтических и профилактических стратегий.

**Степень разработанности темы исследования.** В международных и отечественных библиографических базах данных PubMed, Google Scholar, e-library мы смогли найти единичные работы, которые бы описывали биомаркеры не просто играющие роль в разных звеньях атеросклероза, а способные указывать на наличие именно уязвимых бляшек. Отдельным предметом для обсуждения остается поиск предикторов и маркеров будь то лабораторных или инструментальных, которые могли бы помочь в стратификации риска пациентов для улучшения дальнейших мер профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. Обозначенные вопросы легли в основу разработки темы исследования.

**Цель исследования:** оценить влияние высокодозовой гиполипидемической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом на возможность стабилизации атеросклеротической

бляшки с помощью биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса.

**Задачи исследования:**

1. Оценить исходные показатели липидного и биомаркерного профиля, а также определить наличие уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов с ОКС после стентирования инфаркт-связанной артерии.
2. Изучить динамику биомаркеров/индексов воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброза у пациентов, перенесших ОКС, на фоне комбинированной гиполипидемической терапии.
3. Проанализировать взаимосвязь и динамику сердечно-лodgeчного индекса САVI и индекса перикоронарного жира (FAI) с биомаркерами/индексами воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброза у пациентов, перенесших ОКС.
4. Разработать модель прогнозирования риска выявления уязвимых бляшек в коронарных артериях после стентирования инфаркт-связанной артерии с учетом биомаркерного профиля у пациентов, перенесших ОКС.

**Научная новизна.** Впервые в нашем исследовании изучалась панель современных биомаркеров (как простых гематологических индексов: NLR, PLR, MLR, Mon/ЛВП, SII, SIRI, CRP, так и более сложных маркеров: MMP-9, TIMP-1, Gal-3, NGAL), отражающих основные звенья хронического воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса с целью определения их роли в диагностике уязвимых бляшек у пациентов перенесших ОКС и стентирование инфаркт-связанной артерии, определение концентраций которых проведено серийно на протяжении 12 месяцев наблюдения. Определена частота встречаемости уязвимых бляшек в коронарных артериях у пациентов, перенесших ОКС и их взаимосвязь с биомаркерным профилем на фоне различной комбинированной гиполипидемической терапии. Продемонстрированы взаимосвязи между биомаркерами воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса, фиброза, липидным профилем и индексом перикоронарного жира FAI. Определено отсутствие связи между индексом сосудистой жесткости САVI и наличием уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Для оценки прогнозирования риска выявления уязвимых бляшек в коронарных артериях после стентирования инфаркт-связанной артерии с учетом биомаркерного профиля у пациентов, перенесших ОКС разработан калькулятор (Программа ЭВМ) на основе предложенных моделей, зарегистрирована база данных и получен 1 патент на изобретение.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработанные в ходе исследования математические регрессионные модели для расчета вероятности выявления уязвимых бляшек у пациентов, перенесших ОКС, на основании которых создан калькулятор - программа ЭВМ, позволят контролировать прогрессирование коронарного атеросклероза и оптимизировать методы профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

**Методология и методы исследования.** Данные исследований отечественных и зарубежных авторов, занимавшихся поиском эффективных маркеров уязвимости (инструментальных и/или лабораторных) послужило теоретической основой для проведения данного исследования. Были сформулированы цель, задачи, определены объект и методы исследования, разработан дизайн исследования согласно принципам доказательной медицины. Исследование было рандомизированным проспективным и проводилось на базе ГБУЗ Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова. Объектом нашего исследования были пациенты, поступившие с клиникой острого коронарного синдрома и не достигшие целевого уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л при приеме в максимальной

дозировке статинов через 1 месяц. Нами использован комплекс современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Анализ числовых данных осуществлялся посредством программы IBM SPSS Statistics 26 с использованием корреляционного, регрессионного и ROC-анализов.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Пациенты, перенесшие ОКС и имеющие уязвимые АСБ в коронарных артериях после стентирования инфаркт-связанной артерии характеризуются более высоким уровнем ХС-ЛНП, биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса после месяца монотерапии статинами. Параметры липидного профиля (ОХ, ХС-ЛНП, ТГ) и уровень биомаркеров/индексов (NLR, PLR, MLR, Mon/ЛВП, SII, SIRI, MMP-9, MMP-9/TIMP-1, NGAL, Gal-3, СРБ) на фоне комбинированной гиполипидемической терапии статистически значимо снижались вне зависимости от наличия уязвимых АСБ в коронарных артериях.

2. Индекс FAI является маркером наличия уязвимых АСБ в коронарных артериях, при этом комбинированная гиполипидемическая терапия приводит к его статистически значимому снижению. Не смотря на то, что индекс САVI значимо коррелирует с возрастом и ИКК ( $p < 0,001$ ), его связи с наличием уязвимых АСБ в коронарных артериях обнаружено не было.

3. Сочетание визуализирующих методов (МСКТ) и биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса позволяет предсказывать наличие уязвимых АСБ в коронарных артериях у пациентов с ОКС, перенесших радикальное стентирование инфаркт-связанной артерии.

**Степень достоверности и апробация результатов.** В проведенном исследовании достоверность полученных результатов определялась достаточным объемом выборки, однородностью и сопоставимостью групп включенных пациентов), использованием современных методов инструментального и лабораторного исследования, непосредственным участием автора во всех этапах диссертационного исследования.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения: молодые ученые – медицине» (г. Самара, 2022, 2023гг.), Ежегодной научно-практической конференции НОА (г. Москва 2023г), Региональной конференции Российского кардиологического общества (г. Ульяновск 2023, 2024гг.), Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2023, 2024гг), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2024г.), Научно-практической конференции «АтероСамара» (г. Самара, 2024, 2025гг.), Межрегиональной конференции по неотложной кардиологии ПФО (г. Самара, 2024г.), Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина-2024» (г. Самара, 2024г.), XII Форуме молодых кардиологов (г. Самара, 2025г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Казань, 2025г), Международном конгрессе European Atherosclerosis Society (Германия, 2023г.), Международном конгрессе European Atherosclerosis Society конгресс (Франция, 2024г.), Международном конгрессе American College of Cardiology (Атланта, 2024г.), Международном конгрессе The 13th International Symposium of Neurocardiology (Сербия, 2024г.), Международном конгрессе European Atherosclerosis Society (Великобритания, 2025г.), Международном конгрессе Asian Pacific Society of Cardiology (Южная Корея, 2025г.).

Апробация работы состоялась 26.06.2025г. на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, кафедры внутренних болезней и кафедры факультетской терапии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов диссертационной работы методика прогнозирования риска выявления уязвимых АСБ в коронарных артериях у пациентов, перенесших ОКС на основании биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса внедрена в работу кардиологического отделения Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Полученные данные используются при обучении студентов и ординаторов на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

**Личный вклад автора.** Автор принимал личное участие во всех этапах этапах клинического исследования: разработке дизайна исследования, организации его проведения, отборе пациентов, курировании пациентов на всех контрольных визитах, заборе крови и транспортировке ее в центр для исследования, формировании базы данных, статистической обработке полученных результатов исследования. Автор самостоятельно подготовил научные публикации и тезисы в журналах из перечня ВАК Минобрнауки России, в том числе входящие в международную базу Scopus. Автор лично выступал с докладами, включающими основные результаты исследования на конференциях и конгрессах. Является автором патента на изобретения, программы для ЭВМ и свидетельства о регистрации базы данных.

**Соответствие паспорту специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Диссертационная работа на соискание учёной степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология и выполнена согласно плану НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации темы АААА-А20-120060890050 от 08.06.2020г.)

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 8 статей – 7 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 6 – в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus по специальности 3.1.20. Кардиология, также опубликовано 7 тезисов в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, базы данных, а также патент на изобретение.

**Объем и структура диссертации.** Текст диссертационной работы изложен на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Библиографический указатель включает 171 источник. Текст диссертации содержит 24 таблицы и 20 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Объект и дизайн исследования.** Открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование выполнялось в 2022-2024 гг. на базе ГБУЗ Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, зарегистрирован на ClinicalTrials.gov- NCT05624658 и опубликован в № 27(4S) Российского кардиологического журнала в 2022 году [А.Н. Ковальская и др., 2022].

