

ПЛОТНИКОВА МАРИЯ ОЛЕГОВНА

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ИММУНОПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**

3.1.20 – кардиология

3.2.7 – аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Вишневский Валерий Иванович**

доктор медицинских наук, профессор **Снимщикова Ирина Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Хохлов Роман Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердца и сосудов автономного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»

Козлов Иван Генрихович – доктор медицинских наук, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Маль Г.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего времени остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их широкой распространенностью и высокой смертностью, в том числе, у лиц молодого и среднего возраста (Global Burden of Disease Study, 2018, 2020). По данным официальной статистики в Российской Федерации смертность лиц трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения составляет 30% и характеризуется «сверхсмертностью» мужчин, которая превышает смертность среди женщин в 5,2 раза, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) в 8,6 раза (Росстат, 2021). Результаты ряда крупномасштабных исследований, реализованных в различных регионах РФ по изучению эпидемиологии и факторов риска (ФР) ССЗ среди лиц трудоспособного возраста, свидетельствуют о широкой вариабельности заболеваемости ИБС и прогностической значимости кардиоваскулярных ФР (А.Ю. Ефанов и др., 2016; А.М. Кочергина, 2016; С.А. Бойцов и др., 2018; А.А. Низов, 2019; Ю.А. Баланова и др., 2019; Н.Х. Сванадзе, 2021; С.А. Бойцов и др., 2021). Эти данные подтверждают актуальность и нерешенность проблемы ССЗ, приобретающей все большую социально-экономическую значимость, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этиопатогенеза «преждевременной» ИБС среди лиц до 60 лет с учетом региональных особенностей и ФР.

Значительный прогресс в изучении молекулярно-клеточных основ функционирования иммунной системы в норме и при патологии позволил существенно изменить представления о патофизиологических механизмах, вовлеченных в воспалительный процесс при ишемическом повреждении миокарда (А. Hamzic-Mehmedbasic, 2016; Y. Zhu, 2018). Сформулирована концепция о ремоделировании миокарда при сердечно-сосудистой патологии (D.V. Cokkinos, 2011). В настоящее время активно изучаются структурные и функциональные изменения, лежащие в основе патологического ремоделирования, включая процессы, связанные с гибелью кардиомиоцитов, формированием миокардиального фиброза, дефектной аутофагией, метаболическими нарушениями, дисбалансом продукции цитокинов, изменениями гомеостаза внеклеточного матрикса и др. (Д.А. Чистяков и др., 2014; Е.А. Шишкина, 2020; L. Schirone et al., 2017; M. Yang, 2019; D.L. Kirkman et al., 2021). Вместе с тем молекулярные механизмы сложной сигнальной сети, вовлеченные в патогенез воспалительной реакции и неблагоприятного ремоделирования при острых формах ИБС, все еще являются предметом дискуссий и нуждаются в уточнении. Нет единого мнения о диагностической значимости показателей цитокинового и оксидантного статуса, об использовании их в качестве прогностических биомаркеров неблагоприятного течения острых форм ИБС. Недостаточно изученным до настоящего времени остается вопрос о молекулярных аспектах митохондриальной дисфункции при острых формах ИБС у лиц трудоспособного возраста.

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение WNT-сигнального пути, регулирующего процессы эмбриогенеза и участвующего в развитии различных патологических состояний. В экспериментальных моделях получены неоднозначные данные о роли WNT-сигналинга при кардиоваскулярных заболеваниях, а клинические исследования по данной проблеме у больных

с ИБС немногочисленны и противоречивы (A. Figurek, 2018; S. Foulquier et al., 2018, X. Li et al., 2019; J. Golledge, 2022).

Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения иммунопатофизиологических механизмов, вовлеченных в процесс воспаления и ремоделирования миокарда, разработки комплексного диагностического подхода с использованием различных биомаркеров современных мультимаркерных моделей для оценки неблагоприятного течения и исходов ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Степень разработанности темы

Проведенные в РФ многоцентровые эпидемиологические исследования показали широкую распространенность и вариабельность форм ИБС и ФР, в том числе у лиц трудоспособного возраста (А.М. Кочергина, 2016; С.А. Бойцов и др., 2018, 2021), однако на территории Орловской области подобные исследования не проводились, что требует дополнительного изучения влияния ведущих ФР на региональном уровне.

Изучение структурно-функционального состояния миокарда после перенесённой острой ишемии позволило сформулировать концепцию миокардиального ремоделирования (D.V. Cokkinos, 2011; L. Schirone et al., 2017), однако в литературе неоднозначно освещено значение ремоделирования при острых формах ИБС.

Работы ряда авторов посвящены оценке роли иммунной системы в патогенезе ИБС (Е.А. Шишкина, 2020; А. Hamzic-Mehmedbasic, 2016; L. Schirone et al., 2017), но несмотря на многочисленность экспериментальных и клинических исследований, показывающих значимость цитокинов при ишемическом повреждении миокарда, полученные результаты достаточно противоречивы, а участие цитокинов в ремоделировании сердца остается дискуссионным.

В последние годы появились данные о роли WNT-сигналинга при различных физиологических и патологических процессах в организме (К.С. Hermans, 2015; S. Foulquier, 2018; X. Li, 2019), при этом участие морфогенных белков WNT-сигнального пути в патогенезе кардиоваскулярной патологии практически не выяснено.

Большой интерес ведущих мировых ученых проявляется и в изучении патогенетической роли оксидативного стресса, вторичной митохондриальной дисфункции в процессах ишемически-реперфузионного повреждения и ремоделирования миокарда. Появившиеся в последнее время исследования показывают, что уровни маркеров окислительного стресса в биологических жидкостях, как и митохондриальные нарушения, тесно коррелируют с тяжестью ишемического процесса (D. Moris et al., 2017; M. Yang, 2019; H. Y. Pan, 2022), однако комплексный подход к оценке митохондриального и оксидантного статуса нуждается в дополнительных исследованиях.

Цель исследования: провести комплексную оценку лабораторных и инструментальных показателей ремоделирования миокарда и установить их прогностическую значимость у больных острыми формами ИБС молодого и среднего возраста.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-эпидемиологический анализ распространенности ССЗ

и их факторов риска у жителей Орловской области.

2. Провести исследование и сравнительный анализ основных белков WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1 и DVL-1) сыворотки крови больных острыми формами ИБС и здоровых лиц.

3. Установить взаимосвязь морфогенных белков WNT-сигналинга с клинико-лабораторными данными, показателями структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с острыми формами ИБС трудоспособного возраста.

4. Изучить ряд показателей цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), оксидантного и митохондриального статуса, оценить их диагностическую и прогностическую значимость у больных острыми формами ИБС.

5. Разработать прогностическую модель вероятностного исхода острых форм ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Научная новизна исследования. Изучена распространенность, структура и ФР ССЗ в Орловской области среди лиц молодого и среднего возраста за период с 2016 по 2021 гг.

Впервые получены данные об изменении продукции основных белков WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , WIF-1 и DVL-1) при ИБС, которые расширяют представления об иммунопатофизиологических механизмах, вовлеченных в процесс ремоделирования миокарда.

Впервые показана возможность комплексного использования показателей (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, оксида азота, миелопероксидазы) в качестве дополнительных маркеров острого воспалительного ответа на развитие ишемии и некроза кардиомиоцитов.

Получены новые данные об изменении биомаркеров митохондриальной дисфункции (мембранного потенциала и степени митофагии мононуклеаров периферической крови) при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Впервые предложены величины пороговых значений показателей оксида азота, миелопероксидазы, WIF-1, ИЛ-6 в качестве дополнительных диагностических и прогностических маркеров ОКС у больных трудоспособного возраста.

