

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КОВАЛЬСКАЯ АННА НИКОЛАЕВНА

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

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук
Специальность 3.1.20. Кардиология

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Дупляков Дмитрий Викторович

Самара 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Уязвимые бляшки, как причина развития ОКС.....	13
1.2. Визуализирующие методы выявления уязвимых АСБ.....	17
1.3. Гематологические индексы, как простые маркеры.....	23
1.4. Маркеры воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса.....	27
1.5. Возможности стабилизации уязвимых АСБ.....	32
1.6. Заключение.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования.....	36
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	40
2.3. Методы исследования.....	42
2.3.1. Лабораторные методы исследования.....	42
2.3.2. Инструментальные методы исследования.....	43
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Исходные данные пациентов при включении в исследование.....	46
3.1.1. Исходные данные пациентов в зависимости от типа ОКС.....	46
3.1.2. Исходные данные пациентов в зависимости от наличия уязвимых АСБ в коронарных артериях	49
3.1.3. Исходные данные пациентов в зависимости от вида комбинированной гиполипидемической терапии.....	54
3.2. Динамика липидного профиля и биомаркеров спустя 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ и вида комбинированной гиполипидемической терапии.....	57
3.3. Динамика уязвимых бляшек в течение 12 месяцев.....	65
3.4. Профиль безопасности проводимой гиполипидемической терапии и клинические исходы.....	65
3.5. Значение индекса САVI у пациентов с ОКС в зависимости от типа АСБ	67

3.6. Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса и наличием уязвимых АСБ в коронарных артериях.....	69
3.7. Возможности предсказания наличия уязвимых АСБ в коронарных артериях с учетом биомаркерного профиля у пациентов, перенесших ОКС.....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	80
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	91
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на выраженный прогресс в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, 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. По данным Министерства здравоохранения в 2022г в РФ зарегистрировано 438 315 случаев ОКС, в том числе инфаркт миокарда с подъемом ST (ИМпST) 150 845 и 287 470 случаев – инфаркт миокарда без подъема ST (ИМбпST). При этом диагноз острого ИМ был поставлен 219 240 пациентам. Число умерших от ИБС в РФ в 2022г составило 451 000 человек, что составляет 42,3% от всех смертей, связанных с БСК. Примерно такой же вклад ИБС в структуру смертности от БСК фиксируется в большинстве стран. В 2022 году в Самарской области в структуре смертности населения от БСК также на первом месте находилась ИБС, составив 49,3% [6, 21, 151].

Известно, что основной причиной развития ИБС в большинстве случаев является формирование атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях. Согласно данным многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность гиперхолестеринемии в РФ составила 58% [11]. Остается актуальной проблема недостижения целевых уровней ХС-ЛНП в российской популяции и развития на этом фоне сердечно-сосудистых осложнений.

Достижение целевого уровня ХС-ЛНП в плазме остается краеугольным камнем лечения, направленного на снижение бремени коронарного атеросклероза. Такой подход обоснован концепцией, что накопление окисленных форм холестерина представляет собой наиболее важный фактор в развитии и дестабилизации АСБ.

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 АСБ 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. Роль иммунной системы в развитии АСБ сложна и многогранна. Нейтрофилы и макрофаги, будучи клетками врожденного иммунитета, играют ключевую роль в атерогенезе, участвуя в высвобождении цитокинов. Т- и В- лимфоциты формируют иммунный ответ на повреждение и регулируют активность воспалительного процесса на поверхности АСБ, высвобождая противовоспалительные цитокины (в том числе интерлейкины), замедляющие прогрессирование атеросклероза. Продукция фактора некроза опухоли и ИЛ-17, наоборот, приводит к хроническому воспалительному ответу. Активно изучается роль молекул холестерина в образовании в макрофагах NLRP3 инфламмосомы - мультипротеинового комплекса, вызывающего высвобождение провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 β , -18 и являющимся связующим звеном между отложением липопротеинов в артериальной стенке и воспалением [8,113, 104].

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 АСБ. Отдельным предметом для обсуждения

остаётся 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, которая вносит определенный вклад в развитие будущего персонализированной медицины, как одного из ведущих направлений научно-технологического развития Российской Федерации.

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 АСБ 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-лодыжечного 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 АСБ 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/ЛПВП, 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 АСБ 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 АСБ в коронарных артериях после стентирования инфаркт-связанной артерии с учетом биомаркерного профиля у пациентов, перенесших ОКС разработан калькулятор (Программа ЭВМ) на основе предложенных моделей и получен 1 патент на изобретение №2825055 (Дата государственной регистрации 19.08.2024г).

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. Пациенты поступившие с клиникой острого коронарного синдрома и получавшие в максимальной дозировке статины через 1 месяц на втором визите при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП $<1,4$ ммоль/л были рандомизированы на 2 группы: 1 (64 пациента)-получающие дополнительно к статинами эзетимиб, 2 (61 пациент)- получающие дополнительно к статинам иPCSK-9. На втором и финальном визите оценивались биомаркеры воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса, а также критерии уязвимости атеросклеротических бляшек в коронарных артериях по данным МСКТ. При выполнении исследования биомаркеры крови определялись посредством иммуноферментного анализа и общего анализа крови, а наличие критериев уязвимости АСБ и индекс перикоронарного жира определяли по данным МСКТ. 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 (ИСА) 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, всчСРБ) 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 УБ 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. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программе IBM SPSS Statistics 26.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены в виде устных и постерных докладов 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 бляшек в коронарных артериях у пациентов, перенесших ОКС на основании биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса внедрена в работу кардиологического отделения клиники пропедевтической терапии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Полученные данные используются при обучении студентов 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 программы для ЭВМ, свидетельства о регистрации базы данных и патента на изобретение.

Публикации материалов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 8 статей – 7 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том

числе 7 – 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 «Калькулятор расчета вероятности выявления уязвимых атеросклеротических поражений у пациентов после острого коронарного синдрома с использованием лабораторных биомаркеров» №2025664461 (Дата государственной регистрации 04.06.2025г), базы данных «База данных исследований пациентов с параметрами уязвимости после острого коронарного синдрома» №2024620148 (Дата государственной регистрации 11.01.2024г) и патент на изобретение «Способ определения вероятности наличия уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства» №2825055 (Дата государственной регистрации 19.08.2024г).

Соответствие заявленным специальностям

Диссертационное исследование 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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Уязвимые бляшки, как причина развития ОКС

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется активацией накопления окисленных липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), миграцией лимфоцитов, дифференцировкой макрофагов, пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК), формированием пенистых клеток с последующим их апоптозом, фиброзом и местным воспалением с образованием ядра АСБ. Эти процессы приводят к частичному рассасыванию, создавая фиброзную покрышку атеромы. Вероятность разрыва АСБ зависит от состава и толщины фиброзной покрышки. Атерогенез представляет собой динамичный воспалительный процесс, начиная с появления жировых пятен до дестабилизации бляшек с возможным развитием тромбоза или кальцификации АСБ [12, 40, 93,125].

В основе одного из патофизиологических механизмов таких осложнений атеросклероза, как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения, лежит наличие уязвимых АСБ. Уязвимая АСБ — это бляшка с высоким риском тромботических осложнений и быстрым прогрессированием, которые в большей степени зависят от физико-химического состава бляшки нежели от ее размеров. При морфологическом анализе такая АСБ имеет большое некротическое ядро, тонкую фиброзную покрышку (<65 мкм), отличается дефицитом ГМК и коллагена, высоким содержанием макрофагов и других иммуно-воспалительных клеток, может иметь очаги неоваскуляризации и кровоизлияния, (Рисунок 1) [62, 75, 108, 123,171].

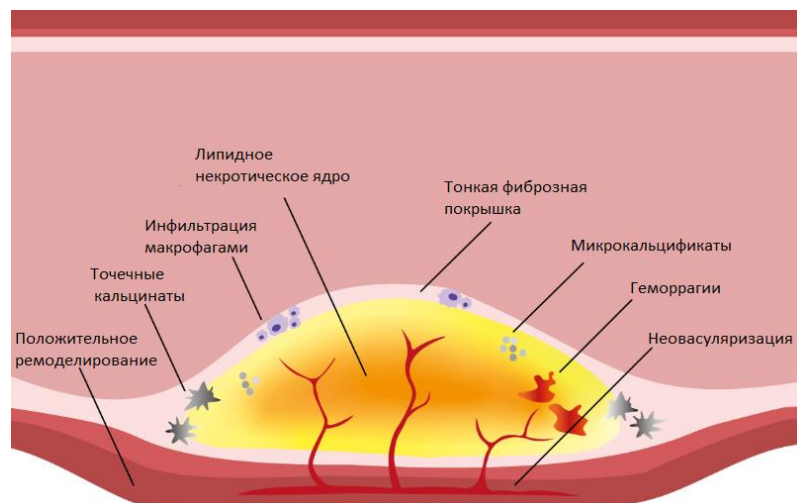


Рисунок 1. Строение уязвимой АСБ [93].

АСБ, имеющие толстую фиброзную покрышку, как правило, более стабильны, чем бляшки с жировыми, воспалительными отложениями. Макрофаги способствуют дестабилизации бляшек, усиливая воспаление и вырабатывая ферменты протеазы, которые воздействуют на фиброзную покрышку. Нейтрофилы способствуют эрозии эндотелия и секреции матриксных металлопротеиназ [48, 168].

Среди уязвимых АСБ можно выделить два основных типа: первый — это АСБ, которые имеют богатое липидами некротическое ядро, тонкую фиброзную покрышку и характеризуются большим содержанием воспалительных клеток, а ко второму типу относятся — АСБ, для которых характерно избыточное ремоделирование внеклеточного матрикса [14, 51].

АСБ, имеющие большое липидное некротическое ядро и тонкую фиброзную покрышку, в первую очередь ассоциированы с ИМ с подъемом сегмента ST и их патоморфология хорошо изучена. Некротическое ядро этих бляшек является результатом гибели макрофагов, а также ГМК в очаге поражения в сочетании с нарушением эффероцитоза, т. е. плохой фагоцитарной очистки мертвых клеток. Сам разрыв является следствием истончения фиброзной покрышки, которое возникает из-за гибели коллаген-продуцирующих ГМК в интиме и повышения регуляции протеаз, разрушающих матрикс, тогда как пропитанное липидами ядро создает дополнительную физическую нагрузку на вышележащую фиброзную

покрышку, делая ее еще более восприимчивой к разрыву. WSS - показатель известный как тангенциальная сила механического трения текущей крови, действующая продольно на эндотелий стенки артерии. Специфические биомеханические рецепторы эндотелия улавливают и различают ламинарные и неравномерные паттерны кровотока, переводя WSS в биохимические сигналы. Равномерный ламинарный поток вызывает секрецию оксида азота, который регулирует артериальный тонус, чтобы поддерживать противовоспалительные и антитромботические свойства эндотелия. По мере роста АСБ артериальная стенка подвергается наружному расширению из-за увеличения WSS в месте сужения просвета. Первоначально такое положительное ремоделирование позволяет поддерживать нормальный кровоток, однако на более поздних стадиях деформация артериальной стенки активирует дальнейшее воспаление и накопление липидов, делая АСБ более склонной к разрыву [158].

Важно отметить, что около 75% всех острых коронарных событий являются результатом разрыва бляшки [51,114, 129].

В отличие от АСБ, имеющих большое липидное ядро и тонкую фиброзную покрышку, в АСБ, характеризующихся избыточным ремоделированием внеклеточного матрикса и эндотелиальным апоптозом, обычно отсутствуют липидное ядро, значимые скопления макрофагов, и основным патофизиологическим механизмом, который приводит к ОКС в этом случае, является поверхностная эрозия. Данный процесс является плохо изученным, поскольку не относится к патогенетическим механизмам, связанным с разрывом АСБ [51, 63, 127, 137,168]. При оценке 112 поражений по данным ОКТ у пациентов с ИМпСТ разрыв бляшки был обнаружен в 72 случаях (64,3%), а эрозия бляшки - в 30 (26,8%)[30]. По-прежнему сложно точно выявить уязвимую АСБ, которая может привести к разрыву бляшки в ближайшем будущем. Также в настоящее время невозможно предсказать образование тромба на эрозированной поверхности бляшки и последующее ее заживление. По данным коронарной ангиографии уязвимые АСБ обычно проявляются незначимым или умеренным стенозированием просвета сосуда. Как правило не все тромбы, развивающиеся на разорванных

бляшках, приводят к клиническому событию, так как неокклюзирующий тромб может спонтанно организоваться, что приводит к зажившим и слоистым бляшкам.

Более того, некоторые исследования показали, что зажившие бляшки с организацией остаточного тромба на поверхности приводят к быстрому прогрессированию бляшки и дальнейшему сужению просвета коронарной артерии [105, 166]. В исследовании Fracassi F et al Среди 376 пациентов, поступивших с ОКС, было выявлено 108 (28,7%) заживших бляшек с многослойным строением по данным ОКТ, что предполагает множественные субклинические эпизоды разрыва /тромбоза АСБ [85].

АСБ с эрозией, определенной с помощью ОКТ, показали более частые тромбоцитарные тромбы в своем составе по сравнению с разрывом АСБ, что может говорить о различии в тромбогенных свойствах между разрывом бляшки и наличием ее эрозии. Эту теорию проверили в исследовании EROSION, где использовали антитромбоцитарную терапию без имплантации стента для пациентов с ОКС, имевших эрозию покрышки АСБ, стенозирующей просвет сосуда <70%. Среди 405 пациентов с ОКС, прошедших ОКТ, у 103 (25,4%) пациентов была обнаружена эрозия АСБ, 65 пациентов из них принимали только антитромбоцитарные препараты без стентирования, в результате чего по ОКТ отмечалось значительное снижение внутрипросветного тромба и в краткосрочном периоде наблюдения отсутствовали неблагоприятные сердечно-сосудистые события [72].

Следует отметить, что воспаление играет значимую роль в прогрессировании бляшки. Воспаленные АСБ с тонкой фиброзной покрышкой являются наиболее распространенной формой уязвимой АСБ и составляют 60–70% случаев острого коронарного тромбоза [170].

Изменения в составе иммуно-воспалительных клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, тучные клетки и нейтрофилы, наряду с активным высвобождением цитокинов и хемокинов, нарушают равновесие между воспалением и противовоспалительными механизмами внутри АСБ.

Во время развития АСБ активированные нейтрофилы дегранулируют, способствуя привлечению моноцитов и секретирова активные формы кислорода и протеазы, запуская тем самым процессы оксидативного стресса. По мере прогрессирования атеросклероза нейтрофилы могут дестабилизировать бляшку, секретирова нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые перфорируют и лизируют гладкомышечные клетки артерий, что приводит к истончению фиброзной покрышки и образованию уязвимых, склонных к разрыву АСБ [92].

Воспаление способствует кальцификации как одного из механизмов стабилизации уязвимой АСБ. Кальцификация начинается с агрегации мелких кристаллов гидроксиапатита, образующих микрокальцификаты (>50 микрон в диаметре), встроенные в фиброзную покрышку бляшки. Кальцификаты могут объединяться в более крупные массы, образуя пятнистый рисунок кальцификатов диаметром 1–3 мм. Микрокальцификаты накапливают локальное механическое напряжение внутри фиброзной покрышки АСБ и тем самым влияют на ее стабильность. Однако наличие микрокальцификатов может быть связано как с прогрессированием, так и с регрессом атеросклероза [91]. Прогрессирующая кальцификация поддерживает переход от начальных микрокальцификатов высокого риска к макрокальцификатам, ответственным за стабильность бляшки, которые ограничивают воспаление и намного реже приводят к разрыву. Уязвимые АСБ являются как правило необструктивными и бессимптомными, которые могут внезапно стать клинически значимыми [144]. В условиях хронического воспаления макрофаги разрушают и истончают фиброзную покрышку АСБ, что приводит к ее нестабильности с последующим формированием очагов кровоизлияний и тромбоза, что свою очередь также способствует воспалению за счет высвобождения воспалительных медиаторов из тромбоцитов.

Дальнейшее изучение воспалительного механизма в патогенезе уязвимых АСБ позволит выявить новые диагностические маркеры, которые помогут выявлять уязвимых пациентов до развития клинических проявлений острых сердечно-сосудистых событий.

1.2. Визуализирующие методы выявления уязвимых АСБ

Инвазивные методы визуализации

Изобретение современных методов визуализации как инвазивных, так и неинвазивных и их внедрение в клиническую практику расширило возможности в диагностике уязвимых АСБ. Существует большая потребность в точной и надежной диагностике уязвимых АСБ до развития клинических проявлений, что помогло бы идентифицировать пациентов с высоким риском и оптимизировать профилактические стратегии.

Коронарография, как известно, является золотым стандартом в оценке состояния коронарного русла и применяется для определения степени стенозирования просвета артерии и дальнейшей консервативной или хирургической тактики ведения пациентов с ИБС [14, 26]. Однако этот метод не позволяет прогнозировать развитие острых сердечно-сосудистых событий, визуализировать структуру АСБ и состояние сосудистой стенки.

Первым методом, который позволил изучать параметры АСБ, было **внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)**. Данный метод позволяет в режиме реального времени оценить продольные и поперечные размеры коронарной артерии, степень ее ремоделирования, размер и структуру АСБ, в том числе классифицировать по строению АСБ на мягкие, фиброзные, кальцинированные и смешанные, а также дает возможность изучить слои стенки коронарной артерии, (Рисунок 2) [61, 150]. Исследование PROSPECT одно из первых оценило роль толщины фиброзной покрышки АСБ по данным ВСУЗИ как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Распространенность тонкой фиброзной покрышки была значительно выше у пациентов с разрывом АСБ по сравнению с эрозией АСБ в коронарных артериях [23, 32].

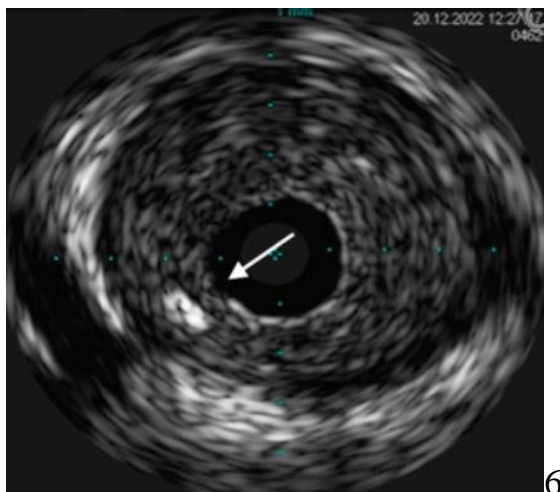


Рисунок 2. Изображение АСБ, полученной с помощью ВСУЗИ (белой стрелкой показан участок пятнистой кальцификации)

Спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (NIRS) обеспечивает более детальную оценку состава АСБ по сравнению с ВСУЗИ и является полуколичественным методом. Хемограмма NIRS представляет собой карту с цветной кодировкой, где желтый цвет соответствует наибольшей вероятности наличия богатой липидами АСБ. Показатель липидной нагрузки в АСБ представляется в виде индекса липидной нагрузки в ядре (LCBI). В исследовании LRP более 1200 пациентов с ИБС прошли ВСУЗИ и спустя 24 месяца наблюдения была выявлена взаимосвязь между значениями $\max LCBI$ и риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. Пороговое значение $\max LCBI > 400$ в сегментах, не связанных с заболеванием, было связано как минимум с двукратным риском развития данных неблагоприятных событий. В отличие от других методов, NIRS может быть использована у пациентов с тяжелыми кальцинированными бляшками, (Рисунок 3) [23, 82,93].

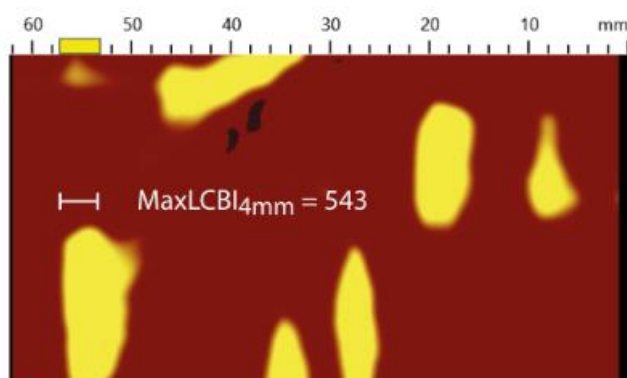


Рисунок 3. Хемограмма, полученная при NIRS [93].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это метод внутривидеовой визуализации, использующий излучение в спектре ближнего инфракрасного света и позволяющий определять состав АСБ и структуру ее ядра. Процентный объем атеромы (PAV), общий объем атеромы (TAV), толщина фиброзной покрышки, максимальная липидная дуга, кристаллы холестерина, содержание макрофагов в покрышке АСБ, а также ее кальцификация и неоваскуляризация являются основными характеристиками уязвимой АСБ по данным ОКТ, (Рисунок 4).