Критерии включения: возраст 18-75 лет, острые формы ИБС (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда (ИМ)) по крайней мере с одним стенозом коронарной артерии, требующим проведения ЧКВ, давность ИМ до 24 ч, одна-две не-ИСА (диаметр просвета

коронарной артерии по данным коронарографии <50%); отсутствие приема статинов в течение <3 мес. до индексного ОКС; отсутствие целевого уровня ХС-ЛНП на первом визите; недостижение целевого уровня ХС-ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л на втором визите; подписанное информированное согласие. Критерии невключения: перенесенный ранее ИМ, реваскуляризация в анамнезе (ЧКВ/аортокоронарное шунтирование), фракция выброса по Симпсону <40%, Killip III-IV ст., хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, значительная кальцификация или извитость коронарных артерий; тяжелая почечная и печеночная недостаточность, аллергические реакции на йодсодержащие контрастные вещества; непереносимость статинов, аспирина, блокаторов P2Y12, пациенты, которые ранее получали ингибиторы PCSK9 и/или эзетимиб, лечение системными стероидами или циклоспорином в течение последних 3 мес., коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания в течение последних 5 лет, запланированное оперативное вмешательство в течение 3 мес., лица, страдающие психическими расстройствами, беременность и период грудного вскармливания.

В случае согласия участвовать в исследовании, пациент подписывал 2 экземпляра информированного согласия.

За период 2022-2023гг с клиникой ОКС в стационар поступило 3658 человек, из них отобрано для исследования – 168 человек, не включены в исследование 26 пациентов ввиду того, что достигли целевого уровня ХС-ЛНП ( $\leq 1,4$  ммоль/л), еще 17 пациентов отказались от участия (Рисунок 1). Таким образом в исследование вошло 125 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС (ИМ/НС). Всем пациентам было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-связанной артерии. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

В период госпитализации пациенты получали стандартную терапию ОКС согласно клиническим рекомендациям [О.В. Аверков и др., 2020; О.Л. Барбараш и др., 2021].



Рисунок 1. Блок-схема набора пациентов

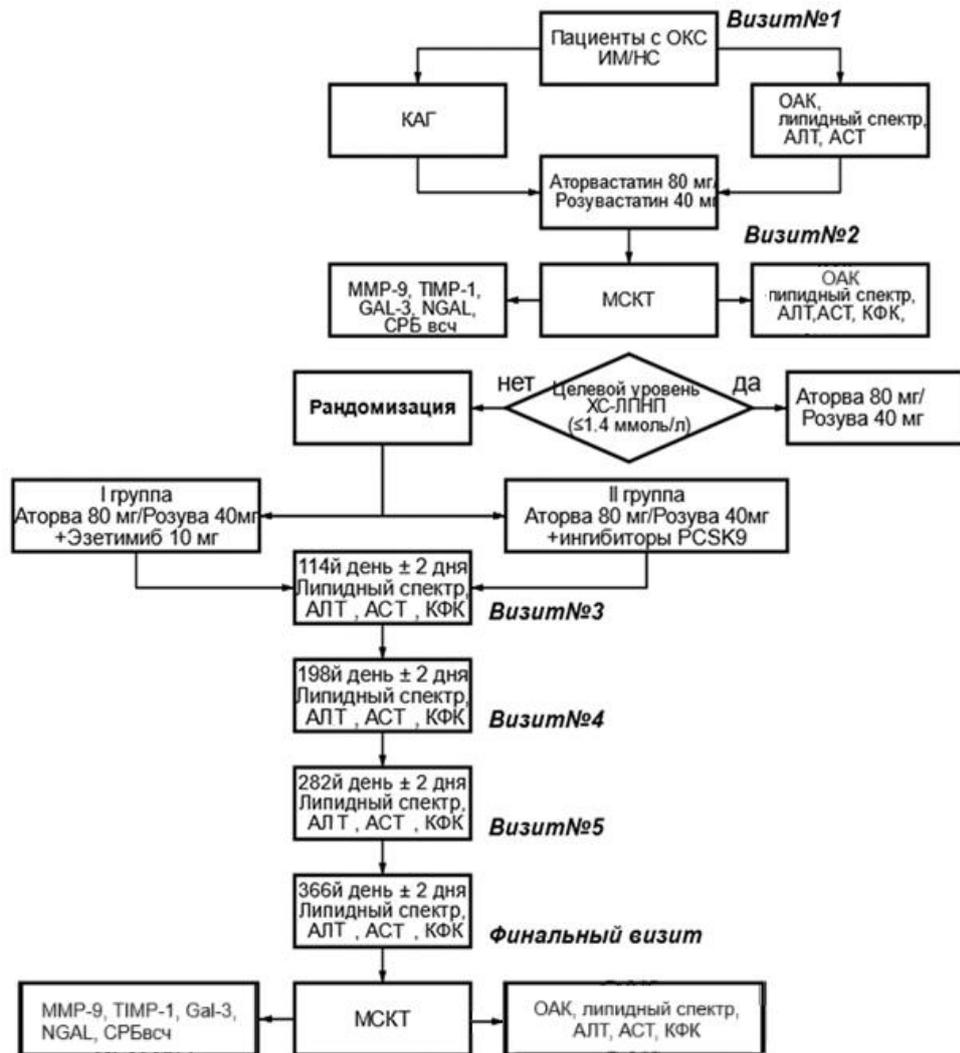


Рисунок 2. Дизайн исследования

Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений ХС-ЛНП ( $\leq 1,4$  ммоль/л) спустя 1 месяц после развития ИМ/НС, на втором визите были рандомизированы на две группы. Группа 1 — прием иPCSK9 алирокумаба (150 мг) эволокумаба (140 мг) путем подкожной инъекции 1 раз в 2 недели в дополнение к статинотерапии в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/ розувастатин 40 мг). Группа 2 — прием эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с максимальной дозой статинов. Кроме этого, на втором визите пациентам была проведена МСКТ коронарных артерий и лабораторное исследование: общий анализ крови с расчетами соотношений нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), моноцитов и лимфоцитов (MLR), SII - (количество нейтрофилов  $\times$  количество тромбоцитов)  $\div$  количество лимфоцитов), SIRI-(количество нейтрофилов  $\times$  количество моноцитов)  $\div$  количество лимфоцитов), липидный профиль (ОХ - общий холестерин, ХС-ЛНП - липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛВП - липопротеиды высокой плотности, ТГ-триглицериды), соотношение моноцитов и ХС-ЛВП (Mon/ЛВП), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), Тропонин I, Galectin-3, высокочувствительный С-реактивный белок (всч-СРБ), металлопротеиназа-9 (ММР-9), тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа (TIMP-1), липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Общая длительность наблюдения составила 52 недели. Согласно

графику визитов каждый месяц с пациентом проводилась телемедицинская консультация, каждые 3 месяца - очный визит с целью контроля эффективности и безопасности принимаемых препаратов, где выполняли общий анализ крови, контроль липидного спектра, АЛТ, АСТ, КФК; у пациентов, получающих иPCSK9 промежуточный контроль — каждые 2 недели во время инъекции препарата. На финальном визите спустя 12 месяцев пациентам повторно проводилась МСКТ и оценка лабораторного статуса .

Оценку любых нежелательных явлений и побочных реакций на фоне приема комбинированной гиполипидемической терапии мы проводили на протяжении всего периода наблюдения.

МСКТ (для обнаружения уязвимых АСБ) выполнялась на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO с ЭКГ-синхронизацией с внутривенным контрастированием 100 мл йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата «Йогексол». Уязвимые АСБ оценивались в программе Plaque ID по следующим критериям: положительное ремоделирование (ПР) – увеличение общего объема АСБ, приводящей к относительному расширению диаметра артерии; наличие участка низкой плотности (УНП) внутри бляшки ( $< 30$  HU); наличие точечных кальцинатов (ТК) внутри бляшки – неравномерные включения мелких кальциевых отложений  $< 3$  мм; феномен «кругового свечения» – кольцеобразное увеличение плотности рентгеновских лучей по периферии бляшки. Индекс коронарного кальция определяли по методу Агатстона. Индекс перикоронарного жира FAI интерпретировался как среднее ослабление плотности на КТ (от  $-190$  до  $-30$  единиц Хаунсфилда (HU) и измерялся в ручном режиме (последовательно двумя рентгенологами с согласованностью 88%) вокруг сегментов поражения всех трех основных эпикардиальных коронарных артерий (передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ), огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА)), расположенных в пределах радиального расстояния от внешней стенки сосуда, равного диаметру соответствующего сосуда. Чтобы избежать воздействия стенки аорты, в большинстве исследований был исключен самый проксимальный 10-миллиметровый сегмент, а также проксимальные 10-50 мм коронарной артерии. По данным литературы оптимальное пороговое значение для индекса FAI, выше которого наблюдается резкое увеличение сердечной смертности, было установлено как  $-70,1$  [Е. К. Oikonomou et al., 2018].