Впервые разработана прикладная компьютерная программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» для прогнозирования исхода ОКС у лиц молодого и среднего возраста (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022668140).

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Получены новые данные об изменении продукции агонистов и антагонистов WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , WIF-1 и DVL-1), которые позволили расширить представление о молекулярных механизмах миокардиального ремоделирования при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Показана целесообразность определения сывороточного уровня склеростина для оценки наличия очагов внекостной кальцификации клапанов сердца и магистральных сосудов.

Определена диагностическая информативность исследования показателей

митохондриальной дисфункции мононуклеаров периферической крови (мембранного потенциала и степени митофагии) для выявления патогенетических нарушений у больных ИБС молодого и среднего возраста.

Определены дополнительные биомаркеры неблагоприятного течения ОКС у лиц молодого и среднего возраста, основанные на изменениях показателей оксидантного статуса (оксида азота, миелопероксидазы), уровня ИЛ-6 и морфогенного белка WIF-1, установлены их пороговые значения.

Выявлены распространенность, возрастные и гендерные особенности факторов сердечно-сосудистого риска среди лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области. Показано, что такие ФР как артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, употребление алкоголя, нарушения липидного обмена, ожирение и курение обладают высокой прогностической значимостью в отношении риска развития острых форм ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Разработана прикладная компьютерная программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» у больных молодого и среднего возраста.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач был проведен ретроспективный анализ базы данных медицинского информационно-аналитического центра, регистра РЕГИОН-ИМ по Орловской области; проспективно обследованы пациенты молодого и среднего возраста с ОКС с использованием комплекса клинических, лабораторно-инструментальных, в том числе, иммунологических, методов исследования, проведена оценка качества жизни и факторов риска ССЗ. Обработка результатов осуществлялась с применением методов статистического анализа и машинного обучения. Работа выполнена в соответствии со стандартами клинической практики и соблюдением этических принципов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Структура ИБС у лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области, имеет свои гендерные, возрастные различия и характеризуется высокой распространенностью традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

2. Одним из иммунопатофизиологических механизмов ремоделирования миокарда при острых формах ИБС у лиц трудоспособного возраста является дисбаланс агонистов и антагонистов WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , WIF-1 и DVL-1).

3. Острые формы ИБС у лиц молодого и среднего возраста характеризуются нарушениями цитокинового (повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10) и оксидантного статуса (повышением концентрации миелопероксидазы, метаболитов оксида азота, супероксиддисмутазы), комплексная оценка которых служит дополнительными критериями острого воспалительного ответа на развитие ишемии и некроза кардиомиоцитов.

4. Одним из факторов патогенеза острых форм ИБС у лиц трудоспособного возраста является системная митохондриальная дисфункция, определяемая по уровню мембранного потенциала митохондрий и степени митофагии мононуклеаров периферической крови.

5. Использование в комплексной диагностике ОКС прикладной компьютерной программы «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» позволяет стратифицировать лиц с высокой вероятностью развития инфаркта миокарда.

Реализация результатов работы. Результаты научных исследований были внедрены в лечебно-профилактическую работу БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», БУЗ Орловской области «Поликлиника №3», а также в учебный процесс кафедр внутренних болезней, иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», кафедры факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Степень достоверности и апробация результатов работы. Задачи, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на данных, полученных в ходе исследования. Достоверность результатов работы обеспечена достаточным количеством объектов исследования, использованием широкого спектра высокоинформативных и воспроизводимых клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических методов, а также применением современных программ статистического анализа для обработки полученных данных.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», Орел, 2019; Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические лабораторные исследования: современные стандарты, перспективы развития», Рязань, 2020; XIII Всемирном конгрессе по астме, аллергии и иммунопатологии, III Международном конгрессе по молекулярной аллергологии, Москва, 2020; XV Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске», Челябинск, 2020; I-II Междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы врачебной практики. Тургеневские встречи», Орел, 2020, 2021; XVI международной конференции «Дистанционное образование в медицине», Узбекистан, Ташкент, 2021; 1-ом Международном Конгрессе «Врач-Пациент-Общество: Иммунитет 2021», Екатеринбург, 2021; Конференции студентов и молодых ученых «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», Орел, 2022; Международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллерго- и иммунопатологии», Курск, 2022; Всероссийской научно-практической конференции «Здравоохранение и инновации: комплексный подход», Саранск, 2022; Второй международной конференции «Врач – Пациент – Общество: иммунология и генетика 2022», Екатеринбург, 2022.

Личный вклад автора. Автором работы проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, разработан дизайн и протокол исследования, произведен отбор клинического материала. Все иммунологические и

экспериментальные исследования, а также анализ и статистическая обработка результатов проведены автором лично.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 14 работ, среди которых 1 статья в журнале, включенном в международную базу Scopus, 5 – в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства Образования Российской Федерации, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 20 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований (главы 3-6), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, а также библиографического указателя, содержащего 301 источник литературы, из которых 30 отечественных и 271 иностранный.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Для выявления особенностей структуры и ФР ССЗ в Орловской области нами был проведен ретроспективный анализ 18214 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», изучены материалы отчетности медицинского информационно-аналитического центра и данные Орловского областного регистра РЕГИОН-ИМ за период с 2016 по 2021 гг. В проспективное исследование вошли 353 пациента молодого и среднего возраста (18 - 59 лет) с острыми формами ИБС, находившиеся на лечении в кардиологических отделениях регионального сосудистого центра БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» в период с 2019 по 2021 гг.

Критерии включения в исследование: лица молодого (18-44 года) и среднего (45-59 лет) возраста с клинически установленным диагнозом острых форм ишемической болезни сердца; согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет и старше 59 лет; кардиогенный шок; гипертоническая болезнь выше 2 степени; хроническая сердечная недостаточность выше I стадии; верифицированные онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; психические заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких; болезни соединительной ткани; наличие патологии, влияющей на липидный обмен; декомпенсированный сахарный диабет; терминальные стадии соматических болезней, самостоятельно влияющих на прогноз; цирроз печени; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; патологии гемостаза; беременность и лактация; острые инфекционные заболевания; отказ больного от проводимого исследования.

Критерии исключения: отказ больного от проводимого исследования на любом из этапов исследования; наступление беременности; острые инфекционные заболевания (включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19); обострение/декомпенсация хронических заболеваний.

Работа выполнена в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации, протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» (Протокол №17 от 10.12.2019 г.), номер государственного учета научно-исследовательской работы 122092900003-6.

Комплексное общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование и лечение пациентов, включенных в исследование, проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» и «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», в актуальной на момент исследования редакции.

Запись ЭКГ проводилась по общепринятой методике в 12 отведениях (ECG-9803 Medinova Industrial Co., Ltd.), ультразвуковое исследование сердца (ЭХО-КГ) - на аппарате Toshiba Aplio 500; коронароангиография выполнялась по показаниям. Сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) определялось по данным ЭХО-КГ с использованием формулы P.D. Chantler, 2008. Полученные значения конечных диастолических и систолических объемов и размеров (КДО, КСО, КДР, КСР), отношения ранней и поздней скорости митрального потока (Е/А), фракции выброса (ФВ) и ССС расценивались как показатели ремоделирования миокарда.

Забор крови из периферической вены проводился в первые 24 часа с момента госпитализации, для показателей, оцениваемых в динамике, повторно на 9-10 сутки. На момент забора крови пациенты не получали производных нитроглицерина.