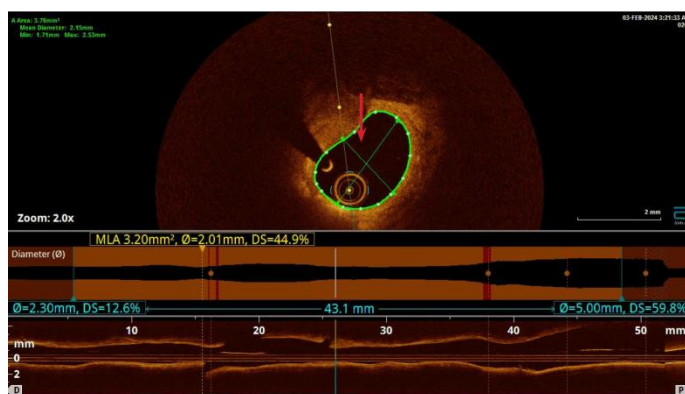


Рисунок 4. Богатое липидами некротическое ядро АСБ (показано стрелкой)

В исследовании OPTICO-ACS у пациентов с ОКС оценивали точечные кальцификаты АСБ по ОКТ, а также динамику воспалительных биомаркеров (ИЛ-8 и фактора некроза опухоли- α). Точечные кальцификаты были выявлены в 45,2% АСБ, явившихся причиной развития ОКС. Наличие кальцификатов было связано с разрывом АСБ (77,1% против 61,2%; $p < 0,05$) и тонкой покрышкой АСБ (86,6%

против 61,2%; $p < 0,05$) Кальцификация статистически значимо была связана с повышением биомаркеров по сравнению с АСБ без кальцификации. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев была выше у пациентов с выявлением точечных кальцификатов АСБ в сравнении с пациентами, не имеющими данный критерий на поверхности АСБ. (16,4% против 5,3%; $p < 0,05$) [23, 98-99].

Неинвазивные методы визуализации

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) - является неинвазивным методом оценки состояния АСБ. К ОКТТ-изображение основано на распределении рентгеновской плотности, выраженной в единицах Хаунсфилда (HU) [60, 122, 146]. Качество изображения существенно зависит от частоты сердечных сокращений, поэтому подготовка пациентов является важным элементом. При отсутствии противопоказаний рекомендуется прием бета-блокаторов и нитратов для урежения сердечного ритма и вазодилатации коронарных артерий с целью улучшения качества изображения. ЭКГ-синхронизация является обязательным для выполнения КТ сердца. Значения единиц HU для различных компонентов бляшек варьируются от -30 до 60HU для липидных бляшек, от 61 до 149HU для фиброзных бляшек и от 150 до 1300HU для кальцинированных бляшек [104]. Недостатком является невозможность оценки толщины фиброзной покрышки вследствие небольшого пространственного разрешения (0,3-0,5мм). Существует ряд критериев нестабильности и уязвимости АСБ, (Рисунок 5):

- положительное ремоделирование - увеличение общего объема АСБ, которое приводит к относительному расширению диаметра коронарной артерии. АСБ изначально имеет тенденцию расти наружу, оставляя целостность просвета неизменной.

- участок низкой плотности внутри АСБ (менее 30 HU);
- точечные кальцинаты внутри бляшки - отложения кальция диаметром менее

3 мм, окруженные некальцинированной тканью АСБ, являются маркерами гистологической микрокальцификации [153];

- феномен кругового свечения - кольцеобразное усиление рентгеновской плотности по периферии бляшки, не превышающее 130 HU [49, 165].



Рисунок 5. Критерии уязвимости, определяемые по МСКТ [55].

Otsuka K. et al. оценили прогностическое значение признака феномена кругового свечения по МСКТ в группе из 895 пациентов с ИБС, которые наблюдались в течение 1–3 лет на предмет неблагоприятных событий (внезапная сердечная смерть, ИМ или нестабильная стенокардия). Феномен кругового свечения оказался надежным независимым прогностическим фактором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС ($p < 0,0001$) в сравнении с положительным ремоделированием ($p < 0,001$), и участком низкой плотности ($p = 0,007$) [10, 114].

Williams M. et al. в исследовании SCOT-HEART показали прогностические последствия следующих критериев уязвимости АСБ, таких как положительное ремоделирование и участок низкой плотности у пациентов с подозрением на ИБС. Они обнаружили, что нежелательные сердечно-сосудистые события регистрировались в три раза чаще у пациентов с бляшками, имеющими критерии

уязвимости. Положительное ремоделирование было наиболее частым среди всех признаков, за ним следуют точечные кальцинаты и участок низкой плотности, что демонстрирует, что эти признаки повышают риск развития нефатального ИМ или смерти, связанной с ИБС [53,104]. Kinoshita D. et al указывали на то, что все 4 критерия уязвимости соответствуют признакам уязвимости АСБ на ОКТ и были связаны с наличием фиброатеромы с тонкой покрышкой [88].

Кроме того, с помощью МСКТ можно визуализировать периваскулярную жировую ткань посредством индекса FAI (fat attenuation index). Цитокины, высвобождаемые из АСБ, диффундируют в периваскулярную жировую ткань, подавляя локальный адипогенез и, тем самым, изменяя состав периваскулярного жира [10, 103]. При этом его плотность по данным МСКТ с более отрицательных значений единиц Хаунсфилда [HU] [-190 HU]) изменяется в сторону менее отрицательных значений HU [-30 HU]). Данный индекс позволяет на ранней стадии выявлять очаги хронического воспаления и таким образом помогает идентифицировать воспаленные, уязвимые АСБ, (Рисунок 6) [10, 93, 121].

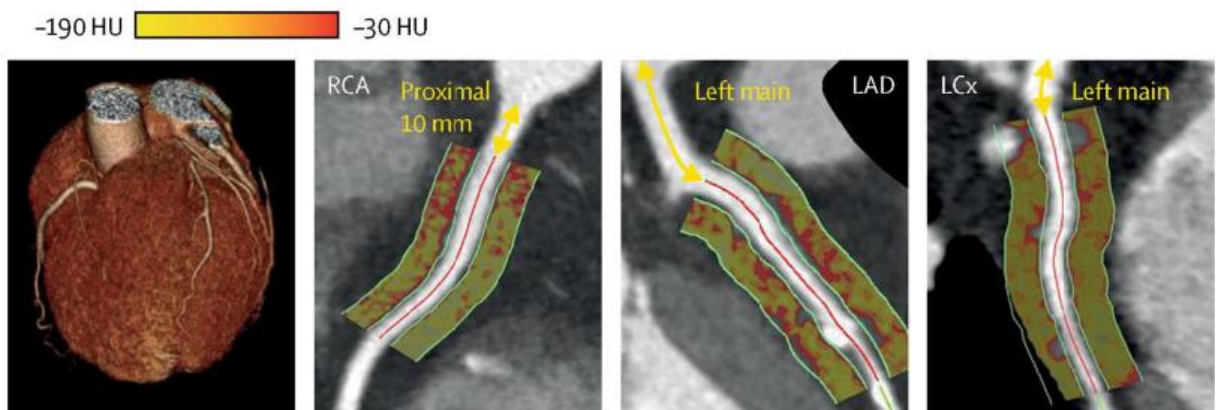


Рисунок 6. Оценка индекса периваскулярного жира FAI по МСКТ [121].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)— это неинвазивный метод ядерной визуализации, при котором используется внутривенное введение радиоактивно меченого молекулярного лиганда для обнаружения клеточной активности с целью оценки биологических процессов, связанных с атеросклерозом, таких как воспаление, неоангиогенез и микрокальцификация. Радиоактивно меченый аналог глюкозы ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), поглощаемый

метаболически активными клетками, такими как макрофаги, является наиболее часто используемым лигандом в ПЭТ-визуализации. Максимальное поглощение ФДГ отражает высокий уровень воспаления в составе АСБ, что указывает на ее нестабильность [29, 61]. Исследование накопления ФДГ в коронарных артериях имеет техническое ограничение также вследствие того, что в норме накапливается ФДГ более интенсивнее в миокарде, а не в коронарных артериях [23, 39, 40].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - коронарография не получила широкого распространения при оценке уязвимых АСБ, однако в этой области были проведены научные исследования, показавшие, что МРТ-оценка таких компонентов АСБ, как богатое липидами некротическое ядро, кальцинаты коррелируют с гистоморфологической оценкой. Выявленная при гистопатологии уязвимая АСБ ассоциировалась с большим количеством липидов и тонкой фиброзной покрышкой по МРТ [122].

1.3. Гематологические индексы как простые маркеры

Связь между воспалением и ИБС опосредуется иммунными клетками, такими как нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и макрофаги. Эти клетки организуют воспалительный процесс, который является основным компонентом инициирования и прогрессирования атеросклероза. Гематологические параметры, полученные из обычного общего анализа крови, дают представление о лежащем в основе атеросклероза воспалительном процессе [42]. Недавние исследования показали, что различные соотношения клеток крови, а именно нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), моноцитов и лимфоцитов (MLR) являются доступными маркерами, указывающими на выраженность воспаления.

Нейтрофилы являются первыми клетками, которые можно наблюдать вблизи поврежденных тканей. Активированные нейтрофилы могут высвобождать протеолитические ферменты посредством дегрануляции, способствуя отслоению эндотелиальных клеток и воздействию субэндотелиального коллагена и фибронектина на тромбоциты, что приводит в дальнейшем к дестабилизации

бляшки. Их активация приводит к образованию значительного количества воспалительных медиаторов, которые играют решающую роль в регуляции реакции организма на повреждение ткани. Нейтрофилы в месте инфаркта высвобождают свободные радикалы, которые служат повреждающим агентом для кардиомиоцитов. Нейтрофилы активируют привлечение макрофагов к месту некроза кардиомиоцитов и обеспечивают удаление клеточного детрита [17, 36, 45, 111].

J. Jiang et al. изучали прогностическую ценность NLR при ОКС у пациентов, которые имели пограничные стенозы в коронарных артериях (стеноз 40-70%). Медиана NLR составила 3,85 [3, 28; 4,77] и 2,13 [1, 40; 2,81], $p < 0,001$, в группе с разрывом АСБ по данным ОКТ и без разрыва [17, 167]. Также в ряде других исследований было обнаружено, что количество циркулирующих нейтрофилов и повышение NLR были ассоциированы с прогрессированием атеросклероза, где NLR было значительно выше в группе пациентов, которые нуждались в повторных ЧКВ ($5,0 \pm 5,1$ против $3,2 \pm 3$; $P = 0,001$). NLR коррелировал с количеством некальцифицированных бляшек, а также с соотношением некальцифицированных бляшек/общего количества бляшек у пациентов с ИБС [86, 118].

Повышение соотношения NLR в крови также может быть связано со снижением лимфоцитов в результате апоптоза. Увеличение NLR приводит к прогрессированию атеросклероза, так как нейтрофилы и макрофаги усиливают фагоцитоз и деграцию интимы сосудов [5]. Nunez J., et al показали, что у лиц с ИМпСТ наблюдался самый высокий уровень NLR в период от 12 до 24 часов от момента развития ИМ, что являлось независимым предиктором смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [164]. Когортное исследование с участием 2618 госпитализированных китайских пациентов с диагнозом ИМ выявило значимую корреляцию между высоким NLR (превышающим 5,5) и вероятностью внутрибольничной смертности [17, 58]. Ji Z. et al, также подтвердили эти результаты, продемонстрировав, что NLR служил значимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ [154].

После разрыва АСБ активация тромбоцитов является ключевым элементом в развитии коронарного тромбоза и последующей окклюзии. Однако при воспалительных и атеросклеротических процессах лимфоциты выполняют защитную функцию. Соотношение PLR также рассматривается как прогностический биомаркер воспаления и неблагоприятных исходов при многих сердечно-сосудистых заболеваниях [96, 131, 157, 169]. Значение PLR $>163,3$ у пациентов с ИМпСТ было связано с рецидивирующим течением ИМ ($p=0,023$), развитием сердечной недостаточности ($p=0,018$), ишемическим инсультом ($p=0,043$) и смертностью от всех причин [17, 96].

Реактивная активация тромбоцитов во время ОКС может приводить к временному увеличению абсолютного количества тромбоцитов. В свою очередь, повреждение, которое развивается в месте острого инфаркта миокарда, может активировать лимфоциты, которые мигрируют к месту повреждения, в результате чего начинает снижаться их абсолютное количество в кровотоке.

Прогностическая роль PLR анализировалась в ряде систематических обзоров и мета-анализов, в том числе Prus M, et al., где было показано, что увеличение соотношения PLR приводило к росту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и составило $164,0 \pm 68,6$, в сравнении с контрольной группой $115,3 \pm 36,9$, $p < 0,001$ [17, 132, 156].

Моноциты играют активную роль в процессах, связанных с эндогенным воспалением. В ответ на биологические сигналы эти клетки обладают способностью мигрировать из кровотока в ткани и подвергаться дифференцировке в различные типы клеток, включая воспалительные дендритные клетки, макрофаги и пенистые клетки. Этот процесс запускает секрецию провоспалительных цитокинов, выработку матриксных металлопротеиназ и образование реактивных окисляющих веществ. Следовательно, этот механизм обеспечивает накопление значительного количества воспалительных клеток, которые способны инфильтрировать зону инфаркта, тем самым усугубляя повреждение, нанесенное клеткам миокарда в зоне ишемии. В конечном итоге этот процесс приводит к деградации и разрушению мембраны клеток миокарда, фибринового цитоскелета и

ведет к их гибели [155]. В условиях повышенной секреции кортизола и катехоламинов у пациентов с ОКС, в частности с инфарктом миокарда, апоптоз лимфоцитов усиливается, что приводит к лимфоцитопении. Таким образом, соотношение высокого уровня моноцитов и низкого количества лимфоцитов в едином индексе MLR может предоставить больше прогностической информации, чем каждый показатель в отдельности [132].

Исследование, проведенное Fan Z. et al., выявило корреляцию между повышенным соотношением моноцитов к лимфоцитам (MLR) и риском смерти в течение 6 месяцев у пациентов с диагнозом ИМ, перенесших ЧКВ [135]. Zhang T. et al. показали, что фиброзная покрышка АСБ была тоньше, чем выше уровень MLR в крови, в сравнении с пациентами с более низкими значениями MLR ($153,49 \pm 73,29$ против $112,37 \pm 60,24$ мкм, $p = 0,013$) [138].

Роль и функции ХС-ЛВП активно изучаются в настоящее время. Известно, что моноциты мигрируют к артериальной стенке, проникают в интиму, далее дифференцируются в макрофаги и впоследствии поглощают липиды, превращаясь в пенные клетки, что приводит к локальному дисбалансу метаболизма липидов. Молекулы ХС-ЛВП могут препятствовать дифференцировке моноцитов в макрофаги, ингибируют миграцию макрофагов и облегчать удаление холестерина из этих клеток, оказывая противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие у пациентов с острыми формами ИБС. Соотношение моноцитов и ХС-ЛВП было предложено в роли нового прогностического маркера у пациентов с ОКС [46].

У пациентов с ОКС недавние исследования обнаружили корреляцию между соотношением Mon/ЛВП и повышенным риском неблагоприятных событий, а также смерти, что дает возможность использовать данный показатель в качестве прогностического биомаркера [87, 97, 111, 141].

Циркулирующие в крови моноциты мобилизуются и привлекаются к месту некроза, таким образом участвуя в заживлении миокарда после острого события. В исследовании Du GL et al. соотношение Mon/ЛВП было выше у пациентов с ОКС по сравнению с контрольной группой без ИБС и группой пациентов, имеющей

хроническую ИБС ($0,73 \pm 0,47$, против $0,46 \pm 0,27$, против $0,53 \pm 0,29$, $p < 0,001$) [112].

Li Q et al. у 1701 пациента с ОКС, которым проводилось ЧКВ, рассчитывали индекс системного иммунного воспаления - SII, который включает абсолютные значения трех параметров ОАК (нейтрофилы, количество тромбоциты, лимфоциты) и индекс системного воспалительного ответа - SIRI, включающий количество нейтрофилов, количество моноцитов и количество лимфоцитов [133].

У пациентов с ИМ индекс SII был выше (в группе ИМпСТ составил 579 (142-4467), в группе ИМбпСТ - 576 (103-4491) по сравнению с пациентами со стабильной ИБС - 494 (26-4634), $p=0,005$, такая же тенденция наблюдалась с индексом SIRI (в группе ИМпСТ - 2 (0,6-27,9), в группе ИМбпСТ - 1,7 (0,3-15,8), а в группе стабильной ИБС составил 1,6 (0,1-26,2)), $p=0,005$ [101].

В другом исследовании у пациентов с ИМпСТ повышенный SII был связан с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 3,6 раза, риском развития нефатального ИМ в 2,79 раза [142].

1.4. Биохимические маркеры воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) - биохимический маркер, который продуцируется печенью в ответ на повреждение или инфекцию и участвует в воспалении и развитии эндотелиальной дисфункции. Локально СРБ вырабатывается клетками, расположенными рядом с АСБ, такими как ГМК, макрофагами и клетками эндотелия и в последующем активирует провоспалительные пути [59].

СРБ активирует поглощение ХС-ЛНП макрофагами, а также транспорт моноцитов и других воспалительных клеток к сосудистой стенке и месту локализации АСБ. Имея протромботическую активность, СРБ может быть связан с разрывом АСБ. Повышение уровня данного маркера в крови может обнаруживаться уже через 12-48 ч от начала воспаления, при этом, появившись в крови, СРБ циркулирует неопределенно долго [3, 28].

В исследовании CANTOS у пациентов с ИБС, принимающих статины, было показано снижение уровня СРБ на фоне приема канакиумаба [140]. А в свою очередь исследование JUPITER продемонстрировало, что одновременное снижение ХС-ЛНП и СРБ на фоне гиполипидемической терапии статинами привело к снижению на 44% всех сердечно-сосудистых событий; нефатального ИМ — на 54%, ишемического инсульта на 48%, снижение повторных ЧКВ на 46% и снижение смертности от всех причин на 20% соответственно [140].

СРБ принимает активное участие на всех этапах образования АСБ, активируя адгезию моноцитов и последующую их миграцию в стенку артерии [90]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, связанных в том числе и с липопротеидом (а), опосредован также сопутствующим уровнем остаточного системного воспаления. Данный феномен продемонстрировали Puri et al., когда у пациентов с СРБ ≥ 2 мг/л, как в группе пациентов, получавших статины, так и в группе плацебо, повышение липопротеида (а) в плазме крови было связано с более высокими показателями смертности, нефатального ИМ и ишемического инсульта [68].

Галектин-3 (Gal-3) – это провоспалительный цитокин, член семейства галектинов, который связывается с бета-галактозидами и экспрессируется во внеклеточный матрикс в основном клетками иммунной системы, в частности макрофагами, а также фибробластами и эндотелиальными. Роль Gal-3 в хроническом воспалении многогранна, так как данный маркер участвует в активации цитокиновых путей таких, как адгезия, миграция воспалительных клеток, а также запускает апоптоз, ангиогенез и пролиферацию ГМК с последующим формированием фиброза [77, 81]. Повышенный уровень Gal-3 может определяться также при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности ввиду профибротической активности [79]. В исходе ИМ Gal-3 способствует миокардиальному фиброзу с последующим ремоделированием желудочков. Повышенный уровень Gal-3 наряду с воспалением связан с нарушением липидного обмена и прогрессированием атеросклероза, что говорит о роли данного биомаркера в нестабильности и уязвимости АСБ [4, 14, 163, 167]. Независимо от

влияния на фиброз и апоптоз, Gal-3 может делать АСБ уязвимой и нестабильной [2, 78, 43-44].

Мета-анализ Pruc M et al. показал, что уровень Gal-3 был выше в группе с ОКС ($12,84 \pm 8,48$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($7,23 \pm 6,05$ нг/мл), $p < 0,001$. Те же данные выявили M. Li et al., где уровень Gal-3 в группе ИМ без подъема сегмента ST был выше, чем в группе стабильной ИБС $4,72$ ($1,0-16,14$) против $2,23$ ($0,65-23,8$) нг/мл, $p = 0,04$. Та же тенденция была выявлена в группе ИМ с подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами со стабильной ИБС $7,87$ ($0,59-63,67$) против $2,23$ ($0,65-23,8$) нг/мл, $p < 0,001$ [2, 10, 33, 43, 44, 97, 149]. Повышенные значения Gal-3 в данных группах могут указывать на активность процессов воспаления и фиброза во время ОКС.

NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) - гликопротеин, который секретируется нейтрофилами, макрофагами, гепатоцитами, эпителиальными клетками, индуцируя воспаление [59].

Данный биомаркер признан маркером острого повреждения почек и секретируется часто в ответ на повреждение канальцев и их воспаление, но также изучается его роль в атеросклерозе. Недавние исследования показали, что NGAL также экспрессируется в кардиомиоцитах и макрофагах в АСБ, где запускает ряд клеточных реакций, таких как пролиферация, дифференцировка и апоптоз, связанных с ремоделированием сосудистой стенки и атеросклерозом. Высокий уровень NGAL в АСБ ассоциирован с их уязвимостью и возможным кровоизлиянием внутри бляшки [1,2, 14, 120].

Кроме того, NGAL взаимосвязан с тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов с ОКС [102]. По данным M. Katagiri et al у пациентов с множественным поражением коронарных артерий уровень NGAL в крови был выше, чем в группе пациентов с поражением одной артерии. У пациентов с повышенным уровнем NGAL (>100 нг/мл), определялся более высокий балл SYNTAX, чем у пациентов с низким уровнем NGAL (<100 нг/мл), что может быть независимым предиктором тяжести атеросклеротического поражения [2, 14,103].

NGAL регулирует активность MMP-9, связываясь и образуя комплекс MMP-9/NGAL. Были описаны более высокие уровни NGAL и комплекса MMP-9/NGAL в АСБ при наличии кровоизлияния внутри бляшки [14, 115]. W. Eilenberg et al. исследовали уровни NGAL и MMP-9/NGAL в крови пациентов со стенозом сонных артерий. У пациентов с симптомным атеросклерозом и уязвимыми бляшками в сонных артериях по данным дуплексного ультразвукового сканирования были выявлены более высокие значения NGAL по сравнению с бессимптомными пациентами, не имеющими уязвимых бляшек, что свидетельствует о его роли в стратификации сердечно-сосудистого риска [14, 115, 76].