Индекс CAVI cardio-ankle vascular index (R/L-CAVI- справа и слева соответственно) определялся с помощью объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-Series Vascular (Fukuda, Япония). Согласно экспертному консенсусу Vascular Failure Committee of Japan Society for Vascular Failure были использованы следующие пороговые значения CAVI 8,0 - 9,0 (норма  $< 8$ ;  $\geq 8$  -  $< 9$  пограничное состояние,  $\geq 9$  патология) [R. Zhang et al., 2022].

Статистический анализ полученных данных был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 26. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова была произведена проверка количественных показателей на нормальность распределения. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3) с учетом отсутствия нормального распределения в изучаемых группах. Для качественных показателей определялась частота выявления признака (%). Для выявления различий между двумя подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для качественных показателей статистическая значимость различий определялась с помощью критерия  $\chi^2$  - Пирсона или точного критерия Фишера. Динамика количественных показателей рассчитывалась согласно критерию Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Для изучения возможной связи между предикторами и

наличием уязвимых АСБ была использована бинарная логистическая регрессия с определением ОШ и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для определения пороговых уровней предикторов в соответствии с максимальными значениями индекса Юдена выполнялся ROC-анализ с вычислением площади под кривой (Area Under Curve, AUC) и определением специфичности (Sp) и чувствительности (Se). Анализ выживаемости проводился по методу множительных оценок с построением кривых Каплана Мейера. Для сравнения двух кривых выживаемости использовался логранговый критерий (Logrank test). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 125 пациентов, средний возраст 59 (51;64) лет, из них 68,8% мужчины. В исследуемой когорте у 45 пациентов (36%) был диагностирован ИМ без подъема ST, у 51 пациента (40,8 %) – ИМ с подъемом ST, а у 31 пациента (23,2%) - НС.

Пациенты с ИМ и НС были сопоставимы по возрасту, однако у мужчин чаще диагностировался ИМ, и они чаще курили (52,1%),  $p=0,033$ . Пациенты с ИМ по сравнению с пациентами с НС, имели более высокий уровень АСТ, который составил 29,5 (22,1; 61,3) и 23,5 (18,65; 35,6) соответственно,  $p=0,001$ , также был выше уровень нейтрофилов в общем анализе крови 6,11 (5,16; 7,38) против 4,69 (4,25; 6,73),  $p=0,008$ . Исходные гематологические индексы NLR и SIRI были выше у пациентов с ИМ, где  $p=0,032$  и  $0,013$  соответственно.

При сравнении исходных значений биомаркеров, уровень всч-СРБ был выше у пациентов с ИМ, также как и соотношение MMP-9 и его тканевого ингибитора TIMP-1, что говорит об активной воспалительной реакции.

Уязвимые АСБ в коронарных артериях спустя 1 месяц после ОКС имели 56 пациентов (44,8%) по данным МСКТ. Из критериев уязвимости чаще всего встречалось положительное ремоделирование (у 35 пациентов), участок низкой плотности - у 30 пациентов, точечные кальцинаты – у 11 пациентов, феномен кругового свечения- у 2 пациентов. Причем данные критерии УБ встречались как в нестентированной артерии, так и в стентированной (Рисунок 3).



Рисунок 3. Распределение критериев уязвимости среди пациентов

Примечание: PR - положительное ремоделирование, УНП – участок низкой плотности, ТК – точечные кальцинаты, ФКС- феномен кругового свечения

По клиничко-анамнестическим данным пациенты с наличием и отсутствием критериев уязвимости не различались, кроме типа ИМ, где количество пациентов с ИМ без подъема ST было выше в группе с наличием уязвимых АСБ, а при их отсутствии напротив чаще встречался ИМ с подъемом ST.

Пациенты, у которых в коронарных артериях выявлялись уязвимые АСБ имели более высокий уровень MMP-9 - 72,31 (47,36; 108,88), чем в случае отсутствия критериев уязвимости по данным МСКТ - 52,51 (28,19; 85,29),  $p=0,016$ . Также соотношение MMP-9/TIMP-1 было выше

у пациентов с уязвимыми АСБ и составило 2,04 (1,71; 3,09) против 1,74 (1,44; 1,99),  $p=0,01$  (Рисунок 4).

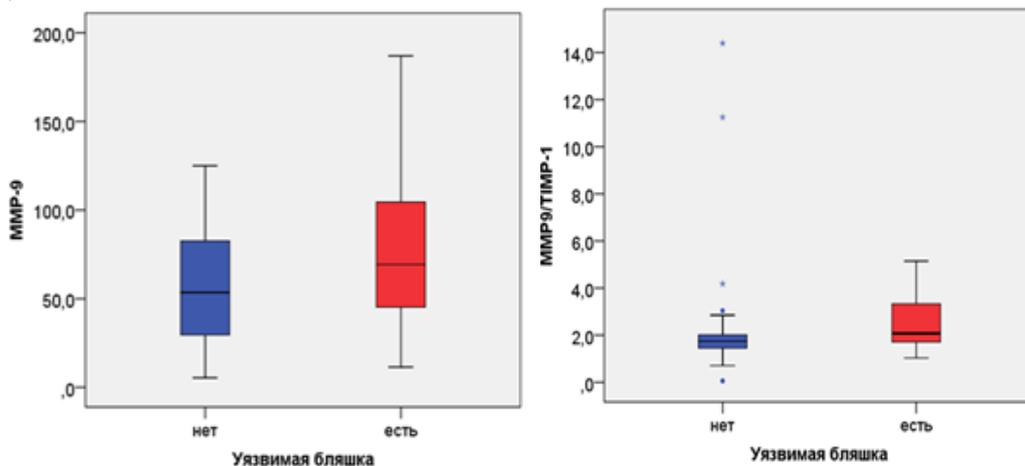


Рисунок 4. Исходные уровни MMP-9, MMP-9/TIMP-1

В зависимости от второго гиполипидемического препарата, назначенного дополнительно к статинам (эзетимиб или иPCSK-9), группы были сопоставимы по полу и возрасту, медиана возраста составила 60 и 59 лет соответственно.

В таблице 3 представлен анализ показателей липидного спектра, трансаминаз печени и КФК крови через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавших наряду со статинами эзетимиб. Параметры ОХ и ХС-ЛНП значительно снизились в обеих группах, и медиана ХС-ЛНП составила 1,49 ммоль/л. Уровень ТГ статистически значительно снизился ( $p=0,001$ ) только у пациентов не имеющих уязвимые, а значимая динамика ХС-ЛВП выявлена у пациентов с наличием УБ.

Таблица 3. Динамика липидного профиля, трансаминаз печени и КФК спустя 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ на фоне приема эзетимиба

Параметр Ме (Q1;Q3)	Эзетимиб Уязвимая АСБ+ N=29		р- значе- ние	Эзетимиб Уязвимая АСБ- N=34		р- значе- ние
	Визит 2	Визит 6		Визит 2	Визит 6	
ОХ, ммоль/л	3,44 (3,09;4,24)	3,03 (2,52;3,57)	0,004	3,35 (2,96;3,8)	2,92 (2,6;3,18)	<0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,97 (1,85;2,58)	1,49 (1,32;2,02)	<0,001	1,94 (1,74;2,3)	1,49 (1,34;1,73)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,22 (0,94;1,93)	0,8 (0,63;1,79)	0,078	1,31 (0,98;1,64)	0,97 (0,8;1,35)	0,001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,11 (0,95;1,31)	1,16 (1,08;1,36)	0,017	1,07 (0,95;1,25)	1,21 (0,98;1,44)	0,166
АЛТ, Ед/л	28,2 (16,2;47,55)	26,2 (16,1;35,3)	0,427	27,6 (16,98;41,65)	30,05 (22,48;40,48)	0,405
АСТ, Ед/л	22,6 (18,15;30,75)	23,9 (19,5;30,3)	0,737	22,7 (19,73;28,93)	27,6 (23,3;58)	0,011
КФК, Ед/л	116,55 (84,45;196,08)	105,5 (91,4;128,33)	0,049	118,8 (87,6;167,15)	110,4 (90,38;155,63)	0,317

Соотношения NLR и PLR, индекс системного иммунного воспаления SII на финальном визите значительно снизились у пациентов с уязвимыми АСБ. Динамика соотношений MLR ( $p=0,001$ ), Mon/ЛВП ( $p=0,001$ ), индекса системного воспалительного ответа SIRI показала значимое снижение у пациентов без уязвимых АСБ в коронарных артериях. Уровни биомаркеров MMP-9, MMP-9/TIMP-1, Gal-3 и всчСРБ спустя 12 месяцев наблюдения статистически значимо снижались в обеих группах, независимо от наличия уязвимых АСБ, у пациентов, принимавших эзетимиб (Таблица 4).