Содержание биомаркеров в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов АО Вектор-Бест (Россия) для ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α ; ООО «Цитокин» (Россия) для определения супероксиддисмутазы (SOD) и Sunlong Biotech Co (China) – для β -катенина, склеростина, WIF-1, DVL-1, GSK-3 α и β .

Исследование концентрации метаболитов оксида азота (NO) в сыворотке крови осуществляли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса (П.П. Голиков, 2004). Продукцию миелопероксидазы (МП) определяли по пероксидазной активности исследуемой биологической жидкости (Р.М. Хаитов, 1995).

Мононуклеары периферической крови (МНК) выделяли с использованием метода дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фикколверографин (Г. Фримель, 1987). Для оценки колокализации митохондрий и лизосом (митофагии), живые нефиксированные клетки загружались зондом Lyso-some/Mitochondria/Nuclear Staining Reagent-Cytopainter, «Abcam»[®] (UK). Для определения потенциала митохондриальной мембраны (ПММ), выделенные МНК окрашивали люминесцентным красителем тетраметилпродамином (TMRM). Микроскопия проводилась в 500 мкл клеточной суспензии на конфокальном микроскопе ZEISS LSM 900 с системой Airyscan 2 (Carl Zeiss AG, Германия). Показатели с каждой клетки обрабатывали с помощью плагина оценки колокализации Macro.mitophagy (Россия), программ ImageJ (США) и OriginPro (США).

Для определения показателей цитокинового, оксидантного и митохондриального статуса, WNT-сигнального пути, принимаемых за физиологическую

норму, было проведено обследование 50 условно-здоровых лиц (ЗД), не имеющих ИБС, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми больными.

Оценку качества жизни (КЖ) и ФР ССЗ выполняли с использованием разработанного нами опросника на основе стандартизированной анкеты оценки КЖ (SF-36) и Heart-Health Screenings, который включал в себя 21 вопрос (12 вопросов для оценки психологического и физического компонентов КЖ и 9 вопросов, позволяющих оценить наличие ФР ССЗ). Для пациентов с установленным диагнозом ИБС в опросник были введены дополнительные 5 вопросов, позволяющих оценить приверженность к лечению. Определение валидности разработанного нами опросника проведено у 112 ЗД, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами, включенными в исследование.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы StatTech (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) и критерия Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$). Данные представлены в виде абсолютного числа (n , %) больных, в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$), медианы, 1 и 3 квартилей [Me; Q1, Q3]. Корреляционные связи между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при ненормальном распределении) и коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении), направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью шкалы Чеддока. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. При ненормальном распределении: сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни; сравнение двух наборов прерывистых квантовых данных - точного критерия Фишера.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых, точка cut-off определялась по наивысшему значению индекса Юдена. Построение модели прогнозирования исхода ОКС в виде ИМ или НС проводилось с использованием алгоритмов машинного обучения на языке программирования Python (библиотек Pandas, Seaborn и Scikit-learn). Итоговые задачи классификации решались методами логистической регрессии, опорных векторов, случайного леса, градиентного бустинга и стохастического градиента. Обучающий и тестирующий массивы формировались в соотношении 80/20, подбор наилучших гиперпараметров осуществлялся с помощью компоненты Gridsearch.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный клинико-эпидемиологический анализ распространенности ССЗ у жителей Орловской области показал, что средние показатели заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в Орловской области за период 2016-2021 гг. остаются стабильно высокими и превышают в 1,5 раза аналогичные показатели в целом по РФ. Первое место в структуре смертности от

болезней системы кровообращения занимает ИБС, которая не имеет тенденции к снижению, характеризуется омоложением контингента больных и прогрессивным ростом смертности среди лиц трудоспособного возраста в 2,2 раза с 2018 по 2021 гг., в том числе, от ИМ в 1,7 раза.

Полученные данные сформировали предпосылки для проведения исследования по оценке КЖ и уточнению особенностей и распространенности ФР ССЗ среди лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области. Согласно полученным результатам, ИБС развивалась на фоне традиционных ФР ССЗ: так, артериальная гипертония регистрировалась у 88,6% больных, малоподвижный образ жизни – у 68%, нерациональное питание – у 53%, употребление алкоголя в 52% случаев, гиперхолестеринемия была выявлена у 42,9% лиц, ожирение – у 33,2%, курение – у 28% (из них 75% выкуривали более 20 сигарет в день), сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 12,8% пациентов. Гендерные различия в распространенности ФР характеризовались более высокой частотой ожирения среди женщин (в 1,3 раза), курения и употребления алкоголя среди мужчин (в 2,35 и 1,8 раза, соответственно). Встречаемость гиперлипидемии отмечалась в 1,8 раза чаще среди лиц молодого возраста, чем среди пациентов среднего возраста. При этом, женщины проявляли большую приверженность к лечению, чем мужчины.

При сравнении интегрального показателя КЖ и ФР ССЗ в баллах у пациентов с ИБС и здоровых лиц было установлено, что суммарный балл был в 1,3 раза ниже у больных, чем у здоровых лиц, и составил $51,9 \pm 5,2$ и $65,7 \pm 6,8$ балла, соответственно ($p < 0,05$).

Для установления особенностей клинического течения острых форм ИБС у лиц молодого и среднего возраста пациенты, вошедшие в проспективное исследование, были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и полу. I группу составили больные с инфарктом миокарда (ИМ) ($n=165$, средний возраст $50,8 \pm 7,4$ года), II группу - с нестабильной стенокардией (НС) ($n=188$, средний возраст $53,2 \pm 5,7$ года). Доля мужчин среди больных острыми формами ИБС составила 79,4%, с ИМ-87,3%, с НС-71,4%. ИМ в анамнезе отмечался у 34,5% больных обеих групп.

Результатами проведенного анализа установлено, что у 36,5% пациентов I группы наблюдался ИМпST, у 42,9% – трансмуральный ИМ. При этом, у 34,6% пациентов в возрасте от 29 до 59 лет регистрировался ИМ преимущественно переднебоковой локализации. Среди пациентов молодого возраста превалировал трансмуральный ИМ (53,9%), вариант ИМпST встречался у 46,2% лиц в возрасте до 45 лет. У больных среднего возраста трансмуральный ИМ и ИМпST регистрировались в 37,5% и 33,3% случаев, соответственно. При гендерном сравнении пациентов с ИМ установлено, что доля лиц женского пола в возрасте от 18 до 44 лет составила 7,7%, среднего возраста – 14,5%.

Пациенты I и II групп получали лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, включавшее антикоагулянты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, гиполипидемические средства и др. У 74,5% больных была выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда с помощью баллонной ангиопластики со

стентированием инфарктированной артерии. Средние сроки пребывания больных в стационаре составили $9,7 \pm 3,2$ дня.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ показателей ремоделирования миокарда по данным ЭХО-КГ, который позволил выявить признаки патологического ремоделирования у пациентов обеих групп и отсутствие достоверных межгрупповых отличий в значениях КДО, КСО, КСР, КДР, УО, Е/А. Больные I и II групп статистически отличались лишь по показателям ФВ (медианные значения составили 49 [Q1-Q3: 43-55]% и 53 [Q1-Q3: 48-57]%, соответственно, $p=0,023$) и ССС (медианные значения – 0,93 [Q1-Q3: 0,82-1,18] и 0,71 [Q1-Q3: 0,58-0,87], соответственно; $p=0,004$). Наиболее значимые изменения показателей ремоделирования регистрировались у мужчин в возрасте 50-59 лет ($p=0,0045$), по сравнению с пациентами в возрасте до 50 лет.