А. Sivalangam et al. и Li et al. определили, что у пациентов с острым ИМ NGAL в крови был выше, чем у пациентов со стабильной ИБС [14, 116, 130]. Также же некоторые авторы указывают на прогностическую ценность высокого уровня NGAL у пациентов с ИМпСТ после ЧКВ для выявления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме этого, есть указания на то, что высокий уровень СРБ и NGAL были связаны с неблагоприятными исходами, в то в низкие уровни NGAL и СРБ наоборот были связаны со снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2, 14, 134]. R. P. Woitas et al и М. В. Зыков и соавт. также определили, что высокий уровень NGAL является значимым прогностическим фактором у пациентов с ИМпСТ в предсказании смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин [2, 13, 117].

Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) - цинк-зависимые эндопептидазы, участвующие в деградации белков внеклеточного матрикса и играющие роль в развитии ОКС, инициируя разрыв АСБ, что приводит к интракоронарному тромбозу, стенозу или окклюзии, в результате чего происходит повреждение миокарда [31]. В зоне инфаркта наряду с кардиомиоцитами теряют свою жизнеспособность белки внеклеточного матрикса в результате того, что нейтрофилы в очаге некроза запускают переход плазминогена в плазмин, а далее активируют ММП [160].

ММР также активируют цитокины, хемокины, молекулы адгезии и оказывают свое влияние на ремоделирование сердца через различные механизмы. Воспалительные клетки являются основным источником ММР-9 внутри бляшки. Один из широкоизвестных представителей ММР — ММР-9 экспрессируется кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками, нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, пенистыми клетками и может коррелировать с уровнем ИЛ-6, СРБ и фибриногеном крови, что говорит о ее роли в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2, 14, 84, 107, 124, 145]. ММР-9, разрушая основные компоненты внеклеточного матрикса в структуре АСБ, может привести к истончению фиброзной покрышки и способствовать тем самым ее разрыву [160]. По данным Т. Li et al. уровень ММР-9 в крови был выше в уязвимых и нестабильных АСБ, чем в стабильных [14, 159]. Таким образом, ММР-9 может быть предиктором нестабильности и уязвимости АСБ.

ТИМР - тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР) являются ингибиторами ММР *in vivo* и имеют 4 типа: ТИМР-1, -2, -3 и -4 [2, 14, 161]. ТИМР также присутствуют в клетках АСБ [84].

ТИМР-1 секретируется фибробластами, эндотелиальными клетками, распределяется в тканях и ингибирует ММР-9. Нарушение регуляции активности ТИМР-1 способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, что связано с прогрессированием атерогенеза и нестабильностью АСБ в коронарных артериях наряду с постинфарктным фиброзом и развитием последующей ХСН [14, 161]. Лекарственные препараты, используемые в лечении ИМ (иАПФ, бета-блокаторы, статины) могут действовать как косвенные ингибиторы ММР-9 [153]. Все эти результаты свидетельствуют о том, что ММР-9 может быть прогностическим биомаркером для уязвимых АСБ, а также терапевтической мишенью для предотвращения нестабильности АСБ.

1.5. Возможности стабилизации уязвимых АСБ.

Если найдена уязвимая АСБ, ее нужно стабилизировать. В настоящее время доступен целый ряд гиполипидемических препаратов, эффективность которых доказана множеством крупных рандомизированных клинических исследований [16, 48, 50, 55, 73].

Ключевой целью липидснижающей терапии пациентов с ОКС является снижение до целевых значений показателя ХС-ЛНП - основного маркера сердечно-сосудистых рисков и прогрессирования атеросклероза.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) — препараты первой линии для лечения дислипидемии, которые блокируют синтез холестерина в печени. В случае необходимости интенсификации гиполипидемической терапии, к статину рекомендуется добавить эзетимиб, гиполипидемический эффект которого достигается за счет блокирования переносчика экзогенного холестерина в тонком кишечнике. Эзетимиб чаще назначается в комбинации со статинами при их неэффективности в достижении целевого уровня ХС-ЛНП, а в случае непереносимости статинов, эзетимиб может быть назначен в качестве монотерапии [55].

Как известно, наряду с гиполипидемическим эффектом, статины могут ингибировать экспрессию ММП в АСБ, снижая сосудистое воспаление путем подавления экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках и моноцитах. [73].

Более того, исследование Wang X et al. показало эффективность комбинированной терапии Розувастатином и Эзетимибом для лечения нестабильности АСБ и снижения воспаления у пациентов с ИБС за счет снижения ММП-9 в крови [48].

Статины могут стабилизировать уязвимые АСБ и дополнительно восстанавливать функцию эндотелиальных клеток, ингибировать пролиферацию и миграцию ГМК сосудов и снижать тем самым активность воспалительных реакций [16, 153].

В исследовании ASTEROID было продемонстрировано, что в течение двух лет терапии статинами (Розувастатин в дозе 40 мг) снизился не только уровень ХС-ЛНП, но и произошел регресс АСБ, а именно - снижение TAV более чем на 6% и снижение PAV примерно на 1% по сравнению с исходным уровнем [69, 71].

Ряд исследований продемонстрировали, что лечение статинами приводит к утолщению (путем кальцификации) богатой липидами фиброзной покрышки АСБ, делая их менее склонными к разрыву [67, 97, 128, 147].

Терапия Аторвастатином в дозе 20 мг/день привела к большему увеличению толщины фиброзной покрышки в АСБ по сравнению с дозой 5 мг/день, что было связано со снижением в крови ХС-ЛНП и воспалительных биомаркеров [67, 98].

В исследовании PARADIGM (прогрессирование АСБ, определяемое с помощью МСКТ) продемонстрировало снижение признаков уязвимости при приеме статинов, определяемых как ≥ 2 критерияев уязвимости АСБ: участок низкой плотности, положительное ремоделирование или точечные кальцинаты [74].

Исследование Bhindi R et al. включало 17 проспективных исследований с общим числом пациентов 6333, опубликованных в период с 2001 по 2018 год, где оценивалось снижение PAV на 1% на фоне гиполипидемической и его связь с 20%-ным снижением вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [54].

В исследовании SATURN (Исследование атеромы коронарных артерий с помощью ВСУЗИ: эффект розувастатина против аторвастатина) сравнивались два статина в максимальных дозах, розувастатин 40 мг/день и аторвастатин 80 мг/день. Обе группы продемонстрировали значительную регрессию объема АСБ [70].

Исследование PRECISE-IVUS оценило эффекты комбинированной терапии Эзетимибом и Аторвастатином по сравнению с монотерапией Аторвастатином на регрессию АСБ, где в дополнение к большему снижению уровня ХС-ЛНП, она была связана со снижением PAV (78% против 58%; $p = 0,004$) и TAV (75% против 58%; $p = 0,02$) [95].

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин - кексинового типа 9 (PCSK9) — это моноклональные антитела, которые ингибируют белок,

контролирующий экспрессию рецепторов к ХС-ЛНП на поверхности гепатоцитов, что способствует активации рецепторов ХС-ЛНП и усиленному захвату ХС-ЛНП из кровотока и в дальнейшем приводит к снижению его в плазме крови [52]. Данная группа препаратов может быть назначена пациентам, которые не достигают целевого уровня ХС-ЛНП при приеме статинов в максимальной дозировке или в комбинации с эзетимибом [16].

В исследовании ARCHITECT пациенты получали дополнительно к высокодозовой статинотерапии (как в комбинации с эзетимибом, так и без него) алирокумаб (в дозе 150 мг п/к в виде инъекций каждые 2 недели). Объем АСБ по МСКТ спустя 78 недель снизился с 34,6% [32,5-36,8] до 30,4% [27,4- 33,4], $p < 0,001$, также было выявлено изменение морфологии АСБ: увеличение кальцификации (+0,3%; $p < 0,001$) и толщины (+6,2%; $P < 0,001$) фиброзной покрышки [35].

У пациентов, принимающих статины, дополнительное использование ингибиторов PCSK9 вызвало регрессию АСБ, измеренную с помощью ВСУЗИ по сравнению с плацебо. В исследовании HUYGENS оценивалось влияние высокодозовой гиполипидемической терапии ингибиторами PCSK9 и статинами на толщину фиброзной покрышки АСБ у 161 пациента с ОКС без подъема сегмента ST. У 135 пациентов после 12 месяцев лечения ингибитором PCSK9 (эволокумабом) выявлено увеличение минимальной толщины фиброзной покрышки и уменьшение максимальной липидной дуги [41].

1.6. Заключение

Возможность оценки регрессии и стабилизации АСБ посредством инвазивных и неинвазивных методов кардиовизуализации на фоне медикаментозной терапии значительно улучшили наше понимание о вкладе хронического воспаления в уязвимость АСБ и в целом прогнозе для пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования для подтверждения пользы новых неинвазивных методов, в том числе биохимических маркеров крови для выявления уязвимых АСБ на раннем этапе, еще до развития клинических симптомов или острых форм ИБС. Основанием для проведения нашего исследования было определение значимости комбинированной

гиполипидемической терапии в достижении целевого уровня ХС-ЛНП и ее роли в стабилизации уязвимых АСБ, опосредованной снижением хронического воспаления.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

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

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим аспектам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, п. 15 ст. 37 ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ. 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 [15].

Критерии включения: возраст 18-75 лет;

- острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия или 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; период грудного вскармливания.

На этапе отбора в исследование пациенту, который соответствует критериям включения, описывалась цель и задачи исследования, подробно разъяснялись все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании, пациент подписывал 2 экземпляра информированного согласия. Данные каждого участника исследования заносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты пациента. Дизайн исследования представлен на рисунке 7.

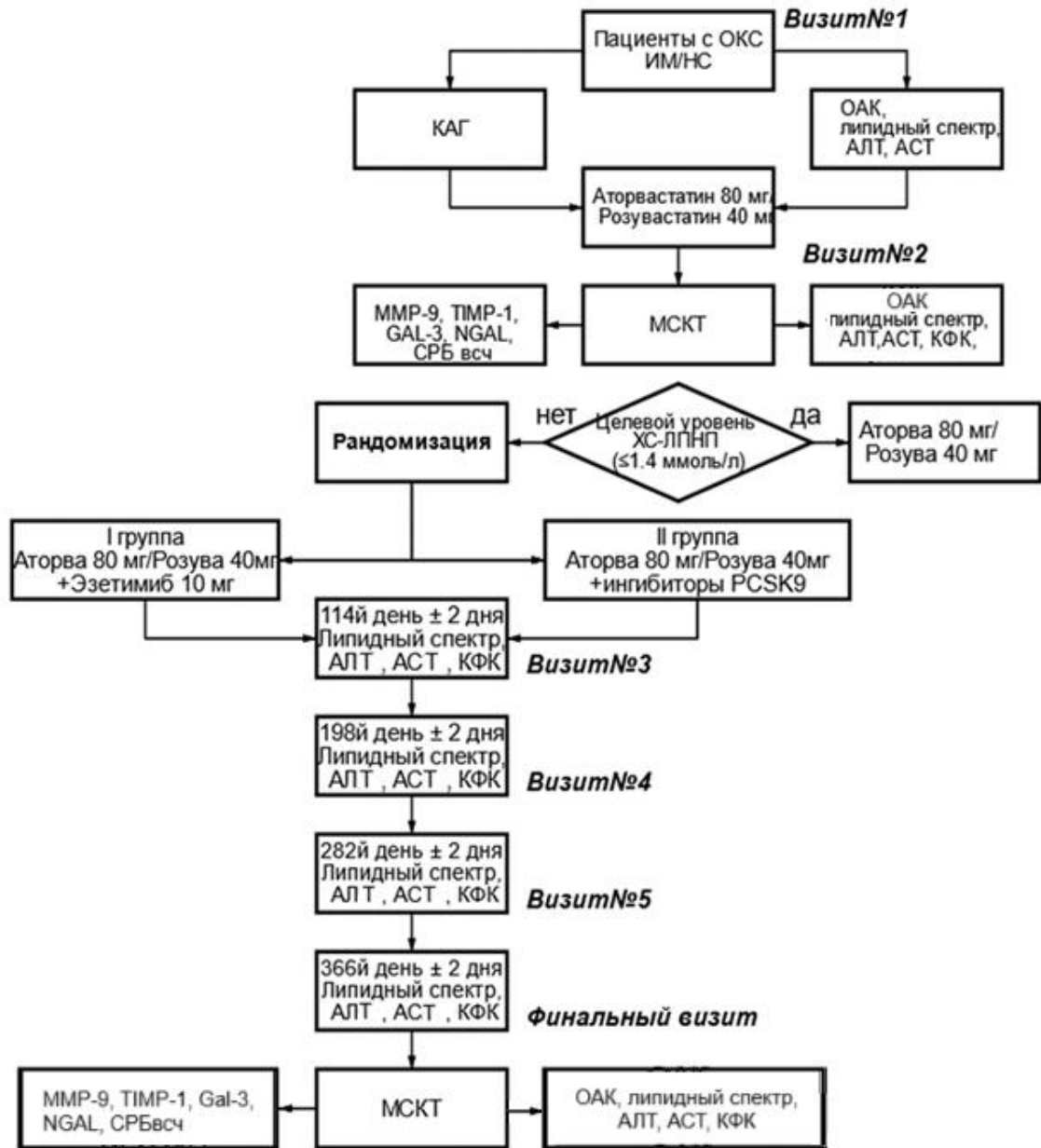


Рисунок 7. Дизайн исследования

Примечание: ОКС-острый коронарный синдром, НС-нестабильная стенокардия, ИМ – инфаркт миокарда, КАГ- коронарная ангиография, МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография, ОАК – общий анализ крови, ХС-ЛПНП- липопротеины низкой плотности, АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, 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,

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-ЛПНП ($\leq 1,4$ ммоль/л), еще 17 пациентов отказались от участия (Рисунок 8).

Блок – схема набора пациентов

Рисунок 8. Блок-схема набора пациентов

Таким образом в исследование вошло 125 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС (ИМ/НС). Всем пациентам было выполнено ЧКВ ИСА.

В период госпитализации пациенты получали стандартную терапию ОКС согласно клиническим рекомендациям (бета-блокаторы, иАПФ, двойная дезагрегантная терапия, статины), при этом статины исходно были назначены в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг в сутки) [18-19].

Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (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 (алирокумаб в дозе 150 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 недели или эволокумаб 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), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), Тропонин I, Galectin-3, высокочувствительный С-реактивный белок (всч-СРБ), металлопротеиназа-9 (ММР-9), тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа (ТИМР-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, оценка лабораторного статуса (липидный профиль, тропонин I, GAL-3, MMP-9, TIMP-1, всч-СРБ, NGAL, NLR, PLR, MLR, SII, SIRI).

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

2.2. Клиническая характеристика пациентов

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 ИМбпСТ, у 51 пациента (40,8 %) – ИМпСТ, а у 31 пациента (23,2%) - НС. Большая часть исследуемых (96,8 %) имели АГ, а СД - 11,2%. Почти половина пациентов имели такой фактор риска как курение - 45,6%. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исходные данные всех включенных пациентов

Показатель	Общая группа n=125
Мужчины, n (%)	86 (68)
Возраст, годы, Me (Q1;Q3)	59 (51;64)
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	27,7 (25,5;31,1)
НС, n (%)	29 (23,2)
ИМпСТ, n (%)	51 (40,8)
ИМбпСТ, n (%)	45 (36)
АГ, n (%)	121 (96,8)
СД, n (%)	14 (11,2)
Курение, n (%)	57 (45,6)
ОХ, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5,77 (4,83; 6,65)
ХС-ЛНП, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	3,82 (3,05; 4,51)
ТГ, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,55 (0,84; 2,08)
ХС- ЛВП, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,26 (1,03; 1,53)
Нейтрофилы (Neut, *10 ⁹), Me (Q1; Q3)	6,02 (4,84;7,53)
Лимфоциты (Lym, *10 ⁹), Me (Q1; Q3)	2,15 (1,77;2,59)
Моноциты (Mon, *10 ⁹), Me (Q1; Q3)	0,60 (0,46;0,78)
Тромбоциты (PLT, *10 ⁹), Me (Q1; Q3)	253 (210;304)
NLR, Me (Q1; Q3)	2,54 (2,0;3,6)
MLR, Me (Q1; Q3)	0,26 (0,2;0,38)
PLR, Me (Q1; Q3)	123,14 (94,26;155,24)
Mon/ЛВП, Me (Q1; Q3)	0,52 (0,39;0,65)
SII, Me (Q1; Q3)	673,77 (526,6;1023,31)
SIRI, Me (Q1; Q3)	1,71 (1,06;2,53)
всчСРБ, Me (Q1; Q3)	2,93(1,49; 6,01)
MMP-9, нг/мл, Me (Q1; Q3)	66,5 (39,7; 95,8)
TIMP-1, нг/мл, Me (Q1; Q3)	34,7 (17,6; 53,5)
MMP-9/TIMP-1, Me (Q1; Q3)	1,9 (1,5; 2,7)
NGAL, нг/мл, Me (Q1; Q3)	497,4 (311,6; 839,4)
MMP-9/NGAL, Me (Q1; Q3)	8,3(6,45; 11,36)
Gal-3, нг/мл, Me (Q1; Q3)	32,3(6,9; 60,8)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпST – ИМ без подъема сегмента ST, НС – нестабильная стенокардия, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, 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, СРБвсч- высокочувствительный С-реактивный белок, Gal-3 – галектин-3, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа

2.3. Методы исследования

2.3.1. Лабораторные методы исследования

Оценка лабораторных показателей: 1) общий анализ крови (ОАК) выполнялся по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы на анализаторе Mindray BC-6200 (Китай), оценивались: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, а также абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов с целью расчета следующих показателей:

NLR - количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов;

PLR - количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов;

MLR - количественное соотношение моноцитов и лимфоцитов;

Mon/ЛПВП- количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП,

SII- (количество нейтрофилов × количество тромбоцитов) ÷ количество лимфоцитов),

SIRI (количество нейтрофилов × количество моноцитов) ÷ количество лимфоцитов) .

Биохимический анализ крови выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU680 (США) с соответствующими тест-системами для оценки липидного профиля (ОХ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ), КФК, АЛТ, АСТ, креатинина, глюкозы крови.

Уровень MMP-9 (диапазон определения 0.156-10 нг/мл, чувствительность 0.055 нг/мл, TIMP-1 (диапазон определения 0.156-10 нг/мл, чувствительность 0.055 нг/мл), Galectin-3 (диапазон определения 0.156-10 нг/мл, чувствительность 0.054

нг/мл), NGAL (диапазон определения 0.156-10 нг/мл, чувствительность 0.065 нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитических наборов Human ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., Китай) на аппарате Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США). Кровь для исследования брали натощак в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем, выдерживали 30 мин. при комнатной температуре; после центрифугирования в течение 15 мин. при 2500 об./мин сыворотку крови замораживали при температуре -27°C (до 3 недель), далее транспортировали партиями на хранение в морозильной камере при температуре -70°C и подвергали ИФА по мере накопления биообразцов на базе лаборатории Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

2.3.2. Инструментальные методы исследования

Коронарография с последующим ЧКВ ИСА выполнялась по методике Judkins на ангиографе Philips Allura Clarity FD 10/10. Хирургический доступ выполнялся через лучевую или бедренную артерию по методу Сельдингера. В качестве рентгенконтрастного вещества применяли «Ультравист» (Германия) и «Омнипак» (Норвегия). Во время выполнения коронарографии записывали стандартные проекции: каудальная ($20-25^{\circ}$), краниальная ($30-45^{\circ}$), левая косая с каудальной ангуляцией ($30-35^{\circ}/25-30^{\circ}$), правая косая с каудальной ангуляцией ($30^{\circ}/10^{\circ}$), правая косая с краниальной ангуляцией ($30^{\circ}/20-25^{\circ}$), левая косая с краниальной ангуляцией ($20-25^{\circ}/25-30^{\circ}$), глубокая каудальная ($40-45^{\circ}$). Всем пациентам выполнялось ЧКВ- ИСА, а в других артериях, согласно протоколу, имелись гемодинамически незначимые стенозы $<50\%$.

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» – кольцообразное увеличение плотности рентгеновских лучей по периферии бляшки. Индекс коронарного кальция определяли по методу Агатстона. По полученным результатам оценивали степень кальциноза: 0 – отсутствие кальциноза; 1-10 – минимальный; 11-100 – средний; 101-400 – умеренный; > 400 - выраженный.

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 эпикардальных 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 $-70,1$ [121].

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 уравнению: $CAVI = a \{ (2\rho \div \Delta P) \times \ln(P_s \div P_d) \times PWV^2 \} + b$, где a и b — константы, применяемые в соответствии со значением, полученным из уравнения $(2\rho \div \Delta P) \times \ln(P_s \div P_d) \times PWV^2$ (a и $b = 0,850$ и $0,695$, $0,658$ и $2,103$ и $0,432$ и $4,441$ соответственно); ρ — плотность крови (фиксирована на уровне 1,05); и ΔP представляет собой $P_s - P_d$; PWV- скорость пульсовой волны, измеренная от начала аорты до лодыжки. Согласно экспертному консенсусу Vascular Failure Committee of Japan Society for Vascular

Failure были использованы следующие пороговые значения САVI 8,0 - 9,0 (норма <8 ; ≥ 8 - <9 пограничное состояние, ≥ 9 патология) [126].

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистический анализ полученных данных был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 26. Первым этапом 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 χ^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 УБ 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Исходные данные пациентов при включении в исследование

3.1.1. Исходные данные пациентов в зависимости от типа ОКС

Из 125 пациентов, включенных в исследование, 96 пациентов имели ИМ (76,8%), а 29- НС (23,2%).

Пациенты с ИМ и НС были сопоставимы по возрасту, однако у мужчин чаще диагностировался ИМ, и они чаще курили (52,1%), $p=0,033$ (Таблица 2).