Таблица 4. Динамика биомаркеров спустя 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ на фоне приема эзетимиба

Параметр Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	Эзетимиб Уязвимая АСБ+ N=29		р- значе- ние	Эзетимиб Уязвимая АСБ- N=34		р- значе- ние
	Визит 2	Визит 6		Визит 2	Визит 6	
NLR	2,26 (1,62;2,99)	2,19 (1,44;2,8)	0,031	2,26 (1,78;2,89)	2,07 (1,56;2,84)	0,292
PLR	102,98 (87,08;135,59)	100,9 (85;133,63)	0,026	106,5 (74,23;143,08)	109,3 (88,4;158,5)	0,682
MLR	0,24 (0,2;0,34)	0,25 (0,19;0,3)	0,062	0,25 (0,19;0,34)	0,2 (0,17;0,27)	0,001
Mon/ХС- ЛВП	0,47 (0,33;0,63)	0,3 (0,37;0,49)	0,073	0,46 (0,36;0,58)	0,34 (0,25;0,45)	0,001
SII	555,01 (413,54; 766,72)	477,58 (366,23;665, 35)	0,042	539,18 (365,1; 753,76)	499,04 (347,09; 713,99)	0,387
SIRI	1,16 (0,9;1,79)	1,14 (0,71;1,71)	0,104	1,25 (0,88; 1,57)	0,9 (0,62;1,34)	0,018
MMP-9, нг/мл	61,86 (33,12; 98,25)	35,18 (29,55; 43,67)	0,004	53,51 (34,16; 86,12)	31,47 (21,01; 40,97)	0,001
MMP- 9/TIMP-1	2,04 (1,65; 2,98)	1,17 (0,63; 1,83)	0,009	1,75 (1,47; 2,16)	1,08 (0,73; 1,63)	0,024
Gal-3, нг/мл	21,91 (3,95; 35,13)	4,15 (2,74; 6,69)	0,001	37,57 (5,66; 63,69)	2,84 (1,9; 3,64)	<0,001
NGAL, нг/мл	648,17 (255,96; 901,73)	394,87 (193,38; 593,73)	0,279	472,21 (339,97; 789,8)	325,91 (230,09; 434,03)	0,003
всчСРБ	2,97 (1,67; 4,46)	1,13 (0,78; 2,32)	<0,001	2,99 (1,47; 4,64)	1,08 (0,79; 1,73)	0,004

Примечание: NLR-соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, MLR- соотношение моноцитов и лимфоцитов, PLR - соотношение тромбоцитов и лимфоцитов, Mon-ЛВП-соотношение моноцитов и ХС-ЛВП, SII- индекс системного иммунного воспаления, SIRI- индекс системного воспалительного ответа, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, Gal-3 – галектин-3, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, , СРБ- С-реактивный белок

В группе пациентов, получавших инъекции иPCSK-9 в дополнение к статинам, независимо от наличия уязвимых АСБ в коронарных артериях, на финальном визите продемонстрировано значимое снижение ОХ, ХС-ЛНП, ТГ, а уровень ХС-ЛВП увеличился у пациентов с уязвимыми

АСБ ( $p=0,027$ ). Простые маркеры-гематологические индексы NLR, PLR, SII спустя 12 месяцев значимо снижались в группе с уязвимыми АСБ, а MLR, Mon/ЛВП и SIRI снижались напротив в группе с отсутствием уязвимых АСБ. MMP-9, MMP-9/TIMP-1, Gal-3 значимо снижались независимо от наличия уязвимых АСБ, а NGAL и всчСРБ значимо снижались только в группе с уязвимыми АСБ,  $p=0,006$  и  $0,005$  соответственно (Таблица 5).

Таблица 5. Динамика липидного профиля и биомаркеров спустя 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ на фоне приема иPCSK-9

Параметр Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	Кумабы Уязвимая АСБ+ N=27		р- значе- ние	Кумабы Уязвимая АСБ- N=35		р- значе- ние
	Визит 2	Визит 6		Визит 2	Визит 6	
ОХ, ммоль/л	4,11 (3,66;4,66)	2,76 (2,17;3,64)	<0,001	3,92 (3,29;4,75)	2,72 (2,46;3,06)	<0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,61 (2,11;2,85)	1,2 (0,94;1,72)	<0,001	2,19 (1,96;2,95)	1,42 (1,13;1,7)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,23 (0,92;1,93)	0,99 (0,75;1,3)	0,006	1,19 (0,95;1,68)	1,04 (0,86;1,62)	0,037
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,15 (0,97;1,34)	1,23 (1,05;1,55)	0,027	1,17 (1,0;1,34)	1,13 (1,06;1,4)	0,726
NLR	2,4 (1,99;2,87)	2,05 (1,58;2,36)	0,001	2,28 (1,68;2,69)	2,06 (1,77;2,79)	0,990
MLR	0,26 (0,21;0,34)	0,22 (0,18;0,27)	0,001	0,23 (0,19;0,31)	0,24 (0,19;0,34)	0,600
Mon/ХС- ЛВП	0,52 (0,37;0,74)	0,36 (0,3;0,55)	0,003	0,44 (0,34;0,59)	0,39 (0,34;0,5)	0,119
SII	613,11 (453,87;765,28 )	452,49 (318,94;638 ,7)	0,003	557,09 (415,33; 816,44)	565,54 (413,19; 771,27)	0,802
SIRI	1,51 (1,03;2,02)	0,89 (0,69;1,41)	<0,001	1,13 (0,87; 1,84)	1,08 (0,68; 1,71)	0,741
MMP-9, нг/мл	66,49 (47,84; 110,15)	29,17 (23,12; 47,29)	<0,001	42,4 (26,86; 76,12)	33,17 (28,65; 36,52)	0,094
MMP- 9/TIMP-1	2,5 (1,68; 3,77)	0,93 (0,47; 1,49)	0,001	1,75 (1,34; 1,98)	1,04 (0,41; 1,76)	0,013
Gal-3, нг/мл	12,93 (7,45; 58,28)	4,26 (1,92; 7,17)	0,009	34,15 (6,69; 67,75)	4,91 (1,9; 5,83)	0,001
NGAL нг/мл	580,22 (376,96; 839,41)	417,45 (214,87; 508,5)	0,006	417,49 (167,46; 836,19)	331,86 (278,11; 748,91)	0,528
всчСРБ	2,94 (1,41; 5,96)	1,38 (1,05; 2,69)	0,005	3,28 (0,89; 7,97)	1,73 (0,83; 4,96)	0,170

Примечание: ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП– липопротеины низкой плотности, ХС-ЛВП – липопротеины высокой плотности ТГ – триглицериды, NLR-соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, MLR- соотношение моноцитов и лимфоцитов, PLR - соотношение тромбоцитов и лимфоцитов, Mon-ЛВП-соотношение моноцитов и ХС-ЛВП, SII- индекс системного иммунного воспаления, SIRI- индекс

системного воспалительного ответа, ММР-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, Gal-3 – галектин-3, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, СРБ- С-реактивный белок

На рисунке 5 представлена динамика ХС-ЛНП через 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ и вида гиполипидемической терапии, начиная с момента старта терапии статинами. Мы получили статистически значимые различия в обеих группах,  $p < 0,001$ .