Учитывая важную роль WNT– сигнального пути в кардиоэмбриогенезе, а также модуляции воспалительного ответа и репаративной регенерации тканей (E. Veurel, 2015; G. Ozhan, 2015), представляло интерес изучить особенности продукции основных белков WNT-сигналинга (β -катенина, склеростина GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1 и DVL-1) при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

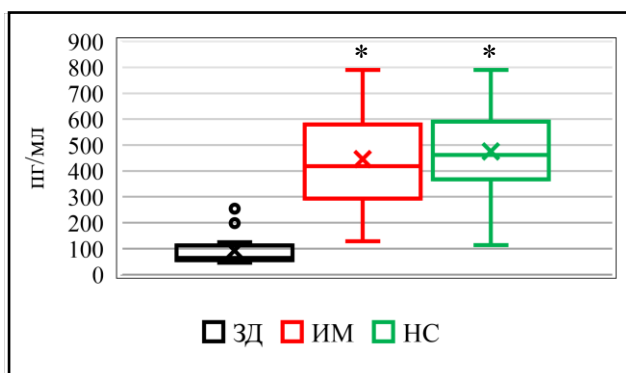


Рисунок 1 - Уровень β -катенина в сыворотке крови, пг/мл

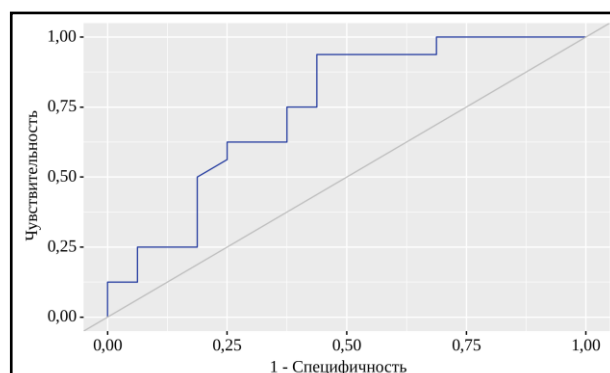


Рисунок 2 - ROC-кривая зависимости гиперлипидемии и β -катенина

Примечание – здесь и на Рисунках 3-8: ЗД-условно-здоровые лица, ИМ-пациенты с инфарктом миокарда, НС-больные нестабильной стенокардией; * - $p < 0,05$ по сравнению со ЗД

Результаты исследований ключевого медиатора WNT-пути β -катенина показали, что у пациентов с ИМ и НС была установлена широкая вариабельность его значений в сыворотке крови (от 113 до 790 пг/мл), Рисунок 1. При этом средний уровень β -катенина у больных острыми формами ИБС в 7 раз превышал аналогичный показатель ЗД (63,5 [57,25; 86] пг/мл; $p < 0,001$). Кроме того, установлена статистически значимая прямая корреляционная зависимости сывороточного уровня β -катенина и показателей липидного обмена (холестерина, ЛПНП, ЛПВП), что согласуется с данными литературы о взаимосвязи нарушений метаболизма холестерина и передачи сигналов WNT/ β -catenin (C.S. Mermelstein, 2007; W.Y. Chee, 2021). На Рисунке 2 представлена ROC-кривая зависимости β -катенина и гиперлипидемии (площадь под ROC-кривой - $0,744 \pm 0,088$ с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,571 – 0,917; $p=0,018$). Наиболее выраженные нарушения липидного спектра регистрировались при значении β -катенина выше 400 пг/мл (чувствительность и специфичность модели составили 93,8% и 56,2%, соответственно).

Учитывая важную роль β -катенина в процессах ремоделирования миокарда, была оценена его взаимосвязь с показателями внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния миокарда. Наиболее значимые обратные корреляционные зависимости были установлены между уровнем β -катенина, КДР и КСР ($r=-0,899$; $p=0,015$ и $r=-0,872$; $p=0,018$, соответственно).

Поиск возможных ранних маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений обусловил интерес к изучению склеростина, с одной стороны, как основного ингибитора WNT-сигнального пути, с другой, как потенциально возможного участника внескостной кальцификации (A. de Maré et al., 2019; Z. Xu et al., 2021). Согласно результатам исследования, уровень склеростина у пациентов I и II группы составил 163 [148; 248] и 224 [151; 250] пг/мл, соответственно, и не имел достоверных отличий с аналогичными показателями ЗД ($p>0,05$). При этом у 40,4% больных с ИБС регистрировались значения склеростина в сыворотке крови на уровне нижней границы (140-160 пг/мл), что может быть связано с его чрезмерной востребованностью и расходом для осуществления патофизиологического процесса. Максимально высокие концентрации склеростина (выше 215 пг/мл) были выявлены у больных с имеющимся кальцинозом створок аортального клапана и стенок аорты по данным ЭХО-КГ ($p=0,002$; $p=0,004$, соответственно), что согласуется с данными литературы (P. Hernandez, C. Whitty et al., 2014; A. de Maré et al., 2019; Z. Xu et al., 2021) и может служить вспомогательным биомаркером эктопической кальцификации клапанов сердца и магистральных сосудов. Стоит отметить сильную корреляционную связь между уровнем склеростина и ССС у больных с острыми формами ИБС ($r=0,7$; $p<0,01$), свидетельствующую о снижении эластичности миокарда, вероятно, вследствие его фиброза или кальцификации.

Известно, что WNT-ингибирующий фактор-1 (WIF-1) является внеклеточным антагонистом WNT-сигнального пути и важным модулятором адекватного воспалительного процесса (I.S. Meyer, 2017; I. Jridi et al., 2021).

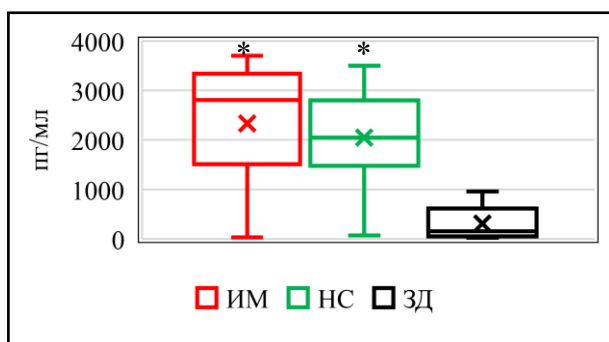


Рисунок 3 - Уровень WIF-1 в сыворотке крови, пг/мл

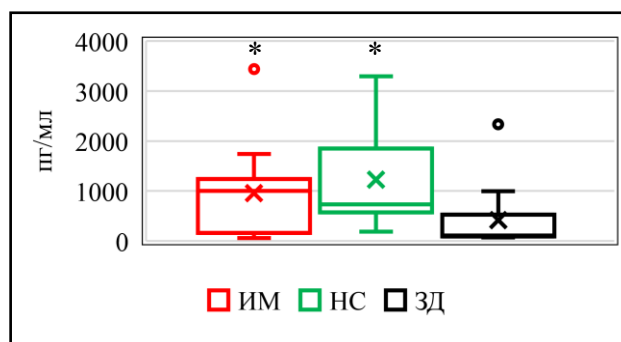


Рисунок 4 - Уровень DVL-1 в сыворотке крови, пг/мл

Изучение особенностей его продукции у пациентов молодого и среднего возраста с острыми формами ИБС показало, что у больных концентрация WIF-1, в среднем, была в 15,5 раз выше, чем у ЗД ($p<0,001$), а ИМ характеризовался более высоким содержанием WIF-1 в сыворотке крови (Рисунок 3). При этом у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе ишемический процесс протекал на фоне как крайне высоких (более 3000 пг/мл), так и максимально

низких (менее 1400 пг/мл) показателей WIF-1 сыворотки крови, что сочеталось с неблагоприятным течением ОКС.