Таблица 2. Клинико-anamнестические данные пациентов в зависимости от типа ОКС

Параметр	ИМ (n=96)	НС (n=29)	Все пациенты (n=125)	p-значение
Мужчины	71 (74%)	14 (48,3%)	85 (68,0%)	0,044
Женщины	25 (26%)	15 (51,7%)	40 (32,0%)	
Возраст, Me (Q ₁ ; Q ₃)	58 (50-63)	62 (51-67)	59 (51-64)	0,065
Курение	50 (52,1%)	7 (24,1%)	57 (45,6%)	0,033
Гипертоническая болезнь	93 (96,8%)	28 (96,5%)	121 (96,8%)	0,335
ХБП:				0,469
СКФ \geq 90мл/мин/1,73м ²	20 (20,8%)	3 (13,8%)	23 (18,4%)	
СКФ 60-89 мл/мин/1,73м ²	62 (19,8%)	19 (65,6%)	81 (64,8%)	
-3а ст	11 (11,5%)	6 (20,7%)	17 (13,6%)	
-3б ст	3 (3,1%)	0 (0%)	3 (2,4%)	
СД	10 (10,4%)	4 (13,8%)	14 (11,2%)	0,336

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

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 у них 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. Остальные параметры, включая липидный спектр крови, уровень лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов крови, а также вытекающие из них соотношения MLR, PLR, Mon/ЛВП, SII статистически значимо не различались в обеих группах сравнения (Таблица 3).

Таблица 3. Исходные лабораторные данные в зависимости от типа ОКС

Параметр Me (Q ₁ ;Q ₃)	ИМ (n=96)	НС (n=29)	Все пациенты (n=125)	р- значение
ОХ, ммоль/л	5,77 (4,9;6,52)	5,84 (4,45;7,53)	5,77 (4,83;6,65)	0,770
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,83 (3,09;4,42)	3,87 (2,68;4,81)	3,82 (3,05;4,51)	0,423
ТГ, ммоль/л	1,41 (0,86;2,09)	1,49 (0,84;2,41)	1,26 (0,92;2,27)	0,770
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,02;1,43)	1,46 (1,25;1,61)	1,25 (1,0;1,44)	0,085
АЛТ, Ед/л,	25,65 (17,7;37,85)	23,2 (14,73;47,1)	24,6 (17,7;37,1)	0,492
АСТ, Ед/л,	29,5 (22,1;61,3)	23,5 (18,65;35,6)	30,8 (22,1;52,2)	0,001
КФК, Ед/л	116,95 (79,83; 160,05)	114,25 (89,18; 147,03)	113,3 (82,2;150)	0,637
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,26;6,72)	5,54 (5,17;6,54)	5,8 (5,22;6,57)	0,327
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	6,11 (5,16;7,38)	4,69 (4,25;6,73)	6,01 (4,99;7,75)	0,008
Лимфоциты, × 10 ⁹ / л	2,07 (1,67;2,64)	2,27 (1,64;2,58)	2,13 (1,65;2,65)	0,645
Моноциты, × 10 ⁹ /л	0,62 (0,46;0,78)	0,56 (0,43;0,75)	0,6 (0,45-0,78)	0,280
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	247,5 (207,25;303,25)	271,5 (222;321,5)	253 (210;304)	0,076
NLR	2,91 (2,09;3,74)	2,31 (1,8;3,52)	2,76 (2,06;3,65)	0,032
PLR	119,87 (89,45;163,48)	120,73 (103,03;160,81)	117,05 (90,44;156,24)	0,743

MLR	0,28 (0,21;0,39)	0,25 (0,19;0,37)	0,26 (0,2;0,39)	0,178
Mon/ХС-ЛВП	0,51 (0,39;0,65)	0,4 (0,28;0,57)	0,5 (0,35;0,65)	0,175
SII	727,94 (519,48; 1049,92)	598,54 (455,24;876,78)	707,93 (507,84;1019,62)	0,161
SIRI	1,9 (1,16;2,65)	1,28 (0,87;2,02)	1,69 (1,02;2,55)	0,013

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, 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

При сравнении исходных значений биомаркеров, уровень вч-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 (Таблица 4).

Таблица 4. Исходные значения биомаркеров в зависимости от типа ОКС

Параметр Me (Q1; Q3)	ИМ (n=96)	НС (n=29)	p-значение
MMP-9, нг/мл	62,18 (34,44; 86,76)	83,88 (40,3; 107,28)	0,532
TIMP-1, нг/мл	62,18 (34,44; 86,76)	51,11 (23,52; 70,74)	0,076
MMP-9/TIMP-1	1,9 (1,7; 2,68)	1,57 (1,39; 2,38)	0,018
Galectin-3, нг/мл	25,41 (6,13; 47,27)	37,61 (16,24; 73,73)	0,168
NGAL, нг/мл	484,83 (335,78; 832,13)	625,54 (280,32; 873,03)	0,821
NGAL/MMP-9	8,63 (6,88; 11,8)	7,76 (4,86; 9,98)	0,130
всч-СРБ, мг/л	2,92 (1,24; 5,82)	1,96 (1,28; 3,89)	0,035

Примечание: ИМ- инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, Gal-3 – галектин-3, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, С-реактивный белок

3.1.2. Исходные данные пациентов в зависимости от наличия уязвимых АСБ в коронарных артериях

Уязвимые АСБ в коронарных артериях спустя 1 месяц после ИМ/НС имели 56 пациентов (44,8%) по данным МСКТ. Из критериев уязвимости чаще всего встречалось положительное ремоделирование (у 35 пациентов), наличие участка низкой плотности - у 30 пациентов, точечных кальцинатов – у 11 пациентов, феномена кругового свечения- у 2 пациентов. Причем данные критерии встречались как в нестентированной артерии, так и в стентированной артерии (Рисунок 9).

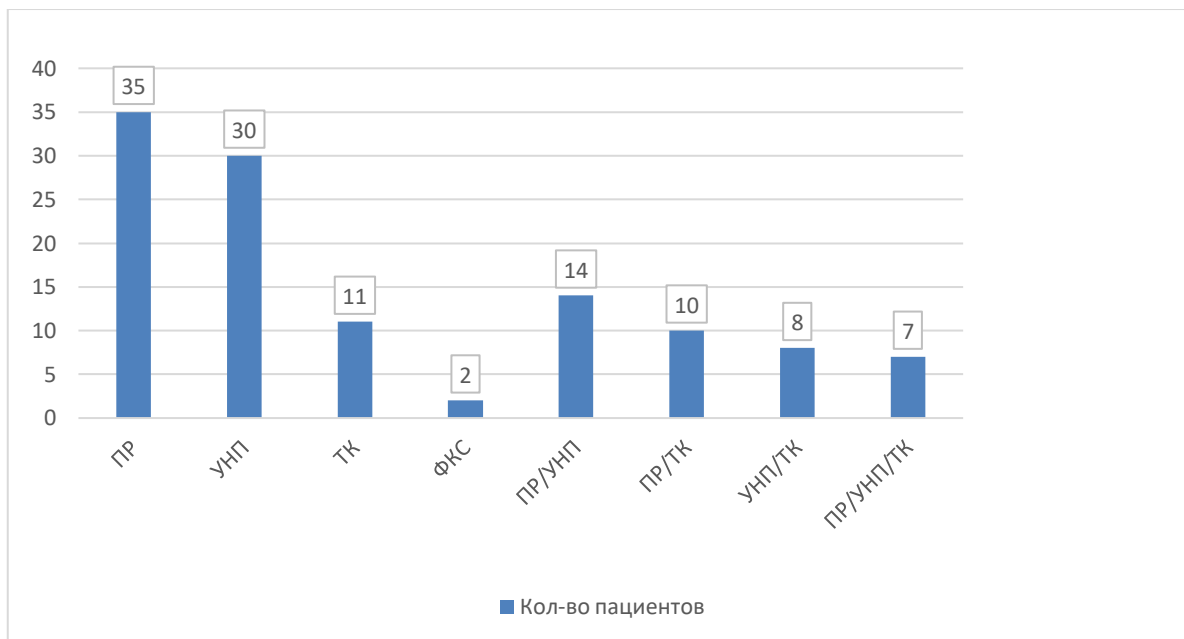


Рисунок 9. Распределение критериев уязвимости среди пациентов

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

По клинико-anamнестическим данным пациенты с наличием и отсутствием критериев уязвимости АСБ 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 (Таблица 5).

Таблица 5. Клинико-анамнестические данные пациентов в зависимости от наличия уязвимых АСБ

Параметр	Уязвимая АСБ- (n=69)	Уязвимая АСБ+ (n=56)	Все пациенты (n=125)	р-значение
Мужчины	46 (66,7%)	39 (69,6%)	85 (68,0%)	>0,999
Женщины	23 (33,3%)	17 (30,4%)	40 (32,0%)	
Возраст, Me (Q ₁ ; Q ₃)	59 (51;66)	60 (51;63)	59 (51;64)	0,975
Нестабильная стенокардия	14 (20,2%)	15 (26,8%)	29 (23,2%)	0,676
ИМ				0,039
-ИМ без подъема ST	19 (27,5%)	26 (46,4%)	45 (36,0%)	
-ИМ с подъемом ST	33 (47,8%)	18 (32,1%)	51 (40,8%)	
Курение	32 (46,4%)	25 (44,6%)	57 (45,6%)	0,859
Гипертоническая болезнь	66 (95,7%)	55 (98,2%)	121 (96,8%)	0,628
ХБП:				0,346
СКФ ≥90мл/мин/1,73м ²	14 (20,3%)	9 (14,3%)	23 (18,4%)	
СКФ 60-89 мл/мин/1,73м ²	42 (60,9%)	39 (69,6%)	81 (64,8%)	
-3а ст	10 (14,5%)	7 (12,5%)	17 (13,6%)	
-3б ст	1 (1,4%)	2 (3,6%)	3 (2,4%)	
ОНМК	4 (5,8%)	4 (7,1%)	8 (6,4%)	
ФП	6 (8,7%)	2 (3,6%)	8 (6,4%)	0,295
СД	7 (10,1%)	7 (12,5%)	14 (11,2%)	0,684

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

При анализе лекарственных препаратов, которые пациенты принимали на момент включения в исследование (визит 2), группы статистически значимо не различались (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительная характеристика применяемых препаратов

Параметр	Уязвимая АСБ- (n=69)	Уязвимая АСБ+ (n=56)	Все пациенты (n=125)	p-значение
Эзетимиб	35 (50,7%)	29 (51,8%)	64 (51,2%)	>0,999
Ингибиторы PCSK9	34 (49,3%)	27 (48,2%)	61 (48,8%)	
Аторвастатин	65 (94,2%)	53 (94,6%)	118 (94,4%)	>0,999
Розувастатин	4 (5,8%)	3 (5,4%)	7 (5,6%)	
иАПФ/ сартаны	65 (94,2%)	56 (100%)	121 (96,8%)	0,127
Бета-блокаторы	68 (98,6%)	56 (100%)	124 (99,2%)	>0,999
Клопидогрел	21 (30,4%)	16 (28,6%)	37 (29,6%)	0,846
Тикагрелор	48 (69,6%)	40 (71,4%)	88 (70,4%)	
Антикоагулянт	5 (7,2%)	4 (7,1%)	9 (7,2%)	>0,999
Аспирин	66 (95,7%)	54 (96,4%)	120 (96,0%)	>0,999
Торасемид	7 (10,1%)	4 (7,1%)	11 (8,8%)	0,752
Спиринолактон	10 (14,5%)	5 (8,9%)	15 (12,0%)	0,414

При распределении пациентов в зависимости от наличия уязвимых АСБ, статистически значимо выше был только уровень тромбоцитов крови при отсутствии критериев уязвимости АСБ в коронарных артериях и составил 261 (210; 329,5), $p=0,037$, а показатели липидного профиля, форменные элементы крови и рассчитанные гематологические индексы значимо не различались ($p>0,05$) (Таблица 7).

Таблица 7. Исходные лабораторные данные у пациентов в зависимости от наличия уязвимых АСБ.

Параметр Me (Q ₁ ; Q ₃)	Уязвимая АСБ- (n=69)	Уязвимая АСБ+ (n=56)	Все пациенты (n=125)	p-значение
ОХ, ммоль/л	5,79 (4,92;6,69)	5,66 (4,58;7,1)	5,77 (4,83;6,65)	0,462
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,83 (3,07;4,38)	3,84 (3,0;4,84)	3,82 (3,05;4,51)	0,887
ТГ, ммоль/л	1,41	1,49	1,26	0,570

	(0,81;2,12)	(0,79;2,11)	(0,92;2,27)	
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,28 (1,05;1,52)	1,26 (1,06;1,53)	1,25 (1,0;1,44)	0,817
АЛТ, Ед/л	24,6 (17,6;37,88)	25,6 (15,73;40,93)	24,6 (17,7;37,1)	0,982
АСТ, Ед/л	29,5 (22,1;61,3)	30,9 (20,45;48,6)	30,8 (22,1;52,2)	0,759
КФК, Ед/л	116,4 (86,25; 162,9)	114,25 (80,7; 156,63)	113,3 (82,2;150)	0,813
Глюкоза, ммоль/л	5,69 (5,28;6,68)	5,87 (5,2;6,67)	5,8 (5,22;6,57)	0,839
Нейтрофилы, × 10 ⁹ / л	6,15 (4,85;7,27)	5,86 (4,64;7,25)	6,01 (4,99;7,75)	0,819
Лимфоциты, × 10 ⁹ / л	2,03 (1,67;2,8)	2,15 (1,65;2,6)	2,13 (1,65;2,65)	0,533
Моноциты, × 10 ⁹ / л	0,59 (0,45;0,8)	0,61 (0,47;0,73)	0,6 (0,45;0,78)	0,620
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	261 (210;329,5)	245,5 (205,75;288,75)	253 (210;304)	0,037
NLR	3,03 (2,04;3,91)	2,55 (2,09;3,26)	2,76 (2,06;3,65)	0,833
PLR	124,9 (99,28;174,88)	114 (83,65;145,5)	117,05 (90,44;156,24)	0,4
MLR	0,28 (0,21;0,4)	0,26 (0,19;0,39)	0,26 (0,2;0,39)	0,856
Mon/ЛВП	0,51 (0,34;0,66)	0,48 (0,38;0,62)	0,5 (0,35;0,65)	0,444
SII	784,06 (548,39;1049,92)	595,6 (481,03;901,07)	707,93 (507,84;1019,62)	0,422
SIRI	1,74 (1;2,61)	1,63 (1,02;2,38)	1,69 (1,02;2,55)	0,651

Примечание: ОХ – общий холестерин, , ХС-ЛНП – липопротеины низкой плотности, ХС-ЛВП – липопротеины высокой плотности ТГ – триглицериды, АЛТ-аланинаминотрансфераза, АСТ-аспартатаминотрансфераза 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

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 10).

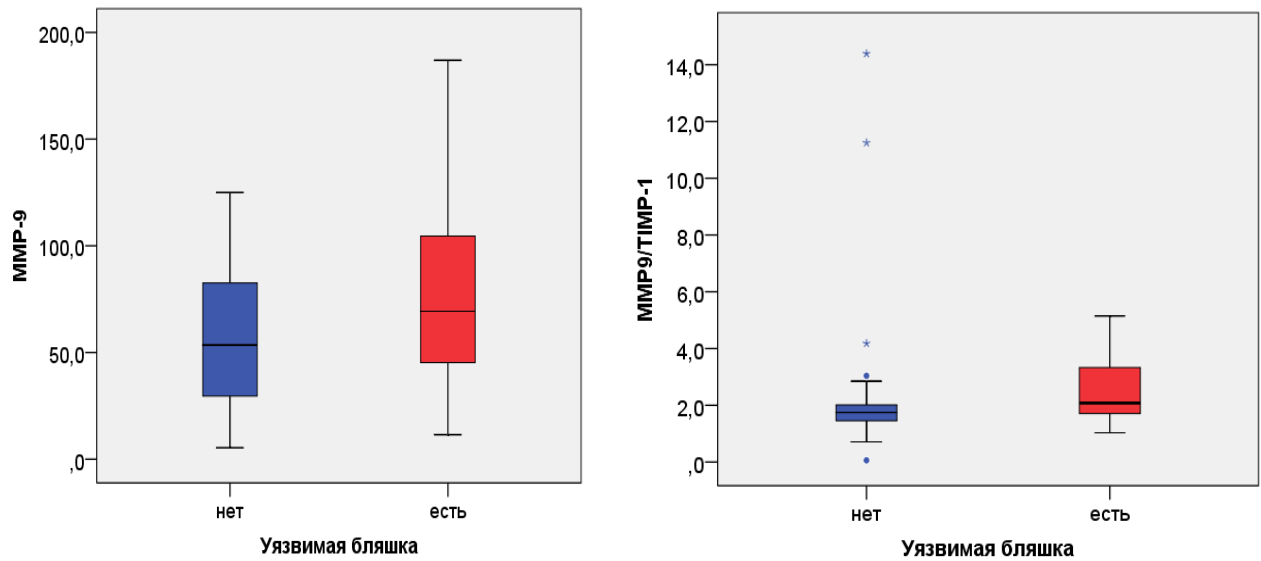


Рисунок 10. Исходные уровни MMP-9, MMP-9/TIMP-1

По остальным биомаркерам статистически значимых различий выявлено не было, что продемонстрировано в таблице 8.

Таблица 8. Исходные значения биомаркеров в зависимости от наличия уязвимых АСБ

Параметр Me (Q1; Q3)	Уязвимая АСБ- (n=69)	Уязвимая АСБ+ (n=56)	p-значение
MMP-9, нг/мл	52,51 (28,19; 85,29)	72,31 (47,36; 108,88)	0,016
TIMP-1, нг/мл	36,09 (17,91; 51,61)	32,15 (15,3; 57,67)	0,814
MMP-9/TIMP-1	1,74 (1,44; 1,99)	2,04 (1,71; 3,09)	0,01
Galectin-3, нг/мл	37,74 (10,72; 71,06)	21,97 (6,35; 38,91)	0,168
NGAL, нг/мл	423,86 (301,51; 792,95)	642,15 (362,98; 886,15)	0,333
NGAL/MMP-9	9,08 (5,93; 12,81)	8,28 (7,06; 9,78)	0,297
СРБ, мг/л	2,57 (1,03; 5,07)	2,56 (1,54; 5,82)	0,877

Примечание: 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

3.1.3. Исходные данные пациентов в зависимости от вида комбинированной гиполипидемической терапии

Как указывалось выше в главе 2 согласно дизайну исследования, пациенты на втором визите были рандомизированы на две группы 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. По сопутствующим заболеваниям и факту курения не было статистически значимых различий в зависимости от стратегии лечения, что отражено в таблице 9.

Таблица 9. Клинико-анамнестические данные пациентов в зависимости от вида комбинированной гиполипидемической терапии

	Эзетимиб (n=64)	Ингибиторы PCSK9 (n=61)	Все пациенты (n=125)	p-значение
Мужчины	42 (65,1%)	48 (78,6%)	84 (67,7%)	0,572
Женщины	22 (34,9%)	18 (29,5%)	40 (32,3%)	
Возраст, Me (Q1; Q3)	60 (51; 66)	59 (50; 63)	59 (51;64)	0,395
НС	14 (21,9%)	15 (24,6%)	29 (23,2%)	0,835
ИМ				0,540
ИМспST	28 (43,8%)	23 (37,7%)	45 (36%)	
ИМбпST	21 (32,8%)	24 (39,3%)	51 (40,8%)	
Курение	28 (43,8%)	29 (47,5%)	57 (45,6%)	0,212
Гипертоническая болезнь	61 (95,3%)	60 (98,4%)	121 (96,8%)	0,619
ХБП:				0,391

СКФ \geq 90мл/мин/1,73м ²	10 (15,6%)	13 (21,3%)	23 (18,4%)	
СКФ 60-89 мл/мин/1,73м ²	41 (64,1%)	40 (65,6%)	81 (64,8%)	
-3а ст	10 (15,6%)	7 (11,5%)	17 (13,6%)	
-3б ст	2 (3,1%)	1 (1,6%)	3 (2,4%)	
СД	10 (15,6%)	4 (6,6%)	14 (11,2%)	0,155

Примечание: НС – нестабильная стенокардия, ИМ – инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Из изучаемых лабораторных показателей уровень ХС-ЛНП исходно был выше в группе иРСК-9 ($p=0,017$) и составил 3,95 (3,22;4,75) ммоль/л, также количество тромбоцитов было выше в группе иРСК-9 - 276 (224; 328,8), чем в группе Эзетимиба - 241 (200,8; 281,5), $p=0,008$, другие показатели были сопоставимы в обеих группах, что представлено в таблице 10.