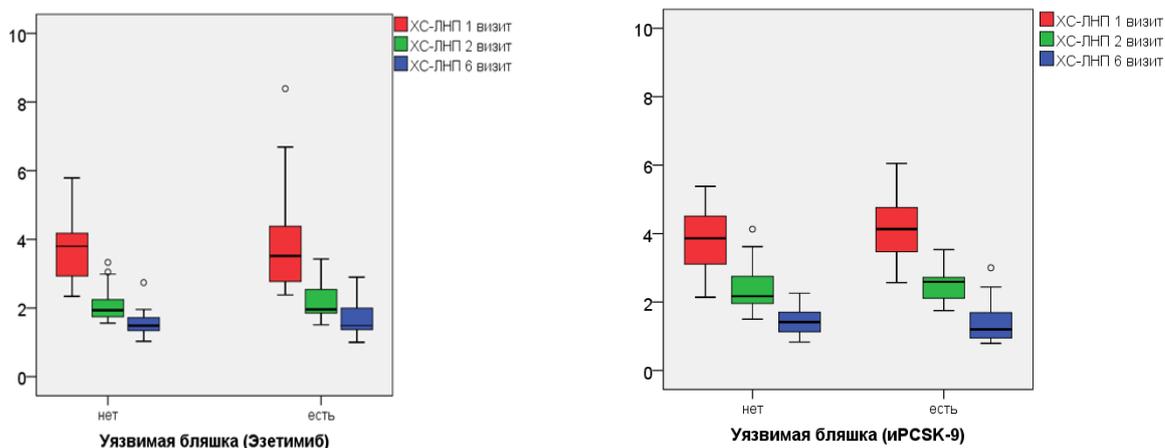


Рисунок 5. Динамика ХС-ЛНП через 12 зависимости от наличия уязвимых АСБ и вида гиполипидемической терапии

Целевой уровень ХС-ЛНП  $< 1,4$  ммоль/л при приеме Эзетимиба был достигнут у 24 пациентов (38%), а уровень 1,4-1,8 ммоль/л – еще у 15 пациентов (23%). При приеме иPCSK-9 34 пациента (56%) достигли целевого уровня ХС-ЛНП  $< 1,4$  ммоль/л, а уровень 1,4-1,8 ммоль/л был достигнут еще у 10 пациентов (16%),

По результатам проведенного корреляционного анализа были получены следующие статистически значимые взаимосвязи (Таблица 6).

Таблица 6. Корреляционные взаимосвязи между маркерами и критериями уязвимости

	г	р-значение
Уязвимая АСБ – ИКК	0,260	0,004
Уязвимая АСБ – ММР-9	0,249	0,015
Уязвимая АСБ – ММР9/TIMP-1	0,277	0,010
ПР – ИКК	0,247	0,007
УНП – ИКК	0,279	0,002
УНП – Gal-3	-0,266	0,012
УНП – ММР-9/TIMP-1	0,282	0,008
ТК – Gal-3	-0,268	0,012

Примечание: г – Коэффициент корреляции Спирмена, Gal-3 - галектин-3, ММР-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, TIMP-1- тканевый ингибитор металлопротеиназ 1 типа, ИКК- индекс коронарного кальция

### Динамика уязвимых бляшек в течение 12 месяцев

Спустя 12 месяцев на фоне комбинированной гиполипидемической терапии общее количество критериев уязвимости АСБ в коронарных артериях уменьшилось ( $p=0,019$ ), независимо от того, стентирована была исходно артерия или нет (Таблица 7). Среди всех критериев статистически значимую динамику показало положительное ремоделирование ( $p=0,02$ )

Таблица 7. Динамика критериев уязвимости бляшек (визит 2 – визит 6)

Критерии уязвимости	Локализация					
	Уязвимая АСБ в не-ИСА		Уязвимая АСБ в ИСА		Уязвимая АСБ в ИСА и не-ИСА	
	исходно	финал	исходно	финал	исходно	финал
ПР*	32(25,6%)	27(21,6%)	22(17,6%)	21(16,8%)	12(9,6%)	9(7,2%)
УНП (менее 30 HU)	18(14,4%)	16(12,8%)	19(15,2%)	15(12%)	4(3,2%)	2(1,6%)
ТК	6(4,8%)	5(4%)	9(7,2%)	8(6,4%)	0	0
ФКС	2(1,6%)	1(0,8%)	1(0,8%)	0	0	0

\* $p=0,02$

В общей когорте пациентов спустя 12 месяцев не наблюдалось увеличения АЛТ, АСТ (выше 3 верхних границ нормы), а КФК (выше 5 верхних границ нормы), что говорит о безопасности применяемой терапии.

На протяжении всего периода наблюдения у пациентов оценивались следующие события, составившие комбинированную вторичную конечную точку: повторная госпитализация по поводу ОКС (ИМ/НС), повторная реваскуляризация (ЧКВ), ОНМК, смерть от сердечно-сосудистых и внесердечных причин. При этом, в течение первых 12 месяцев не было зарегистрировано неблагоприятных событий. Однако мы имели возможность более длительного контроля за пациентами, и в общей когорте суммарно спустя 24 месяца было зарегистрировано 7 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а именно по 1 случаю - ОНМК, ИМ, 3 пациента - с НС, а также 1 летальный исход по внесердечной причине, из них 1 пациент имел два события за период наблюдения. На рис. 6 представлена кривая Каплана-Майера для общей когорты пациентов. При сопоставлении событий в группах НС/ИМ мы получили что бессобытийная выживаемость была выше в группе ИМ ( $p=0,020$ ) (Рисунок 6).

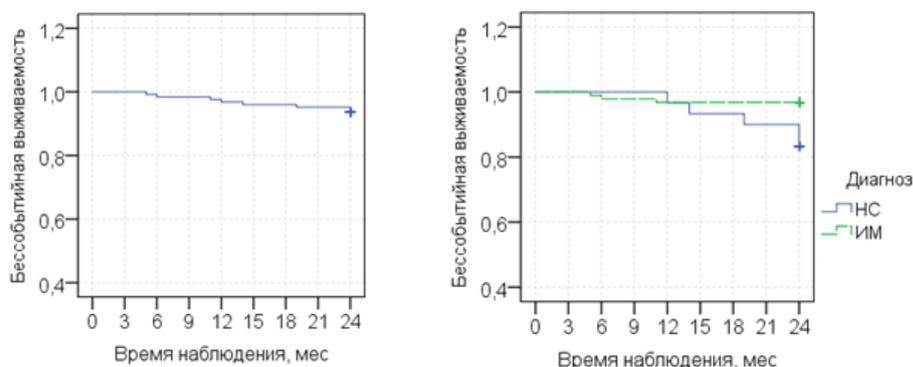


Рисунок 6. Прогностические кривые оценки достижения вторичной комбинированной конечной точки в общей когорте пациентов и при разделении на группы НС/ИМ

### Значение индекса САVI у пациентов с ОКС в зависимости от типа АСБ

В целом в общей когорте пациентов значение R-CAVI составило - 9,3 (8,47; 10,2), L-CAVI - 9,3 (8,2;10,3), что превышало принятые пороговые значения 8,0 - 9,0. При проведении корреляционного анализа была обнаружена значимая положительная взаимосвязь R-CAVI, L-CAVI с возрастом ( $r=0,600$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,627$ ,  $p<0,001$  соответственно). Наряду с возрастом индекс коронарного кальция положительно коррелировал со значением R-CAVI ( $r=0,335$ ,  $p<0,001$ ), L-CAVI ( $r=0,359$ ,  $p<0,001$ ) (Таблица 8)[А. Н. Ковальская и др., 2025].

Таблица 8. Корреляции САVI с возрастом и кальциевым индексом

	ИКК		Возраст	
R-CAVI	$r=0,335$	$p<0,001$	$r=0,600$	$p<0,001$
L-CAVI	$r=0,359$	$p<0,001$	$r=0,627$	$p<0,001$

Примечание: ИКК- индекс коронарного кальция

Однако, индекс САVI не был связан с наличием уязвимых АСБ в коронарных артериях по данным МСКТ.

В рамках проведенного субанализа, в который вошли 72 пациента из общей группы, мы наблюдали снижение индекса FAI в ПМЖВ с -77 (-85;-72) до -84 (-98;-71) HU спустя 12 месяцев ( $p=0,014$ ) (Рисунок 7). У пациентов с ИМпСТ индекс FAI оставался выше -78 (-90;-68), чем у пациентов с НС и составил -99 (-104;-87) ( $p=0,002$ ). В ПКА и ОА, несмотря на тенденцию к снижению FAI, статистически значимых различий выявлено не было, в т.ч. между пациентами с ИМ и НС [А.Н. Ковальская и др., 2023].

### Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса и наличием УБ в коронарных артериях

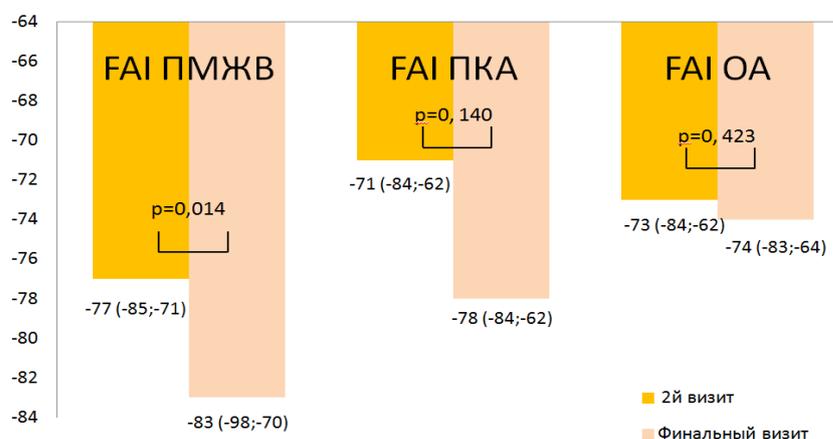


Рисунок 7. Динамика FAI в коронарных артериях в течение 12 месяцев.

У пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП ( $\leq 1,4$  ммоль/л) выявлена статистически значимая динамика снижения FAI в ПКА: исходно -70 (-82;-62) vs -78 (-90;-60) HU ( $p=0,022$ ). В то же время у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП, статистически значимых различий получено не было.

Значение FAI  $> -70,1$  HU по данным ряда исследований сопряжено с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [P. Theofilis et al., 2022]. В настоящем исследовании FAI  $\geq -70,1$  HU выявлен у 46 (63,9%) пациентов. Значения маркеров и индексов воспаления и фиброза

в зависимости от FAI представлена в таблице 9. У пациентов с  $FAI \geq -70,1$  в ПМЖВ и ОА были значимо выше уровни общего ХС и ХС-ЛВП, а также маркеров воспаления (соотношения Mon/ХС-ЛВП, NLR и PLR) и ремоделирования внеклеточного матрикса (MMP-9 и соотношение NGAL/MMP-9), а также маркера воспаления и фиброза Gal-3. Однако в отношении ПКА таких различий выявлено не было (Таблица 9) [А.Н. Ковальская и др., 2023].

Таблица 9. Биомаркеры и индексы воспаления и фиброза в зависимости от уровня FAI

Параметр Me (Q1;Q3)	ПМЖВ		p- значение
	$FAI \geq -70,1$ HU	$FAI < -70,1$ HU	
Mon/ХС-ЛВП (B1)	0,38 (0,19;0,52)	0,59 (0,45;0,73)	0,013
Mon/ХС-ЛВП (B2)	0,42 (0,26;0,57)	0,6 (0,45;0,68)	0,009
Mon/ХС-ЛВП (B6)	0,33 (0,29;0,52)	0,43 (0,35;0,57)	0,027
PLR (B2)	126,1 (30,6;145,6)	102 (82,2;121)	0,015
ХС-ЛВП, ммоль/л (B1)	1,31 (1,1;1,62)	1,1 (1,02;1,4)	0,04
ХС-ЛВП, ммоль/л (B2)	1,32 (1,06;1,69)	1,02 (0,94;1,14)	<0,001
NLR (B6)	2,3 (2,1;3,2)	1,9 (1,5;2,3)	0,015
	ОА		
	$FAI \geq -70,1$ HU	$FAI < -70,1$ HU	
Mon/ХС-ЛВП (B1)	0,45 (0,32;0,53)	0,62 (0,54;0,81)	0,024
Mon/ХС-ЛВП (B6)	0,37 (0,29;0,43)	0,46 (0,36;0,59)	0,009
ОХ, ммоль/л (B1)	6,07 (5,12;7,64)	5,53 (4,82;6,45)	0,042
NGAL/MMP9 (B6)	9,98 (6,15;12,44)	16,73 (8,21;32,86)	0,020
MMP-9/TIMP-1 (B6)	1,24 (0,75;1,73)	0,71 (0,32;1,02)	0,022
MMP-9, нг/мл (B6)	36 (25,87;44,2)	25,9 (17,84;34,85)	0,026
Gal-3, нг/мл (B6)	5,65 (3,03; 6,87)	3,05 (2,03; 8,68)	0,035

Примечание: B1 - визит 1 (стационарный), B2 - визит 2 (амбулаторный спустя 1 мес.), B6 - визит 6 (амбулаторный спустя 12 мес.), ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ОА – огибающая артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОХ – общий холестерин, FAI – fat attenuation index (индекс перикоронарного жира), Gal-3 – галектин-3, HU – единица Хаунсфилда, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, Mon/ХС-ЛВП – отношение моноцитов к ХС ЛВП, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, TIMP-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ 1-го типа.

Значение FAI в ПМЖВ при наличии в ней участка низкой плотности оказалось выше, чем при отсутствии данного критерия (Me -76 и -98 HU, соответственно,  $p=0,038$ ). При наличии точечных кальцинатов FAI в ПМЖВ также был выше (Me -67 и -90 HU, соответственно,  $p=0,045$ ) [А.Н. Ковальская и др., 2023].

#### **Возможности предсказания наличия уязвимых бляшек в коронарных артериях с учетом биомаркерного профиля у пациентов, перенесших ОКС**

Для предсказания вероятности выявления уязвимых бляшек в коронарных артериях после радикального ЧКВ у пациентов, перенесших ОКС были построены логистические регрессионные модели.

Предикторы, играющие роль в выявлении уязвимых АСБ, включались в прогностическую модель посредством бинарной логистической регрессии. Количественными предикторами были: NLR, PLR, Mon/ХС-ЛВП, всч-СРБ, MMP-9, TIMP-1, NGAL, Gal-3, ОХ, ХС-ЛНП, индекс

коронарного кальция. Среди категориальных предикторов учитывали пол и наличие СД. В качестве зависимой переменной выступал факт наличия хотя бы одного критерия уязвимости в коронарной артерии.

Предикторы, которые вошли в прогностическую модель I приведены в таблице 10.

Таблица 10. Предикторы, вошедшие в прогностическую модель I (в целом для выявления уязвимых АСБ)

Предиктор	Коэффициент предиктора (В)	ОШ [95% ДИ]	p-значение
ИКК	0,566	1,761 [1,159-2,675]	0,008
ММР-9, нг/мл	0,036	1,037 [1,013–1,061]	0,003
ТИМР-1, нг/мл	-0,036	0,965 [0,930 – 1,001]	0,052
Константа Во	-2,870	1,543	0,001

Примечание: ИКК – индекс коронарного кальция, ММР-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМР-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, ОШ-отношение шансов, ДИ-доверительный интервал

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи риска выявления уязвимой АСБ и значения логистической регрессионной функции, составила 0,742 [95% ДИ 0,64-0,84], Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 8).

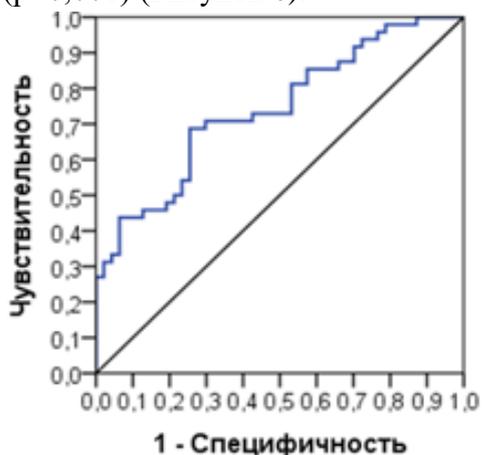


Рисунок 8. ROC-кривая прогностической модели I

По данным проведенного ROC-анализа при пороговом значении оценки риска выявления уязвимых АСБ равном 55% - чувствительность и специфичность полученной модели составили 66,7 % и 74,5% соответственно. Таким образом при получении результата  $\geq 55\%$  риск выявления уязвимых АСБ можно считать высоким, а при значении  $< 55\%$  риск оценивается как невысокий.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ , где  $e$  – основание натурального логарифма (2,718);

$z = -2,870 + 0,566 \times \text{ИКК} + 0,036 \times \text{ММР-9} - 0,036 \times \text{ТИМР-1}$ , где  $P$  — вероятность выявления уязвимых АСБ (%), ИКК — уровень индекса коронарного кальция, ММР-9 — уровень ММР-9 в крови (нг/мл), ТИМР-1 — уровень ТИМР-1 в крови (нг/мл)

Прогностическая модель II включала 4 признака: наличие сахарного диабета, индекс коронарного кальция, уровни Моп/ХС-ЛВП и ХС-ЛНП, определенные исходно (Таблица 11).