Учитывая данные о взаимосвязи WIF-1 со степенью активности воспалительной реакции (I.S. Meyer, 2017; I. Jridi et. al., 2021), заслуживают внимания результаты о статистически значимой корреляции между концентрацией WIF-1, уровнем лейкоцитов и СОЭ ($r=-0,81$, $r=-0,70$, $p<0,001$, соответственно). Вместе с тем, следует отметить наличие прямой корреляционной зависимости WIF-1 и β -катенина ($r=0,743$; $p<0,001$), что, возможно, может быть связано со способностью WIF-1 ингибировать другие (неканонические) пути WNT в дополнение к канонической передаче сигналов WNT/ β -catenin.

В настоящее время имеются лишь единичные работы, описывающие роль DVL-1 (Dishevelled), участвующего как в канонической, так и неканонической передаче WNT-сигналов при ССЗ (H.D. Zhao, 2014). Анализ результатов показал, что у пациентов с острыми формами ИБС уровень DVL-1 значительно превышал (в 8 раз) показатель ЗД ($p=0,009$), однако статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было (Рисунок 4). При этом у больных с трансмуральным ИМ были зарегистрированы максимальные значения DVL-1 на уровне 3400-3440 пг/мл, что согласуется с данными литературы (L. Chen, 2004) о пике экспрессии DVL-1 в первые 7 дней течения острого ИМ. Значимые корреляционные зависимости были отмечены между DVL-1, холестерином ($p=0,008$) и ЛПНП ($p=0,006$), что подтверждает вероятностное участие DVL-1 в качестве молекулярного медиатора, объединяющего WNT-сигналинг и гиперлипидемию (A. Mani, 2007).

Проведенный корреляционный анализ уровня DVL-1 с морфогенными белками WNT-сигнального пути позволил установить наличие прямой зависимости с уровнем β -катенина ($r=0,599$; $p<0,001$), что свидетельствует о возможной компенсаторной гиперпродукции DVL-1, необходимой для деградации β -катенина, уровень которого, как уже отмечалось ранее, был повышен у пациентов с ИМ. Кроме того, получены данные о статистически значимой корреляционной зависимости, отмеченной между DVL-1 и WIF-1 ($r=0,603$, $p<0,001$), что в свою очередь, подтверждает важную роль DVL-1 как одного из основных интеграторов как канонической, так и неканонической передачи WNT - сигналов.

С учетом важной роли гликоген-синтаза-киназы 3 (GSK-3) в патофизиологии заболеваний сердца (F. Ahmad, 2014; A. Ullah, 2021), представляло интерес оценить сывороточные уровни GSK-3 α и GSK-3 β у пациентов с ИМ и ИС. Как показали результаты исследования, у больных отмечалось достоверное снижение содержания GSK-3 α в сыворотке крови (до 160-180 пг/мл), в среднем в 2 раза, по сравнению со ЗД ($p=0,021$), статистически значимых отличий у пациентов I и II групп установлено не было. Стоит отметить, что при нормальном уровне ЛПНП и холестерина регистрировались более низкие концентрации GSK-3 α , а больные с атеросклерозом имели более высокие значения GSK-3 α , что может свидетельствовать о его проатерогенной роли. Заслуживают внимания данные о максимально высоком уровне GSK-3 α у пациентов с ИБС и 3 степенью ожирения (с индексом массы тела 40-44,9 кг/м²), что согласуется с данными литературы об участии GSK-3 α в процессе адипогенеза (L. Wang, 2018).

Исследование в сыворотке крови содержания GSK-3 β , обладающего противифибротическим действием (H. Cheng, 2020), не выявило статистически значимых отличий у пациентов исследуемых групп и ЗД (105,0 [102,5-110,0] пг/мл), что наряду с изменениями уровня других морфогенных белков WNT-сигналинга, по всей видимости, может быть обусловлено дисрегуляцией иных сигнальных путей, в которых GSK-3 играет ключевую роль (C. Rosa, 2020).

Учитывая важную роль цитокинов в процессах репаративной регенерации тканей и развитии патологического ремоделирования миокарда (N. Kouvas, 2018), был проведен анализ цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10) у пациентов с острыми формами ИБС. Результаты проведенного исследования показали (Рисунок 5), что у больных молодого и среднего возраста с острыми формами ИБС по сравнению со ЗД выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10), более выраженное при ИМ.

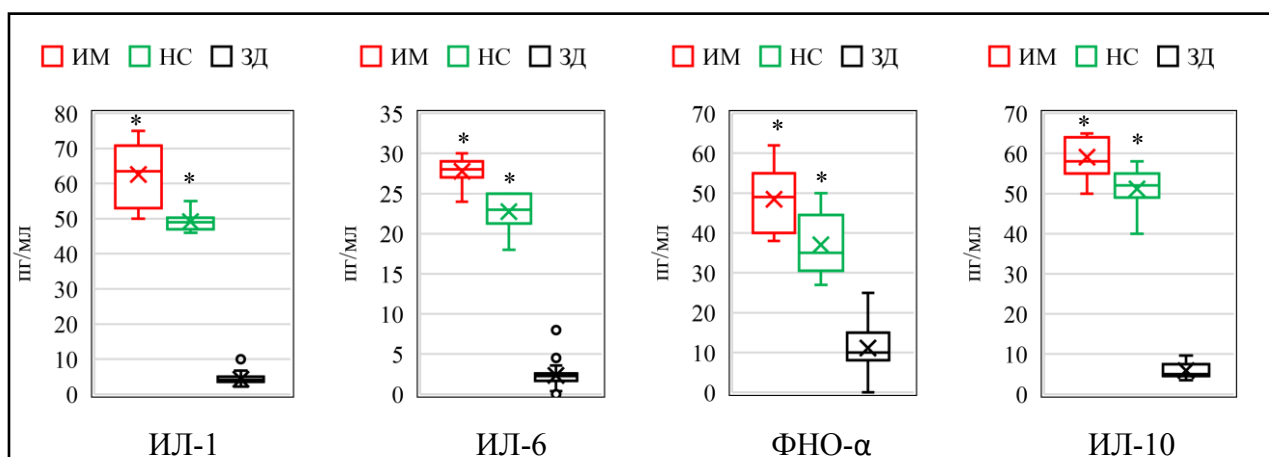


Рисунок 5 - Сывороточные уровни цитокинов, пг/мл

У пациентов с трансмуральным ИМ концентрации ИЛ-1 β сыворотки крови была на 25,5% выше, что сочеталось с лейкоцитозом периферической крови (от 15 до 20,9 $\times 10^9$ /л) и соответствовало высокой степени выраженности воспалительного процесса. Кроме того, стоит отметить, что изменения продукции ряда цитокинов были взаимосвязаны, наиболее выраженной была зависимость между уровнями ИЛ-6 – ФНО- α , ИЛ-1 – ИЛ-10 ($r=0,709$, $r=0,623$; $p < 0,001$).

Представляют интерес полученные при проведении ROC-анализа данные о прогнозировании трансмурального ИМ у лиц молодого и среднего возраста при значении ИЛ-6 выше 27 пг/мл (чувствительность модели – 73,9%, специфичность – 83,3%), что согласуется с данными литературы о корреляции размера зоны инфаркта и сывороточной концентрации ИЛ-6 (P. Aukrust, 2021).