Таблица 10. Исходные лабораторные данные у пациентов в зависимости от вида комбинированной липид-снижающей терапии

Параметр Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Эзетимиб (n=64)	Ингибиторы РСК9 (n=61)	Все пациенты (n=125)	p- значение
ОХ, ммоль/л	5,51 (4,74;6,39)	6,07 (4,93;7,1)	5,77 (4,83;6,65)	0,119
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,54 (2,78;4,29)	3,95 (3,22;4,75)	3,82 (3,05;4,51)	0,017
ТГ, ммоль/л	1,24 (0,84;2,04)	1,31 (0,79;2,11)	1,26 (0,84;2,08)	0,619
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,27 (0,99;1,54)	1,26 (1,06;1,53)	1,26 (1,03;1,53)	0,771
АЛТ, Ед/л,	22,5 (15,2;38,4)	25,9 (19,8;38)	24,6 (17,7;37,1)	0,297
АСТ, Ед/л,	30,2 (21,5;48,4)	31,7 (22,1;54,0)	30,8 (22,1;52,2)	0,404
КФК, Ед/л	122,4 (87,6; 176,5)	111 (80,3; 146,7)	113,3 (82,2;150)	0,104
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,35;6,89)	5,8 (5,35;6,89)	5,8 (5,22;6,57)	0,614
Нейтрофилы, \times 10 ⁹ / л	5,89 (4,88;7,16)	6,05 (4,64;7,78)	6,01 (4,99;7,75)	0,550

Лимфоциты, × 10 ⁹ / л	2,07 (1,57;2,59)	2,13 (1,77;2,74)	2,13 (1,65;2,65)	0,235
Моноциты, × 10 ⁹ / л	0,59 (0,45;0,77)	0,61 (0,42;0,66)	0,6 (0,45;0,78)	0,624
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	241 (200,8;281,5)	276 (224-328,8)	253 (210;304)	0,008
NLR	2,79 (2,07;3,93)	2,55 (2,05;3,57)	2,76 (2,06;3,65)	0,730
PLR	108 (92,1;155,1)	121,1 (94,43;166,87)	117,05 (90,44;156,24)	0,565
MLR	0,26 (0,19;0,38)	0,27 (0,2;0,39)	0,26 (0,2;0,39)	0,917
Mon/ЛВП	0,51 (0,34;0,62)	0,47 (0,37;0,67)	0,5 (0,35;0,65)	0,646
SII	656,8 (471,59;975,69)	756,29 (572;1029,1)	707,93 (507,84;1019,62)	0,347
SIRI	1,65 (1,04;2,31)	1,88 (0,98;2,61)	1,69 (1,02;2,55)	0,686

Примечание: ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП – липопротеины низкой плотности, ХС-ЛВП – липопротеины высокой плотности ТГ – триглицериды, АЛТ-аланинаминотрансфераза, АСТ-аспартатаминотрансфераза, 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

В зависимости от вида получаемой гиполипидемической терапии, группы были сопоставимы по уровню биомаркеров (таблица 11).

Таблица 11. Исходные значения биомаркеров в зависимости от вида комбинированной гиполипидемической терапии

Параметр Me (Q ₁ ;Q ₃)	Эзетимиб (n=64)	Ингибиторы PCSK9 (n=61)	p-значение
ММР-9, нг/мл	67,95 (38,34; 90,44)	63,93 (33,83; 89,57)	0,872
ТИМР-1, нг/мл	35,23 (20,13; 53,21)	29,79 (16,29; 62,97)	0,875
ММР-9/ТИМР-1	1,84 (1,62; 2,59)	1,8 (1,48; 2,77)	0,746
Galectin-3, нг/мл	32,29 (6,55; 47,72)	22,94 (8,63; 62,38)	0,655

NGAL, нг/мл	617,51 (322,28; 868,66)	444,79 (336,75; 805,84)	0,852
NGAL/MMP-9	8,28 (6,85; 11,81)	8,68 (6,26; 11,41)	0,543
СРБ, мг/л	2,78 (1,38; 4,28)	2,23 (1,2; 6,06)	0,495

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

3.2. Динамика липидного профиля и биомаркеров спустя 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ и вида комбинированной гиполипидемической терапии

В таблице 12 представлен анализ показателей липидного спектра, трансаминаз печени и КФК крови через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавших наряду со статинами эзетимиб и имевших уязвимые АСБ в сравнении с пациентами без уязвимых АСБ в коронарных артериях. 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 неимеющих уязвимых АСБ, а значимая динамика ХС-ЛВП выявлена у пациентов с наличием критериев уязвимости.

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

Параметр Me (Q ₁ ;Q ₃)	Эзетимиб Уязвимая АСБ+ N=29		р- значени е	Эзетимиб Уязвимая АСБ- N=34		р- значен ие
	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,	1,22	0,8	0,078	1,31	0,97	0,001

ммоль/л	(0,94;1,93)	(0,63;1,79)		(0,98;1,64)	(0,8-1,35)	
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;40,4 8)	0,405
АСТ, Ед/л	22,6 (18,15;30,7 5)	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

Примечание: ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП – липопротеины низкой плотности, ХС-ЛВП – липопротеины высокой плотности ТГ – триглицериды, АЛТ-аланинаминотрансфераза, АСТ-аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа

Соотношения NLR и PLR на финальном визите значительно снизились у пациентов, имеющих уязвимые АСБ, где $p=0,031$ и $0,026$ соответственно. Динамика соотношений MLR ($p=0,001$) и Моn/ЛВП ($p=0,001$) показала значимое снижение у пациентов без уязвимых АСБ. Индекс системного иммунного воспаления SII снижался ($p=0,042$) у пациентов, имеющих уязвимые АСБ, а индекс системного воспалительного ответа SIRI напротив снижался у пациентов, не имеющих уязвимые АСБ в коронарных артериях ($p=0,018$). Уровни биомаркеров MMP-9, MMP-9/TIMP-1, Gal-3 и СРБ спустя 12 месяцев наблюдения статистически значительно снижались в обеих группах, независимо от наличия уязвимых АСБ, у пациентов, принимавших эзетимиб. В то же время показатель NGAL снижался ($p=0,003$) у пациентов, не имевших уязвимые АСБ (Таблица 13).

Таблица 13. Динамика биомаркеров спустя 12 месяцев в зависимости от наличия язвимых АСБ на фоне приема эзетимиба

Параметр Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Эзетимиб Уязвимая АСБ+ N=29		р- знач ение	Эзетимиб Уязвимая АСБ- N=34		р- знач ение
	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
ММР-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
ТІМР-1, нг/мл	31,39 (11,75; 54,39)	29,64 (21,58; 49,43)	0,681	35,97 (20,49; 46,2)	27,39 (21,15; 46,44)	0,338
ММР- 9/ТІМР-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)	<0,0 01
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

NGAL/ MMP-9	8,31 (7,37; 11,53)	10,49 (5,69; 16,98)	0,679	9,08 (6,46; 13,01)	10,59 (7,23; 16,7)	0,243
СРБ	2,97 (1,67; 4,46)	1,13 (0,78; 2,32)	<0,0 01	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/ХС-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, 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 УБ ($p=0,027$). Простые маркеры-гематологические индексы NLR, PLR, SII в течение 12 месяцев показали статистически значимое снижение в группе с уязвимыми АСБ, а MLR, Mon/ЛВП и SIRI снижались напротив в группе с отсутствием уязвимых АСБ. Так же как и у пациентов, принимавших эзетимиб, в группе с иPCSK-9 вне зависимости от наличия уязвимых АСБ определяется снижение таких маркеров, как MMP-9, MMP-9/TIMP-1, Gal-3, а NGAL и вч-СРБ значимо снижался только в группе с уязвимыми АСБ, $p=0,006$ и $0,005$ соответственно (Таблица 14).

Таблица 14. Динамика липидного профиля и биомаркеров спустя 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ на фоне приема иPCSK-9

Параметр Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Кумабы Уязвимая АСБ+ N=27		р- значе ние	Кумабы Уязвимая АСБ- N=35		р- значен ие
	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
АЛТ, Ед/л	26,2 (22,6;41,5)	25 (20,9-37,4)	0,757	26,2 (19,8;38,6)	24,0 (17,3;32,38)	0,090
АСТ, Ед/л	22 (19,7;28,5)	27,5 (21,05;30,8 5)	0,065	24,5 (18,6;30,1)	24,85 (22,5;30,7)	0,719
КФК, Ед/л	93 (76;129,1)	149,3 (93,4;213,6 5)	0,002	113,1 (80,4;147,1)	131 (89,95;234,6)	0,094
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
PLR	115,28 (92,93;136, 88)	105,8 (84,85;139, 35)	0,627	117,8 (84,46;154, 49)	134 (92;148,5)	0,079
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;63 8,7)	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
TIMP-1, нг/мл	28,09 (17,31; 57,99)	30,43 (24,3; 56,69)	0,326	32,55 (16,02; 60,13)	41,73 (22,63; 76,04)	0,112
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	4,26 (1,92; 7,17)	0,009	34,15	4,91 (1,9; 5,83)	0,001

	(7,45; 58,28)			(6,69; 67,75)		
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
NGAL/M MP-9	8,16 (6,7; 9,23)	9,19 (6,09; 23,52)	0,069	11,62 (5,62; 14,43)	9,73 (7,49; 23,56)	0,756
СРБ	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, Моn-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

На рисунке 11 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, $p < 0,001$.

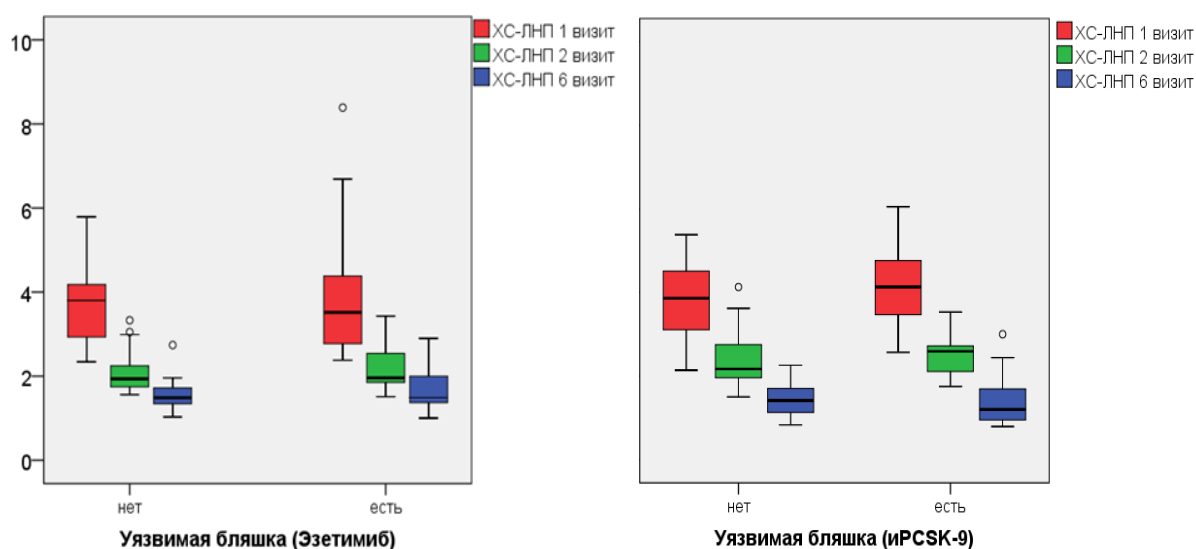


Рисунок 11. Динамика ХС-ЛНП через 12 месяцев в зависимости от наличия уязвимых АСБ и вида гиполипидемической терапии

Если говорить о динамике ХС-ЛНП в целом, независимо от наличия критериев

уязвимости АСБ, как при приеме Эзетимиба в дополнение к статинам, так и при приеме иPCSK-9, мы получили статистически значимые различия в обеих группах, $p < 0,001$. 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%), (Рисунок 12 А, Б).

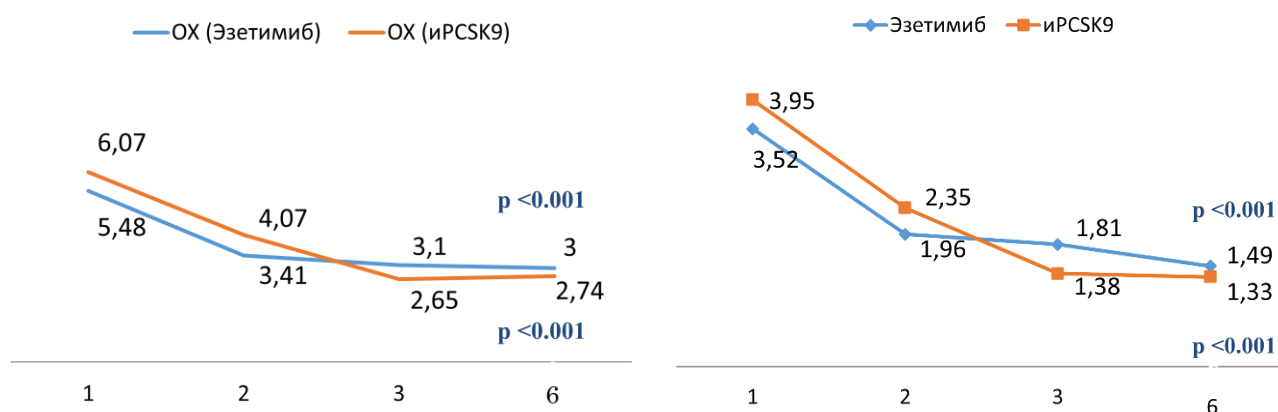


Рисунок 12. А). Динамика ОХ 1-6 визит

Б). Динамика ХС-ЛНП 1-6 визит

Примечание: р-значение для сравнения динамики ОХ и ХС-ЛНП 1-6 визит у пациентов, получающих Эзетимиб и ингибиторы PCSK-9

По результатам проведенного корреляционного анализа были получены следующие статистически значимые взаимосвязи. Коэффициент Спирмена (r) и уровень значимости указаны в скобках. Gal-3 коррелировал с ИМТ ($r = 0,537$, $p < 0,001$), с показателями липидного профиля: ОХ ($r = 0,256$, $p = 0,016$); ХС-ЛНП ($r = 0,252$, $p = 0,017$), а также со следующими биомаркерами: СРБ ($r = 0,321$, $p = 0,003$), NGAL/MMP-9 выявлена отрицательная связь ($r = -0,538$, $p < 0,001$). MMP-9 коррелировал с СРБ ($r = 0,210$, $p = 0,047$) и SIRI ($r = 0,271$, $p = 0,009$), также выявлена положительная взаимосвязь между СРБ и SIRI ($r = 0,234$, $p = 0,012$), СРБ и SII ($r = 0,224$, $p = 0,017$) (Таблица 15).

Корреляционные связи между уязвимыми АСБ и биомаркерами были следующие: Уязвимая АСБ-кальциевый индекс (КИ) ($r = 0,260$, $p = 0,004$), Уязвимая АСБ-MMP-9 ($r = 0,249$, $p = 0,015$) и Уязвимая АСБ-MMP-9/TIMP-1 ($r =$

0,277, $p = 0,010$).

Отдельно такие критерии уязвимости, как ПР и УНП коррелировали с ИКК: ($r = 0,247, p = 0,007$) и ($r = 0,279, p = 0,002$) соответственно. Между Gal-3 и УНП, а также ТК была выявлена отрицательная взаимосвязь ($r = -0,266, p = 0,012$) и ($r = -0,268, p = 0,012$) соответственно. Другие потенциальные биомаркеры не продемонстрировали значимой корреляционной связи с уязвимыми атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях (Таблица 16).

Таблица 15. Корреляционные взаимосвязи между маркерами, ИМТ и показателями липидного спектра крови в общей когорте пациентов

	r	p-значение
Gal-3 – ИМТ	0,537	<0,001
Gal-3 – ОХ	0,256	0,016
Gal-3 – ХС-ЛНП	0,252	0,017
Gal-3 – СРБ	0,321	0,003
Gal-3 – NGAL/MMP-9	-0,538	<0,001
MMP-9 – СРБ	0,210	0,047
MMP-9 – SIRI	0,271	0,009
СРБ – SIRI	0,234	0,012
СРБ – СII	0,224	0,017

Примечание: r – Коэффициент корреляции Спирмена, Gal-3 - галектин-3, ИМТ – индекс массы тела, ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП– липопротеины низкой плотности, СII- индекс системного иммунного воспаления, SIRI- индекс системного воспалительного ответа, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, СРБ- С-реактивный белок

Таблица 16. Корреляционные взаимосвязи между маркерами и критериями уязвимости в общей когорте пациентов

	r	p-значение
Уязвимая АСБ – ИКК	0,260	0,004
Уязвимая АСБ– MMP-9	0,249	0,015
Уязвимая АСБ – MMP-9/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 – MMP-9/TIMP-1	0,282	0,008
ТК – Gal-3	-0,268	0,012

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

3.3. Динамика уязвимых АСБ 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 17). Среди всех критериев статистически значимую динамику показало положительное ремоделирование ($p=0,02$)

Таблица 17. 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

Примечание: ИСА-инфаркт-связанная артерия, не-ИСА – не инфаркт-связанная артерия, ПР-положительное ремоделирование, УНП – участок низкой плотности, ТК-точечные кальцинаты, ФКС-феномен кругового свечения

* $p=0,02$

3.4. Профиль безопасности проводимой гиполипидемической терапии и клинические исходы

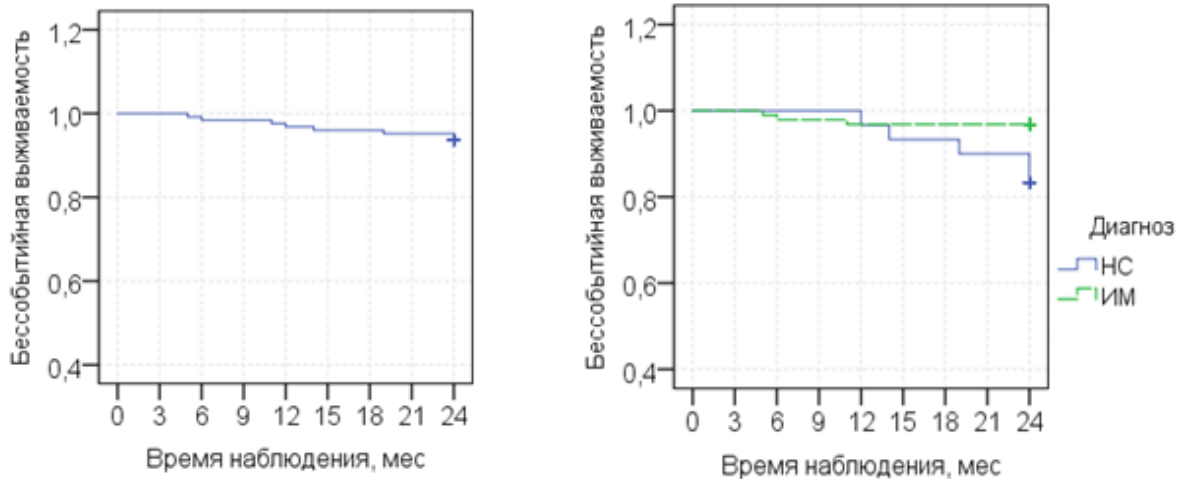
В общей когорте пациентов спустя 12 месяцев не наблюдалось увеличения АЛТ, АСТ (выше 3 верхних границ нормы), а КФК (выше 5 верхних границ нормы), что представлено в таблице 18.

Таблица 18. Динамика КФК и трансаминаз печени 1-2-6 визит

Показатель Ме (Q1;Q3)	1 визит	2 визит	6 визит
АЛТ, Ед/л	24,2 (17,6;27)	26,6 (19,6;39,9)	26,7 (18,9-35,6)
АСТ, Ед/л	30,4 (21;52,2)	22,7 (19,3;28,9)	31,1 (26-38,7)
КФК, Ед/л	68,1 23,4;88,6)	114,2 (78,8-161,7)	117,6 (92,5-160,1)

Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ- аспартатаминотрансфераза, КФК - креатининфосфокиназа

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. 13 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 13).



Диагноз	Общее количество пациентов, n	Число событий, n	Число бессобытийных и выживших, n	Процент, %
НС	30	5	25	83,3
ИМ	95	2	93	97,9
Всего	125	7	118	94,4

Рисунок 13. Прогностические кривые оценки достижения вторичной комбинированной конечной точки в общей когорте пациентов и при разделении на группы НС/ИМ

3.5. 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) (Рисунок 14) [17].

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 19)

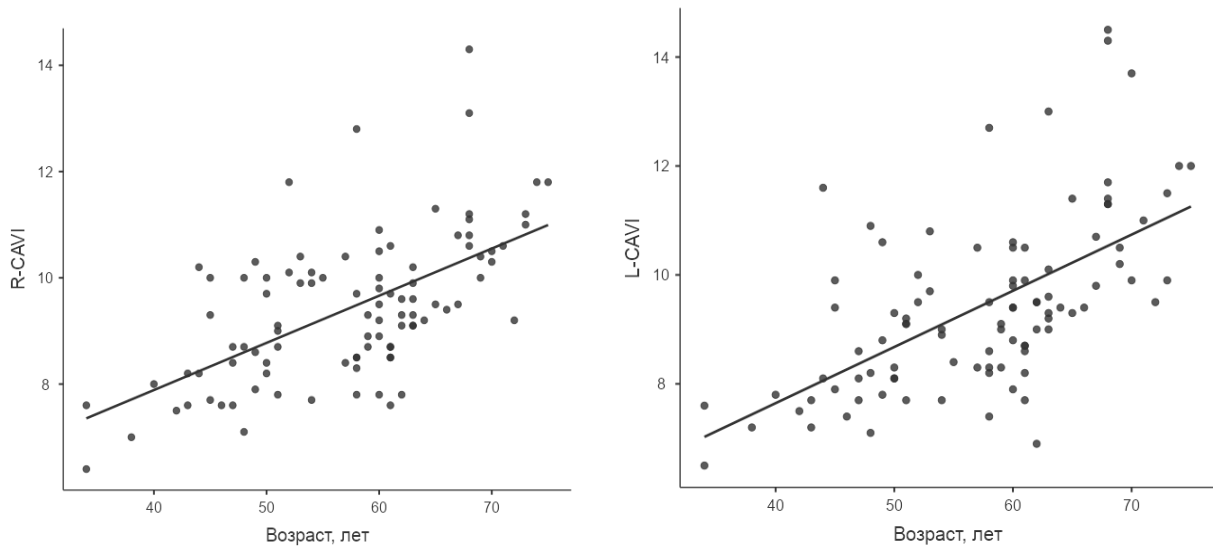


Рисунок 14. Корреляция CAVI - возраст

Однако, индекс CAVI не был связан с наличием уязвимых АСБ в коронарных артериях по данным МСКТ. Кроме этого, пациенты с ИМ/НС и наличием или отсутствием критериев уязвимости по уровню индекса CAVI статистически значимо не различались (Таблица 20). [17].

Таблица 19. Корреляции CAVI с возрастом и кальциевым индексом

	ИКК	р-значение	Возраст	р-значение
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

Таблица 20. Значение CAVI в зависимости от наличия УБ и диагноза

Показатель	Уязвимая АСБ+	Уязвимая АСБ-	р-значение
R-CAVI	9,4 (8,5;10,1)	9,4 (8,4;10,4)	0,805
L-CAVI	9,4 (8,3;10,2)	9,4 (8,3;10,2)	0,995
	ИМ	НС	
R-CAVI	9,4 (8,4;10,2)	9,4 (8,7;10,6)	0,413
L-CAVI	9,3 (8,3;10,5)	9,4 (8,3;10,3)	0,938

Примечание: УБ-уязвимая бляшка, ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия

3.6. Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса и наличием уязвимых АСБ в коронарных артериях

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 15). 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 [14].

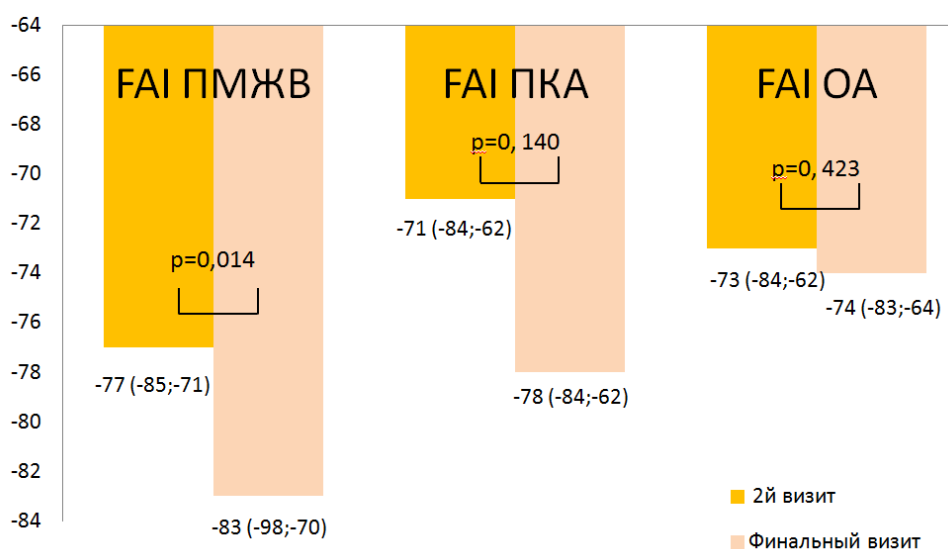


Рисунок 15. Динамика FAI в коронарных артериях в течение 12 месяцев.

У пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП ($\leq 1,4$ ммоль/л) выявлена статистически значимая динамика 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 [122]. 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 22. 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 (Таблица 21). Однако в отношении ПКА таких различий выявлено не было [14].

Таблица 21. 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, $p=0,045$) [14].

3.7. Возможности предсказания наличия уязвимых АСБ 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, вч-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.

Прогностическая модель I включала 3 признака: ИКК, уровни MMP-9 и TIMP-1, определенные исходно. Предикторы, которые вошли в прогностическую модель I приведены в таблице 22.

Таблица 22. Предикторы, вошедшие в прогностическую модель I (в целом для выявления уязвимых АСБ)

Предиктор	Коэффициент предиктора (B)	ОШ [95% ДИ]	p-значение
ИКК	0,566	1,761 [1,159-2,675]	0,008
MMP-9, нг/мл	0,036	1,037 [1,013–1,061]	0,003
TIMP-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, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, ОШ-отношение шансов, ДИ-доверительный интервал

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи риска выявления уязвимых АСБ и значения логистической регрессионной функции, составила 0,742 [95% ДИ 0,64-0,84], Модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (Рисунок 16).

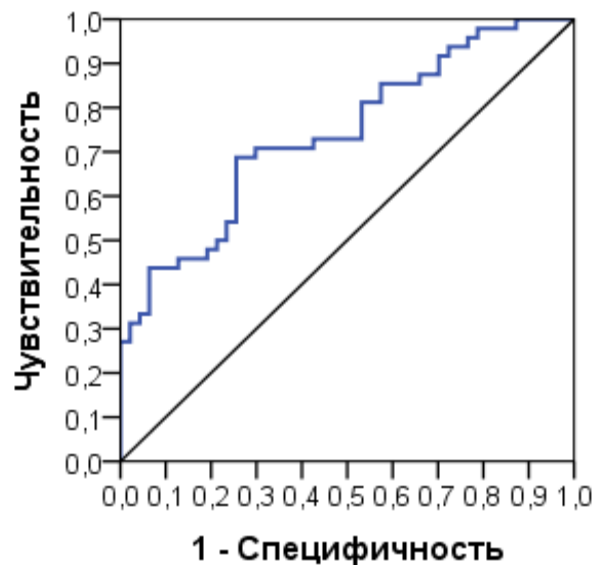


Рисунок 16. ROC-кривая прогностической модели I

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. Предсказательная ценность положительного результата (PPV) составила 0,65, предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) – 0,68, диагностическая эффективность (Acc) – 0,67.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

Где e – основание натурального логарифма (2,718);

$$z = -2,870 + 0,566 \times \text{ИКК} + 0,036 \times \text{ММР-9} - 0,036 \times \text{TIMP-1}$$

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)

Таким образом при получении результата $\geq 55\%$ риск выявления уязвимых АСБ можно считать высоким, а при значении $< 55\%$ риск оценивается как невысокий.

Прогностическая модель II включала 4 признака: наличие сахарного диабета, индекс коронарного кальция, уровни Моn/ХС-ЛВП и ХС-ЛНП, определенные исходно. Предикторы, которые вошли в модель II приведены в таблице 23.

Таблица 23. 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 Во	-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 17).

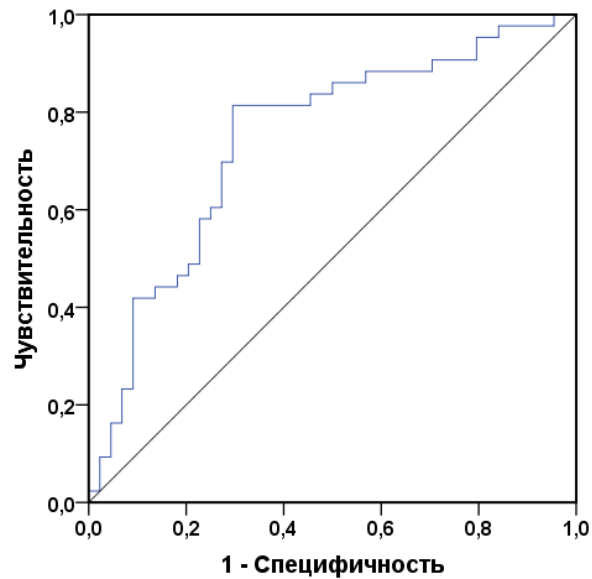


Рисунок 17. ROC-кривая прогностической модели II

По данным проведенного ROC-анализа при пороговом значении оценки риска выявления уязвимых АСБ равном 44% - чувствительность и специфичность полученной модели составили 79,1 % и 70,5% соответственно. Предсказательная ценность положительного результата (PPV) составила 0,65, предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) – 0,68, диагностическая эффективность (Acc) – 0,73.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

Где e – основание натурального логарифма (2,718);

$$z = 5,166 + 1,287 \times \text{СД} + 0,690 \times \text{ИКК} + 1,659 \times \text{Мон/ХС-ЛВП} + 0,738 \times \text{ХС-ЛНП}$$

P — вероятность выявления уязвимых АСБ (%), СД- наличие СД, ИКК— уровень индекса коронарного кальция, Мон/ХС-ЛВП — уровень Мон/ХС-ЛВП в крови, ХС-ЛНП — уровень ХС-ЛНП в крови (ммоль/л)

При значении $\geq 45\%$ вероятность выявления уязвимых АСБ высокая, а при значении $< 45\%$ риск выявления считается невысоким.

Прогностическая модель III включала 4 признака: MMP-9, TIMP-1, Gal-3, NGAL. Предикторы построенной прогностической модели III приведены в таблице 24.

Таблица 24. 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 B 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 18).

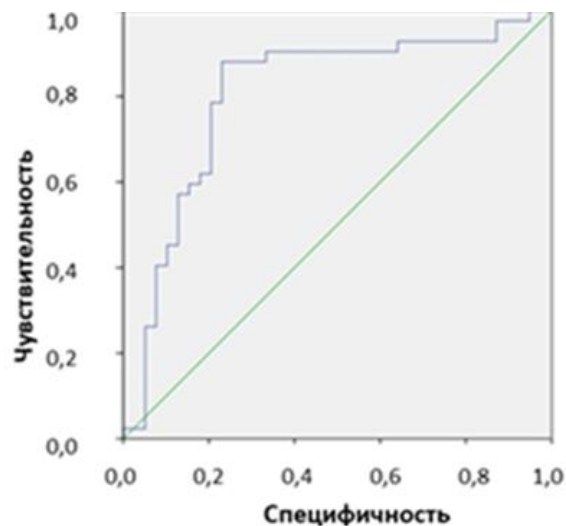


Рисунок 18. ROC-кривая прогностической модели III

Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении риска выявления уязвимых АСБ 48% составили 81% и 76,9%, соответственно. Предсказательная ценность положительного результата (PPV) составила 0,7, предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) – 0,71, диагностическая эффективность (Acc) – 0,69.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением бинарной логистической регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

Где e – 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).

Таким образом, при вероятности $\geq 48\%$ риск выявления уязвимых АСБ можно считать высоким, а при вероятности $< 48\%$ риск выявления оценивается как невысокий [2].

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 персонифицированный подход к ведению пациентов с гиперхолестеринемией и наличием уязвимых АСБ до развития клинических осложнений. Использование данного калькулятора возможно в клинической практике врачей терапевтов и кардиологов.

Клинический пример №1

Пациент К., 55 лет, поступил в кардиологический стационар с диагнозом: ИБС. ОКС с подъемом сегмента ST с формированием з. Q нижней стенки ЛЖ от (08.05.2022г). Экстренно было выполнено ЧКВ-стентирование инфаркт связанной артерии (ПКА), также оставался незначимый гемодинамически стеноз 30% в ОА. Пациент в течение месяца получал Аторвастатин 80 мг согласно выписке, через месяц на втором контрольном визите ХС-ЛНП не достиг целевых значений ($< 1,4$ ммоль/л) и был равен 2,28 ммоль/л, дополнительно к Аторвастатину был назначен

Эзетимиб 10мг. По данным выполненной МСКТ коронарных артерий- выявлены критерии уязвимости – положительное ремоделирование и участок низкой плотности.

По результатам биомаркерного профиля получены следующие значения: MMP9-15,38 нг/л, TIMP-1-10,57нг/мл, Galectin-3-6,17 нг/мл, NGAL-78,4 нг/мл, которые мы подставляем в уравнение, вычисленное в результате бинарной логистической регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

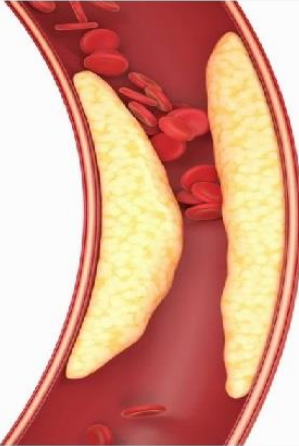
$z = 0,186 + 0,066 \times 15,38(\text{MMP-9}) - 0,049 \times 10,57(\text{TIMP-1}) - 0,032 \times 6,17(\text{GAL-3}) - 0,003 \times 78,4(\text{NGAL}) = 0,256$, где P – риск выявления уязвимых АСБ (%), MMP-9 – уровень MMP-9 в крови (нг/мл), TIMP-1 – уровень TIMP-1 в крови (нг/мл), GAL-3 – уровень GAL-3 в крови (нг/мл), NGAL – уровень NGAL в крови (нг/мл).

мы получили значение P=56,2% - высокий риск выявления уязвимой АСБ (при пороговом уровне 48%), что сопоставимо с данными МСКТ (выявлены критерии уязвимости атеросклеротической бляшки). Вышеперечисленные биохимические параметры можно подставить в калькулятор и быстро рассчитать полученный риск выявления уязвимой АСБ (Рисунок 19).

AtheroCalc_ver:1.0 (Автор: Ковальская А.Н.)

Калькулятор расчета вероятности выявления уязвимых атеросклеротических бляшек

MMP-9	15,38
TIMP-1	10,57
GAL-3	6,17
NGAL	78,4



Вероятность выявления УБ = 56,23 %
Высокий риск выявления УБ

Рассчитать Очистить

Рисунок 19. Пример расчета риска выявления уязвимых АСБ. Риск высокий
Клинический пример №2

Пациентка И., 45 лет находилась на лечении в кардиологическом отделении с диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST без формирования з. Q ниже-боковой стенки ЛЖ от (10.12.2022г). В первый день поступления выполнялось ЧКВ-стентирование инфаркт связанной артерии (ОА)-радикально (в других артериях стенозы не определялись). Пациентка в течение 1 месяца принимала Розувастатин 40 мг согласно выписке, через месяц на втором, уже амбулаторном визите ХС-ЛНП не достиг целевых значений (<1,4 ммоль/л) и был равен 4,36 ммоль/л. Тогда в дополнение к Розувастатину был назначен ингибитор PCSK-9 (Алирокумаб 300 мг). Также на этом же визите была выполнена МСКТ коронарных артерий- критерии уязвимости атеросклеротических бляшек не выявлены

Были определены следующие показатели биохимических маркеров: MMP9-28,42 ммоль/л, TIMP-1-16,4нг/мл, Galectin-3-40,37 нг/мл, NGAL-162,86 нг/мл, которые мы подставили в уравнение бинарной логистической регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,186 + 0,066 \times 28,42(\text{MMP-9}) - 0,049 \times 16,4(\text{TIMP-1}) - 0,032 \times 40,37(\text{GAL-3}) - 0,003 \times 162,86(\text{NGAL}) = -0,534$$

$P=37,2\%$ - низкий риск выявления уязвимой АСБ (пороговое значение 48%), что сопоставимо с данными МСКТ, где критерии уязвимости не были выявлены, (Рисунок 20).

где P – риск 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).

При подставлении в калькулятор полученных значений можно быстро рассчитать полученный риск выявления уязвимых АСБ (Рисунок 20).

Калькулятор расчета вероятности выявления уязвимых атеросклеротических бляшек

MMP-9	28,42
TIMP-1	16,4
GAL-3	40,37
NGAL	162,86

Вероятность выявления УБ = 37,23 %
Низкий риск выявления УБ

Рассчитать Очистить

Рисунок 20. Пример расчета риска выявления уязвимых АСБ. Риск высокий

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на прогрессивное развитие возможностей лечения пациентов с ИБС, данная патология занимает первое место в структуре инвалидизации и смертности во многих странах мира. Хотя и доказана необходимость достижения целевого уровня ХС-ЛНП у пациентов, перенесших ОКС, частота назначения интенсивной, в том числе комбинированной липид-снижающей терапии по-прежнему остается низкой не только в РФ, но и во всем мире. По данным многоцентрового исследования РЕГИОН-ИМ, анализирующего распространенность гиперхолестеринемии и назначение гиполипидемической терапии у пациентов с ИМ в Российской Федерации. Уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л был достигнут лишь у 23% пациентов спустя 6 месяцев после ОКС [22]. По данным другого многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, (21048 человек) распространенность гиперхолестеринемии в РФ составила в среднем 58% с низкой частотой достижения целевых уровней ХС-ЛНП в популяции [11].

В проведенном нами на базе ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании целевой уровень ХС-ЛНП на монотерапии максимальными дозировками статинами был достигнут лишь у 17% пациентов, перенесших ОКС. Пациенты, не достигшие целевого уровня ХС-ЛНП и имевшие после ЧКВ инфаркт-связанной артерии не менее 50% стенозирования в других коронарных артериях, были рандомизированы на две группы, где в дополнение к статину в максимальной дозировке, был назначен Эзетимиб или ингибиторы PCSK-9.

«Уязвимая бляшка» — термин, характеризующий атерому, склонную к разрыву и сопряженную с повышенным риском развития будущих неблагоприятных коронарных или цереброваскулярных событий [148].

Воспаление является важнейшим патогенетическим механизмом в развитии и прогрессировании атеросклероза от момента появления АСБ до появления первых клинических проявлений и последующих осложнений. Наличие уязвимых АСБ можно оценить посредством как инвазивных (КАГ, ВСУЗИ, NIRS), так и неинвазивных методов кардиовизуализации (МСКТ) [60-61, 122, 146, 148]. В

нашей работе мы использовали МСКТ коронарных артерий для оценки критериев уязвимости на фоне комбинированной гиполипидемической терапии.

Известно, что моноциты, нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты как форменные элементы крови играют важную роль в реакции воспаления посредством секреции цитокинов [42, 87, 110, 100]. В настоящем исследовании мы оценивали взаимосвязи между критериями уязвимости АСБ и простыми индексами NLR, PLR, Mon/ЛВП, MLR, рассчитываемыми преимущественно на основании общего анализа крови. Соотношение NLR в нашем исследовании было выше у пациентов с ИМ - 2,91 (2,09; 3,74) по сравнению с пациентами с НС - 2,31 (1,8; 3,52), $p=0,032$.

Dziedzic et al. показали, что при ИМ индекс системного воспалительного ответа был выше (в группе пациентов с ИМпСТ - 2 (0,6-27,9), в группе ИМбпСТ - 1,7 (0,3-15,8)), чем у пациентов со стабильной ИБС, где он составил 1,6 (0,1-26,2)), $p=0,005$ [101]. По нашим данным SIRI у пациентов с ИМ составил 1,9 (1,16; 2,65), что было значимо выше, чем при НС - 1,28 (0,87; 2,02), $p=0,013$. Таким образом данные результаты совпали с данными наших коллег, что свидетельствуют о более выраженном воспалении у пациентов с ИМ.

У пациентов с ОКС недавние исследования обнаружили корреляцию между соотношением Mon/ЛВП и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [57, 87, 111, 141]. У наших пациентов через 1 месяц после ОКС уровень ХС-ЛВП оставался ниже в группе ИМ, а показатель Mon/ЛВП выше, чем при НС. Это также может подтверждать активность хронического воспаления, отражающего риск дестабилизации АСБ на фоне повышения атерогенных фракций ХС. Что касается взаимосвязей с параметрами уязвимости АСБ, выявленными по МСКТ, только соотношение Mon/ ХС-ЛВП статистически значимо повышалось у пациентов с наличием точечных кальцинатов — 0,61 (0,48; 0,86) против 0,46 (0,35; 0,63), $p=0,024$.

Наряду с маркерами воспаления играют весомую роль в оценке уязвимости маркеры ремоделирования внеклеточного матрикса, как отражение риска развития эрозии на поверхности АСБ. Из всех проанализируемых нами маркеров,

наибольшую значимость показал ММР-9. Уровень ММР-9 у пациентов с уязвимыми АСБ был выше и составил 69,3 (44,3; 105,1) против 53,5 (28,4;84,6) при отсутствии критериев уязвимости в коронарных артериях. Наши данные согласуются с данными многих авторов, изучавших взаимосвязь данного биомаркера и нестабильности АСБ [75, 84, 106, 124, 159-160]. Это позволяет нам рассматривать ММР-9 в качестве потенциального предиктора, указывающего на нестабильность АСБ, а также фактора риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ММР-9 эндогенно ингибируется тканевым ингибитором металлопротеиназ 1 типа (ТИМР-1). Дисбаланс между ММР-9 и ТИМР-1 приводит к нарушению регуляции протеолитической активности, патологическому ремоделированию внеклеточного матрикса и приводит к формированию нестабильной АСБ в коронарных артериях [9,31,83,160-161]. По нашим данным наличие уязвимых АСБ коррелировало с уровнем ММР-9 ($r = 0,249$, $p = 0,015$) и ММР-9/ТИМР-1 ($r = 0,277$, $p = 0,010$). Корреляционная связь между ММР-9 и ТИМР-1 в нашем исследовании была высокой ($r=0,771$, $p<0,001$), а соотношение ММР-9/ТИМР-1 в группе с уязвимыми АСБ было выше 2,08 (1,71;3,35) против 1,75 (1, 45; 2, 03) пациентов, которые не имели критериев уязвимости АСБ в коронарных артериях.

Галектин-3 участвует в хроническом, активируя процессы адгезии, миграции воспалительных клеток, запуск апоптоза, ангиогенеза и пролиферации ГМК с последующим формированием фиброза. Повышенный уровень Gal-3 наряду с воспалением связан с нарушением липидного обмена и прогрессированием атеросклероза [4, 14,77,81, 163, 167].

Уровень Gal-3 положительно коррелируют с уровнем вч-СРБ ($r=0,321$, $p=0,003$). Хотя эта корреляция умеренная, эти данные подтверждают гипотезу о роли Gal-3 в воспалении, а также в регуляции нарушений липидного обмена (корреляция с ХС-ЛНП $r=0,252$, $p=0,017$; с ОХ $r=0,256$, $p=0,016$).

Кроме этого, наличие уязвимых АСБ коррелировало с индексом коронарного кальция ($r = 0,260$, $p = 0,004$), что может быть подтверждением роли макрокальцификации в формировании стабильности атеросклеротических бляшек,

в то время как микрокальцификация характерна для нестабильных бляшек [82, 144, 152].

В ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь между состоянием периваскулярной жировой ткани и окружающей ее сосудистой стенкой. Жировая ткань способна продуцировать и высвобождать провоспалительные цитокины (адипонектин, лептин, Т-лимфоциты и макрофаги, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6), влияя на развитие и дестабилизацию АСБ [20, 24-25, 64, 103]. В рамках нашего исследования мы оценивали состояние перикоронарного жира FAI у 72 пациентов, динамику в течение 12 месяцев на фоне комбинированной гиполипидемической терапии, а также взаимосвязь с критериями уязвимости АСБ и биомаркерами [10].

В исследовании CRISP-CT (Cardiovascular RISK Prediction using Computed Tomography) оценивались риски общей и сердечно-сосудистой смерти в зависимости от значения FAI и было установлено его оптимальное пороговое значение равное -70,1 HU, выше которого наблюдалось увеличение риска сердечно-сосудистой смерти [121]. У наших пациентов не было зарегистрировано нежелательных событий, что могло быть связано с тем, что пациенты получали высокодозовую комбинированную гиполипидемическую терапию. Zhang R, et al. также продемонстрировали положительную динамику FAI в ПМЖВ на фоне длительной высокодозовой статинотерапии [125].

У наших пациентов снижение индекса FAI на фоне комбинированной гиполипидемической терапии в течение 12 месяцев также было отмечено только в ПМЖВ -84 (-98;-71) HU против исходно -77 (-85;-72) HU, а у пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС-ЛНП была отмечена статистически значимая динамика FAI в ПКА: -78 (-90;-60) HU против исходно -70 (-82;-62) HU, наряду с положительной динамикой ХС-ЛНП [10].

Кроме этого, Zhang R, et al. показали, что значения FAI были выше в уязвимых АСБ, чем в неуязвимых [-71,00 (-73,00, -65,00) против -80,00 -86,00, -75,00) HU, $p < 0,001$] [125]. Мы получили аналогичные данные, так как индекс FAI в ПМЖВ при наличии критериев уязвимости, а именно участка низкой плотности

и точечных кальцинатов в коронарных артериях оказался выше, чем в случае отсутствия данных критериев. Таким образом, индекс FAI показал высокую диагностическую ценность для выявления уязвимых АСБ (по данным ROC – анализа AUC составил для точечных кальцинатов 0,8, а для участка низкой плотности - 0,73), что указывает на наличие явной взаимосвязи между FAI и наличием признаков уязвимости АСБ [10].

Kinoshita D et al. определили, что среди 4 классических признаков уязвимости АСБ положительное ремоделирование и участок низкой плотности были связаны с более высокими значениями периваскулярного жира, где значение периваскулярного жира составило при наличии против отсутствия данного критерия: $-71,3 \pm 10,1$ против $-74,1 \pm 11,7$, $p < 0,001$; $-71,7 \pm 9,9$ против $-73,0 \pm 11,4$, $p = 0,025$ [88]. По выявленным нами результатам мы получили более высокое значение FAI при наличии в коронарной артерии УНП, чем при отсутствии данного критерия (Me -76 и -98 HU, соответственно, $p=0,038$), также индекс FAI в ПМЖВ был выше при наличии точечных кальцинатов, в сравнении с пациентами, у которых отсутствовал данный критерий уязвимости (Me -67 и -90 HU, соответственно, $p=0,045$) [10].

Кальцификация коронарных артерий формируется и развивается по мере прогрессирования атеросклероза. Пятнистая кальцификация обычно связана с нестабильностью бляшки, а выраженный кальциноз является признаком стабилизации АСБ. В исследовании Fujimoto D et al. уровень индекса перикоронарного жира FAI был значительно выше в группе с точ кальцинатами, чем в группе с выраженной кальцификацией $-69,6$ ($-75,2$; $-66,1$) по сравнению с $-74,6$ ($-83,1$; $-69,7$ HU), $p < 0,001$. Эти результаты согласуются с нашими данными, где при наличии точечных кальцинатов индекса FAI в ПМЖВ также оказался выше, $p=0,045$ [10, 56]. Это также подтверждает, что воспаление достигает пика на ранней стадии кальцификации, однако необходимы дальнейшие исследования в крупных когортах пациентов с различными стадиями атеросклеротического процесса, чтобы определить прогностическую значимость наличия точечных кальцинатов в АСБ.

Согласно пороговым значениям САVI 8,0 - 9,0 экспертного консенсуса Vascular Failure Committee Японского общества сосудистой недостаточности пациенты с САVI \geq 9,0 имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий [126]. У наших пациентов значение R-САVI составило 9,3 (8,47-10,2), L-САVI - 9,3 (8,2-10,3). Артериальная жесткость, как известно, увеличивается с возрастом [7, 38, 55, 61, 119]. Нами была обнаружена положительная взаимосвязь между R-САVI, L-САVI и возрастом ($r=0,588$, $p < 0,001$ и $r=0,619$, $p < 0,001$ соответственно) [9].

Существуют данные о взаимосвязи САVI с индексом коронарного кальция, что нашло доказательство и в нашем исследовании – индекс коронарного кальция по Agatston положительно коррелировал с R-САVI ($r=0,318$, $p=0,002$), L-САVI ($r=0,337$, $p < 0,001$) [9].

Однако отсутствуют исследования, демонстрирующие прогностическую роль индекса САVI в выявлении уязвимых АСБ. Проанализированная нами взаимосвязь индекса САVI и наличия критериев уязвимости (положительное ремоделирование, участок низкой плотности, точечные кальцинаты, феномен «кругового свечения») в коронарных артериях не показала статистически значимых различий ($p=0,563$). Таким образом показатель жесткости сосудистой стенки напрямую не отражает наличие уязвимых АСБ в исследуемых артериях [9].

В настоящее время доступен целый ряд гиполипидемических препаратов, эффективность которых доказана множеством крупных рандомизированных клинических исследований [16, 48, 50, 55, 73]. Ключевой целью любой липидснижающей терапии у пациентов, перенесших ОКС является достижение целевых значений показателя ХС-ЛНП и стабилизация на этом фоне АСБ в коронарных артериях.

Спустя 12 месяцев наблюдения у пациентов, как в группе Эзетимиба, так и в группе иPSCK-9 значительно снизились параметры липидного профиля (ОХ и ХС-ЛНП), медиана ХС-ЛНП составила 1,49 ммоль/л независимо от наличия УБ. Индексы NLR ($p=0,031$), PLR ($p=0,026$), SII ($p=0,042$) значительно снижались в группе УБ, а MMP-9, MMP-9/TIMP-1, Gal-3 снижались в обеих группах на фоне комбинированной гиполипидемической терапии независимо от наличия или

отсутствия критериев уязвимости. Полученный результат подтверждает гипотезу о том, что гиполипидемические препараты наряду со снижением холестерина, оказывают свое противовоспалительное действие.

Ряд исследований, описывающих регресс АСБ (снижение процентного объема атеромы PAV по данным ОКТ, ВСУЗИ или уменьшение критериев уязвимости по данным МСКТ) подтвердили роль комбинированной гиполипидемической терапии в стабилизации атеросклеротического процесса после перенесенного ОКС [73, 74, 95].

В исследовании RACMAN-AMI после ЧКВ ИСА пациенты, получавшие комбинированную гиполипидемическую терапию, включающую иPCSK-9 и статины, показали более значительное снижение процентного объема атеромы PAV $-2,13\%$ против $-0,92\%$; $p < 0,001$. Кроме этого, добавление иPCSK-9 (Алирокумаб) было связано с большим снижением липидного компонента бляшки (среднее значение $\max\text{LCBI}$ 4 мм составило $-79,42$ с Алирокумабом и $-37,60$ с плацебо, $p = 0,006$) и большим увеличением толщины фиброзной покрышки АСБ (среднее изменение $62,67$ мкм против $33,19$ мкм, $p = 0,001$) [66].

Мы получили, что после перенесенного ОКС и проведенного радикального ЧКВ применение высокодозовой комбинированной гиполипидемической терапии наряду с динамикой липидного и биомаркерного профиля показало стабилизацию атеросклеротического процесса за счет снижения факторов воспаления и отсутствия новых критериев уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов.

Мультиспиральная КТ-ангиография в настоящее время является самым доступным методом визуализации, позволяющим неинвазивно идентифицировать не только тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий, но и морфологию АСБ, степень кальциноза, критерии уязвимости, а также индекс перикоронарного жира FAI, на основании которого мы можем судить о степени выраженности хронического воспаления как фактора нестабильности АСБ.

Нами были построены 3 прогностические модели для оценки риска выявления УБ у исследуемой когорты пациентов. Прогностическая модель I включала: индекс коронарного кальция, уровень MMP-9 в нг/мл, TIMP-1 в нг/мл,

модель II включала: наличие сахарного диабета, кальциевый индекс, Mon/ХС-ЛВП, ХС-ЛНП в ммоль/л, модель III включала: MMP-9 в нг/мл, TIMP-1 в нг/мл, Gal-3 в нг/мл, NGAL в нг/мл.

Для модели I AUC составила 0,742 (95% ДИ 0,64-0,84), пороговое значение вероятности риска выявления уязвимых АСБ составило 55% - чувствительность и специфичность при данном пороговом значении модели составили 66,7 % и 74,5%, $p < 0,001$. Для модели II AUC составила 0,744 (95% ДИ 0,64-0,85), а чувствительность и специфичность при пороговом значении оценки риска выявления уязвимых АСБ равном 44% - составили 79,1 % и 70,5% соответственно, $p < 0,001$. Для модели III AUC составила 0,85 (95% ДИ 0,7-0,91), а чувствительность и специфичность при пороговом значении оценки риска выявления уязвимых АСБ равном 48% - составили 81 % и 76,9% соответственно, $p < 0,001$. Данные модели послужили основой для создания программы ЭВМ-калькулятора для расчета риска выявления уязвимых АСБ.

Разработанное программное обеспечение может быть использовано в клинической практике, оказывая помощь в принятии врачебного решения для расширения диагностического поиска с целью оптимизации профилактических стратегий у пациентов с уязвимыми АСБ до развития клинических осложнений.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу достижения поставленной перед началом исследования цели, в результате которой мы получили положительную динамику как в снижении показателей липидного и биомаркерного профиля крови у пациентов, принимающих различную комбинированную гиполипидемическую терапию, так и в стабилизации АСБ, посредством уменьшения критериев уязвимости в коронарных артериях.

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-САVI, L-САVI 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 ИМпСТ 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 ММР-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 ММР-9 и TIMP-1, Gal-3, NGAL, а также факт наличия сахарного диабета 2 типа.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспектива дальнейшей разработки изучаемой темы исследования связана с актуальностью высокой заболеваемости населения и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности острых форм ИБС. Всестороннее исследование прогностического значения как инструментальных, так лабораторных маркеров уязвимости атеросклеротической бляшки позволит не только уточнить механизмы прогрессирования коронарного атеросклероза после перенесенного ОКС, но и наметить возможные пути к их коррекции и разработки новых методов профилактики. Необходимо использовать наряду с МСКТ внутрикоронарные методы визуализации для выяснения всего биологического процесса атерогенеза от возникновения до прогрессирования кальцификации. Ограничением данного исследования является относительно небольшой объем выборки и отсутствие валидации предложенных моделей на большей популяции. Необходим поиск новых биомаркеров, которые можно было бы надежно внедрить в клиническую практику.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – площадь под кривой

CAVI - cardio-ankle vascular index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Gal-3 – галектин-3

FAI - fat attenuation index, индекс перикоронарного жира

HU – Хаунсфилда единицы

MLR- соотношение моноцитов и лимфоцитов

MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа

Mon/ХС ЛВП – отношение моноцитов к ХС ЛВП

NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой

NLR-соотношение нейтрофилов и лимфоцитов

PLR - соотношение тромбоцитов и лимфоцитов

ROC – Receiver Operator Characteristic

SII- индекс системного иммунного воспаления

SIRI- индекс системного воспалительного ответа

TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АСБ- атеросклеротическая бляшка

БСК – болезни системы кровообращения

ВСУЗИ-внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ГМК – гладкомышечные клетки

ДИ – доверительный интервал

ИКК-индекс коронарного кальция

ИЛ - интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST,

ИМбпST – ИМ без подъема сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

ИСА-инфаркт-связанная артерия

не-ИСА – не инфаркт-связанная артерия

ИФА – иммуноферментный анализ

КАГ – коронарная ангиография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НС – нестабильная стенокардия

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОКТ - оптическая когерентная томография

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ПР – положительное ремоделирование

ПЭТ-позитронная эмиссионная томография

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ТК – точечные кальцинаты

УНП – участок низкой плотности

ФДГ - фтордезоксиглюкоза

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХС-ЛНП – липопротеины низкой плотности

ХС-ЛВП – липопротеины высокой плотности

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биомаркеры в кардиологии: липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), и сердечно-сосудистые заболевания / А. М. Алиева, Н. В. Теплова, Е. В. Резник [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 1. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1.50-59>.
2. Биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой / А. Н. Ковальская, Д. В. Дупляков, А. П. Курицына [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 15–21.
3. Биомаркеры каротидного стеноза / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, С. В. Лебедева [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021. – № 3(1). – С. 104–130.
4. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3 / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, А. В. Казадаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 73–78.
5. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Т. В. Павлова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 172–178.
6. Здравоохранение в России. 2023 : Стат. сб. / Росстат. – Москва, 2023. – 179 с.
7. Значение показателя артериальной жесткости “сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – САVI” для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск) / А. Р. Заирова, А. Н. Рогоза, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 202–213.

8. Зубарева, М. Ю. Атеросклероз и воспаление: современные терапевтические стратегии / М. Ю. Зубарева, И. В. Сергиенко // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 31–39.
9. 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.] // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2024. – № (1). – С. 37–44.
10. 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.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 6–12.
11. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 143–152.
12. Казакова, М. И. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза / М. И. Казакова, Е. А. Высоцкая, Н. П. Митьковская // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. – 2022. Т. 6, № 2. – С. 1707–1713.
13. Клинический и прогностический уровень липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. В. Зыков, В. В. Кашталап, И. С. Быкова [и др.] // *Кардиология*. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 24–29.
14. Ковальская, А. Н. Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор / А. Н. Ковальская, Д. В. Дупляков // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 282–288.

15. Ковальская, А. Н. Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования / А. Н. Ковальская, Г. Р. Бикбаева, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4S. – С. 8–14.
16. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 250–297.
17. Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом / А. Н. Ковальская, Г. Р. Бикбаева, Д. В. Дупляков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 33–40.
18. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251–310.
19. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 149–202.
20. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / О. Т. Ким, В. А. Дадаева, А. И. Королев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 128–135.
21. Распоряжение Губернатора Самарской области от 31 мая 2023г. N 108-р. О внесении изменений в распоряжение Губернатора Самарской области от 28.06.2019 N 298-р «Борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Самарской области на 2019-2024 годы». – Текст : электронный // Гарант. Информационно–правовой портал [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/407031774/?ysclid=mckmfl0ign667762034> (дата обращения: 12.06.2025).

22. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ / С. А. Бойцов, Р. М. Шахнович, С. Н. Терещенко [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, №7. – С.12-22.
23. Роль визуализирующих методов в оценке уязвимых бляшек и эффективности гиполипидемической терапии / Г. Р. Бикбаева, А. Н. Ковальская, К. В. Кузнецова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 123–133.
24. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 633–642.
25. Романцова, Т. И. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии / Т. И. Романцова, А. В. Овсянникова // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 5–13.
26. Сергиенко, И. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук. – изд. 4-е, перераб. и доп. – Москва : Патисс, 2020. – 298 с.
27. Сукманова, И. А. Биомаркеры каротидной уязвимой атеросклеротической бляшки / И. А. Сукманова, У Е. Волошина // Медицинский альманах. – 2023. – № 3(76). – С. 119–124.
28. Уткина, Е. А. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень / Е. А. Уткина, О. И. Афанасьева, С. Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 128–134.
29. (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study / M. Ogawa, S. Ishino, T. Mukai [et al.] // J. Nucl. Med. – 2004. – Jul., vol. 45(7). – P. 1245–1250.

30. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study on plaque rupture, plaque erosion, and calcified nodule in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, morphologic characteristics, and outcomes after percutaneous coronary intervention / T. Higuma, T. Soeda, N. Abe [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8. – P. 1166–1176.
31. A mini review on the associations of matrix metalloproteinases (MMPs)-1,-8,-13 with periodontal disease / F. Khuda, N. N. M. Anuar, B. Baharin [et al.] // *AIMS Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 8. – P. 13–31.
32. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis / G. W. Stone, A. Maehara, A. J. Lansky [et al.]; PROSPECT Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Jan. 20, vol. 364(3). – P. 226–235.
33. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome / M. Pruc, Z. Gaca, D. Swieczkowski [et al.]. – Text : electronic // *J. Clin. Med.* – 2024. – Aug. 1, vol. 13(15). – 4504. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39124770/> (date accessed: 24.03.2025).
34. Akoumianakis, I. Perivascular adipose tissue as a regulator of vascular disease pathogenesis: identifying novel therapeutic targets / I. Akoumianakis, A. Tarun, C. Antoniades // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174(20). – P. 3411–3424.
35. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study / L. Perez de Isla, J. L. Diaz-Diaz, M. J. Romero [et al.] // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147(19). – P. 1436–1443.
36. Analysis of the Blood Viscosity Behavior in the Sicilian Study on Juvenile Myocardial Infarction / G. Caimi, E. Hopps, M. Montana [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 24(8). – P. 1276–1281.
37. Antropova, O. N. Biomarkers of carotid vulnerable atherosclerotic plaque / O. N. Antropova, I. A. Sukmanova, U. Ye. Voloshina // *Medical almanac.* – 2023. – Vol. 3(76). – P. 119–224.

38. Arterial stiffness and frailty - A systematic review and metaanalysis / K. Piotrowicz, B. Gryglewska, T. Grodzicki, J. Gąsowski. – Text : electronic // *Exp. Gerontol.* – 2021. – Oct. 1, vol. 153. – 111480. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265411/> (date accessed: 24.03.2025).
39. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers / M. J. Henzlova, W. L. Duvall, A. J. Einstein [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology.* – 2016. – Vol. 23. – P. 606–639.
40. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures / V. Dilsizian, S. L. Bacharach, R. S. Beanlands [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology.* – 2016. – Vol. 23. – P. 1187–1226.
41. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study / S. J. Nicholls, S. E. Nissen, F. Prati [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* – 2021. – Vol. 11. – P. 120–129.
42. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients / B. S. Tudurachi, L. Anghel, A. Tudurachi [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Sep. 21, vol. 24(18). – 14378. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37762680/> (date accessed: 24.03.2025).
43. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus / D. Ozturk, O. Celik, S. Satilmis [et al.] // *Coron Artery Dis.* – 2015. – Aug., vol. 26(5). – P. 396–401.
44. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients with Coronary Artery Disease / M. Li, K. Guo, X. Huang [et al.]. – Text : electronic // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – 818162. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198615/> (date accessed: 24.03.2025).

45. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome Patients with Only Intermediate Coronary Artery Lesions Assessed by Optical Coherence Tomography / J. Jiang, H. Zeng, Y. Zhuo [et al.]. – Text : electronic // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – 770760. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35355959/> (date accessed: 24.03.2025).
46. Association of the Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Neutrophil to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With the Severity of New-Onset Coronary Artery Disease / H. Shu, S. Han, W. Qiu [et al.] // *J. Inflamm. Res.* – 2025. – Vol. 18. – P. 463–476.
47. Björkegren, J. L. M. Atherosclerosis: Recent developments / J. L. M. Björkegren, A. J. Lusis // *Cell.* – 2022. – May 12, vol. 185(10). – P. 1630–1645.
48. Blum, A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis / A. Blum // *Biofactors.* – 2014. – Vol. 40(3). – P. 295–302.
49. Calcified nodules: an underrated mechanism of coronary thrombosis? / A. Karanasos, J. M. Ligthart, K. T. Witberg [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2012. – Oct., vol. 5(10). – P. 1071–1072.
50. Cardiovascular drugs inhibit MMP-9 activity from human THP-1 macrophages / Y. Rival, N. Beneteau, V. Chapuis [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 283–292.
51. Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossible? / M. Kumric, J. A. Borovac, D. Martinovic [et al.]. – Text : electronic // *Biomolecules.* – 2021. – Jun. 14, vol. 11(6). – 881. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198543/> (date accessed: 24.03.2025).
52. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial / R. P. Giugliano, T. R. Pedersen, J. G. Park [et al.] // *The Lancet.* – 2017. – Vo l. 390(10106). – P. 1962–1971.

53. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated with Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study / M. C. Williams, A. J. Moss, M. Dweck [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 291–301.
54. Coronary atheroma regression and adverse cardiac events: A systematic review and meta-regression analysis / R. Bhindi, M. Guan, Y. Zhao [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2019. – May, vol. 284. – P. 194–201.
55. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review / L. P. Dawson, M. Lum, N. Nerleker [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Jan. 4, vol. 79(1). – P. 66–82.
56. Coronary spotty calcification, compared with macro calcification, is associated with a higher level of vascular inflammation and plaque vulnerability in patients with stable angina / D. Fujimoto, D. Kinoshita, K. Suzuki [et al.]. – Text : electronic // *Atherosclerosis.* – 2025. – Jun., vol. 405. – 119237. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40359877/> (date accessed: 24.03.2025).
57. Correlation between monocyte to highdensity lipoprotein ratio and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention / Y. Rong, H. Ruigang, W. Tong [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* – 2021. – May-Jun., vol. 37(3). – P. 885–889.
58. Correlations and Prognostic Roles of the Nutritional Status and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention / B. Chen, L. Yuan, X. Chen [et al.] // *Int. Heart J.* – 2020. – Vol. 61. – P. 1114–1120.
59. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis / L. Badimon, E. Peña, G. Arderiu [et al.]. – Text : electronic // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – 430. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552019/> (date accessed: 24.03.2025).
60. CT Coronary Angiography: Technical Approach and Atherosclerotic Plaque Characterization / S. Dell'Aversana, R. Ascione, R. A. Vitale [et al.]. – Text : electronic // *J. Clin. Med.* – 2023. – Dec. 11, vol. 12(24). – 7615. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38137684/> (date accessed: 24.03.2025).

61. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque / N. V. Mushenkova, V. I. Summerhill, D. Zhang [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Apr. 23, vol. 21(8). – 2992. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340284/> (date accessed: 24.03.2025).
62. Current Concepts of Vulnerable Plaque on Coronary CT Angiography / S. M. Yoo, H. Y. Lee, K. N. Jin [et al.] // *Cardiovasc Imaging Asia*. – 2017. – Vol. 1(1). – P. 4–12.
63. Current Toolset in Predicting Acute Coronary Thrombotic Events: The “Vulnerable Plaque” in a “Vulnerable Patient” Concept / M. Emfietzoglou, M. C. Mavrogiannis, H. M. García-García [et al.]. – Text : electronic // *Life*. – 2023. – Vol. 13(3). – 696. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36983851/> (date accessed: 24.03.2025).
64. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat / A. S. Antonopoulos, F. Sanna, N. Sabharwal [et al.] // *Sci Transl. Med.* – 2017. – Vol. 9. – P. 24–57.
65. Diau, J. L. Coronary Inflammation and Cardiovascular Events in Patients without Obstructive Coronary Artery Disease / J. L. Diau, R. A. Lange. – Text : electronic // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2025. – Mar. 7, vol. 27(1). – 68. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40053166/> (date accessed: 24.03.2025).
66. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial / L. Räber, Y. Ueki, T. Otsuka [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327. – P. 1771–1781.
67. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study / K. Komukai, T. Kubo, H. Kitabata [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Dec. 2, vol. 64(21). – P. 2207–2217.

68. Effect of C-Reactive Protein on Lipoprotein(a)- Associated Cardiovascular Risk in Optimally Treated Patients with High-Risk Vascular Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the ACCELERATE Trial / R. Puri, S. E. Nissen, B. J. Arsenault [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5(10). – P. 1–8.
69. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden / C. M. Ballantyne, J. S. Raichlen, S. J. Nicholls [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 2458–2466.
70. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease / S. J. Nicholls, C. M. Ballantyne, P. J. Barter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2078–2087.
71. Effect of very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // *The Journal of the American Medical Association.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1556–1565.
72. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study) / H. Jia, J. Dai, J. Hou [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – P. 792–800.
73. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease / X. Wang, X. Zhao, L. Li [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2016. – May, vol. 25(5). – P. 459–465.
74. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study / S. E. Lee, H. J. Chang, J. M. Sung [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Oct., vol. 11(10). – P. 1475–1484.
75. Exploring the role of extracellular matrix proteins to develop biomarkers of plaque vulnerability and outcome (Review) / S. Holm Nielsen, L. Jonasson, K. Kalogeropoulos [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 287. – P. 493–513.
76. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction / A. L. Hemdahl, A. Gabrielsen, C. Zhu [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 136–142.

77. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases / A. Hara, M. Niwa, K. Noguchi [et al.]. – Text : electronic // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10(3). – 389. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138174/> (date accessed: 24.03.2025).
78. Galectin-3 in acute coronary syndrome / L. Agnello, G. Bivona, B. Lo Sasso [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2017. – Vol. 50(13-14). – P. 797–803.
79. Galectin-3 in cardiovascular diseases / V. Blanda, U. M. Bracale, M. D. Di Taranto [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(23). – 9232. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33287402/> (date accessed: 24.03.2025).
80. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis / Z. Gao, Z. Liu, R. Wang [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 1–11.
81. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z / S. Sciacchitano, L. Lavra, A. Morgante [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Jan. 26, vol. 19(2). – 379. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373564/> (date accessed: 24.03.2025).
82. Giovanni, G. Intensive lipid lowering agents and coronary atherosclerosis: Insights from intravascular imaging / G. Giovanni, S. J. Nicholls. – Text : electronic // *Am. J. Prev. Cardiol.* – 2022. – Jul. 1, vol. 11. – 100366. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856069/> (date accessed: 24.03.2025).
83. Hafiane, A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies / A. Hafiane. – Text : electronic // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2019. – Jul. 27, vol. 6(3). – 26. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31357630/> (date accessed: 24.03.2025).
84. Halade, G. V. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation / G. V. Halade, Y. F. Jin, M. L. Lindsey // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Jul., vol. 139(1). – P. 32–40.
85. Healed Culprit Plaques in Patients with Acute Coronary Syndromes / F. Fracassi, F. Crea, T. Sugiyama [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2019. – Vol. 73. – P. 2253–2263.

86. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis / N. Kalay, O. Dogdu, F. Koc [et al.] // *Angiology*. – 2012. – Vol. 63(3). – P. 213–217.
87. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance / A. Arnold von Eckardstein, B. G. Nordestgaard, A. T. Remaley [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44(16). – P. 1394–1407.
88. High-risk plaque features and perivascular inflammation / D. Kinoshita, K. Suzuki, D. Fujimoto [et al.] // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2025. – May–Jun., vol. 19(3). – P. 299–305.
89. High-Risk Plaques on Coronary Computed Tomography Angiography: Correlation with Optical Coherence Tomography / D. Kinoshita, K. Suzuki, E. Usui [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2024. – Apr., vol. 17(4). – P. 382–391.
90. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B. D. Mohanty, S. S. Martin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62(5). – P. 397–408.
91. Hutcheson, J. D. Small entities with large impact: Microcalcifications and atherosclerotic plaque vulnerability / J. D. Hutcheson, N. Maldonado, E. Aikawa // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 25(5). – P. 327–332.
92. Hypercholesterolemia and inflammation-Cooperative cardiovascular risk factors / A. Gallo, W. Le Goff, R. D. Santos [et al.]. – Text : electronic // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2025. – Jan., vol. 55(1). – e14326. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39370572/> (date accessed: 24.03.2025).
93. Identification and treatment of the vulnerable coronary plaque / Anna van Veelen, Niels M. R. van der Sangen [et al.]. – Text : electronic // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 23(1). – 39. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092231/> (date accessed: 24.03.2025).
94. Identification of plaque ruptures using a novel discriminative model comprising biomarkers in patients with acute coronary syndrome / H. Kook, D. H. Jang, J. H. Kim [et al.]. – Text : electronic // *Sci Rep.* – 2020. Nov. 19, vol. 10(1). – 20228. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214686/> (date accessed: 24.03.2025).

95. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial / K. Tsujita, S. Sugiyama, H. Sumida [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – P. 495–507.
96. Impact of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / X. P. Sun, J. Li, W. W. Zhu [et al.] // *Angiology.* – 2017. – Vol. 68. – P. 346–353.
97. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression / R. Puri, S. J. Nicholls, M. Shao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1273–1282.
98. Intracoronary Imaging of Coronary Atherosclerotic Plaque: From Assessment of Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Implication / F. L. Gurgoglione, A. Denegri, M. Russo [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Mar. 8, vol. 24(6). – 5155. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982230/> (date accessed: 24.03.2025).
99. Intracoronary Imaging of Vulnerable Plaque-From Clinical Research to Everyday Practice / J. Legutko, K. L. Bryniarski, G. L. Kaluza [et al.]. – Text : electronic // *J. Clin. Med.* – 2022. – Nov. 9, vol. 11(22). – 6639. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36431116/> (date accessed: 24.03.2025).
100. Investigating the relationship between the severity of coronary artery disease and inflammatory factors of MHR, PHR, NHR, and IL-25 / H. Manoochehri, R. Gheitasi, M. Pourjafar [et al.]. – Text : electronic // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* – 2021. – Vol. 35. – 85. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34291009/> (date accessed: 24.03.2025).

101. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. / E. A. Dziedzic, J. S. Gąsior, A. Tuzimek [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Aug. 23, vol. 23(17). – 9553. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36076952/> (date accessed: 24.03.2025).
102. Kume, N. New scavenger receptors and their functions in atherogenesis / N. Kume, T. Kita // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2002. – Vol. 4(4). – P. 253–237.
103. Lin, A. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis: from biology to imaging phenotyping / A. Lin, D. Dey, D. T. L. Wong. – Text : electronic // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2019. – Vol. 21(12). – 47. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741080/> (date accessed: 24.03.2025).
104. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results from the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART) / M. C. Williams, J. Kwiecinski, M. Doris [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – P. 1452–1462.
105. Management of Coronary Vulnerable Plaques: A Focus on Preventive Percutaneous Coronary Intervention / Stefano Rigattieri, Marco Redivo, Matteo Casenghi [et al.]. – Text : electronic // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2025. – Vol 26(4). – 26712. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40351681/> (date accessed: 24.03.2025).
106. Matrix metalloproteinase 9 as a predictor of coronary atherosclerotic plaque instability in stable coronary heart disease patients with elevated lipoprotein(a) levels / M. Ezhov, M. Safarova, O. Afanasieva [et al.]. – Text : electronic // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9. – 129. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30934954/> (date accessed: 24.03.2025).
107. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure / K. Y. DeLeon-Pennell, C. A. Meschiari, M. Jung [et al.] // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2017. – Vol. 147. – P. 75–100.
108. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques / T. Quillard, G. Franck, T. Mawson [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2017. – Vol. 28(5). – P. 434–441.

109. Miyoshi, T. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi, H. Ito // *J. Cardiol.* – 2021. – Dec., vol. 78(6). – P. 493–501.
110. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome / M. Cetin, E. Ozcan Cetin, E. Kalender [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2016. – Vol. 25(11). – P. 1077–1186.
111. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / T. T. Wu, Y. Y. Zheng, Y. Chen [et al.]. – Text : electronic // *Lipids Health Dis.* – 2019. – Oct. 22, vol. 18(1). – 180. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640740/> (date accessed: 24.03.2025).
112. Monocyte-to-High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Positively Predicts Coronary Artery Disease and Multi-Vessel Lesions in Acute Coronary Syndrome / G. L. Du, F. Liu, H. Liu [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* – 2023. – Vol. 16. – P. 3857–3868.
113. Muhs, T. Anti-inflammatory Therapies for Ischemic Heart Disease / T. Muhs, S. Ljubojevic-Holzer, S. Sattler. – Text : electronic // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2025. – Feb. 19, vol. 27(1). – 57. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39969632/> (date accessed: 24.03.2025).
114. Napkin-Ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome / K. Otsuka, S. Fukuda, A. Tanaka [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – Vol. 6. – P. 448–457.
115. Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro / W. Eilenberg, S. Stojkovic, A. Piechota-Polanczyk [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 51(5). – P. 623–631.
116. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease / Z. Sivalingam, S. B. Larsen, E. L. Grove [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 56(1). – P. 5–18.

117. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are U-shaped in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study-Impact for mortality / R. P. Woitas, H. Scharnagl, M. E. Kleber [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(2). – e0171574. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28207778/> (date accessed: 24.03.2025).
118. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease / L. Nilsson, W. G. Wieringa, G. Pundziute [et al.]. – Text : electronic // PloS One. – 2014. – Vol. 9(9). – e108183. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268632/> (date accessed: 24.03.2025).
119. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) / A. Saiki, M. Ohira, T. Yamaguchi [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2020. – Aug. 1, vol. 27(8). – P. 732–748.
120. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis / W. Eilenberg, S. Stojkovic, A. Kaider [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2017. – Vol. 56. – P. 147–156.
121. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data / E. K. Oikonomou, M. Marwan, M. Y. Desai [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392(10151). – P. 929–939.
122. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques / P. Theofilis, M. Sagris, A. S. Antonopoulos [et al.] // Tomography. – 2022. – Vol. 8. – P. 1742–1758.
123. Novikova, O. A. Mechanisms Underlying Atheroma Induction: The Roles of Mechanotransduction, Vascular Wall Cells, and Blood Cells / O. A. Novikova, P. P. Laktionov, A. A. Karpenko // Ann. Vasc. Surg. – 2018. – Vol. 53. – P. 224–233.
124. Olejarz, W. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability / W. Olejarz, D. Łacheta, G. Kubiak-Tomaszewska. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – May 31, vol. 21(11). – 3946. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32486345/> (date accessed: 24.03.2025).

125. Pericoronary fat attenuation index is associated with plaque parameters and stenosis severity in patients with acute coronary syndrome: a cross-sectional study / R. Zhang, Z. Ju, Y. Li [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2022. – Vol. 14(12). – P. 4865–4876.
126. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure / M. Munakata, H. Ito, S. Ueda ; Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure Committee // *Hypertension.* – 2018. – Nov., vol. 72(5). – P. 1060–1071.
127. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes / R. A. Partida, P. Libby, F. Crea [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Jun. 7, vol. 39(22). – P. 2070–2076.
128. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels / Y. Kataoka, M. Hammadah, R. Puri [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 242. – P. 490–495.
129. Plaque Rupture in Coronary Atherosclerosis Is Associated with Increased Plaque Structural Stress / C. Costopoulos, Y. Huang, A. J. Brown [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1472–1483.
130. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease / C. Li, Z. Zhang, Y. Peng [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2019. – Aug. 6, vol. 14(8). – e0220841. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387110/> (date accessed: 24.03.2025).
131. Predictive Value of Hematologic Indices in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome / K. Luke, B. Purwanto, L. Herawati [et al.] // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7. – P. 2428–2433.
132. Prognostic impact of monocyte-to-lymphocyte ratio in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / M. Vakhshoori, S. Nemati, S. Sabouhi [et al.]. – Text : electronic // *J. Int. Med. Res.* – 2023. – Oct., vol. 51(10). – 3000605231204469. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37848392/> (date accessed: 24.03.2025).

133. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients / Q. Li, X. Ma, Q. Shao [et al.]. – Text : electronic // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – May 3, vol. 9. – 811790. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35592392/> (date accessed: 24.03.2025).
134. Prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ST-segment elevation myocardial infarction / A. B. Akcay, M. F. Ozlu, N. Sen [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2012. – Vol. 60(2). – P. 508–513.
135. Prognostic utility of the combination of monocyte-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with NSTEMI after primary percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study / Z. Fan, Y. Li, H. Ji [et al.]. – Text : electronic // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8. – e023459. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341133/> (date accessed: 24.03.2025).
136. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis / Z. Cheng, K. Cai, C. Xu [et al.]. – Text : electronic // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – 783707. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35252382/> (date accessed: 24.03.2025).
137. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes / P. Libby, G. Pasterkamp, F. Crea [et al.] // *Circ. Res.* – 2019. – Jan. 4, vol. 124(1). – P. 150–160.
138. Relationship between monocyte/lymphocyte ratio and non-culprit plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / T. Y. Zhang, Q. Zhao, Z. S. Liu [et al.]. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99(41). – e21562. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031255/> (date accessed: 24.03.2025).
139. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial / P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, B. M. Everett [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391(10118). – P. 319–328.

140. Ridker, P. M. The JUPITER trial: results, controversies, and implications for prevention / P. M. Ridker // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* – 2009. – Vol. 2(3). – P. 279–285.
141. Role of combined use of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting patients with acute myocardial infarction / J. Cao, R. Li, T. He [et al.]. – Text : electronic // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2023. – May 6, vol. 18(1). – 172. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37149659/> (date accessed: 24.03.2025).
142. Saylik, F. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Major Cardiovascular Adverse Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction / F. Saylik, T. Akbulut // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2022. – Vol. 119. – P. 14–22.
143. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease / M. Katagiri, M. Takahashi, K. Doi [et al.] // *Heart Vessels.* – 2016. – Vol. 31(10). – P. 1595–1602.
144. Shioi, A. Plaque Calcification during Atherosclerosis Progression and Regression / A. Shioi, Y. Ikari // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2018. – Vol. 25. – P. 294–303.
145. Simões, G. Matrix metaloproteinases in vascular pathology / G. Simões, T. Pereira, A. Caseiro. – Text : electronic // *Microvasc. Res.* – 2022. – Sep., vol. 143. – 104398. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671836/> (date accessed: 24.03.2025).
146. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging - Expert Consensus Document on Coronary CT Imaging of Atherosclerotic Plaque / L. J. Shaw, R. Blankstein, J. J. Bax [et al.] // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2021. – Mar.-Apr., vol. 15(2). – P. 93–109.
147. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma / R. Nishio, T. Shinke, H. Otake [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 234. – P. 114–119.
148. Strauss, H. W. Vulnerable Plaque Imaging / H. W. Strauss, J. Narula, M. Jinzaki // *Semin. Nucl. Med.* – 2023. – Mar., vol. 53(2). – P. 230–240.

149. Sygitowicz, G. The Diagnostic and Therapeutic Potential role of Galectin-3 in cardiovascular diseases / G. Sygitowicz, A. Maciejak-Jastrzębska, D. Sitkiewicz. – Text : electronic // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 12(1). – 46. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053194/> (date accessed: 24.03.2025).
150. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions / R. Waksman, I. Merdler, B. C. Case [et al.] // *EuroIntervention*. – 2024. – Jan. 1, vol. 20(1). – P. 32–44.
151. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health / M. Vaduganathan, G. A. Mensah, J. V. Turco [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Dec. 20, vol. 80(25). – P. 2361–2371.
152. The Impact of Calcification on the Biomechanical Stability of Atherosclerotic Plaques / H. Huang, R. Virmani, H. Younis [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1051–1056.
153. The influence of elastin degradation products, glucose and atorvastatin on metalloproteinase-1, -2, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, -3 expression in human retinal pigment epithelial cells / M. Dorecka, T. Francuz, W. Garczorz [et al.] // *Acta Biochim. Pol.* – 2014. – Vol. 61(2). – P. 265–270.
154. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Important Indicator Predicting In-Hospital Death in AMI Patients / Z. Ji, G. Liu, J. Guo [et al.]. – Text : electronic // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – 706852. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34616780/> (date accessed: 24.03.2025).
155. The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis / K. Dai, Z. Li, Y. Luo [et al.] // *Risk Manag. Healthc. Policy*. – 2022. – Vol. 15. – P. 37–44.
156. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Pruc, F. W. Peacock, Z. Rafique [et al.]. – Text : electronic // *J. Clin. Med.* – 2023. – Nov. 2, vol. 12(21). – 6903. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37959368/> (date accessed: 24.03.2025).

157. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome / J. Budzianowski, K. Pieszko, P. Burchardt [et al.]. – Text : electronic // Dis. Markers. – 2017. – Vol. 2017. – 3041565. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29109595/> (date accessed: 24.03.2025).
158. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease / M. Y. Henein, S. Vancheri, G. Longo [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Oct. 26, vol. 23(21). – 12906. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361701/> (date accessed: 24.03.2025).
159. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability / T. Li, X. Li, Y. Feng [et al.]. – Text : electronic // Mediators Inflamm. – 2020. – Oct. 6, vol. 2020. – 3872367. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082709/> (date accessed: 24.03.2025).
160. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21(24). – 9739. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419373/> (date accessed: 24.03.2025).
161. TIMPs: Versatile extracellular regulators in cancer / H. W. Jackson, V. Defamie, P. Waterhouse [et al.] // Nat. Rev. Cancer. – 2017. – Vol. 17. – P. 38–53.
162. Trend of Galectin-3 Levels in Patients with Non-ST-Elevation and ST-Elevation Myocardial Infarction / B. Mitić, A. Jovanović, V. N. Nikolić [et al.]. – Text : electronic // Medicina (Kaunas). – 2022. – Feb. 14, vol. 58(2). – 286. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208606/> (date accessed: 24.03.2025).
163. Unveiling TIMPs: A Systematic Review of Their Role as Biomarkers in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease / A. Aminuddin, N. Samah, U. Vijakumaran [et al.]. – Text : electronic // Diseases. – 2024. – Aug. 2, vol. 12(8). – 177. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39195176/> (date accessed: 24.03.2025).
164. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction / E. Nunez, V. Bodi, J. Sanchis [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101. – P. 747–752.

165. Varnava, A. M. Relationship Between Coronary Artery Remodeling and Plaque Vulnerability / A. M. Varnava, P. G. Mills, M. J. Davies // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 939–943.
166. Vulnerable atherosclerotic plaque features: findings from coronary imaging / O. Kurihara, M. Takano, Y. Miyauchi [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2021. – Jul. 28, vol. 18(7). – P. 577–584.
167. Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Is There a Molecular Signature? / R. M. Chiorescu, M. Mocan, A. I. Inceu [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Nov. 7, vol. 23(21). – 13638. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362423/> (date accessed: 24.03.2025).
168. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art / M. Tomaniak, Y. Katagiri, R. Modolo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Aug. 14, vol. 41(31). – P. 2997–3004.
169. Willim, H. A. Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Admission as a Predictor of In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. A. Willim, J. C. Harianto, H. Cipta // *Cardiol. Res.* – 2021. – Vol. 12. – P. 109–116.
170. Yonetsu, T. Advances in Intravascular Imaging: New Insights into the Vulnerable Plaque from Imaging Studies / T. Yonetsu, I. K. Jang // *Korean Circ. J.* – 2018. – Vol. 48. – P. 1–15.
171. Yurdagul, A. Jr. Crosstalk Between Macrophages and Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerotic Plaque Stability / A. Jr. Yurdagul // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2022. – Apr., vol. 42(4). – P. 372–380.