Таблица 11. Предикторы, вошедшие в прогностическую модель II (в целом для выявления уязвимых АСБ)

Предиктор	Коэффициент предиктора (В)	ОШ [95% ДИ]	р-значение
СД	1,287	3,623 [0,960-13,671]	0,054
ИКК	0,690	1,994 [1,381–2,881]	0,001
Моn/ХС-ЛВП	1,659	5,254 [0,762 – 36,234]	0,092
ХС-ЛНП, ммоль/л	0,738	2,091 [1,023–4,277]	0,042
Константа $B_0$	-5,166	0,006	0,001

Примечание: СД – сахарный диабет, ИКК – индекс коронарного кальция, Моn/ХС ЛВП – отношение моноцитов к ХС ЛВП, ХС-ЛНП – липопротеины низкой плотности, ОШ-отношение шансов, ДИ-доверительный интервал

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи риска выявления уязвимых АСБ и значения логистической регрессионной функции, составила 0,744 [95% ДИ 0,64-0,85],  $p < 0,001$ , модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 9).

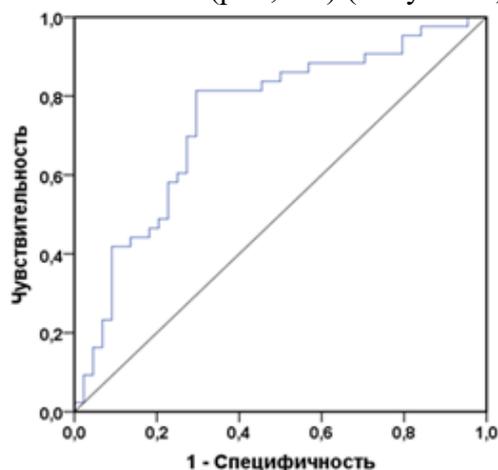


Рисунок 9. ROC-кривая прогностической модели II

По данным проведенного ROC-анализа при пороговом значении оценки риска выявления уязвимых АСБ равном 45% - чувствительность и специфичность полученной модели составили 79,1 % и 70,5% соответственно. При значении  $\geq 45\%$  вероятность выявления уязвимых АСБ высокая, а при значении  $< 45\%$  риск считается невысоким.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где } e - \text{основание натурального логарифма (2,718);}$$

$z = 5,166 + 1,287 \times \text{СД} + 0,690 \times \text{ИКК} + 1,659 \times \text{Моn/ХС-ЛВП} + 0,738 \times \text{ХС-ЛНП}$ , где P — вероятность выявления уязвимых АСБ (%), СД- наличие СД, ИКК— уровень индекса коронарного кальция, Моn/ХС-ЛВП — уровень Моn/ХС-ЛВП в крови, ХС-ЛНП — уровень ХС-ЛНП в крови (ммоль/л)

. Предикторы построенной прогностической модели III приведены в таблице 24.

Таблица 12. Предикторы, вошедшие в прогностическую модель III (в целом для выявления уязвимых АСБ)

Предиктор	Коэффициент предиктора (B)	ОШ [95% ДИ]	p-значение
MMP-9, нг/мл	0,066	1,069 [1,029-1,110]	0,001
TIMP-1, нг/мл	-0,049	0,962 [0,924-1,002]	0,062
Gal-3, нг/мл	-0,032	0,974 [0,955-0,994]	0,005
NGAL, нг/мл	-0,003	0,998 [0,996-1,000]	0,045
Константа $W_0$	0,186	0,823	0,728

Примечание: MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, Gal-3 – галектин-3, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой

Полученная ROC-кривая соответствующей взаимосвязи риска выявления уязвимых АСБ характеризовалась значением AUC, равным 0,85 (95% ДИ: 0,7-0,91). Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 10).

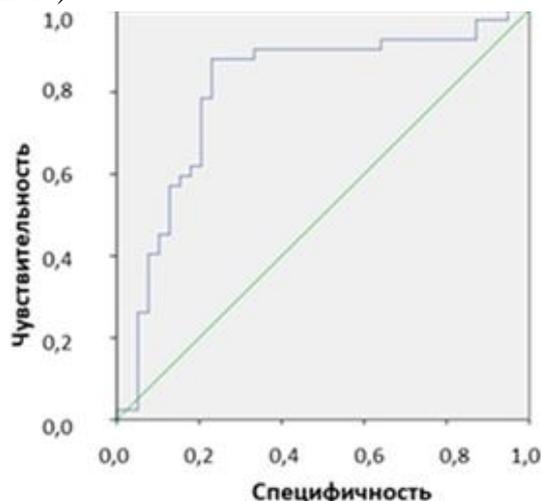


Рисунок 10. ROC-кривая прогностической модели III

Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении риска выявления уязвимых АСБ 48% составили 81% и 76,9%, соответственно. Таким образом, при вероятности  $\geq 48\%$  риск выявления уязвимых АСБ можно считать высоким, а при вероятности  $< 48\%$  риск оценивается как невысокий [А.Н. Ковальская и др., 2024].

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением бинарной логистической регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где } e - \text{основание натурального логарифма (2,718);}$$

$z = 0,186 + 0,066 \times \text{MMP-9} - 0,049 \times \text{TIMP-1} - 0,032 \times \text{GAL-3} - 0,003 \times \text{NGAL}$ , где P – вероятность выявления уязвимых АСБ (%), MMP-9 – уровень MMP-9 в крови (нг/мл), TIMP-1 – уровень TIMP-1 в крови (нг/мл), GAL-3 – уровень GAL-3 в крови (нг/мл), NGAL – уровень NGAL в крови (нг/мл).

Для автоматического расчета вероятности риска выявления уязвимых АСБ в коронарных артериях у пациентов после радикально проведенного ЧКВ по полученному уравнению

регрессии была разработана программа для ЭВМ «Калькулятор расчета вероятности выявления уязвимых атеросклеротических поражений у пациентов после острого коронарного синдрома с использованием лабораторных биомаркеров» №2025664461 (Дата государственной регистрации 04.06.2025г), что позволит обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов с гиперхолестеринемией и наличием уязвимых АСБ до развития клинических осложнений.



Рисунок 10. Пример расчета риска выявления уязвимых АСБ

## ВЫВОДЫ

1. В течение 12 месяцев после перенесенного ОКС у пациентов как в группе Эзетимиба, так и в группе иPSCK-9 уровни ОХ и ХС-ЛНП значительно снизились, а медиана ХС-ЛНП составила 1,49 ммоль/л независимо от наличия уязвимых АСБ. Уровень ХС-ЛВП повысился у пациентов, имеющих уязвимые АСБ. Индексы NLR ( $p=0,031$ ), PLR( $p=0,026$ ), SII ( $p=0,042$ ) снижались у пациентов с уязвимыми АСБ, а уровни MMP-9, MMP-9/TIMP-1, Gal-3 снижались независимо от наличия критериев уязвимости АСБ.

2. Критерии уязвимости АСБ коронарных артерий, выявленные по данным МСКТ, коррелируют с уровнем биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса. Уровень Gal-3 зависел от показателей липидного профиля: ОХ ( $r = 0,256, p = 0,016$ ); ХС-ЛНП ( $r = 0,252, p = 0,017$ ). Отмечены взаимосвязи между уязвимыми АСБ и биомаркерами: уязвимая АСБ-ИКК ( $r = 0,260, p = 0,004$ ), уязвимая АСБ-MMP-9 ( $r = 0,249, p = 0,015$ ) и уязвимая АСБ-MMP-9/TIMP-1( $r = 0,277, p = 0,010$ ). Отдельные критерии уязвимости ПР и УНП положительно коррелировали с ИКК: ( $r = 0,247, p = 0,007$ ) и ( $r = 0,279, p = 0,002$ ) соответственно.