Учитывая роль WNT– сигналинга в модуляции продукции цитокинов (I. Jridi et. al., 2021) и полученные ранее данные о сывороточных уровнях морфогенных белков WNT-сигнального пути, был проведен корреляционный анализ цитокинового статуса и морфогенных белков WNT– каскада. Выявлены отрицательные корреляционные связи уровня GSK-3 α и ИЛ-10 у пациентов с ИМ ($r=-0,88$; $p < 0,005$) и у пациентов с НС ($r=-0,71$; $p < 0,005$), что согласуется с данными литературы о том, что ингибирование активности GSK-3 сопровождается повышенной продукцией ИЛ-10 эффекторными CD4+ и регуляторными FOXP3+

клетками (E.V. Hill, 2015; H. Cheng, 2020). Заслуживает внимания установленная корреляционная зависимость между уровнем ФНО- α и склеростина у пациентов с НС ($r=0,98$; $p<0,005$) и ИМ ($r=0,57$; $p<0,005$), что соответствует литературным данным о влиянии ФНО- α на экспрессию склеростина (F. Ohori, 2019).

В последние годы накоплены данные, расширяющие представление о патофизиологической роли окислительного стресса в ремоделировании миокарда (M. Zhang, 2014; D. Moris, 2017; A.A. Gibb, 2018). Однако закономерности дисрегуляции продукции NO в процессе миокардиального ремоделирования остаются дискуссионными и нуждаются в уточнении, в связи с чем была проведена динамическая оценка содержания метаболитов NO в сыворотке крови больных с острыми формами ИБС. Анализ проведенных результатов показал, что уровень NO у больных с ИМ в первые 24 часа варьировал от 5,5 до 7,8 мкмоль/л, был значительно ниже, чем у пациентов с НС ($p<0,001$), и выше, чем у ЗД.

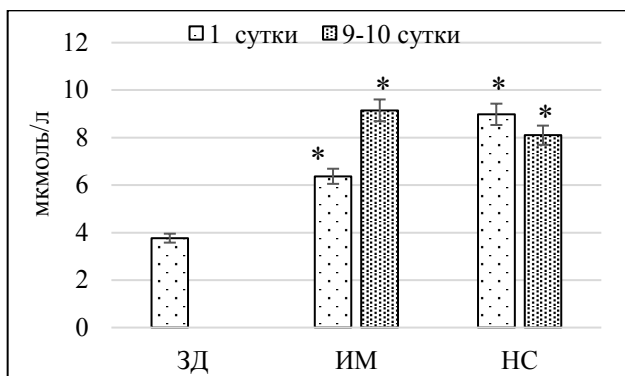


Рисунок 6 - Динамика сывороточных концентраций оксида азота, мкмоль/л

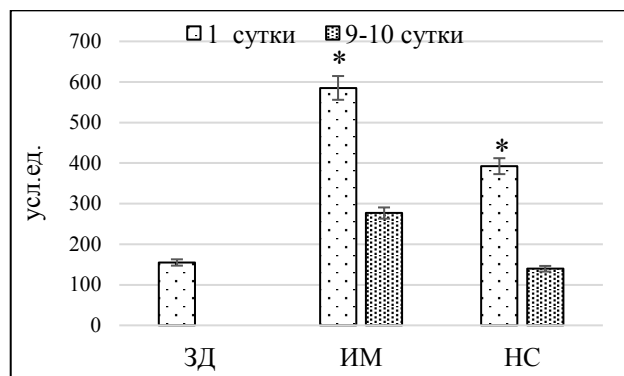


Рисунок 7 - Динамика сывороточных уровней миелопероксидазы, усл.ед.

При повторном исследовании крови на 9-10 сутки отмечалась обратная тенденция, при которой уровень метаболитов NO в сыворотке крови пациентов с ИМ увеличился в 1,43 раза, а у больных с НС - снизился в 1,1 раза. Однако, в обоих случаях не был достигнут целевой уровень значений NO, соответствующий показателям ЗД (Рисунок 6).

При изучении корреляционных соотношений между показателями NO и цитокинового статуса, прочные взаимосвязи были установлены в отношении NO и ИЛ-6; NO и ИЛ-10; NO и ИЛ-1; NO и ФНО- α ($r=-0,586$; $r=-0,661$; $r=-0,608$; $r=-0,768$; $p<0,001$, соответственно), что свидетельствует о связи данных показателей в реализации воспаления при остром ишемическом процессе.

Учитывая данные литературы о том, что нарушения систолической и диастолической функции сердца сопровождается дисрегуляцией выработки NO (G.A. Silberman, 2010), заслуживают внимания результаты статистически значимой корреляции между уровнем NO и показателями структурно-функционального состояния миокарда: КСО ($r=-0,536$, $p=0,002$) и ФВ ($r=0,608$, $p<0,001$). Так же была установлена корреляционная зависимость уровня оксида азота и показателя ССС ($r=-0,658$, $p<0,001$), что, вероятно, обусловлено угнетением контрактильности сердца вследствие образования пероксинитрита в условиях гиперпродукции NO, потенциально приводящих к развитию как функциональных, так и морфологических нарушений в работе сердца (I. Andreadou, 2021).

Так как уровень NO служит индикатором повреждения кардиомиоцитов и раннего ИМ (V. Wilmes, 2020), была проведена оценка клинической значимости

определения суммарной продукции нитритов и нитратов у пациентов ОКС с использованием ROC-анализа. Результаты показали, что ИМ может прогнозироваться при значении NO ниже или равном 7,8 мкмоль/л. Чувствительность и специфичность модели составили 96,0% и 90,0%, соответственно.

Известно, что МП усиливает катаболизм оксида азота при ишемии миокарда (S.L. Maiocchi, 2021) и может рассматриваться как маркер воспаления и окислительного стресса, в связи с чем представляло интерес оценить миелопероксидазную активность сыворотки крови у пациентов с ИБС. Результаты исследований, проведенных в течение первых 24 часов с момента госпитализации, показали (Рисунок 7), что у больных с ИМ определялся более высокий уровень МП по сравнению с показателями пациентов с НС и ЗД ($p=0,046$, $p=0,028$, соответственно), что может быть обусловлено более интенсивным рекрутированием МП-позитивных нейтрофилов в зону ишемического повреждения при ИМ. У большинства больных обеих групп показатель МП к 9-10 дню достиг значений ЗД. Интерес в этой связи представляют полученные данные о более выраженном снижении продукции метаболитов азота на фоне высоких показателей МП сыворотки у больных с ИМ, что свидетельствует об уменьшении биодоступности NO и согласуется с данными литературы (S.L. Maiocchi, 2021). Корреляционный анализ концентрации МП с результатами клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с острыми формами ИБС позволил установить высокую связь по шкале Чеддока только с уровнем ИЛ-6 ($r=0,784$, $p<0,001$).

При оценке вероятности ИМ от уровня МП на основе ROC-анализа была получена ROC-кривая, площадь под которой составила $0,724\pm 0,096$ с 95% ДИ 0,536–0,912 ($p=0,040$). Пороговое значение концентрации МП в точке cut-off составило 383 усл.ед. ИМ с высокой долей вероятности прогнозировался при значении уровня МП выше данной величины или равном ей (чувствительность модели – 92,9%, специфичность – 46,7%).

На сегодняшний день нет однозначного мнения о SOD, как основном ферменте антиоксидантной защиты, играющем критическую роль в регуляции окислительно-восстановительного статуса (M. Khosravi, 2019). В связи с этим, интерес представляют данные о статистически значимом повышении уровня SOD у больных острыми формами ИБС, по сравнению со ЗД ($p<0,005$), достоверных межгрупповых отличий выявлено не было ($p=0,187$). Вероятно, повышение активности SOD в плазме может быть вызвано высвобождением и вымыванием SOD из ишемизированного миокарда или дегрануляцией активированных нейтрофилов в зоне воспаления, а также повышенной востребованностью SOD для защиты NO от супероксид-аниона.

Учитывая связь оксидативного стресса и митохондриального гомеостаза (V.K. Friedrich, 2022), были изучены биомаркеры митохондриальной дисфункции МНК больных острыми формами ИБС и ЗД. Результатами проведенных исследований установлено, что величина базового ПММ МНК у больных с ИМ и НС была значительно выше, чем у ЗД ($p<0,001$, Рисунок 8).

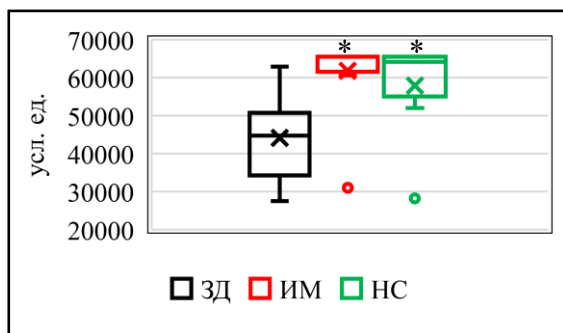


Рисунок 8 - Показатели потенциала митохондриальной мембраны МНК, усл.ед.

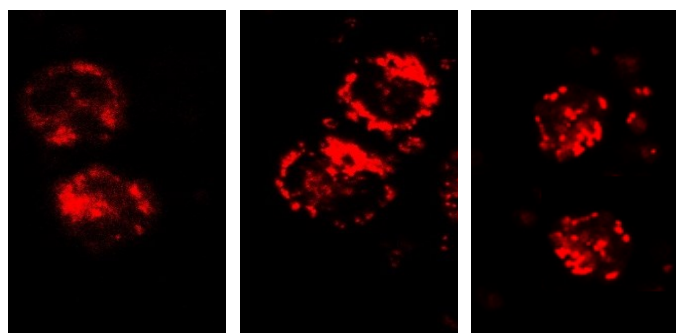


Рисунок 9 - Флуоресцентная микроскопия МНК окрашенных TMRM, увеличение $\times 40$

При этом митохондрии МНК пациентов с ИМ были более сильно поляризованы, чем МНК пациентов с НС и ЗД, что определялось по интенсивности красной флуоресценции зонда TMRM, отражающей увеличение продукции активных форм кислорода, приводящих, с одной стороны, к развитию эндотелиальной дисфункции, с другой – усугубляющих нарушения митохондриального гомеостаза (Рисунок 9).

Недавний прогресс в отношении молекулярных механизмов митофагии значительно расширил представление о механизмах митохондриального гомеостаза (A.R. Anzell, 2017; V.K. Friedrich, 2022). Согласно полученным данным, степень митофагии у пациентов с острыми формами ИБС была значительно ниже, чем у ЗД, и составила 37 [26; 47]% и 58 [46,7; 66,3]% ($p < 0,005$), соответственно, что свидетельствует о недостаточном аутофагическом ответе, нацеленном на поврежденные и, следовательно, потенциально дисфункциональные митохондрии, и согласуется с данными литературы (J.M. Bravo-San Pedro, 2017).

Учитывая, что GSK-3 связана с регуляцией аутофагии, был проведен корреляционный анализ концентраций ее изоформ (α и β) со степенью митофагии. Установлено наличие отрицательной взаимосвязи митофагии с GSK-3 α ($r = -0,82$, $p = 0,028$) и GSK-3 β ($r = -0,78$, $p = 0,02$), что согласуется с данными литературы об усилении аутофагии на фоне ингибирования GSK-3 (H.Y. Pan, 2022).

Таким образом, полученные результаты об изменении продукции агонистов и антагонистов WNT-сигнального пути, оксидантного и цитокинового статуса, а также биомаркеров митохондриальной дисфункции при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста расширяют представление о иммунопатофизиологических механизмах, вовлеченных в процесс миокардиального ремоделирования.

Учитывая полученные данные, и для реализации задачи по построению модели прогнозирования исхода ОКС в виде ИМ или НС, был проведен эксплораторный многофакторный анализ исходной выборочной совокупности из 181 показателя и сформирован набор признаков (количество лейкоцитов, уровень WIF-1 и оксида азота), продемонстрировавших наивысшую прогностическую и диагностическую точность расчета в модели случайного леса (96%), на основании которой была разработана программа для ЭВМ «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома», предназначенная для устройств с возможностью выхода в интернет и установленным браузером.

Обобщая полученные данные, можно констатировать, что иммунопатофизиологические маркеры обладают высокой прогностической значимостью при прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и большим потенциалом для использования в практическом здравоохранении с целью верификации диагноза.

Выводы

1. Средние показатели заболеваемости и смертности от ИБС в Орловской области за период 2016-2021 гг. остаются стабильно высокими, не имеют тенденции к снижению и характеризуются омоложением контингента больных. Среди пациентов молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области, ИБС развивается на фоне традиционных факторов риска ССЗ: артериальной гипертонии (88,6%), малоподвижного образа жизни (68%), нерационального питания (53,0%), употребления алкоголя (52%), гиперхолестеринемии (42,9%), ожирения (33,2%), курения (28,0%) и сопровождается снижением интегрального показателя качества жизни (в 1,3 раза по сравнению со здоровыми лицами). Гендерные различия в распространенности факторов риска характеризуются более высокой частотой ожирения среди женщин (в 1,3 раза), курения и употребления алкоголя среди мужчин (в 2,35 и 1,8 раза, соответственно). Доля мужчин среди больных острыми формами ИБС составила 79,4%.

Инфаркт миокарда преимущественно переднебоковой локализации регистрировался у 34,6% пациентов в возрасте от 29 до 59 лет. ИМпСТ у больных до 45 лет был установлен в 46,2% случаев, 45-59 лет – в 33,3% случаев. Трансмуральный инфаркт миокарда имел место у 53,9% лиц молодого возраста и у 37,5% среднего возраста.

2. У больных с ОКС молодого и среднего возраста в сравнении со здоровыми лицами выявлены изменения белков-агонистов и -антагонистов WNT-сигнального пути сыворотки крови – повышение β -катенина в 7 раз, WIF-1 в 15,5 раз, DVL-1 в 8 раз, снижение GSK- α в 2 раза.

3. У пациентов молодого и среднего возраста с острыми формами ИБС установлены обратные корреляционные зависимости уровня β -катенина с конечными диастолическим и систолическим размерами левого желудочка ($r=-0,899$; $p=0,015$ и $r=-0,872$; $p=0,018$; соответственно); прямая корреляционная связь между уровнем склеростина и сердечно-сосудистым сопряжением ($r=0,7$; $p<0,01$), что свидетельствует о вовлеченности данных морфогенных белков в процесс патологического ремоделирования миокарда.

Определены статистически достоверные корреляционные зависимости между сывороточными белками сигнального WNT-каскада (DVL-1, β -катенином, GSK-3 α) и показателями липидного обмена (уровнем холестерина, ЛПВП, ЛПНП). Наиболее выраженные нарушения липидного спектра регистрировались при значении β -катенина выше 400 пг/мл.

4. При острых формах ИБС у пациентов молодого и среднего возраста, по сравнению со здоровыми лицами, выявлено достоверное повышение сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10) и показателей оксидативного статуса (содержания оксида азота, миелопероксидазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови), а также изменения уровня биомаркеров митохон-

дриальной дисфункции (повышение величины базового потенциала митохондриальной мембраны и снижение степени митофагии мононуклеаров периферической крови).

Установлены статистически значимые прочные корреляционные связи ИЛ-10 и GSK-3 α , ФНО- α и склеростина, ИЛ-6 и миелопероксидазы; GSK-3 (α и β) со степенью митофагии; NO с уровнем цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10), конечным систолическим объемом, фракцией выброса и показателем сердечно-сосудистого сопряжения, что может подтверждать диагностическую значимость данных показателей в реализации воспаления при остром ишемическом процессе и ремоделирования миокарда.

Биомаркерами неблагоприятного течения острых форм ИБС служат сывороточные концентрации метаболитов оксида азота $\leq 7,8$ мкмоль/л, миелопероксидазы ≥ 383 усл.ед.; развития трансмурального инфаркта миокарда – уровень ИЛ-6 > 27 пг/мл.

5. Методом многофакторного анализа разработана прогностическая модель (программа для ЭВМ «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома»), включающая три предиктора (количество лейкоцитов периферической крови, сывороточный уровень метаболитов оксида азота и WIF-1), позволяющая с 96% точностью определять наступление неблагоприятного исхода ОКС (развитие инфаркта миокарда).

Практические рекомендации

1. У лиц молодого и среднего возраста сывороточные концентрации оксида азота ($\leq 7,8$ мкмоль/л) и миелопероксидазы (≥ 383 усл.ед.) могут использоваться в качестве дополнительных критериев стратификации риска развития инфаркта миокарда, а уровень ИЛ-6 (> 27 пг/мл) – трансмурального инфаркта миокарда. У пациентов с острыми формами ИБС трудоспособного возраста и перенесенным ранее инфарктом миокарда целесообразно использовать в качестве дополнительного прогностического биомаркера неблагоприятного течения ОКС концентрацию WIF-1 (повышение более 3000 пг/мл или снижение менее 1400 пг/мл).

2. Определение высокого уровня в сыворотке крови склеростина (более 215 пг/мл) может служить вспомогательным биомаркером эктопической кальцификации клапанов сердца и магистральных сосудов, что целесообразно учитывать при скрининговом исследовании.

3. Для верификации исхода острых форм ИБС в кардиологических отделениях стационаров рекомендовано использовать разработанную нами прогностическую модель «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома».

4. В амбулаторно-поликлинической практике целесообразно использовать разработанный нами опросник для оценки качества жизни и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективными направлениями для дальнейшей разработки темы являются исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов WNT-каскада и митохондриального гомеостаза у пациентов с острыми формами ИБС, с целью поиска новых скрининговых биомаркеров ОКС и стратификации риска

неблагоприятных исходов на досимптомной или ранней стадии развития патологического процесса. Валидизация разработанной многофакторной прогностической модели на иных возрастных когортах пациентов с аналогичным диагнозом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Плотникова, М.О. WNT-signaling при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и новые возможности / М.О. Плотникова, И.А. Снимщикова // Сб. Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику» (11-12 апреля 2019 г.) / под ред. О.В. Пилипенко [и др.]. – Орел : Изд-во ОГУ имени И.С. Тургенева, 2019. – С. 453-460.
2. Оценка показателей морфогенных белков WNT-сигнального пути (склеростина и β -катенина) у пациентов с ишемической болезнью сердца / М.О. Плотникова [и др.] // Пульс. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 88-94.
3. Оценка роли WIF-1 в генезе ишемической болезни сердца / М.О. Плотникова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 279-284.
4. Кулакова, А.С. Роль морфогенных белков WNT-сигнального пути (склеростина и β -катенина) в адипогенезе / А.С. Кулакова, И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 133-138.
5. Снимщикова, И.А. Роль GSK-3 в патогенезе ишемической болезни сердца / И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова // Биомедицина и Социология. – 2021. – № Т. 6, № 4. – С. 99-105.
6. Кулакова, А.С. Роль GSK-3 в WNT/ β -catenin-сигнальном пути при ожирении / А.С. Кулакова, И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 775-780.
7. Плотникова, М.О. Современные подходы к выявлению ранних маркеров сердечно-сосудистых заболеваний / М.О. Плотникова, И.А. Снимщикова, А.С. Кулакова // Аллергология и иммунология. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 51.
8. Informative laboratory biomarkers in diagnostics of myocardial infarction / М.О. Plotnikova [et al.] // Дистанционное образование в медицине : Сб. материалов XVI международной конференции, г. Ташкент, 19-20 февр. 2021 г. – Ташкент, 2021. – С. 160-161.
9. Информативные лабораторные биомаркеры в диагностике инфаркта миокарда / М.О. Плотникова [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Клинические лабораторные исследования: современные стандарты, перспективы развития», 27 ноября 2020 г. – Рязань, 2021. – С. 62-68.
10. Плотникова, М.О. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в Орловской области / М.О. Плотникова // Сб. статей и материалов 333-ей международной научно-практической онлайн конференции «Школа для практических врачей» (30 ноября – 1 декабря 2021г., г. Орёл) / Под. общ. ред. проф. И.А. Снимщиковой – Орел : Изд-во ОГУ имени И.С. Тургенева, 2022 – С. 69-75.
11. Плотникова, М.О. Диагностическая значимость показателей

окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца / М.О. Плотникова, И.А. Снимщикова, С.А. Шкодкина // Пульс. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 63-67.

12. Новые биомаркеры внекостной кальцификации / М.О. Плотникова [и др.] // Сб. научных трудов по материалам Международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллерго- и иммунопатологии», 27 мая 2022 г. – Курск, 2022. – С. 60-65.

13. Плотникова, М.О. Биомаркеры митохондриальной дисфункции при ишемической болезни сердца / М.О. Плотникова, И.А. Снимщикова // Сб. научных трудов по материалам Международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллерго- и иммунопатологии», 27 мая 2022 г. – Курск, 2022. – С. 65-69.

14. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022668140. Программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» / М.О. Плотникова, С.П. Строев, И.А. Снимщикова и др. – Заявка №2022667305. Дата поступления 22.09.2022. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 04.10.2022 г.

Список сокращений

NO	оксид азота
SOD	супероксиддисмутаза
TMRM	тетраметилродамин
ДИ	доверительный интервал
ЗД	условно-здоровые лица
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМбпST	инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST
ИМпST	инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST
КДО/ КДР	конечный диастолический объём/ размер
КЖ	качество жизни
КСО/ КСР	конечный систолический объём/ размер
ЛПВП/ЛПНП	липопротеиды высокой/низкой плотности
МНК	моноклеары периферической крови
МП	миелопероксидаза
НС	нестабильная стенокардия
ОКС	острый коронарный синдром
ПММ	потенциал митохондриальной мембраны
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистое сопряжение
УО	ударный объём
ФВ	фракция выброса
ФНО	фактор некроза опухолей
ФР	фактор риска
ЭВМ	Электронная вычислительная машина
ЭХО-КГ	Эхо-кардиография

Подписано в печать 21.11.2022 г.
Формат 60x80 1/16 Заказ № 118
Бумага офисная. Гарнитура Times. Объем 1,0 усл.п.л.
Тираж 100 экз.
Лицензия №2076 от 13.04.2016 г.
Отпечатано с готового оригинал-макета
На полиграфической базе редакционно-издательского отдела
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»
302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.