3. В целом в исследуемой популяции значение индекса САVI превышало пороговые цифры 8,0 - 9,0. Статистически значимых различий значений индекса САVI у пациентов с ИМ и НС, а также с наличием критериев уязвимости выявлено не было. Значения R-CAVI, L-CAVI значимо коррелировали с возрастом ( $r=0,600, p<0,001$  и  $r=0,627, p<0,001$  соответственно) и ИКК ( $r=0,335, p<0,001$  и  $r=0,359, p<0,001$ ).

4. Индекс перикоронарного жира FAI в группе с ИМпST оставался выше, чем у пациентов с НС ( $p=0,002$ ) спустя 12 месяцев. При достижении целевого уровня ХС- ЛНП ( $\leq 1,4$  ммоль/л) отмечается статистически значимая динамика FAI. При наличии критериев уязвимости АСБ (участок низкой плотности и точечные кальцинаты) значение FAI в ПМЖВ был выше, чем при отсутствии данных критериев ( $p=0,038$  и  $0,045$  соответственно).

5. Проведение высокодозовой комбинированной гиполипидемической терапии в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС привело к стабилизации атеросклеротического процесса, что

подтверждается снижением уровня факторов воспаления и уменьшения критериев уязвимости АСБ.

6. Разработанные три прогностические модели для оценки риска выявления уязвимых бляшек в коронарных артериях стентирования инфаркт-связанной артерии с учетом биомаркерного профиля у пациентов, перенесших ОКС показали хорошую прогностическую ценность. Максимальной чувствительностью и специфичностью (81 и 76,9% соответственно) обладает модель III, в которую вошли следующие показатели: MMP-9, TIMP-1, NGAL, Gal-3.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с острым коронарным синдромом необходимо как можно раньше начинать интенсивную комбинированную гиполипидемическую терапию, так как проблема недостижения целевого уровня ХС-ЛНП остается по-прежнему актуальной.

2. Важно оценивать критерии уязвимости АСБ после радикального ЧКВ до развития клинических проявлений с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений наряду с оценкой таких биомаркеров, как MMP-9 и TIMP-1.

3. Для расчета вероятности регистрации риска выявления уязвимых АСБ в коронарных артериях после ЧКВ инфаркт-связанной артерии у пациентов, перенесших ОКС с использованием биомаркеров могут использоваться предложенные многофакторные регрессионные модели, которые включают: оценку индекса коронарного кальция по МСКТ, уровень ХС-ЛНП, уровень MMP-9 и TIMP-1, Gal-3, NGAL, а также факт наличия сахарного диабета 2 типа.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Ковальская, А.Н.** / Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (combined asc): протокол рандомизированного исследования /А.Н. Ковальская, Г.Р. Бикбаева, Д.В. Дупляков. — Текст : непосредственный // **Российский кардиологический журнал.** — 2022. — №S4. — С.8-14. **(ВАК,Scopus)**
2. **Ковальская, А. Н.** Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор / А. Н. Ковальская, Д. В. Дупляков. — Текст: непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 282-288. **(ВАК,Scopus)**
3. Биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой / **А. Н. Ковальская, Д. В. Дупляков, А. П. Курицына, Л. В. Лимарева.** — Текст: непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 15-21. **(ВАК,Scopus)**
4. Индекс САVI у пациентов с уязвимыми бляшками в коронарных артериях после перенесенного острого коронарного синдрома / А. Н. Ковальская, Г. Р. Бикбаева, А. П. Родин [и др.]. — Текст : непосредственный // **Атеросклероз и дислипидемии.** – 2024. – № 1(54). – С. 37-44. **(ВАК)**
5. Роль визуализирующих методов в оценке уязвимых бляшек и эффективности гиполипидемической терапии / Г. Р. Бикбаева, **А. Н. Ковальская, К. В. Кузнецова** [и др.] . — Текст: непосредственный // **Российский кардиологический журнал.** – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 123-133. **(ВАК,Scopus)**
6. Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических

бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом / **А. Н. Ковальская**, Г. Р. Бикбаева, Д. В. Дупляков, Е. В. Савинова. — Текст : непосредственный // **Российский кардиологический журнал**. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 33-40. (ВАК,Scopus)

7. Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой / **А. Н. Ковальская**, Г. Р. Бикбаева, Д. В. Дупляков [и др.]. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 6-13. (ВАК,Scopus)

8. Detection and Stabilisation of Vulnerable Plaques in the Coronary Arteries / G. Bikbaeva, **A. Kovalskaya**, A. Rodin [et al.] // Journal of Asian Pacific Society of Cardiology. – 2024. – Vol. 3. – DOI 10.15420/japsc.2023.35.

9. Уязвимые бляшки в коронарных артериях - возможности выявления и стабилизации / Г. Р. Бикбаева, **А. Н. Ковальская**, Т. В. Павлова, Д. В. Дупляков. — Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S8. – С. 66-67.

10. **Ковальская, А. Н.** Индекс САVI у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимыми бляшками в коронарных артериях / **А. Н. Ковальская**, Г. Р. Бикбаева, Д. В. Дупляков. — Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S8. – С. 65-66.

11. **Ковальская, А. Н.** Биомаркерный профиль у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимыми бляшками в коронарных артериях / **А. Н. Ковальская**, Д. В. Дупляков. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S9. – С. 19-20.

12. Biomarkers in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaques / D. Duplyakov, **A. Kovalskaya**, G. Bikbaeva, A. Kuricyna // Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 399. – P.30

13. **Kovalskaya, A.** Vulnerable plaques on CCTA and biomarker profile in patients with acute coronary syndrome (preliminary results of the Combi-LLT ACS study (NCT05624658) / **A. Kovalskaya**, D. Duplyakov, G. Bikbaeva // Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 395. – P. 22

14. The pericoronary FAI and its relationship with blood biomarkers in patients with ACS and vulnerable atherosclerotic plaque / **A. Kovalskaya**, G. Bikbaeva, P. Duplyakova [et al.] / Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 40. – P. 18

15. SSS and SIS scales help to distinguish between patients with stable and vulnerable atherosclerotic plaques. Data from the Combi-LLT study / G. Bikbaeva, **A. Kovalskaya**, K. Kuznetsova[et al.] / Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 40. – P. 178

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

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620148 Российская Федерация. База данных исследований пациентов с параметрами уязвимости после острого коронарного синдрома : № 2023625117 : заявл. 25.12.2023 : опубл. 11.01.2024 / **А. Н. Ковальская**, Д. В. Дупляков; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Патент № 2825055 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/00, А61В 5/145. Способ определения вероятности наличия уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов после Бикбаева Г.Р., Дупляков Д.В.перенесенного острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства : № 2024104573 : заявл. 22.02.2024 : опубл.

19.08.2024 / **А. Н. Ковальская**, Г. Р. Бикбаева, Д. В. Дупляков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025664461 Российская Федерация. Калькулятор расчета вероятности выявления уязвимых атеросклеротических поражений у пациентов после острого коронарного синдрома с использованием лабораторных биомаркеров: 2025664461 : заявл. 19.05.2025 : опубли. 04.06.2025 / **А. Н. Ковальская**, Д.В. Дупляков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

САVI - cardio-ance vascular index, сердечно- лодыжечный сосудистый индекс	АЛТ – аланинаминотрансфераза
Gal-3 – галектин-3	АСТ – аспартатаминотрансфераза
FAI - fat attenuation index, индекс перикоронарного жира	АСБ- атеросклеротическая бляшка
MLR- соотношение моноцитов и лимфоцитов	БСК – болезни системы кровообращения
ММР-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа	ИКК-индекс коронарного кальция
Мон/ЛВП – отношение моноцитов к ХС- ЛВП	ИСА-инфаркт-связанная артерия
NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой	ИМ – инфаркт миокарда
NLR-соотношение нейтрофилов и лимфоцитов	ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпST – ИМ без подъема сегмента ST
PLR - соотношение тромбоцитов и лимфоцитов	МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
SII- индекс системного иммунного воспаления	НС – нестабильная стенокардия
SIRI- индекс системного воспалительного ответа	ОКС – острый коронарный синдром
ТИМР-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа	ОХ – общий холестерин
	ПКА – правая коронарная артерия
	ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
	ПР – положительное ремоделирование
	всчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
	ТГ – триглицериды
	ТК – точечные кальцинаты
	УНП – участок низкой плотности
	ХС-ЛНП – липопротеины низкой плотности
	ХС-ЛВП – липопротеины высокой плотности
	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство