

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Котова Юлия Александровна

**ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И
РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КОМОРБИДНЫХ
БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Зуйкова Анна Александровна

Воронеж – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. ИБС и коморбидная патология.....	15
1.2. Роль белков теплового шока в развитии ИБС.....	21
1.3. Повреждение ДНК и атеросклероз.....	26
1.4. Окислительный стресс и ИБС.....	29
1.5. Гомоцистеин при атеросклерозе.....	32
1.6. С-реактивный белок в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Дизайн исследования.....	43
2.2. Клинико-антропометрическая характеристика.....	50
2.3. Лабораторные методы исследования.....	50
2.4. Инструментальные методы обследования.....	51
2.5. Специальные методы исследования.....	52
2.5.1. Определение активности супероксиддисмутазы.....	52
2.5.2. Метод определения окислительной модификации белков.....	53
2.5.3. Метод определения БТШ70.....	54
2.5.4. Метод определения шаперонной активности БТШ70.....	54
2.5.5. Гомоцистеин.....	54
2.5.6. вчС-реактивный белок.....	55
2.5.7. Метод ДНК-комет.....	55
2.5.8. Метод определения свободно-циркулирующих ДНК.....	56
2.5.9. Метод определения адениловых нуклеотидов в сыворотке крови.....	57
2.6. Статистическая обработка результатов.....	58

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	60
3.1. Изменение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от формы ИБС	60
3.1.1. Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от длительности течения заболевания.....	68
3.2. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза	73
3.2.1. Взаимосвязь между повреждением ДНК, свободными циркулирующими нуклеиновыми кислотами и адениловыми нуклеотидами и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.....	86
3.2.2. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС, разделенных по гендерному принципу	90
3.3. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа.....	92
3.4. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от ожирения	105
3.5. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от дислипидемии	115
3.6. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от статуса курения.....	128
3.7. Характеристика изучаемых маркеров у больных в зависимости от приема гиполипидемической терапии.....	130

3.8. Параметры, связанные с наличием коронарного атеросклероза.....	143
3.9. Влияние изучаемых маркеров на коронарный атеросклероз.....	149
3.10. Диагностическая значимость изучаемых маркеров для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза.....	151
3.11. Разработка программы диагностики наличия и выраженности коронарного атеросклероза.....	167
3.12. Изменение изучаемых биомаркеров в зависимости от количества повторных госпитализаций у коморбидных больных ИБС.....	175
3.12.1. Влияние биохимических маркеров на вероятность повторных госпитализаций в течение года	181
3.13. Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от перенесенного в прошлом ИМ.....	187
3.13.1. Диагностическая значимость изучаемых маркеров в прогнозировании развития острого инфаркта миокарда.....	189
3.13.2. Разработка алгоритма прогнозирования инфаркта миокарда.....	201
3.14. Итоговый алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС.....	206
3.15. Оценка эффективности разработанных алгоритмов.....	208
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	211
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	228
ВЫВОДЫ.....	232
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	234
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	235
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	237

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день остаются самыми распространенными во всем мире [133]. Значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС) [18]: несмотря на значимые изменения в принципах лечения пациентов с хронической ИБС, ежегодно умирает в мире около 7 млн. человек [302].

Установлено, что крупнейший вклад в развитие ИБС вносят такие общепринятые факторы риска, как курение, гиподинамия, потребление алкоголя, наличие у больного дислипидемии, артериальной гипертензии, сопутствующего сахарного диабета (СД) 2 типа, избыточной массы тела или ожирения [40; 46; 82; 90]. Кроме того, эти же факторы риска влияют на развитие инфаркта миокарда (ИМ) у больных ИБС (исследование INTERHEART) [424].

Основным субстратом развития ИБС является коронарный атеросклероз [7; 28; 138]. Важно подчеркнуть, что первые клинические проявления ИБС могут возникнуть на фоне выраженного коронарного атеросклероза: причем первым проявлением ИБС может стать ИМ.

Поэтому особый интерес представляет диагностика коронарного атеросклероза именно на субклинической стадии.

В настоящее время недостаточно разработаны алгоритмы догоспитального неинвазивного выявления коронарного атеросклероза, а существующие методы являются дорогостоящими и малодоступными в общей клинической практике и имеют ряд недостатков. При этом, оценка развития ИБС не может базироваться только на классических факторах риска, так как на уровне индивидуума они не обладают такой прогностической значимостью, как на популяционном уровне.

В последние годы появился широкий спектр биомаркеров, с помощью которых можно идентифицировать обструктивную ИБС. Кроме того, подход с использованием нескольких биомаркеров может выявить стабильных пациентов с

ИБС с высоким риском развития серьезных неблагоприятных сердечных событий в будущем [234; 235; 298; 313]. Однако, роль всех новых биомаркеров остается до конца не изученной.

ИМ может развиваться и на фоне необструктивного коронарного атеросклероза (ИМБОКА) [116; 143; 144]. Раннему развитию ИМ способствует наличие коморбидных заболеваний [34; 92; 141].

Существуют шкалы, позволяющие прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у здоровых, но не дают достоверно оценивать риск развития осложнений у больных с установленным диагнозом ИБС [234, 235].

В связи с этим актуальной проблемой представляется поиск новых высокоспецифичных маркеров коронарного атеросклероза как основного патогенетического звена развития хронических форм ИБС и создание программы догоспитального скрининга коронарного атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных с ишемической болезнью сердца.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день существуют работы, которые демонстрируют разработанные модели диагностики коронарного атеросклероза, учитывающие доказанные стандартные факторы риска ИБС [29; 66; 87; 329; 345]. И если маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как гомоцистеин и С-реактивный белок доказали свою значимость при ССЗ [310; 393], то последние исследования показывают, что помимо классических факторов риска на развитие ИБС и ее осложнений оказывает влияние окислительный и клеточный стресс [216; 234; 354; 355; 390].

Таким образом, дополнение стандартных факторов риска новыми специфическими маркерами, определяемыми на основе персонифицированного патогенетически обоснованного подхода, является важной медицинской проблемой.

Использование новых маркеров позволяет повысить прогностическую значимость уже имеющихся маркеров, с целью внедрения неинвазивной догоспитальной диагностики поражения коронарного русла, направленной на снижение числа госпитализаций, инвалидизации и смертности населения.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику коронарного атеросклероза и определение риска развития осложнений у больных ишемической болезнью сердца с коморбидной патологией на основе комплексного изучения маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса.

Задачи исследования

1. Установить особенности изменения показателей эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у пациентов в зависимости от клинической формы ИБС.
2. Определить распространенность коморбидной патологии и доказанных факторов риска ИБС у больных с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза.
3. Выявить различия по показателям эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с разной степенью выраженности коронарного атеросклероза.
4. Изучить взаимосвязь между повреждением ДНК, свободными циркулирующими ДНК и адениловыми нуклеотидами и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.
5. Проанализировать роль эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в развитии коронарного атеросклероза у больных ИБС с коморбидной патологией.

6. Оценить частоту встречаемости инфаркта миокарда и уровни изучаемых маркеров в зависимости от перенесенного в прошлом инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза.

7. Разработать алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с коморбидной патологией на основе изучаемых маркеров.

8. Провести проспективное наблюдение обследованных больных с целью оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна исследования

Установлены особенности изменения показателей эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у пациентов в зависимости от клинической формы ИБС.

Определена взаимосвязь между тяжестью коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini, и частотой встречаемости коморбидных состояний у больных ИБС.

Проведен комплексный сравнительный анализ особенностей содержания в сыворотке крови маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с разной выраженностью коронарного атеросклероза.

Изучена взаимосвязь между повреждением ДНК, свободными циркулирующими ДНК, адениловыми нуклеотидами и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.

Продемонстрирована прогностическая значимость маркеров окислительного и клеточного стресса среди классических факторов риска развития ИБС.

Разработаны модели догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС с включением к доказанным факторам риска ИБС изучаемых биомаркеров.

Создан и апробирован алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС на основе разработанных моделей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана диагностическая значимость изучаемых показателей как маркеров наличия и степени выраженности коронарного атеросклероза, что позволило провести скрининг на субклинической стадии у коморбидных больных стабильной ИБС.

Выявлены особенности изменения степени выраженности клеточного стресса в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, позволяющие расширить представление о патогенезе формирования коронарного атеросклероза.

Разработана и внедрена компьютерная программа «Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662506 от 25.09.2019); патент на способ диагностики наличия и выраженности коронарного атеросклероза (патент на изобретение № 2 721 648 С1 от 21.05.2020).

На основе изученных биомаркеров создана модель, прогнозирующая риск развития инфаркта миокарда, которая позволяет оптимизировать план дальнейших профилактических мероприятий коморбидных больных ИБС.

Алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС может быть использован в амбулаторных условиях с целью увеличения числа выявления поражения коронарного русла на ранних стадиях и своевременной профилактики риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Комплексное изучение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса, а также оценка их прогностической значимости дает более широкое представление о механизмах развития и прогрессирования коронарного атеросклероза, формируя новые дополнительные

возможности для разработки профилактических мероприятий, направленных на выявление коронарного атеросклероза на субклинической стадии.

Методология и методы исследования

При выполнении диссертации проведен анализ современных российских и зарубежных источников литературы, охватывающих различные аспекты изучения биологических маркеров развития ИБС и их связи с коморбидными состояниями такими, как СД 2 типа, ожирение.

Были использованы общенаучные экспериментальные методы: эксперимент, метод сравнения и метод моделирования, методы сбора и обработки медицинской документации, эксперимент, метод сравнения и метод моделирования, проспективное наблюдение 336 больных со стабильной ИБС и коморбидной патологией с различной выраженностью коронарного атеросклероза с учетом позиций доказательной медицины. Обработка данных проводилась статистическими методами с помощью программ Microsoft Excel 2017 и SPSS Statistics 20.0.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что установленные уровни маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса диагностически значимы для ранней оценки коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ишемической болезнью сердца.

2. Показано, что коморбидный профиль пациента со стабильной ишемической болезнью сердца определен сахарным диабетом 2 типа, ожирением, дислипидемией и ассоциирован с тяжестью коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini, и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса.

3. Установлено, что повреждение ДНК лимфоцитов, увеличение свободно

циркулирующих ДНК и изменение состава адениловых нуклеотидов в плазме являются независимыми предикторами тяжести коронарного атеросклероза.

4. Разработанные высокочувствительные и специфичные модели персонализированного подхода к профилактике ИБС и сердечно-сосудистых событий позволили создать алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС.

Личный вклад автора

Автор определил цель и задачи исследования, лично провел набор пациентов, сбор анамнестических данных, анализ полученных данных физикального, лабораторного, инструментального обследований пациентов, динамическое наблюдение за больными. При непосредственном участии и под руководством автора на базе кафедры биологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко выполнены лабораторные исследования.

Автором разработаны и заполнены индивидуальные карты регистрации пациента, проанализированы и интерпретированы полученные данные, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Связь с планом научных работ

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук «Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза: роль молекулярных шаперонов, маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса» (МК-552.2018.7) по плану НИР ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Номер государственной регистрации АААА-А18-118122590100-2.

Степень достоверности

Теория исследования определена анализом спектра маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса во взаимосвязи с классическими факторами риска здоровых и больных ИБС, позволяющих достоверно применять их в рамках догоспитального скрининга.

Практическое состояние проблемы направлено на повышение процента догоспитального скрининга пациентов с бессимптомным поражением коронарного русла.

Основные результаты работы обеспечены представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертации докладывались на кафедральных совещаниях кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (2017-2021 гг.), на XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», 9-ой межвузовской конференции молодых врачей исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной профессору И.И. Чукаевой (г. Москва, 2018), VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2018), вузовской конференции «Атеросклероз – болезнь XXI века» (г. Воронеж, 2018), 87-м Европейском конгрессе по атеросклерозу (г. Маастрихт, Нидерланды, 2019), V международной научной конференции «Постгеномные технологии: от теории к практике» (г. Воронеж, 2019), 10-ой межвузовской конференции молодых врачей исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной

профессору И.И. Чукаевой (г. Москва, 2019), 87-ой Всероссийской Байкальской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Иркутск, 2020), Китайско-русском симпозиуме «Glucose and lipid metabolism» (г. Воронеж, 2020), 19-ом Европейском конгрессе по внутренней медицине (виртуальный конгресс, 2021), 89-м Европейском конгрессе по атеросклерозу (виртуальный конгресс, 2021).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам специалитета и ординатуры на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и применяются в практической деятельности медицинских организаций БУЗ ВО «Бобровская РБ», БУЗ ВО «Воробьевская РБ», БУЗ ВО «Бутурлиновская РБ».

В работе поликлиник данных учреждений используется «Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662506 от 25.09.2019).

На основании результатов исследования созданы 2 базы данных «Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при ишемической болезни сердца» (свидетельство о регистрации № 2018621269 от 14.08.2018), «Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при коронарном атеросклерозе» (свидетельство о регистрации № 2019620925 от 30.05.2019).

Автором получено 2 патента «Способ прогнозирования наличия и выраженности коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца» (патент на изобретение RU 2 721 648 C1 от 21.05.2020), «Способ прогнозирования вероятности госпитализаций у больных ишемической болезнью сердца» (патент на изобретение RU 2 720 182 C1 от 27.04.2020).

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 51 печатная работа, в том числе 20 работ в изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации (в том числе 2 патента, 2 свидетельства о регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ), 5 работ в журналах, индексируемых в международной базе Web of science (Core Collection), 1 монография.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 286 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 106 рисунками, содержит 63 таблицы. Библиографический указатель состоит из 428 источников, из которых 146 отечественных и 282 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ИБС и коморбидная патология

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти в западных странах, и она становится основной причиной смерти в развивающихся странах. Это увеличение может быть связано с ростом распространенности многих факторов риска ИБС, таких как сахарный диабет (СД), ожирение, которые являются одним из наиболее важных из этих факторов риска [133].

Распространенность СД во всем мире и на территории Российской Федерации неуклонно растет [27]. В России на 2020 год зарегистрировано более 4 млн. случаев СД (из них 96% составляет СД 2 типа) [41]. По данным ВОЗ СД во всем мире страдает более 400 миллионов человек [23]. По оценкам Международной федерации диабета (IDF) ожидается, что к 2035 году этот показатель возрастет практически до 600 миллионов [161; 249].

Сахарный диабет 2 типа является сильным фактором риска развития ИБС, и эксперты считают СД эквивалентным установленному риску ИБС [218]. У пациентов с диабетом риск развития ИБС в 2–4 раза выше, чем у пациентов без диабета [150].

Больные сахарным диабетом демонстрируют повышенный риск развития коронарного атеросклероза по многим причинам, в том числе метаболические факторы играют важную роль, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия (ДЛП) – все это приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению функции тромбоцитов и развитию аномальной коагуляции [277; 278].

В первую очередь, непосредственно сама гипергликемия и характерная для СД 2 типа ИР оказывают влияние на развитие ИБС [27]. Гипергликемия вызывает эффект глюкозотоксичности, инициирует окислительный стресс и вызывает митохондриальную дисфункцию [6]. ИР нарушает процессы фибринолиза, тем

самым повышая активность процессов тромбообразования, а также подавляет выработку оксида азота, одного из мощнейших вазодилататоров [5; 71].

До 97% больных СД 2 типа имеют ДЛП [324]. При СД 2 типа нарушается структура холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП): частицы липопротеинов становятся более мелкими, а маленькие частицы более атерогенны, так как они легче проникают в сосудистую стенку и более восприимчивы к окислительному стрессу [344; 367]. Гипертриглицеридемия возникает на фоне гиперинсулинемии, так как инсулин увеличивает активность липопротеинлипазы, подавляет активность липазы. Это в свою очередь уменьшает выброс свободных жирных кислот в кровоток и способствует накоплению их в печени. Возникшая гипертриглицеридемия приводит к гиперпродукции ХС ЛПНПН и уменьшению транспорта холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [79; 334].

Кроме того, у пациентов с диабетом имеются атеросклеротические бляшки, богатые мелкими частицами ХС ЛПНП, которые более уязвимы для разрыва, чем бляшки, наблюдаемые у пациентов без диабета [285; 423]. В ряде работ показано, что у больных сопутствующим СД 2 типа увеличивается атеросклеротическая нагрузка, и в 3,5 раза возрастает риск стеноза коронарных артерий и повторного рестеноза, который не зависел от наличия других сердечно-сосудистых заболеваний [72; 282; 378].

Воспаление играет важную роль при атеросклерозе. Активация воспаления при СД 2 типа возникает в результате резистентности к инсулину, при котором происходит острофазовая реакция, и большое количество воспалительных и провоспалительных цитокинов высвобождается из жировой ткани [346; 394].

Эндотелиальная дисфункция формируется на фоне высокого уровня эндотелина 1 и низкого уровня оксида азота [36; 96; 219].

Повышенное тромбообразование происходит при СД 2 типа из-за повышенной активности тромбоцитов и свертываемости крови: происходит активация протеинкиназы, которая увеличивает выработку тромбина, возрастает уровень Р-селектина, которые увеличивает тромбоцитарную адгезию. Помимо повышенной выработки тромбоцитов, происходит их структурные изменения – за

счет гипергликемии происходит гликирование тромбоцитов и за счет этого на их поверхности как раз и активируются протеинкиназа [20; 179]. Также патологические изменения происходят в ингибиторах активации фибриногена и плазминогена и антитромбина [169; 268; 383].

Ожирение является одним из значимых модифицируемых факторов риска ССЗ [43]: ожирение повышает риск развития ССЗ, в частности ИБС, риск развития СД 2 типа, дислипидемии, как факторов риска развития ИБС [68]. Считается, что ожирение, а в частности висцеральное ожирение обладает провоспалительной и проатерогенной активностью, при этом влияет на кардиометаболический риск [103]. Однако, существует ряд особенностей влияния ожирения на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [69].

Ожирение влияет на гемодинамику за счет активации ангиотензина, снижении выработки оксида азота, на воспалительные и иммунные процессы (за счет активации провоспалительных интерлейкинов, гиперпродукции фактора некроза опухоли альфа, СРБ), на свертывающую систему крови (за счет снижения активности ингибитора-1 активатора плазминогена, стимуляции выработки тканевого фактора свертываемости) [43; 131].

Системное воспаление способствует экспрессии провоспалительных интерлейкинов в эпикардальном жире, особенно в жировой ткани, окружающей коронарные артерии. Хроническое воспаление и накопление эпикардального жира тесно связаны с наличием, тяжестью и прогрессированием ИБС, независимо от висцерального ожирения. Эпикардальный жир у тучных людей более подвержен липолизу, что приводит к выделению жирных кислот и реактивному воспалению [332].

Также считается, что висцеральное ожирение, так же как эпикардальное, вызывает локальное воспаление, за счет чего происходит снижение выработки адипонектина, далее происходит снижение противовоспалительного ответа, при этом увеличивается выработка лептина, развивается резистентность к лептину и происходит гиперэкспрессия Th-17 лимфоцитов, в свою очередь возрастает

инсулинорезистентность, активируются процессы окислительного стресса. Все эти процессы приводят к увеличению кардиометаболического риска [69; 284].

Ожирение тесно связано с коронарным атеросклерозом. Патогенез ожирения и атеросклероза имеет несколько общих факторов: окисленные ХС ЛПНП и свободные жирные кислоты активируют воспалительный процесс. В жировой ткани происходит высвобождение адипокинов провоспалительного характера, которые вызывают инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и системное воспаление, способствуя тем самым атеросклеротическому процессу [208]. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению выработки оксида азота и, как следствие, к увеличению активации тромбоцитов, увеличению пролиферации гладкомышечных клеток и увеличению экспрессии молекул адгезии. Это, в свою очередь, приводит к вовлечению воспалительных клеток, таких как макрофаги, в стенку сосуда, поглощению окисленных частиц ХС ЛПНП, что приводит к образованию пенистых клеток. Пенистые клетки подвергаются фиброзным изменениям, вторичным по отношению к местному воспалительному процессу, опосредованному различными цитокинами, тем самым образуя атеросклеротическую бляшку [154] (рисунок 1).

Исследования, которые проводились на женщинах с ожирением, показало, что снижение массы тела на фоне изменения образа жизни, уменьшает системное воспаление и снижает инсулинорезистентность за счет высвобождения адипонектина [232].

В недавнем исследовании показано, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) связан с увеличением риска инфаркта миокарда у лиц среднего возраста [148].

Другое исследование показало, что атеросклеротические поражения сосудов у пациентов с более высокими значениями ИМТ встречаются чаще и прогрессируют по сравнению с обследуемыми с нормальной массой тела [360].

По данным исследований McMachan et. al, Vacha et. al ожирение, по крайней мере, в течение двух десятилетий, вероятно, является независимым фактором риска ИБС [163; 314].



Рисунок 1. Механизм развития ИБС при ожирении [154]

В исследовании 2019 года показано, что ожирение является независимым фактором риска коронарного атеросклероза и коррелирует с его тяжестью [227].

Установлено, что увеличение массы тела на каждые 10 кг увеличивает риск развития ИБС в среднем на 12%, а также повышает уровень систолического артериального давления (АД) на 3 мм рт.ст., а диастолического – на 2,3 мм рт.ст. [197]. Кроме того, у пациентов молодого возраста, страдающих ожирением, чаще развивался инфаркт миокарда [250; 327].

Но несмотря на то, что ожирение оказывает влияние на все вышеперечисленные процессы и повышает риск развития ИБС, в последнее время

все чаще встречается такое понятие как «парадокс ожирения» [266] и введен новые термин «метаболически здоровое ожирение» [24; 115]. Так на сегодняшний день рассматривается не только наличие самого ожирения, но и качество и активность жировой ткани [47].

При наличии подкожного ожирения также запускаются процессы локального воспаления. Однако, здесь активируется другой путь: повышается активность ароматазы, которая повышает выработку эстрогенов и андрогенов. На фоне гиперэкспрессии половых гормонов происходит снижение инсулинорезистентности, уменьшается выраженность процессов липогенеза, повышается утилизация свободных жирных кислот. Все эти процессы обладают кардиопротективным эффектом [217; 230; 331; 350].

В исследовании Gruberg et al. предположили, что у пациентов с ИБС был «парадокс ожирения» [296].

В другом исследовании показано, что у пациентов с ожирением летальность была ниже по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела [141].

Согласно некоторым анализам среди пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, оптимальная выживаемость наблюдалась именно у больных с избыточной массой тела и ожирением [141; 303]. С другой стороны, пациенты с нормальной массой тела имели повышенный риск сердечной смерти и смертности в течение 1 года [225].

Систематический обзор также показал, что пациенты с избыточной массой тела характеризуются наименьшим риском общей и смертности от ССЗ [410].

Существование «парадокса ожирения» также было продемонстрировано как у больных с ОКС, так и у больных стабильной стенокардией. В реестрах PREMIER и TRIUMPH 6 359 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) ИМТ отрицательно ассоциировался с уровнем смертности через 1 год (в норме - 9,2%; избыточный вес - 6,1%; ожирение - 4,7%; патологическое ожирение - 4,6%; $p < 0,001$) [191]. В исследовании реестра VA-KOREA также показан положительный

эффект наличия ожирения у больных ИБС, так снижал риск достижения конечной точки в виде острого коронарного синдрома (ОКС) [290].

Таким образом, концепция парадокса ожирения все еще обсуждается при ИБС. Несмотря на то, что есть данные о том, что у больных с морбидным ожирением снижается смертность от ИБС [212], другие исследования дали убедительные доказательства того, что патологическое ожирение является фенотипом, связанным с плохим прогнозом [180; 326].

Интересно, что парадокс ожирения наблюдается даже в присутствии ухудшенного метаболического профиля, такого как более высокие уровни глюкозы и триглицеридов натощак, а также более низкий уровень ХС ЛПВП, у пациентов с избыточной массой тела или ожирением на фоне ИБС [255]. Однако, среди пациентов с избыточным весом или ожирением 1 степени, существуют другие исследования, не демонстрирующие защитного эффекта или даже худшего прогноза среди пациентов с ИБС с повышенными значениями ИМТ [200; 353].

Однако, вопрос о парадоксе ожирения остается открытым и требует дальнейшего изучения у больных ИБС.

1.2. Роль белков теплового шока в развитии ИБС

Белки теплового шока (БТШ) – это эндогенные белки, которые вырабатываются в результате воздействия на организм стрессового агента [16; 33; 94; 110; 142]. БТШ классифицируются в соответствии с их молекулярной массой: БТШ27, БТШ60, БТШ70, БТШ90 и др. [245; 416]. БТШ обладают способностью стабилизировать макромолекулы, управлять укладкой белковой молекулы, осуществлять восстановление поврежденных белков и удалять денатурированные белки из клетки, т.е. функционируют как «молекулярные шапероны» и обладают шаперонной активностью (рисунок 2) [14; 105; 118; 135; 372].

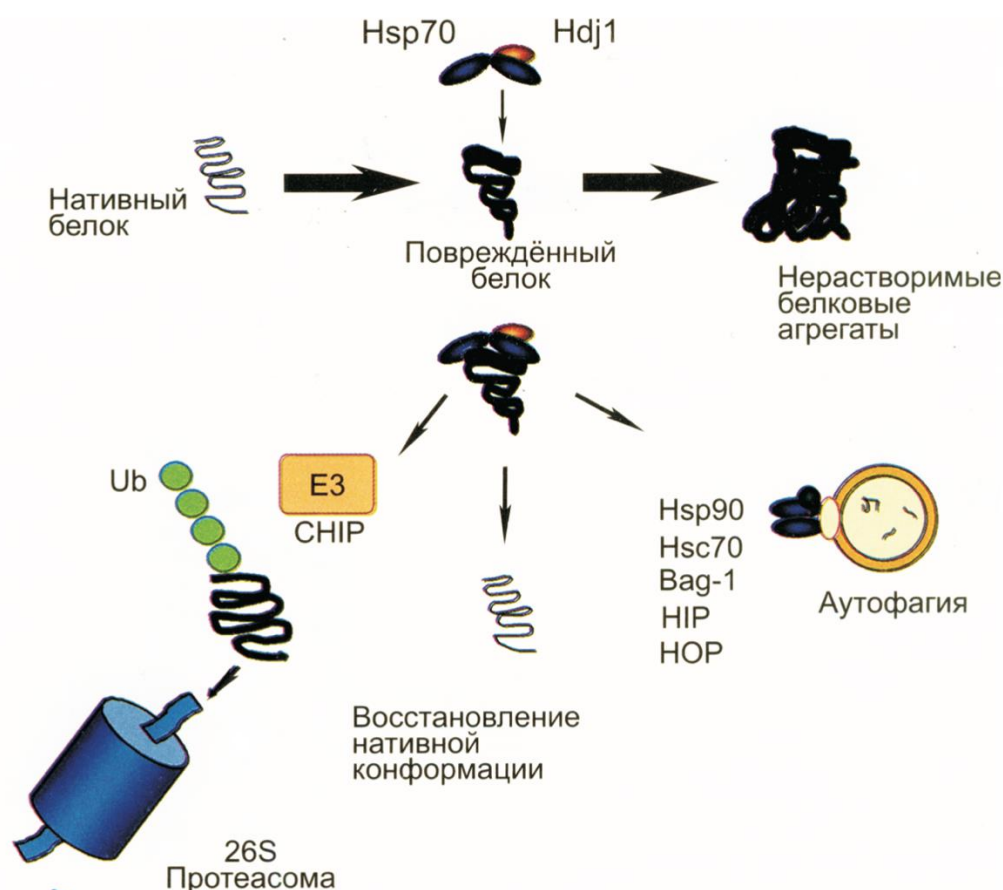


Рисунок 2. Шаперонная активность на примере БТШ70 [83]

БТШ синтезируются практически у всех видов и представляют собой филогенетически консервативные молекулы, их гиперэкспрессия происходит в ответ на гипертермию, гемодинамический стресс, физическую нагрузку, введение некоторых лекарственных препаратов [73; 312]. Хотя считается, что БТШ действуют на уровне внутриклеточных молекул, в настоящее время очевидно, что БТШ могут высвобождаться из клеток при отсутствии клеточного некроза и выходить во внеклеточное пространство [354].

В последнее время появляется все больше данных о роли БТШ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, атеросклероза (рисунок 3).

Наиболее хорошо изученными при атеросклерозе являются БТШ27, БТШ60, БТШ70 и БТШ90 [110; 175; 186; 228; 286; 330; 358; 365].

Как видно из рисунка БТШ27 обладает защитными свойствами, так как стабилизирует структуру РНК, поддерживает активность антиоксидантной системы и является антиапоптотическим шапероном [171]. Считается, что БТШ27

защищает эндотелий от прогрессирования атеросклероза: он ассоциирован с рецепторами эстрогена [366].

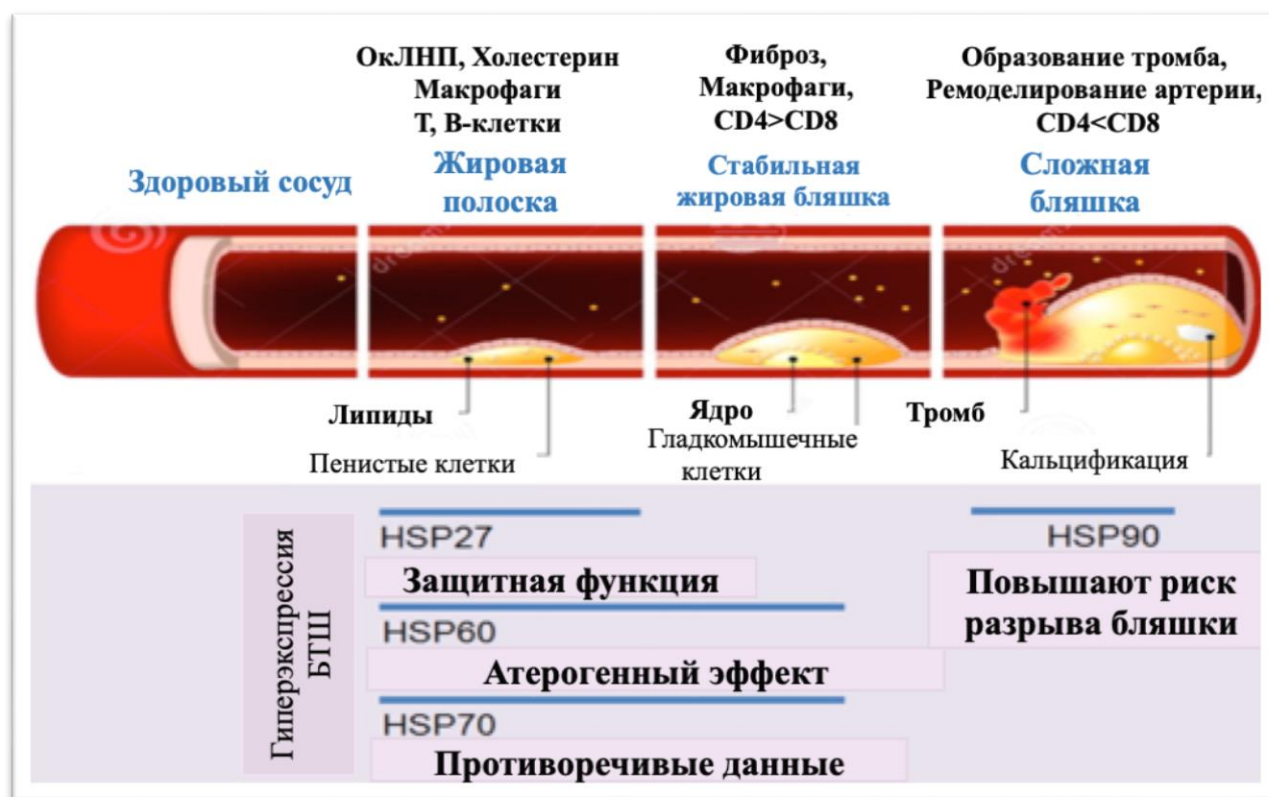


Рисунок 3. Роль белков теплового шока в развитии атеросклероза [366]

В некоторых исследованиях показано, что БТШ27 содержатся в более низкой концентрации в атеросклеротических бляшках, и более низкая концентрация циркулирующих внеклеточных БТШ27 связаны с более тяжелым течением атеросклероза [366; 373].

БТШ60 обладает прямым атерогенным потенциалом. Экспериментальные работы показали, что нарастающая гиперэкспрессия БТШ60 предшествует развитию атеросклеротических поражений [412]. Установлено, что у пациентов с высоким уровнем сывороточного БТШ60 выше риск развития ИБС, определяются более высокие показатели толщины интима-медиа сонной артерии, а также отмечены более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами с ИБС с более низкими показателями БТШ60 [349; 366; 417].

БТШ90 не так изучены при ССЗ, но те исследования, которые проведены, показывают, что гиперэкспрессия БТШ90 приводила к нестабильности атеросклеротических бляшек. Снижение БТШ90 приводило к уменьшению воспаления и окислительного стресса, снижению выработки провоспалительных цитокинов, при этом важно подчеркнуть, что снижение выработки БТШ90 происходило на фоне гиперэкспрессии БТШ70 [304; 366].

Что касается БТШ70, то здесь имеются противоречивые данные о роли данного шаперона в развитии атеросклероза [354].

БТШ70 играет защитную роль при повреждении тканей: он вырабатывается в печени и селезенке в качестве реагента острой фазы и попадает в кровоток, чтобы облегчить удаление клеток, подвергшихся апоптозу [50; 134].

Повышенные уровни БТШ70 в сыворотке отражают системное воспаление и окислительный стресс, а увеличение БТШ70 может ослаблять опосредованные Т-клетками воспалительные реакции при ряде клинических состояний [386]. Кроме того, было предложено, что БТШ70 оказывает свое цитопротективное действие, защищая митохондрии за счет вмешательства в вызванные стрессом апоптотические процессы [317; 354].

На начальных стадиях формирования атеросклероза дендритные клетки сверхэкспрессируют исключительно БТШ70 [281]. Другие исследования продемонстрировали, что некоторые типы иммунных клеток, включая макрофаги, гладкомышечные клетки, моноциты и дендритные клетки, сверхэкспрессируют БТШ70 при распространенном атеросклерозе [183].

Также в ряде исследований было показано, что циркулирующие уровни БТШ70 повышены при заболеваниях периферических артерий и сердечно-сосудистых заболеваниях, а различные исследования показали корреляцию между концентрациями внеклеточного БТШ70 и развитием атеросклероза. Установлено, что уровень БТШ70 в сыворотке крови имеет как обратную, так и прямую корреляцию с тяжестью атеросклероза [256; 308; 311; 415; 425].

Потенциально защитная роль БТШ70 была продемонстрирована в исследовании, в котором показано, что высокий уровень БТШ70 были связаны с низким риском заболевания коронарной артерии [256].

Другое исследование также выявило низкие показатели БТШ70 в плазме у пациентов с атеросклерозом, причем активированные нейтрофилы являются потенциальным источником протеаз, участвующих в деградации БТШ70 [311].

Было обнаружено, что введение БТШ70 индуцирует выработку провоспалительного интерлейкина-6, а также активирует противовоспалительный ответ [366; 414].

Установлено, что диета с высоким содержанием холестерина повышает уровни БТШ70 в плазме, а внеклеточный БТШ70 вызывает избыточную экспрессию молекул адгезии в моноклеарных клетках периферической крови. Эти результаты позволяют предположить, что БТШ70 способствует инфильтрации моноклеарных клеток и развитию атеросклероза [415].

Исследование Dulin et al. продемонстрировало, что внеклеточное содержание БТШ70 было значительно ниже в популяции с атеросклерозом и что данный шаперон может служить в качестве биомаркера для оценки течения и выраженности атеросклероза [214].

В исследовании Herz, 2006 показано, что у пациентов с коронарным атеросклерозом уровень антител к БТШ70 оказался ниже, чем у пациентов без него, однако разницы между больными стабильной и нестабильной стенокардией выявлено не было [323].

В другом исследовании продемонстрировано, что у больных ИБС уровень БТШ70 оказался выше по сравнению с группой контроля, при этом установлена достоверная разница по уровню данного шаперона в группах больных ОКС и стабильной стенокардией [427].

БТШ70 также может участвовать в кальцификации кровеносных сосудов. Обнаружено, что БТШ70 усиливает пролиферацию в эндотелиальных клетках и усиливает отложение кальцификатов в сосудистой стенке [418].

В исследовании 2011 года также продемонстрирована взаимосвязь уровня БТШ70 с кальцификацией сосудистой стенки. Пациенты с более высокими показателями кальцификации имели более высокие значения БТШ70 [286]

В другом исследовании показано, что высокие титры антител к БТШ70 выявлены при дислипидемии и ожирении [272]. При этом, высокий уровень БТШ70 способствует снижению уровня общего холестерина [251]. Также показана взаимосвязь БТШ70 с ИР при СД 2 типа [153].

По некоторым данным БТШ70 уменьшают риск тромбоэмболических осложнений [213]. Также показано, что повышенная экспрессия БТШ70 защищает от ишемическо-реперфузионной дисфункции и повышает устойчивость миокарда к ишемии [359].

Все выше сказанное показывает на сколько многогранна и при этом неоднозначна роль БТШ70 в развитии ИБС. Многие аспекты изменения БТШ70 при ИБС остаются плохо изученными. Поэтому дальнейшее изучение данного шаперона поможет найти его четкое место в патогенезе ИБС и соответственно рассматривать его как модифицируемый фактор риска ИБС.

1.3. Повреждение ДНК и атеросклероз

Для атеросклероза характерно наличие повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Повреждение ДНК развивается уже на начальных стадиях формирования коронарного атеросклероза, нарастает с прогрессированием выраженности атеросклероза и отмечается практически во всех сформированных бляшках [339]. Повреждение ДНК включает в себя как одно- или двухцепочечные разрывы, удаленные участки ДНК, модификации нуклеотидов и экструзии ядерной ДНК (микроядра). Сосудистые гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и макрофаги демонстрируют повреждение как ядерной, так и митохондриальной ДНК, как и циркулирующие клетки у пациентов с атеросклерозом. Однако, хотя повреждение ДНК может влиять на функцию всех этих типов клеток, гладкомышечные клетки являются долгоживущими клетками в

бляшках и демонстрируют стойкое повреждение ДНК, которое может отражать как текущие стимулы, вызывающие повреждение, так и дефекты в репарации ДНК [243; 244; 379].

Повреждение ДНК может происходить различными способами. Многие из факторов риска, связанных с атерогенезом, такие как курение и сахарный диабет, могут непосредственно влиять на формирование повреждения ДНК. Например, установлено, что курение может вызывать окислительное повреждение ДНК, ингибировать репарацию ДНК и индуцировать выработку конечных продуктов гликирования, которые сами по себе вызывают мутацию ДНК [159]. Хотя прямое повреждение от конкретных факторов риска или факторов окружающей среды может способствовать повреждению ДНК при атеросклерозе, наиболее вероятными причинами повреждения являются активные формы кислорода [193; 307].

Возможная роль повреждения ДНК в развитии атеросклероза представлена на рисунке 4.

В клетке происходит снижение уровня АТФ, способствующее АТФ-продуцирующим расстройствам и окислительному стрессу, что может еще больше ускорить развитие или уязвимость атеросклеротической бляшки. Следовательно, дефекты ДНК могут играть важную роль в ранней диагностике, выявлении специфических для заболевания биомаркеров и терапевтических целей, а также в прогнозировании результатов для пациентов с атеросклерозом и ИБС [260; 265].

Повреждение ДНК может встречаться непосредственно как в сосудах и кровотоке больных с коронарным атеросклерозом, так и в самих бляшках. Например, пациенты с ИБС имеют более высокий индекс микроядер (маркер генетической нестабильности), более длинные хвосты комет, чем здоровые. Наличие высоких значений индекса микроядер и более длинных хвостов комет коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза [262].

Пациенты с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, имеют в среднем в 2 раза более высокие уровни разрывов цепи ДНК по сравнению со здоровыми. Пациенты с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, также

имеют в 2–3 раза более высокие уровни окислительно поврежденной ДНК в лейкоцитах, чем контрольные, хотя нет четкой разницы в уровнях повреждения ДНК между различными заболеваниями [321].

В ряде исследований продемонстрировано, что у больных стабильной ИБС были выше показатели процентной ДНК хвоста, момента хвоста и момента хвоста по методу Olive [176; 177].

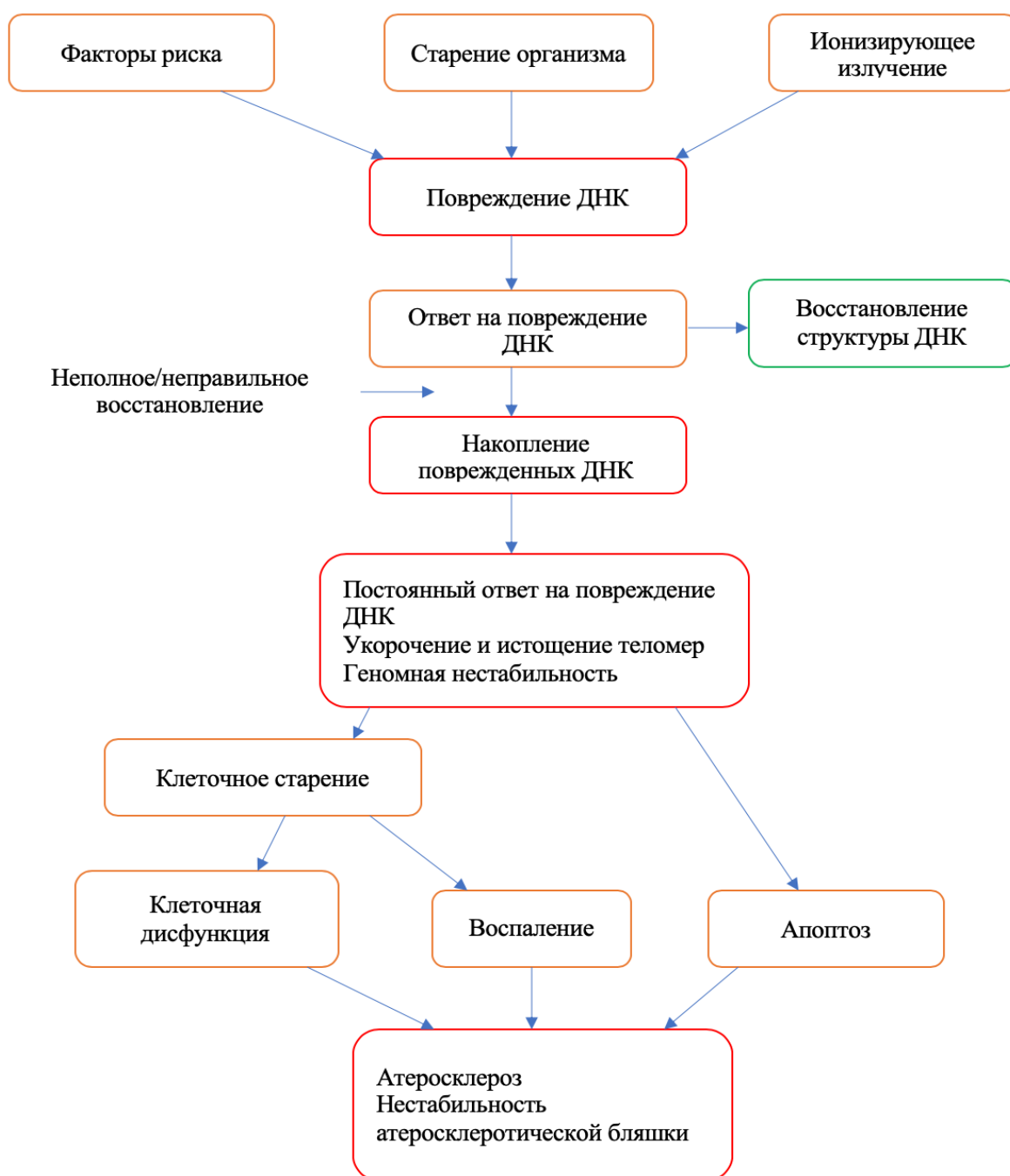


Рисунок 4. Возможная роль повреждения ДНК в развитии атеросклероза [172]

В исследовании Chen et al. выявлена связь между низким содержанием ДНК в лейкоцитах и повышенным риском развития ИБС [195].

В другой работе показаны различия между не только между группами больных стабильной ИБС и здоровыми, но и группой ОКС: между всеми группами установлены достоверные различия по уровню повреждения ДНК [257].

В исследовании 2017 года была установлена взаимосвязь между повреждением ДНК и тяжестью коронарного атеросклероза. Полученные результаты позволяют предположить, что экспрессия ДНК может быть связана с атерогенезом. Уровень ДНК периферической крови в прогнозировании тяжести коронарного атеросклероза может иметь относительно определенное значение [299].

1.4. Окислительный стресс и ИБС

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе атеросклероза и усиливается традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (например, сахарный диабет, дислипидемия, курение, пол и возраст) [12; 127; 240; 302; 403].

Предполагая, что традиционные факторы риска объясняют большую долю риска сердечно-сосудистых заболеваний, в некоторых случаях они могут быть неэффективными, поскольку они не могут объяснить, почему некоторые пациенты с высоким риском не испытывали сердечно-сосудистых событий даже в долгосрочной перспективе, в то время как часть у пациентов, отнесенных к группе низкого риска (например, без одного или только с одним из традиционных факторов риска ССЗ) развивались сердечно-сосудистые катастрофы [404].

Роль окислительного стресса в патогенезе атеросклероза представлена на рисунке 5.

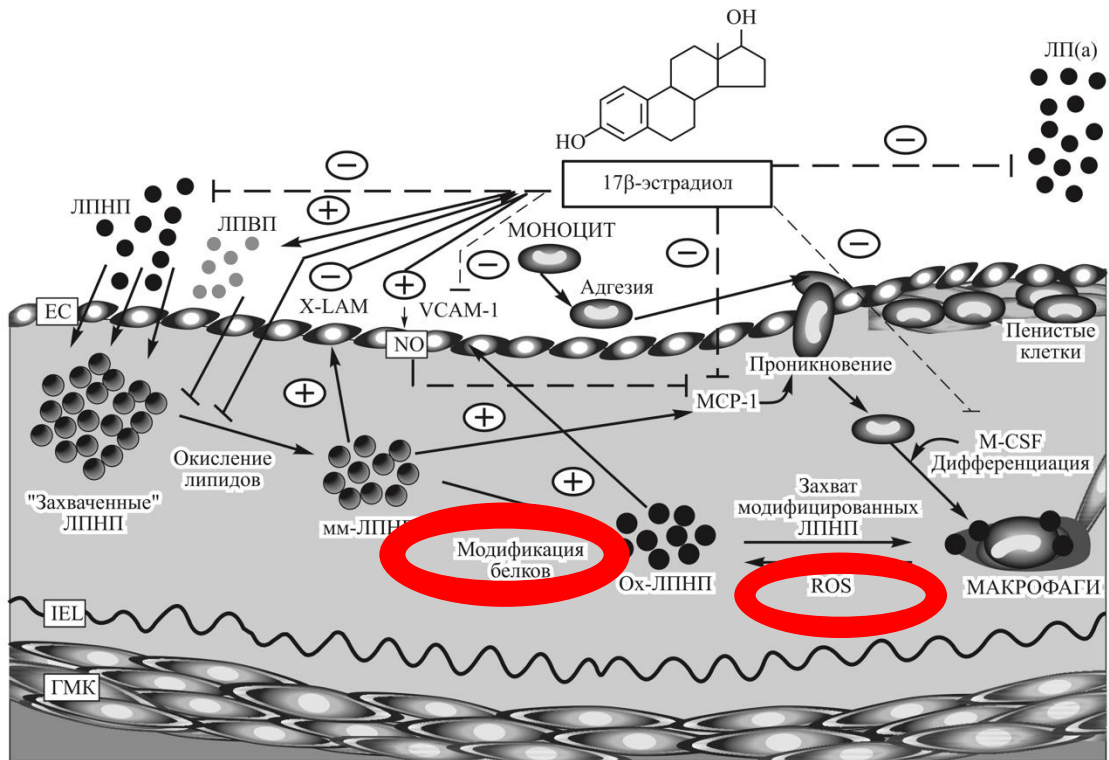


Рисунок 5. Роль окислительного стресса в развитии атеросклероза [26]

И если о роли окисленных ЛПНП нам известно многое, то роль окисленных белков остается мало изученной.

Хотя окисление происходит во всех существующих биомолекулах, белки, по-видимому, являются наиболее привлекательной целью исследований из-за их ключевой роли в биологических процессах. Белки представляют собой главную мишень для активных форм кислорода (АФК), так как они имеют повышенную чувствительность к свободным радикалам [1; 15; 124; 288].

Кроме того, белки являются самой распространенной единицей в организме и отвечают за большинство процессов, происходящих в клетке. распространенности в биологических материалах, кроме того, они ответственны за большинство функциональных процессов клетки, вследствие чего изучение их окислительной модификации вызывает значительный интерес [121; 305].

Неферментативное, свободнорадикальное окисление белков широко распространено в биологических системах. Формирование окислительной модификации белков (ОМБ) происходит не только при увеличении концентрации агентов-индукторов, но и при смещении равновесия в системах антиоксидантов и

прооксидантов в сторону прооксидантов в условиях истощения антиоксидантной системы, а также при увеличении содержания свободного железа [61; 91].

Очень интересной формой окисления является карбонилирование, при котором боковые цепи лизина, аргинина, пролина и треонина окисляются. Это необратимое окислительное повреждение, которое часто приводит к потере белковой функции и, как предполагается, преобладает при тяжелом окислительном повреждении [224; 305; 355]. Карбонильные производные белков являются стабильными продуктами [49; 297]. Их стабильность обеспечивается за счет образования продуктов с длительным периодом полураспада, которые быстро не разлагаются.

Карбонилирование белка, одна из наиболее вредных необратимых модификаций окислительного белка, считается основным признаком нарушений, связанных с окислительным стрессом [222; 375].

Карбонильные группы (альдегид- и кето- группы) формируются на боковых цепях белков при повреждении аминокислотных остатков [8; 63; 279]. По данным литературы, альдегидные производные принято считать ранними маркерами окислительной деструкции белка, а кетонные производные – поздними маркерами [101], характеризующими степень окислительной деструкции белковой молекулы. Альдегиддинитрофенилгидразон основного характера (АДФГо) – наиболее ранний маркер повреждения, свидетельствующий о нарушении окислительного потенциала клетки [58].

Наиболее значимой проблемой формирования ОМБ является последующая инактивация ферментов. Альдегиды инактивируют БТШ90, протеин-дисульфидизомеразу, которые участвуют в процессах фолдинга белков [370]. ОМБ является одним из процессов, усиливающих окислительный стресс и патологическое повреждение стенки артерии [247]. ОМБ провоцируют иммунный ответ за счет выработки новых антигенов и могут служить причиной вторичной повреждения других белковых структур [80]. Установлено, что ОМБ влияют на выработку эндотелина-1, увеличивая ее. Повышенная выработка эндотелина-1 индуцирует АФК в еще большей степени и вызывает пролиферацию

гладкомышечных клеток эндотелия [91]. Воздействие белков на АФК может изменить физическую и химическую структуру мишени, вызывая последующее окисление групп боковых цепей, расщепление белка, фрагментацию основной цепи, перекрестное связывание, разворачивание и образование новых реактивных групп [199]. Также сами окисленные белки имеют более жесткую структуру. За счет своей структуры они оказывают влияние на молекулы адгезии, которые в свою очередь оказывают влияние на сосудистую стенку [248]. ОМБ вызывает повреждения ДНК в результате белковой дисфункции и гибели клеток [420; 421].

В работе Пардо продемонстрировано, что у пациентов, перенесших ИМ, отмечалось возрастание уровня ОМБ по сравнению с группой контроля и снижение активности СОД [104; 112].

В предыдущих сообщениях было показано, что содержание карбонила и окисленных ЛПНП и плазме у пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличивается [55; 56; 283]. Также имеются данные, что ОМБ возрастает при семейной гиперхолестеринемии и может являться биомаркером окислительного стресса именно при данном состоянии [347]. Еще в одной работе показано, что ОМБ является независимым предиктором развития ИБС у больных с ХБП [428]. Еще в одной работе показана взаимосвязь ОМБ с метаболическими нарушениями, в частности показателями липидного профиля [122].

Однако, все выше сказанное не дает четких представлений об изменениях ОМБ в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, а также их взаимосвязи с риском развития сосудистых катастроф у больных стабильной ИБС.

1.5. Гомоцистеин при атеросклерозе

Гомоцистеин (Гц) – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина. Гц является незаменимой аминокислотой и не является диетическим компонентом, и его единственным источником является метионин [38].

Уровни гомоцистеина варьируют между мужчинами и женщинами в нормальном диапазоне от 5 до 15 мкмоль / л [261; 405]: одни авторы считают нормой 10-11 мкмоль/л [217; 399], другие 5-15 мкмоль/л [351]. При этом, в течение жизни может отмечаться повышение уровня гомоцистеина на 3-5 мкмоль/л [38].

Гипергомоцистеинемия (Ггц) – это повышение уровня выше 10-15 мкмоль/л [107]. Выделяют умеренную Ггц – это уровень Гц от 10-15 мкмоль/л до 30 мкмоль/л, промежуточную – уровень Гц от 30 мкмоль/л до 100 мкмоль/л, тяжелую – Гц больше 100 мкмоль/л [397]. Однако, возрастания Гц, начиная с 10 мкмоль/л ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ [189; 267; 406].

В последнее время высокий уровень Гц в крови рассматривается а качестве биомаркера ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, нервной системы, эндокринной и репродуктивной системы, а также остеопороза, нарушений со стороны органов зрения и слуха [289; 397] (рисунок 6).



Рисунок 6. Состояния, при которых Гц играет фундаментальную роль [397]

Однако, большее значение отводится роли Гц именно при сердечно-сосудистых заболеваниях [74; 97; 264; 310].

Гипотеза, согласно которой гипергомоцистеинемия является ФР развития ССЗ, была впервые предложена К. McCully [11; 78].

Многие недавние исследования подтвердили теорию корреляции между повышенным уровнем Гц и высоким артериальным давлением, как независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и инсульта [333; 413]. Гц может способствовать атерогенезу: установлено, что возрастание, начиная с уровня 10 мкмоль/л ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ [325].

В нескольких исследованиях высокий уровень Гц коррелировал с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, ретроспективные исследования случай-контроль показали, что 10% всех заболеваний коронарной артерии связано с высокими уровнями Гц. Повышение уровня Гц в крови на 5 мкмоль / л повышает риск развития ИБС на 84% [310].

Коэффициент вероятности развития ишемической болезни сердца был оценен как 1,4 на каждые 0,5 мкмоль/л увеличения Гц. Это приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда или инсульта на 6-7% на каждые 1 мкмоль/л увеличения Гц [181]. Риск развития инфаркта миокарда возрастает на 35% при увеличении уровня Гц в среднем на 3 мкмоль/л. Сердечного приступа повышается после умеренного повышения уровня гомоцистеина, с каждым 3-мя единицами повышается уровень, равный 35% - ному увеличению инфаркта миокарда [204].

Мета-анализ homocysteine studies collaboration включил данные 18 ретроспективных и 12 проспективных исследований. Пациенты старше 40 лет с уровнем гомоцистеина от 3 до 40 мкмоль/л, не страдавшие заболеваниями ССС. Проанализированы 5073 случая ИБС и 1113 случая ишемического инсульта.

Определено, что 25% снижение уровня гомоцистеина (3 мкмоль/л) ассоциировалось со снижением: риска развития ИБС на 11%.

Важно подчеркнуть, что в данном метаанализе показано, что повышение уровня гомоцистеина не зависела от таких ФР, как пол, возраст, курение, систолическое АД и уровень холестерина [310].

В исследовании JACC приняло участие 39242 пациента, период наблюдения составил 10 лет. У больных с уровнем гомоцистеина $>15,3$ мкмоль/л увеличивался риск смерти от всех сердечно-сосудистых причин в 1,7 раза, от инфаркта миокарда возрастал в 3,4 раза, а от инсульта – в 4,3 раза, чем у больных с уровнем гомоцистеина не более 10,5 мкмоль/л [422].

Основным повреждающим эффектом повышения уровня гомоцистеина является активация атеротромбоза за счет следующих механизмов:

- снижение уровня тромбомодулина;
- активация факторов свертывания V и XII;
- активация адгезии и агрегации тромбоцитов;
- ингибирование связывания тканевого активатора плазминогена с

эндотелиоцитами;

- формирование дисфункции эндотелия (снижения синтеза NO);
- апоптоз эндотелиоцитов;
- пролиферация гладких миоцитов;
- ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса с активацией

матриксных металлопротеиназ;

- провоспалительный, прооксидантный эффекты;
- окислительная модификация липопротеинов низкой плотности.

Ггц оказывает несколько негативных воздействий на сосудистую систему, включая изменение эндотелиальной функции, в результате нарушается целостность сосудистой стенки сосуда, возрастает ее тонус, что приводит к воспалению сосудов [174].

Эндотелиальная дисфункция, вызванная Ггц, формируется за счет снижения выработки самого мощного вазодилататора – оксида азота, вырабатываемого эндотелием, и увеличением окислительного стресса за счет образования АФК [145; 174; 407]. Также Ггц повышает выработку асимметричного диметиларгинина, тем самым еще больше снижая выработку оксида азота [407; 411].

ГГЦ вызывает повышенное окисление боковых цепей ХС ЛПНП, что приводит к увеличению образования свободных радикалов, что, в свою очередь, может вызвать повреждение эндотелия, инициирующее атеросклероз [275].

Повышение продукции продуктов окислительного стресса обнаруживается уже при незначительном увеличении уровня Гц, при этом отмечается ингибирование активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы [215; 411]. Продукты окислительного стресса легко взаимодействуют с оксидом азота, образуя пероксинитрит, который в свою очередь еще больше повреждает сосудистую стенку, тем самым усугубляя эндотелиальную дисфункцию [167; 397].

Увеличение образования пероксинитрита вызывает в свою очередь образование тромбксана А₂, который является артериальным вазоконстриктором [60; 63]. Следовательно, Гц не только уменьшает вазодилатацию, но и активирует вазоконстрикцию [167].

Также Гц может снижать образование аденозина, который является вазодилататором на уровне артериол и прекапиллярных сфинктеров [194].

Помимо этого, Гц формирует эндотелиальную дисфункцию путем увеличения экспрессии хемокинов и молекул адгезии, которые вызывают повышенную экспрессию циркулирующих воспалительных клеток крови [165].

Кроме того, Гц способствует пролиферации и активирует моноциты, что влечет за собой увеличение выработки воспалительных цитокинов. Однако, в более высоких концентрациях Гц снижает экспрессию фактора, ингибирующего миграцию макрофагов [338; 397].

Кроме того, высокая циркулирующая концентрация гомоцистеина в эндотелии, как показано, отвечает за усиление пролиферации клеток гладких мышц, которые вместе с изменением нормальной функции тромбоцитов могут способствовать возникновению образования атеросклеротических бляшек. Гц также изменяет влияние многих свертывающих белков на эндотелиальную поверхность, это приводит к протромботической среде, а также активирует фактор V и фактор XII [376], что приводит к образованию тромбина за счет

распространения коагуляционного каскада [165]. Кроме того, эффект Гц усиливается за счет инактивации аутопротромбина II2A и фактора свертывания крови XIV, а также за счет ингибирования фибринолитического процесса, за счет снижения активности тканевого активатора плазминогена и увеличения ингибирования активатора плазминогена [300].

Также Гц может провоцировать развитие апоптоза эндотелиальных клеток за счет того, что Гц повышает уровень тромбоцитарных факторов роста путем деметилирования ДНК [155; 301]. Гц также вызывает увеличение синтеза ДНК в гладкомышечных клетках [426].

Кроме того, Гц оказывает влияние на липидный обмен, инициируя процесс перекисного окисления липидов мембран эндотелия, что приводит к нарушению функции клеточных мембран [220].

Таким образом, из приведенного выше обсуждения следует, что гипергомоцистеинемия приводит к атеросклерозу со всеми его пагубными последствиями для сердечно-сосудистой системы

1.6. С-реактивный белок в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой короткий пентраксин, встречающийся в основном в виде пентамера в кровотоке или нерастворимых мономеров СРБ в тканях, выполняющих различные функции [88, 166]. В печени он преимущественно вырабатывается в нативной пентамерной форме, а в местах локального воспаления и повреждения ткани он может связываться с фосфохолин-обогащенными мембранами апоптотических клеток и их микрочастиц, подвергаясь необратимой диссоциации с пятью мономерными субъединицами, называемыми мономерным СРБ [315].

На сегодняшний день показана взаимосвязь СРБ с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [37; 59; 129; 132; 316]. Считается, что мономерный СРБ участвует в процессах ангиогенеза и тромбоза, тогда как пентамер СРБ в основном высвобождается в кровоток после воспалительных стимулов [192; 207; 336; 341].

В процессе атеротромбоза воспаление играет ключевую роль во всех фазах, и СРБ активно участвует, активируя систему комплемента и вызывая апоптоз, активацию сосудистых клеток, рекрутирование лейкоцитов, накопление липидов, агрегацию тромбоцитов и, наконец, тромбоз [211].

СРБ способствует эндотелиальной дисфункции и развитию гипертонии за счет ингибирования оксид азота, увеличения выработки эндотелина-1. В связи с этим происходит нарушение эндотелиально-зависимой релаксации сосудов [291; 335; 385].

Кроме того, СРБ вносит вклад в нестабильность бляшек, активируя NF-κB и, следовательно, увеличивая экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток, таких как молекула адгезии сосудистых клеток-1, сосудистый E-селектин и MCP-1 [54; 95].

В нейтрофилах мономерный СРБ увеличивает выработку IL-8, CD11b / CD18 и супероксида и индуцирует эндотелиальное образование оксида азота, опосредованное синтазой оксида азота. Это приводит к усилению образования пероксинитрита, активации NF-κB и белка-активатора-1, а также к усилению адгезии нейтрофилов к активированным эндотелиальным клеткам, что усугубляет воспалительный ответ на поврежденных участках сосудов и способствуют дестабилизации атеросклеротической бляшки [382; 392; 419]. В целом, мономерный СРБ способен усиливать существовавший ранее воспалительный ответ, вызывая скручивание, адгезию и трансмиграцию лейкоцитов в эндотелий и образование АФК [395].

Кроме того, СРБ также способствует нестабильности бляшек, индуцируя экспрессию металлопротеиназ 1, 2 и 9 [109; 202; 369]. Показано, что СРБ увеличивает экспрессию микроРНК металлопротеиназ, увеличивает их синтез. Исходя из этого можно предположить, что СРБ является не только маркером риска развития сердечно-сосудистых катастроф, но и непосредственно участвует в механизмах, ведущих к ремоделированию и нестабильности атеросклеротической бляшки.

В потенциально уязвимых атеросклеротических бляшках СРБ в основном локализован в инфильтрированных и эндотелиальных клетках вокруг областей новообразованных микрососудов, что потенциально способствует неоваскуляризации бляшек и разрыву, что приводит к тромбозу [246].

С-реактивный белок также способствует тромбозу, но в зависимости от его формы он вызывает различные действия [108]. СРБ в дозе 10–100 мг / л способен увеличить прокоагулянтную активность моноцитов в 75 раз [319; 356]. СРБ в концентрации 2–24 мг/л активирует как воспаление, так и коагуляцию за счет увеличения циркулирующих уровней Е-селектина, фактора Виллебранда, IL-6, IL-8, сывороточного белка амилоида А, секреторной фосфолипазы А₂ типа II, протромбина F1 +2, D-димер и ингибитор активатора плазминогена типа-1 [25; 185; 274].

Пентамерный СРБ не участвует в тромбогенезе, в то время как мономерный СРБ способен стимулировать тромбоз, вызывая активацию тромбоцитов, адгезию тромбоцитов за счет активации Р-селектина и рост тромба [187; 320; 398]. Кроме того, мономерный СРБ был обнаружен в агрегатах тромбоцитов и стимулирует дальнейшее отложение тромбоцитов [398].

Как прокоагулянт, СРБ не только способен снижать высвобождение простациклина и модулировать метаболизм оксида азота в неблагоприятном направлении, но также может изменять фибринолитическую систему. Кроме того, тот факт, что этот СРБ стимулирует высвобождение тканевого фактора из мононуклеарных, эндотелиальных и гладкомышечных клеток и оказывает ингибирующее влияние на высвобождение природного антикоагулянта - ингибитора пути тканевого фактора - из эндотелиальных клеток предполагает, что СРБ может также играть протромботическую роль [125; 319; 322; 337; 356; 384].

Важно подчеркнуть, что СРБ-опосредованные прокоагулянтные ответы были значительно выше у пациентов с гиперлипидемией, чем у субъектов с нормальными показателями липидного профиля, и никаких изменений в эндотелиальной сосудистой реактивности не наблюдалось у пациентов с нормальным липидным профилем. Было высказано предположение, что инфузия

СРБ оказывает большее влияние на эндотелиальный ответ и коагуляцию у пациентов с гиперхолестеринемией, чем у субъектов с нормохолестеринемией [185].

СРБ опосредованно влияет на образование окисленных ХС ЛПНП, тем самым ухудшая функцию эндотелия и усиливает провоспалительные эффекты, вызванные ангиотензином II [188].

Со времени публикации первого эпидемиологического исследования, описывающего связь между повышенным уровнем СРБ и повышенным риском возникновения ИБС, было проведено более 50 исследований [387].

В метаанализах, опубликованных в 2004 и 2007 годах Danesh et al., а также Amezcu-Guerra et al. было включено порядка 20 исследований [156; 198]. Эти исследования показали, что у пациентов с ишемической болезни сердца со средним периодом наблюдения 12 лет наблюдались стабильные значения СРБ на протяжении всего срока наблюдения, при этом отмечалось увеличение данного показателя при увеличении срока длительности течения заболевания.

В 2005 году исследование терапии статинами, в котором сравнивали умеренную терапию статинами (40 мг правастатина в день) и интенсивную терапию статинами (80 мг аторвастатина в день) для пациентов с ИБС, показало, что снижение уровней СРБ во время лечения статинами независимо и значительно коррелирует с прогрессированием атеросклероза [270].

В 2008 году последовало еще одно исследование: исследование JUPITER. В этом исследовании приняло участие 17 802 человека без явных сердечно-сосудистых заболеваний. Все участники имели уровни ХС ЛПНП ниже 130 мг/дл, но уровни СРБ превышали 2 мг/дл. Субъектам случайным образом назначали розувастатин по 20 мг в день или плацебо. Испытание было прекращено досрочно, поскольку промежуточные результаты соответствовали заданным в исследовании критериям остановки, показав снижение на 44% первичной конечной точки испытания всех сосудистых событий. Частота случаев плацебо в этом исследовании указывает на то, что повышенные уровни СРБ имеют высокий сосудистый риск, даже когда уровень ХС ЛПНП находится в диапазоне текущих

рекомендаций, что согласуется с мета-анализами СРБ и ИБС, упомянутыми ранее [364].

В исследовании ASCOT продемонстрировано, что при снижении уровня СРБ на фоне достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов не снижался риск развития сердечно-сосудистых событий [377].

Хотя ответ СРБ неспецифичен и вызывается многими расстройствами, не связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями, математические модели, включающие высокочувствительный СРБ (вчСРБ), улучшают прогноз риска сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенные уровни СРБ строго предсказывают тромботические осложнения атеросклероза, главным образом инфаркт миокарда [336], и его неблагоприятные последствия, такие как недостаточность левого желудочка, сердечная смерть и разрыв желудочка [387].

Фактически, СРБ может играть роль в стратификации риска у пациентов с установленным диагнозом ИБС. Уровень вчСРБ > 3 мг/л является прогностическим неблагоприятным фактором развития основных неблагоприятных сердечных событий через 1 год, а также связаны с более тяжелым коронарным атеросклерозом [196; 294]. Кроме того, категории низкого, среднего и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний могут быть стратифицированы по уровням вчСРБ: менее 1 мг/л – низкий риск, 1-3 мг/л – умеренный риск, более 3 мг/л – высокий риск [2], а в целом уровни СРБ в популяции способны независимо прогнозировать риск общей и сердечно-сосудистой смертности.

У пациентов с умеренным риском развития ССЗ включение СРБ в модель оценки риска ССЗ улучшает прогностическую способность для выявления инфаркта миокарда [182] и может помочь предотвратить 1 дополнительное событие ССЗ в течение следующих за 10 лет [273; 287].

У пациентов с отсутствием ССЗ в анамнезе, а также у бессимптомных больных вчСРБ был умеренным предиктором ишемической болезни сердца в долгосрочной перспективе [198]. У пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией повышенные уровни СРБ позволяют прогнозировать будущие коронарные события [329].

Действительно, у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST уровни СРБ прогнозировали сердечную недостаточность и сердечно-сосудистую смертность через год после сердечно-сосудистого события [70; 139; 140; 388; 393], а у пациентов с инфарктом миокарда без подъема ST внутрибольничная смертность была в четыре раза выше у пациентов с СРБ > 10 мг/л по сравнению с пациентами с уровнями СРБ < 3 мг/л, и эта связь сохранялась в течение длительного времени [2; 409].

Таким образом, представляется очевидным, что СРБ играет роль в развитии атеросклероза и является предиктором сердечно-сосудистых катастроф у больных стабильной ИБС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с 2016 по 2019 год на базе БУЗ ВО ВГКБСМП № 1 и БУЗ ВО ВОКБ № 1, на кафедрах поликлинической терапии и биологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Исследование выполнено согласно принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1. Дизайн исследования

Исследование являлось проспективным наблюдательным и проводилось в 3 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 7.

На 1 этапе изучались особенности маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, клеточного стресса у больных различными формами ИБС, больных АГ без ИБС и соматически здоровых лиц с целью определения специфических маркеров.

На данном этапе было обследовано 213 человек, в том числе 113 женщин и 100 мужчин, средний возраст составил $60,0 \pm 13,3$ лет.

Критериями включения на 1 этапе исследования стали: подписанное информированное согласие на включение в исследование, пациенты с установленным диагнозом ИБС, пациенты с установленным диагнозом АГ без сопутствующей ИБС, соматически здоровые добровольцы.

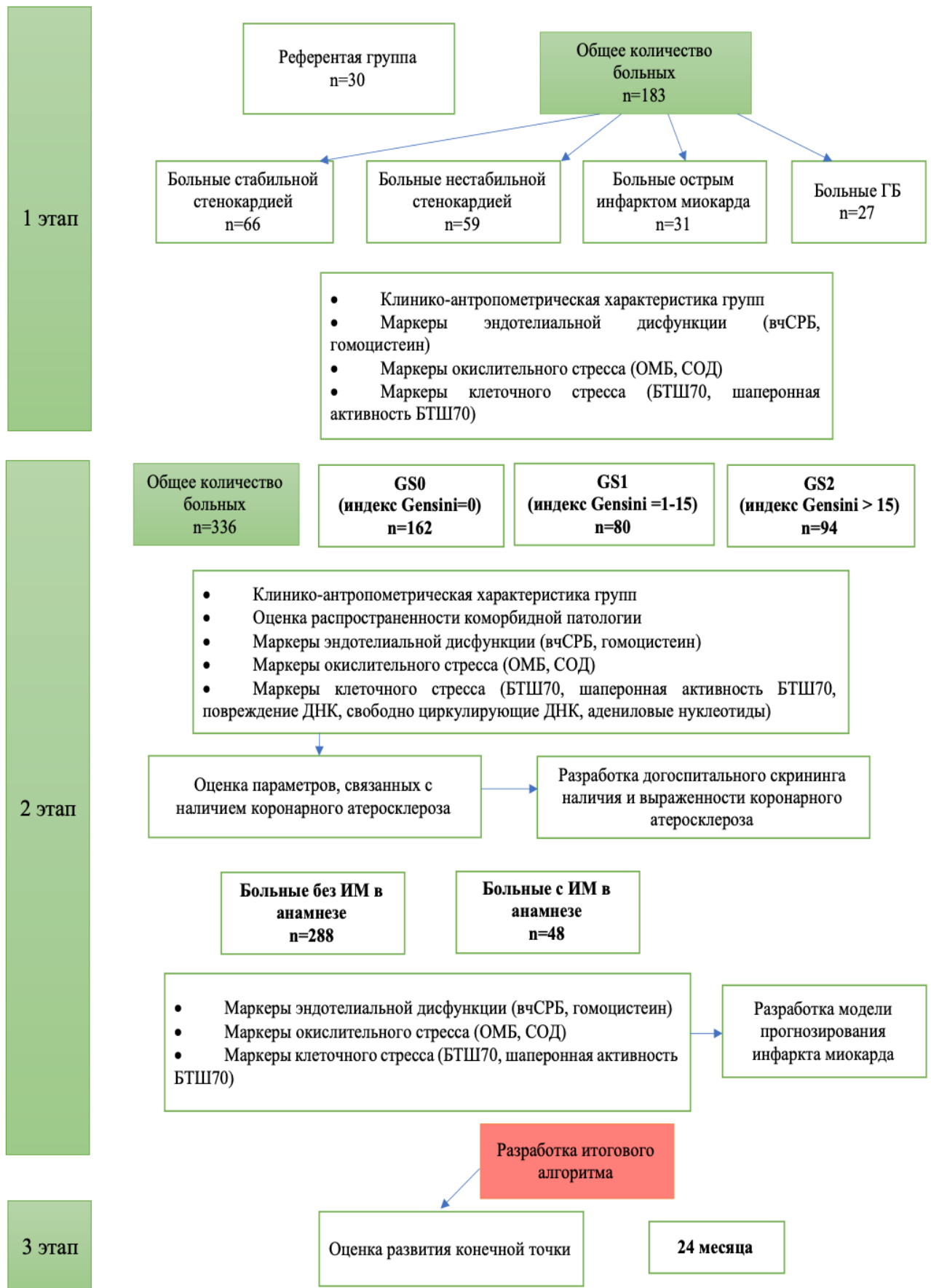


Рисунок 7 – Дизайн исследования.

Критериями не включения на 1 этапе стали: сахарный диабет, злокачественные новообразования любой стадии и локализации, ХСН IIБ и III стадии, ожирение 2 и 3 степени, наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе давностью менее 6 месяцев, хронической болезни почек (ХБП) С3А стадии и более, заболевания крови, заболевания иммунной системы, любое хроническое заболевание в стадии обострения, гипоальбуминемия, беременность, период лактации.

Материалом для исследования на 1 этапе стало обследование 213 человек, в том числе 113 женщин и 100 мужчин в возрасте от 48 до 78 лет, средний возраст составил $60,0 \pm 13,3$ лет (таблица 1).

Все обследованные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 30 соматически здоровых человек, в том числе 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст $64,6 \pm 13,3$ лет. Во вторую группу включены 183 больных, в том числе 87 мужчин и 96 женщин, средний возраст $65,6 \pm 12,0$ лет.

Вторая группа была разделена еще на несколько групп. Среди обследованных второй группы стабильной стенокардией страдали 66 человек (34,7%): стенокардия напряжения функционального класса (ФК) 1 была определена у 2-х пациентов (в 3% случаев), стенокардия напряжения ФК 2 – у 7 пациентов (10,6%), стенокардия напряжения ФК 3 – у 57 человек (86,4%). Больные стабильной стенокардией имели следующее распределение по полу и возрасту: ФК 1 – 2 женщины (100%), средний возраст $76,0 \pm 1,4$ лет; ФК 2 – 5 женщин (71,4%) и 2 мужчины (28,6%), возраст $67,0 \pm 12,7$ лет; ФК 3 – 25 женщин (43,9%) и 32 мужчины (56,1%), возраст $67,2 \pm 10,9$ лет.

В 3 группу были включено 59 пациенты с нестабильной стенокардией. Средний возраст составил $64,8 \pm 10,7$ лет, мужчин 27 (53,3%), женщин 32 человек (46,7%).

Пациенты с острым инфарктом миокардом составили 4 группу. Острый инфаркт миокарда был диагностирован у 31 человека (16,3% обследованных), в том числе 15 мужчин и 16 женщин, средний возраст $69,0 \pm 11,7$ лет. НеQ-инфаркт

миокарда был определен у 19 человек (8 мужчин и 11 женщин) в возрасте $68,4 \pm 13,4$ лет, Q-инфаркт миокарда у 12 человек (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте $70,1 \pm 8,9$ лет. Повторный острый инфаркт миокарда был диагностирован у 5 пациентов (16,1% больных с инфарктом).

Длительность течения ишемической болезни сердца не отличалась в группах и составила у больных, госпитализированных со стабильной стенокардией $13,4 \pm 7,9$ лет, госпитализированных по поводу нестабильной стенокардий – $13,8 \pm 8,6$ лет, у больных, госпитализированных с острым инфарктом миокарда – $13,5 \pm 8,6$ лет.

Следующую группу сравнения (5-ую) составили 27 больных (16 мужчин и 11 женщин) артериальной гипертензией (АГ) и ХСН I-IIА стадии в возрасте от 45 до 78 лет, средний возраст $58,7 \pm 14,8$ лет. У данных пациентов не была диагностирована ишемическая болезнь сердца.

Большинство больных (182 человека, 99,5%) страдали артериальной гипертензией. Все 183 пациента имели ХСН: I стадия – 36 больных (19,7%), IIА стадия – 139 больных (75,9%), IIБ стадия – 8 больных (4,4%). Хроническая ишемия мозга была определена у 43 больных (23,5%). Сопутствующий остеохондроз имели 7 человек (3,8%), хронический гастрит – 9 человек (4,9%), хронический панкреатит – 6 больных (3,3%), хронический холецистит – 5 больных (2,6%).

Далее все больные ИБС были разделены на группы по длительности течения заболевания. В первую группу вошли 36 пациентов со стажем заболевания 5 и менее лет, в том числе 15 пациентов со стабильной стенокардией, 14 больных нестабильной стенокардией, 7 - острым инфарктом миокарда. Во вторую группу были включены 39 больных со стажем ИБС от 5 до 10 лет: 17 больных, страдающих стабильной стенокардией, 16 нестабильной стенокардией, 6 острым инфарктом миокарда. Третью группу составили 21 пациента, страдающие ИБС более 10 лет и до 15 лет включительно, а именно 15 больных стенокардией (10 стабильной, 5 нестабильной), 6 больных с острым инфарктом миокарда. Четвертая группа сравнения была сформирована из 33 пациентов с длительностью ИБС от 15 лет до 20 лет. В этой группе оказалось по 12 больных стабильной и нестабильной стенокардией, 9 пациентов с острым инфарктом миокарда.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов 1ого этапа

Показатель M±SD	Здоровые, n=30 1 группа	Стабильная стенокардия, n=66 2 группа	Нестабильная стенокардия, n=59 3 группа	Острый инфаркт миокарда, n=31 4 группа	АГ n=27 5 группа	p
Возраст, годы	64,6±13,3	67,4±10,9	64,8±10,7	59,03±14,8	63,6±13,9	0,521
Гендерный признак	13 мужчин, 17 женщин	34 мужчины 32 женщины	27 мужчин 32 женщины	15 мужчин 16 женщин	11 мужчин 16 женщин	0,979
Рост, м	1,67±0,07	1,68±0,09	1,67±0,09	1,69±0,07	1,69±0,09	0,859
Вес, кг	73,5±13,5	81,30±13,45	80,44±11,9	79,41±8,99	80,48±10,9	0,712
ИМТ, кг/м ²	26,01±3,8	28,79±4,6	28,66±4,2	27,81±3,2	27,89±3,1	0,260
САД, мм рт. ст	137,2±4,4	157,00±22,9	151,16±24,7	150±17,6	168,88±22,7	0,658
ДАД, мм рт. ст	85,9±1,98	92,62±14,9	91,04±12,9	92,35±14,8	102,22±10,03	0,616
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,016	0,11±0,04	0,09±0,02	0,10±0,02	0,09±0,01	0,211
% пациентов с нормальной массой тела	58,62	22,73	18,64	22,58	25,93	
% пациентов с избыточной массой тела	41,38	43,94	45,76	50,06	44,44	
% пациентов с ожирением	0	33,33	35,59	27,37	29,63	

Длительность ИБС от 20 до 25 лет была определена у 17 больных стенокардией, в том числе 9 больных стабильной и 8 больных нестабильной стенокардией. 10 человек имели длительность ИБС более 25 лет. В этой группе оказались 3 больных стабильной стенокардией, 4 пациента с нестабильной стенокардией, 3 больных с острым инфарктом миокарда.

На 2 этапе были обследованы 336 пациентов с диагнозом стабильная ишемическая болезнь сердца, верифицированной стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 178 женщин и 158 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет, средний возраст $61,8 \pm 8,1$ лет.

Критерии включения на 2 этапе: последовательное включение всех пациентов со стабильной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный в прошлом ИМ), поступивших для проведения диагностической коронароангиографии.

Критерия не включения на 2 этапе: наличие любой сердечно-сосудистой катастрофы в анамнезе давностью менее 6 месяцев, стентирование коронарных артерий (КА), аорто-коронарное шунтирование, злокачественные новообразования любой стадии и локализации, ХСН IIБ и III стадии, ХБП С3А стадии и более, СД с осложнениями, заболевания крови, заболевания иммунной системы, любое хроническое заболевание в стадии обострения, гипоальбуминемия, беременность, период лактации.

Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением диагностической коронароангиографии по методике Judkins.

Тяжесть коронарного атеросклероза определяли на основании индекса Gensini.

По индексу Gensini пациенты были разделены на 3 группы: GS0 (0 баллов по индексу Gensini) – 162 пациента без признаков коронарного атеросклероза, GS1 (1-15 баллов) – 80 пациентов с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом; GS2 (> 15 баллов) – 94 пациента с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

Все пациенты до госпитализации и во время нахождения в стационаре получали всю необходимую терапию согласно клиническим рекомендациям по их основному диагнозу и клиническому состоянию.

На данном этапе стояла задача определить распространенность коморбидной патологии в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, сравнить пациентов по всем имеющимся показателям и оценить, как эти показатели меняются в зависимости от индекса Gensini, оценить изменения маркеров в зависимости от коморбидной патологии и индекса Gensini.

Далее на основании полученных результатов было выделено наиболее значимые маркеры в развитии коронарного атеросклероза, а также на основании этих маркеров в сочетании с классическими факторами риска развития ИБС разработать алгоритм догоспитальной скрининговой диагностики коронарного атеросклероза.

На этом же этапе оценивалось количество госпитализаций больных по поводу ИБС за последние 2 года и перенесенный в прошлом ИМ.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 288 пациента без ИМ в анамнезе, 2 группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе.

По количеству обострений за последние 2 года пациенты были разделены на 4 группы: 1 группа – 124 пациента, не госпитализированных ни разу до текущего момента, 2 группа – 147 пациентов, которые были госпитализированы 1 раз, 3 группа – 48 пациентов, которые были госпитализированы 2 раза, 4 группа – 16 пациентов, которые были госпитализированы 3 и более раз за текущий период.

На данном этапе стояла задача выявить различия по изучаемым маркерам в зависимости от обострений ИБС за последние 2 года и перенесенного в прошлом ИМ, выявить наиболее значимые в отношении прогноза развития ИМ, а также разработать алгоритм прогнозирования развития ИМ у коморбидных больных ИБС.

На основе разработанных моделей был разработан итоговый алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС.

На 3 этапе проводилось проспективное 24-месячное наблюдение за пациентами 2 этапа с целью определения у них развития конечной точки (ИМ фатальный / нефатальный) и оценки эффективности разработанного догоспитального скринингового алгоритма наличия и степени выраженности коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС.

2.2. Клинико-антропометрическая характеристика

При поступлении пациента в стационар проводили опрос и объективный осмотр. Все данные о пациента заносились в специально разработанную карту. При опросе оценивали жалобы пациента, длительность последнего ухудшения (при наличии). Оценивали статус курения: все пациенты были разделены на 2 группы – курящие и некурящие.

Объективно оценивали частоту сердечных сокращений, пульс уровень систолического и диастолического АД. Измеряли рост и вес с дальнейшим расчетом ИМТ. При ИМТ равным или больше 25 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ равным или больше 30 кг/м² диагностировали ожирение [67].

Проводилось изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторный карты, протоколы проведения коронароангиографии).

2.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования включали в себя: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. В биохимическом анализе крови определялись показатели липидного профиля (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ): повышенными считались показатели ОХС > 4 ммоль/л, ХС ЛПНП > 1,5 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, пониженным ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин [77], глюкозы: повышенным считали уровень глюкозы > 6,1 ммоль/л

[3; 42], креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ с целью диагностики ХБП; общего белка, активности аланиновой и аспаргиновой трансаминаз.

2.4. Инструментальные методы обследования

Всем пациентам производилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях на приборе «ECG 903».

Также всем пациентам проводилось ЭхоКГ.

Пациентам 2 этапа проводилась коронароангиография.

Коронароангиография (КАГ) проводилась по методики Judkins на плоскодетекторной ангиографической установке General Electric Innova 3100 и аппарате Siemens «Artis Zeego».

КАГ является эталоном для визуализации коронарных артерий (coronary atherosclerosis imaging). При проведении КАГ учитывали количество пораженных артерий, процент их стеноза. Стеноз просвета коронарных сосудов классически классифицировался на 4 степени на основе процента стеноза площади поперечного сечения: от 1% до 25%, от 26% до 50%, от 51% до 75% и от 76% до 100% [258, 309, 340].

Был произведен расчет индекса Gensini. Индекс Gensini определяется как сумма произведений индекса тяжести каждого стеноза и индекса функционального значения, рассчитанного для каждого сегмента коронарных артерий [231]. Атеросклеротические поражения с непроходимостью просвета 25%, 50%, 75%, 90%, 99% и 100% были ангиографически определены и оценены как 1 (стеноз 25%), 2 (стеноз 50%), 4 (75% стеноз), 8 (стеноз 90%), 16 (стеноз 99%) и 32 (стеноз 100%, общая непроходимость) баллов соответственно. После этого был использован множитель (от 1 до 5) в зависимости от значимости области, обеспечиваемой данным коронарным сегментом, в котором находится очаг поражения. Конечный атеросклеротический балл коронарной артерии был суммой баллов всех сегментов.

Были выбраны отрезные точки для разделения пациентов на группы по индексу Gensini: GS0 (0 баллов по индексу Gensini) – 162 пациента без признаков коронарного атеросклероза, GS1 (1-15 баллов) – 80 пациентов с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом; GS2 (> 15 баллов) – 94 пациента с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом (таблица 2).

Таблица 2 – Соотношение процента стеноза с индексом Gensini

Степень максимального процента стеноза коронарных артерий, %	Индекс Gensini, баллы	Истинный результат, %
0-25	0	100%
25-50	1-15	100%
50-75	1-15	100 %
> 75	> 15	88,4%

Как видно из таблицы все пациенты с выраженностью стеноза до 25% имели 0 баллов по индексу Gensini. Все пациенты с максимальным стенозом до 50% и до 75% имели от 1 до 15 баллов по индексу Gensini. 88,4% пациентов со стенозом более 75% имели 15 баллов и более, 11,6% попадали в группу 1-15.

2.5. Специальные методы исследования

2.5.1. Определение активности супероксиддисмутазы

Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с хемилюминисцентной приставкой с определением оптической плотности при длине волны 420 нм с расчетом процента гашения. Для этого готовили раствор, состоящий из 2,7 мл буфера, к которому добавляли 70 мкл люминола, 70 мкл метионина, 80 мкл рибофлавина. В контроле к полученному

раствору добавляли 3 мкл дистиллированной воды, в пробе – 3 мкл сыворотки крови.

Расчет производился по формуле:

$$\% \text{ гашения} = 100 - \text{опыт} * 100 / \text{контроль} \quad (1)$$

2.5.2. Метод определения окислительной модификации белков

Определение карбонильных производных в сыворотке крови проводили по методике Левина [293] в модификации Дубининой [48] (реакция взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4 - динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием производных 2,4 – динитрофенилгидразонов) в следующей модификации: к 100 мкл сыворотки крови добавляли 1 мл 2,4-ДНФГ, растворенного предварительно в 2 М HCl. Инкубировали в течение часа при комнатной температуре.

Затем в пробы приливали 1 мл 20% HClO₄ для осаждения белков. Центрифугировали 15 – 20 минут. Надосадочную жидкость сливали. Осадок 3 раза промывали раствором этанол: этилацетат (1:1) для удаления липидов, а также 2,4 – ДНФГ, не прореагировавшего с карбонильными группами окисленных белков. Осадок оставляли подсохнуть.

К полученному осадку добавляли 3 мл 8М мочевины, размешивали и ставили на водяную баню до полного растворения осадка. Оптическую плотность 2,4 - динитрофенилгидразонов регистрировали на приборе спектрофотометр СФ – 36 на длине волн: 356 нм, 370 нм, 430 нм и 530 нм.

При длине волны 356 нм и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 нм 530 нм – альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо).

2.5.3. Метод определения Белка теплового шока 70

Для определения уровня БТШ70 использовали набор ELISA для определения белка теплового шока 70 кДа (HSP70) в человеческой сыворотке или плазме (SEA873Hu – 96 определений, фирма производитель «Cloud-Clone Corp.», КНР, фирма поставщик – «Иммунотекс», Россия). Тест-система предназначена для определения БТШ70 в крови методом иммуноферментного анализа, единицы измерения нг/мл.

2.5.4. Метод определения шаперонной активности БТШ70

Шаперонную активность БТШ70 измеряли путем мониторинга дитиотреитол (ДТТ) -индуцированной агрегации инсулина в отсутствии и присутствии БТШ 70 (рекомбинантный белок теплового шока 1A 70 кДа (HSPA1A) (RPB081Hu01 – 50 мкг, фирма производитель «Cloud-Clone Corp.», фирма поставщик – «Иммунотекс», Россия) на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с термостатируемой приставкой ЕК 5 [76; 81; 135; 292; 318]. Контроль: В 1,6 мл буфера добавляли 50 мкл инсулина и 50 мкл раствора дитиотреитола.

Агрегацию инициировали разворачиванием инсулина (50 мкл) с добавлением ДТТ (50 мкл) и фосфатного буфера (1.6 мл). Инкубировали в течение 30-40 минут при температуре 40⁰ С. Агрегацию контролировали путем рассеивания света при длине волны 466 нм.

Процентная активность была рассчитана как $(I_{ins+Hsp} \times 100\%) / I_{ins}$.

где I – интенсивность рассеивания света.

2.5.5. Гомоцистеин

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (414-8880– 96 определений, фирма производитель «Axis-Shield», фирма

поставщик – «БиоХимМак», Россия). Тест-система предназначена для определения гомоцистеина в крови методом иммуноферментного анализа, единицы измерения мкмоль/л. Нормой считали уровень гомоцистеина от 5 до 10-15 мкмоль/л [60; 74; 78; 98; 145; 328].

2.5.6. вчС-реактивный белок

Для определения уровня С-реактивного белка использовали тест-систему для количественного определения в человеческой сыворотке или плазме (7033 – 96 определений, фирма производитель «Biomerica», фирма поставщик – «БиоХимМак», Россия). Тест-система предназначена для определения гомоцистеина в крови методом иммуноферментного анализа, единицы измерения мг/л. Повышенным считали уровень вчСРБ > 1 мг/л [21].

2.5.7. Метод ДНК-комет

Повреждение ДНК в лимфоцитах периферической крови больных исследовали с помощью метода ДНК-комет [89; 119; 136].

Конечная концентрация лимфоцитов в растворе составляла 500000 кл/мл. Для электрофореза готовили слайды на предметном стекле с адгезированным покрытием СИЛАН. На предметное стекло наносили 1% тугоплавкую агарозу. На слой тугоплавкой агарозы наносили образец, состоящий из лимфоцитов и легкоплавкой агарозы (50 мкл взвеси лимфоцитов и 150 мкл 0,5% легкоплавкой агарозы). Лимфоциты получали с использованием 6% декстрана (Dextrein m.m. 40,000 «Austranal-preparate»). Слайды охлаждали и затем в течение 1 часа клетки лизировали лизирующим раствором (1% раствор тритон X-100 в основном лизирующим растворе: трис- HCl pH=10, 2,5 М NaCl, 100 мМ ЭДТА). После лизиса микропрепараты подвергали электрофорезу в буфере (pH>13) в течение 20 минут при напряжении 1В на 1 см длины микропрепарата. Затем препараты

нейтрализовали в трис- HCl pH=7,4. После нейтрализации препараты окрашивали красителем DAPI (1 мкг в 1 мл). Остатки красителя смывали водой.

Полученные микропрепараты анализировали и фотографировали на микроскопе Axiomager A2, камера ZEISS AxioCam 503 mono с соответствующими красителю фильтрами. Фотографии обрабатывали в программе CASP.

В качестве метрик повреждения ДНК оценивался хвостовой %ДНК (TD = количество ДНК в хвосте кометы в процентах), хвостовой момент (TM = хвостовая ДНК% $\times$ длина хвоста в произвольных единицах, AU), момент хвоста по методу Olive (OTM = количество ДНК в хвосте $\times$ медиана расстояния миграции в произвольных единицах, AU).

2.5.8. Метод определения свободно-циркулирующих ДНК

Определение концентрации ДНК в сыворотке крови проводили с использованием метода, предложенного Лактионовым П.П., Тамкович С.Н., Рыковой Е.Ю., 2005 г. [120].

К 500 мкл сыворотки крови приливали 500 мкл раствора, состоящего из 3 мг микшированного мелкодисперсного стекла (ММС) (получение ММС проводили обработкой диоксида кремния (Силика «Helicon») 3,5-7% плавиковой кислотой с последующей многократной промывкой водой, спиртом и высушиванием при 100⁰ С) в 9М растворе гуанидина тиоцианата (GuSCN) (фирма производитель AppliChem, поставщик Диаэм) с 40 мМ этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в 10 мМ буфере трис HCl (pH=6,4). Смесь в течение 5 минут инкубировали на качалке, затем центрифугировали в течение 10 секунд при 1000 об/мин. Надосадок удаляли декапитацией. Осадок стекла дважды промывали буферным раствором (по 500 мкл), состоящего из 4,5 мМ GuSCN, 20 мМ ЭДТА в 10 мМ трис-HCl. Центрифугировали в течение 10 секунд при 1000 об/мин. Полученный надосадок удаляли декапитацией. Полученный осадок стекла дважды промывали раствором, состоящим из 25% изопропанола, 100 мМ NaCl в 10 мМ трис-HCl

буфере pH = 8,0. центрифугируют в течение 10 секунд. После каждой промывки надосадок удаляли.

ДНК с ММС выделяли элюированием 1 мл 5 мМ NaHCO_3 pH=8,0 в течение 2 минут с последующим центрифугированием при 1000 об/мин. Надосадок нейтрализовали 0,5 мл 40 мМ трис HCl pH=7,1.

Для количественного определения ДНК к нейтрализованному супернатанту приливали 75 мкл DAPI (1 мкг в 1 мл) в буфере Маклавейна pH=6,8. Далее перемешивали пипетированием и измеряли флуоресценцию на спектроколоримтере Spekol (Analytic Jena, Германия) с флуоресцентой приставкой (длина волны возбуждения 358 нм, длина волны испускания – 480 нм). Измеряли процент возбуждения.

Калибровочную кривую строили с использованием стандартного раствора фрагментированной ДНК тимуса теленка (D3664-5X1MG фирма производитель Sigma-Aldrich) от 20 до 500 мг.

Калибровка флуориметра: чувствительность 1000, флуоресцентный блок – прозрачный 95%.

2.5.9. Метод определения адениловых нуклеотидов в сыворотке крови

Исследование проводили с использованием автоматизированной системы FPLC System (Pharmacia LKB Controller LCC-501 Plus, Pharmacia LKB Pump P-500 (Pharmacia LKB Biotechnology AB, Швеция)) на колонке Q Sepharose Fast Flow (размер колонки 100x10мм) для лабораторного хроматографического разделения белков и биомолекул.

На колонку наносили 500 мкл кислоторастворимой фракции, полученной добавлением к пробе охлажденной хлорной кислоты с последующим центрифугированием при 3000 оборотах в минуту в течение 7 минут, а затем подщелачиванием полученной жидкости раствором гидроксида калия до нейтрализации pH. Центрифугировали. Кислоторастворимую фракцию использовали для хроматографии. Разделение фракций нуклеотидов осуществляли

линейным градиентом с pH от 2,5 до 1,5 при комнатной температуре и скоростью элюции 1,6 мл в минуту [106, 276].

А – 10^{-2} NaCl в 10^{-3} н HCl

В – 5×10^{-1} М NaCl в 10^{-2} н HCl

Регистрацию фракций проводили в протоковой кювете при длине волны 254 нм.

Для анализа нуклеотидного состава проводилось хроматографическое разделение нуклеотидов (аденозин, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), аденозинфосфат (АДФ), (аденозинмонофосфат) АМФ, (гуанозинмонофосфат) ГМФ), которые сопоставлялись с нуклеотидными фракциями. Количество элюированных нуклеотидов определяли планиметрированием пиков. Рассчитывали площадь каждого пика и выражали в процентах от суммарной площади всех пиков кривой элюирования.

2.6. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2017 и SPSS Statistics 20.0.

Описание признаков в зависимости от типа распределения представлено в виде Me [Q_{25} ; Q_{75}], где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25-ый и 75-ый квартили или $M \pm SD$, где M – среднее выборочное значение, SD – стандартное отклонение.

Попарное сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (достоверными считались различия при $p < 0,05$). При попарном сравнении трех связанных групп применялась поправка Бонферрони (достоверными считались различия при $p < 0,017$). Множественное сравнение несвязанных групп проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллеса (достоверными считались различия при $p < 0,05$).

Для анализа качественных признаков в таблицах сопряженности применялся критерий χ^2 Пирсона.

Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена, который считался значимым при $p < 0,05$.

Для проведения факторного анализа сначала проводилась адекватность выборки по критерию Кайзера-Майера-Олкина. При значении критерия $> 0,5$ делали вывод о целесообразности проведения факторного анализа. В факторный анализ включались только те совокупные факторы, собственные значения которых превышали 1. Выделенные совокупные факторы подвергались вращению по методу варимакс. Далее проводилась интерпретация полученных факторов с учетом совокупности переменных, имеющие максимальные расчетные нагрузки по каждому из повернутых факторов [52].

С целью определения пороговых значений количественных показателей, оценки прогностической силы и анализа чувствительности и специфичности полученных моделей использовался ROC-анализ. При проведении ROC-анализа учитывается площадь под кривой (AUC). Модель считалась удовлетворительной, если площадь под кривой $> 0,7$.

Для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза, а также прогнозирования риска повторных госпитализаций и ИМ использовали метод линейного регрессионного анализа. Для оценки эффективности разработанных моделей оценивали их чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата и их 95% доверительные интервалы (ДИ) [35; 114].

Вероятность наступления конечной точки оценивали с помощью кривых выживаемости Каплана-Майера. Уровень достоверности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Изменение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от формы ИБС

Сравнение значений изучаемых маркеров у больных и здоровых лиц выявило статистически значимые отличия по всем показателям ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни). При сравнении значений уровней шаперонной активности БТШ70 в группе больных и в группе здоровых лиц не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,059$ по критерию Манна-Уитни) (таблица 3).

Сравнения значений изучаемых маркеров в группах больных выявило статистически значимые различия по всем показателям ($p < 0,001$ по критерию Краскела-Уоллеса).

Установлено, что наиболее высокий уровень гомоцистеина выявлен в группе с ОИМ: он оказался в 1,6 раз выше, чем у больных нестабильной стенокардией, в 2,4 раза выше, чем у больных со стабильной стенокардией, в 2,8 раз выше, чем у больных АГ (рисунок 8).

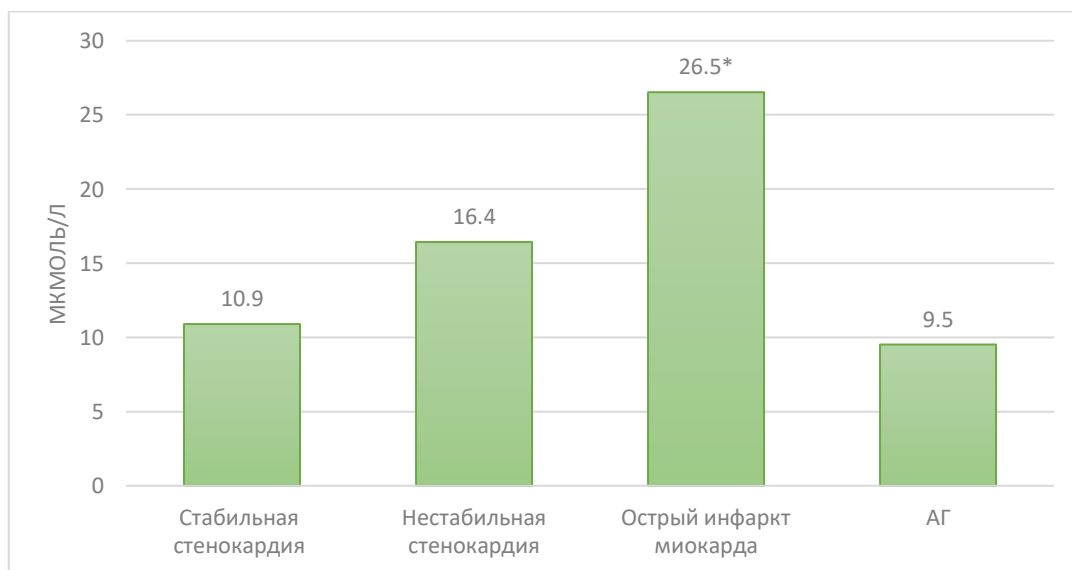


Рисунок 8 – Медиана уровня гомоцистеина в исследуемых группах больных

* $p=3,9E-30$

Таблица 3 – Маркеры эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в изучаемых группах

Группа	ГЦ, мкмоль/л	СРБ, мг/л	СОД, %	АДФГ _н , усл. ЕД/мг	КДФГ _н , усл. ЕД/мг	АДФГ _о , усл. ЕД/мг	КДФГ _о , усл. ЕД/мг	ША, %	БТШ70, нг/мл
СС	10,9 [10,4;13,6]*	2,0 [1;38]*	40,4 [38,4;44,2]*	26,1 [23,7;29,2]*	22,6 [20,2;26,4]*	10,9 [10,3;13,0]*	8,8 [8,2;10,2]*	68,1 [50,2;76,9]*	3,0 [2,4;4,0]*
НС	16,4 [14,8;18,7]	49 [42;50]	36,0 [33,9;37,9]	31,8 [29,8;33,2]	28,9 [25,8;31,2]	13,7 [11,9;15,3]	10,8 [10,1;11,7]	38,5 [30,8;46,2]	1,4 [1,3;1,7]
ОИМ	26,5 [25,0;28,8]	70 [69;77]	26,2 [23,6;28,5]	40,7 [38,9;42,5]	8,3 [6,3;10,5]	4,3 [2,4;5,5]	3,2 [2,3;3,9]	10,8 [3,8;20,7]	0,8 [0,7;0,9]
АГ	9,5 [8,7;9,8]	25 [19;27]	51,2 [49,2;54,7]	18,7 [16,3;21,2]	12,5 [11,3;17,8]	6,4 [5,3;7,8]	3,8 [3,3;4,8]	86,2 [80,8;90,8]	10,4 [8,4;11,6]
Здоровые	5,54 [4,97;6,03]	3,2 [2;5]	73,3 [68,4;81,1]	4,9 [4,2;5,6]	4,0 [3,2;5,2]	2,0 [1,7;2,6]	0,9 [0,6;1,2]	60,6 [52,4;66,3]	0,1 [0,06;0,13]

Примечание * - $p < 0,001$ по критерию Краскела-Уоллеса

Такие же изменения выявлены и по уровню вчСРБ: наиболее высокое его значение в группе больных ОИМ, наиболее низкое – в группе больных стабильной стенокардией (рисунок 9).

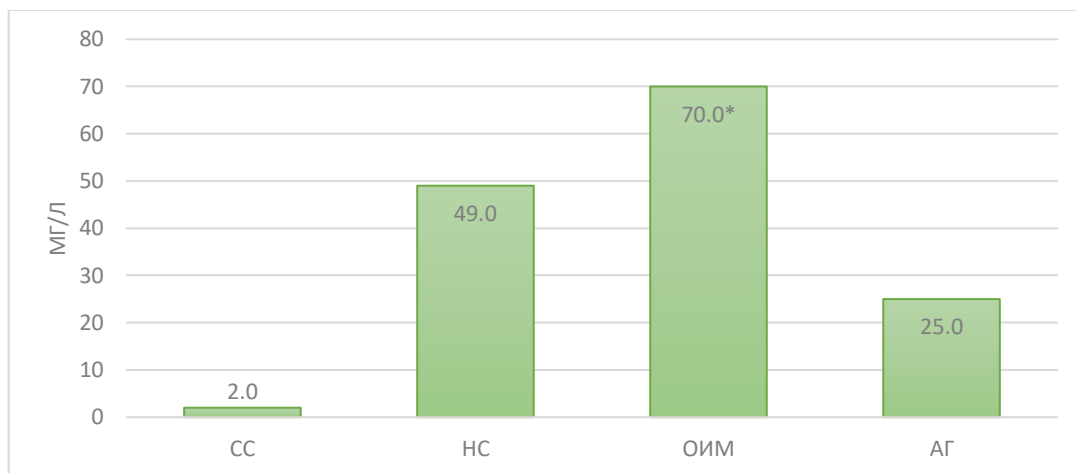


Рисунок 9 – Медиана уровня вчСРБ в исследуемых группах больных

* $p=1,7E-28$

При оценке выраженности оксидативного стресса установлено, что самый высокий уровень АДФГн зарегистрирован у больных ОИМ, а вот остальные показатели оказались выше у больных с нестабильной стенокардией (рисунок 10).

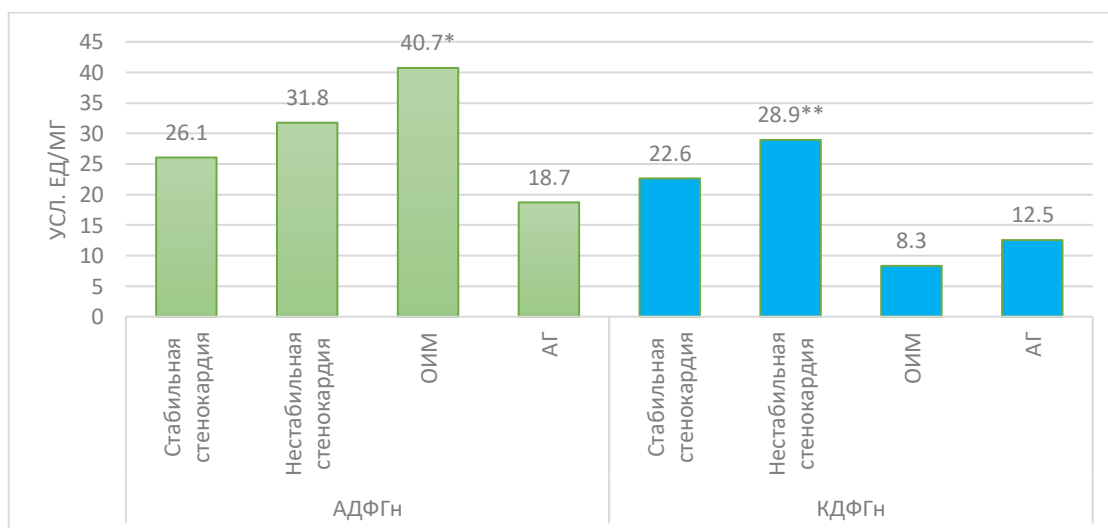


Рисунок 10 – Медиана уровня нейтральных окисленных модифицированных белков в исследуемых группах больных

* $p=2,1E-27$, ** $p=1,0E-27$

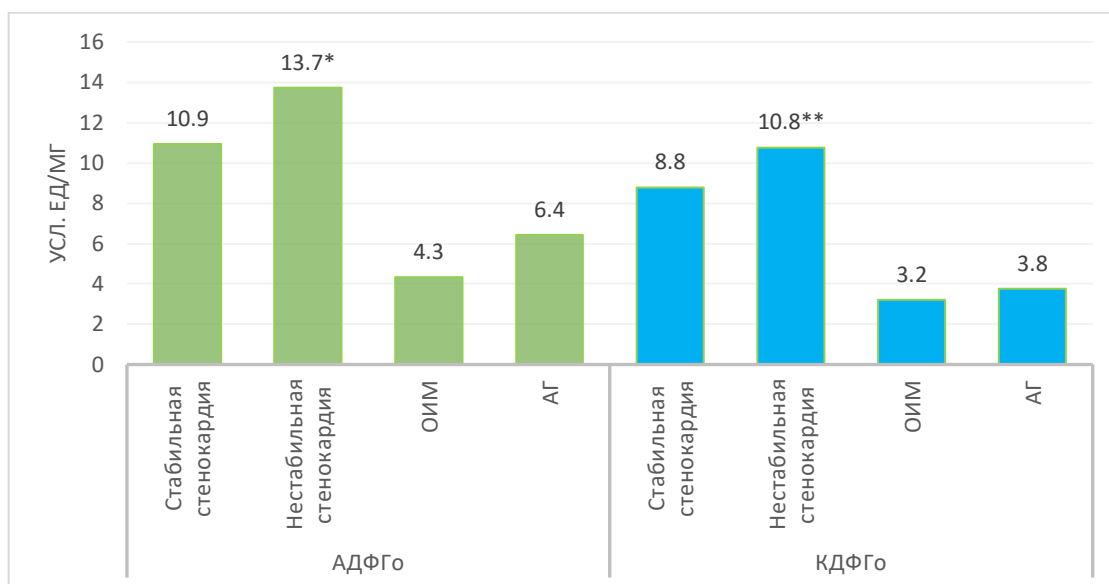


Рисунок 11 – Медиана уровня основных окисленных модифицированных белков в исследуемых группах больных

* $p=2,6E-27$, ** $p=2,2E-18$

Активность СОД оказалась самой низкой у больных ОИМ по сравнению с группой здоровых, самые высокие значения выявлены у больных АГ без ИБС (рисунок 12).

Снижение уровня активности СОД у больных ОИМ по сравнению с группой соматически здоровых и повышенный уровень АДФГн говорят о выраженном окислительном стрессе. Такие изменения в состоянии про-антиоксидантной системы свидетельствуют об истощении резервов организма при ОИМ, а высокий уровень АДФГн свидетельствует о длительности хронического окислительного стресса в организме.

Наиболее высокие значения БТШ70 отмечены у больных гипертонической болезнью. Самые низкие – у больных ОИМ (рисунок 13). Уровень БТШ70 в группе больных АГ оказался выше, чем у больных стабильной стенокардией в 3,5 раза, по сравнению с группой больных нестабильной стенокардией – в 7,4 раза, по сравнению с группой больных острым инфарктом миокарда – в 13 раз.

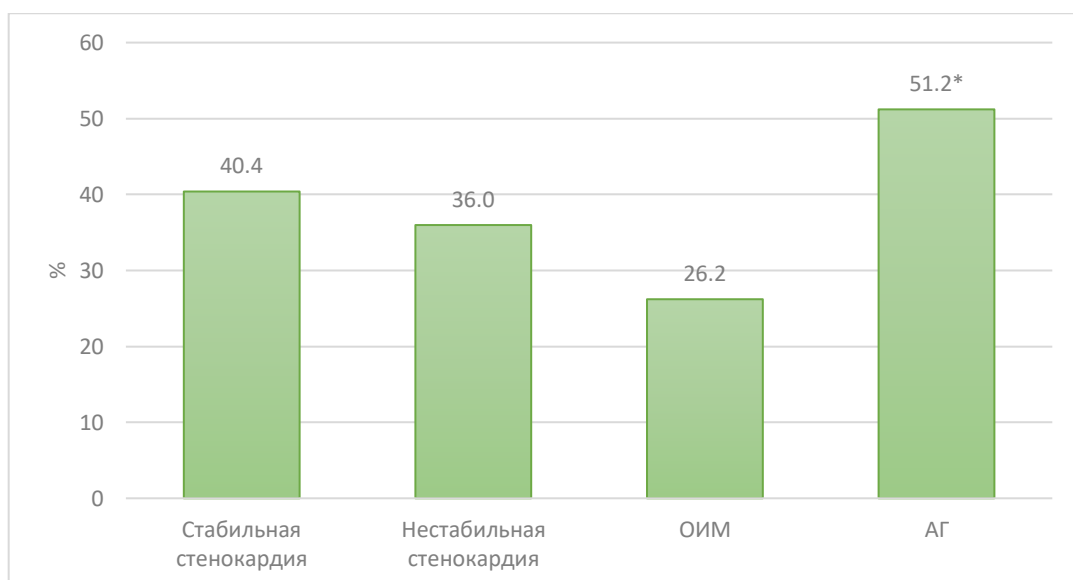


Рисунок 12 – Медиана уровня активности СОД в исследуемых группах больных

* $p=6,9E-27$

Тоже самое касается шаперонной активности БТШ70. Уровень шаперонной активности в группе больных гипертонической болезнью составил 86,2%, что в 1,3 раза выше, чем у больных стабильной стенокардией, в 2,2 раза чем у больных нестабильной стенокардией и в 8 раз – чем у больных острым инфарктом миокарда.

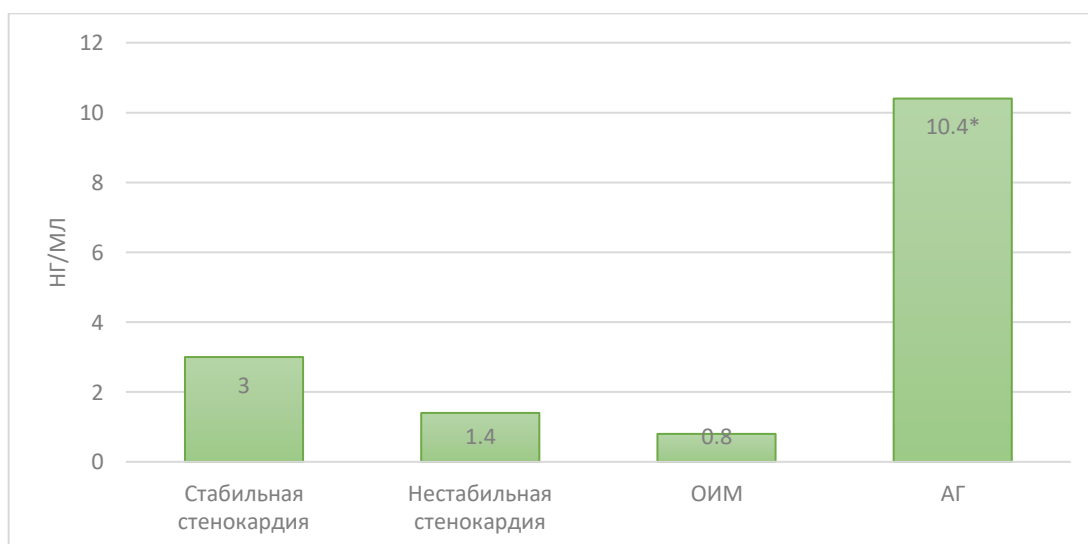


Рисунок 13 – Медиана уровня БТШ70 в исследуемых группах больных

* $p=0,0001$

Далее значения изучаемых маркеров у пациентов с различными заболеваниями были подвергнуты попарному сравнению, установившему статистическую значимость различий всех значений маркеров в изучаемых группах больных ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни).

Сравнение уровней изучаемых маркеров в группах больных стабильной стенокардией, разделенных по функциональному классу, не выявила статистически значимых различий ($p > 0,05$ по критерию Краскела-Уоллеса). Для гомоцистеина $p = 0,362$; для вчСРБ $p = 0,125$; для активности СОД $p = 0,555$; для шаперонной активности БТШ70 $p = 0,876$; для БТШ70 $p = 0,589$, для АДФГн $p = 0,745$; для КДФГн $p = 0,503$; для АДФГо $p = 0,9$; для КДФГо $p = 0,123$.

Далее каждая из выделенных групп больных по нозологическому принципу были сравнены с группой практически соматически здоровых лиц по значениям каждого параметра. Все различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни). Исключение составили значения шаперонной активности БТШ70 при сравнении здоровых и группы больных стабильной стенокардией ($p = 0,182$ по критерию Манна-Уитни).

Выявлены взаимосвязи между концентрацией эритроцитов периферической крови и шаперонной активностью БТШ70 ($r = 0,314$, $p = 0,001$). Остальные показатели имели слабые корреляционные взаимосвязи: между уровнем гемоглобина периферической крови и гомоцистеином ($r = 0,290$, $p = 0,005$), вчСРБ ($r = 0,210$, $p = 0,023$), активностью СОД ($r = 0,239$, $p = 0,000$), шаперонной активностью ($r = 0,290$, $p = 0,002$), АДФГн ($r = -0,263$, $p = 0,004$); между концентрацией эритроцитов и гомоцистеином ($r = -0,296$, $p = 0,001$), вч-СРБ ($r = -0,210$, $p = 0,023$), СОД ($r = 0,285$, $p = 0,002$), шаперонной активностью ($r = 0,314$, $p = 0,001$), АДФГн ($r = -0,285$, $p = 0,002$); между концентрацией лейкоцитов и активностью СОД ($r = -0,182$, $p = 0,049$); между СОЭ и шаперонной активностью ($r = -0,187$, $p = 0,049$); концентрацией лимфоцитов и КДФГн ($r = 0,228$, $p = 0,018$), КДФГо ($r = 0,254$, $p = 0,008$).

Показатели липидного спектра также продемонстрировали корреляционные взаимосвязи с изучаемыми параметрами. Были установлены корреляционные

взаимосвязи между концентрацией общего холестерина сыворотки крови и активностью СОД ($r=-0,384$, $p=2,8E-07$), АДФГн ($r=0,347$, $p=3,9E-06$), БТШ70 ($r=-0,209$, $p=0,003$). Концентрация ХС ЛПНП сыворотки крови оказалась взаимосвязана с вчСРБ ($r=-0,293$, $p=0,001$), активностью СОД ($r=-0,395$, $p=0,001$), АДФГн ($r=0,409$, $p=2,1E-06$), КДФГо ($r=0,389$, $p=0,000006$). Взаимосвязи концентрации ХС ЛПВП и биохимических маркеров оказались слабой силы ($r<0,3$).

При выполнении корреляционного анализа установлены взаимосвязи между уровнем артериального давления и изучаемыми показателями, а также установлены значимые взаимосвязи между антропометрическими параметрами и значениями маркеров (таблица 4).

Медианы уровня лактатдегидрогеназы сыворотки крови были взаимосвязаны с уровнем гомоцистеина ($r=0,331$, $p=0,0002$), вчСРБ ($r=0,318$, $p=0,0003$), активностью СОД ($r=-0,344$, $p=0,0001$), шаперонной активностью ($r=-0,372$, $p=0,00002$), АДФГн ($r=0,305$, $p=0,001$).

При корреляционном анализе установлены взаимосвязи между показателями эхокардиографии и концентрацией биомаркеров сыворотки крови. Установлены взаимосвязи между значением АО и уровнем гомоцистеина ($r=0,391$, $p=0,004$), вчСРБ ($r=0,351$, $p=0,010$), активностью СОД ($r=-0,344$, $p=0,012$), шаперонной активностью ($r=-0,400$, $p=0,003$), АДФГн ($r=0,348$, $p=0,011$); между значением размера левого предсердия и уровнем гомоцистеина ($r=0,321$, $p=0,018$); между расширением полости левого желудочка на ЭхоКГ и гомоцистеином ($r=0,520$, $p=0,00009$), вчСРБ ($r=0,385$, $p=0,005$), активностью СОД ($r=-0,395$, $p=0,004$), шаперонной активностью ($r=-0,430$, $p=0,002$), АДФГн ($r=0,362$, $p=0,0009$), КДФГо ($r=0,434$, $p=0,001$); между конечно-систолическим размером и гомоцистеином ($r=0,311$, $p=0,022$); между снижением сократимости миокарда левого желудочка и гомоцистеином ($r=0,402$, $p=0,003$), вчСРБ ($r=0,362$, $p=0,008$), шаперонной активностью ($r=-0,309$, $p=0,024$).

Таблица 4 – Корреляционная матрица взаимосвязи антропометрических показателей и изучаемых параметров

Показатель		Гц	вчСРБ	СОД	АДФГн	КДФГн	АДФГо	КДФГо	БТШ70	ША
Рост	r	0,221	0,371	0,370	-0,414	-0,420	-0,387	-0,435	0,273	0,111
	p	0,001	1,6E-08	1,7E-08	1,8E-10	8,6E-11	3,1E-09	1,6E-11	0,001	0,103
Вес	r	0,301	0,390	-0,170	0,183	0,373	0,403	0,350	0,271	0,012
	p	5,6E-06	2,2E-09	0,012	0,007	0,000	0,000	0,000	0,004	0,863
ИМТ	r	0,331	0,441	-0,232	0,266	0,468	0,479	0,468	-0,169	-0,008
	p	5,3E-07	7,4E-12	0,001	0,00006	2,6E-13	6,1E-14	2,6E-13	0,004	0,908
ОТ	r	- 0,214	-0,231	0,259	0,056	0,115	-0,061	0,014	-0,466	-0,218
	p	0,265	0,228	0,174	0,772	0,554	0,754	0,944	2,1E-10	0,002
САД	r	0,258	0,146	-0,279	0,261	0,334	0,324	0,335	-0,465	0,059
	p	0,001	0,074	0,001	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	2,1E-10	0,467
ДАД	r	0,313	0,197	-0,337	0,328	0,368	0,361	0,357	-0,576	0,051
	p	9,5E-09	0,015	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0002	3,1E-16	0,536

Была выявлена взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка и гомоцистеином ($r=-0,440$, $p=0,001$), вчСРБ ($r=-0,293$, $p=0,028$) и шаперонной активностью ($r=0,293$, $p=0,029$).

Статистически значимых взаимосвязей между конечным диастолическим размером, толщиной задней стенки левого желудочка, толщиной межпредсердной перегородки и изучаемыми показателями не установлено.

3.1.1. Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от длительности течения заболевания

При анализе значений окислительной модификации белков были установлены положительные корреляционные взаимосвязи между их концентрацией и длительностью течения сердечно-сосудистых заболеваний. Так, концентрация АДФГн и КДФГн была взаимосвязана с длительностью сердечно-сосудистых заболеваний ($r=0,389$, $p=2,8E-08$; $r=0,378$, $p=7,8E-08$, соответственно) (таблица 5).

Обратные корреляционные взаимосвязи средней силы были определены между длительностью заболевания у пациентов и значениями активности СОД ($r=-0,460$, $p=2,4E-11$) и шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,425$, $p=9,6E-10$). Корреляционные прямые взаимосвязи слабой силы были установлены между длительностью течения болезни и значениями гомоцистеина ($r=0,239$, $p=0,001$), АДФГо ($r=0,196$, $p=0,007$) и КДФГо ($r=0,248$, $p=0,001$).

Далее была проанализирована взаимосвязь между длительностью течения ишемической болезни сердца и изучаемыми показателями. В группу анализа был включен 156 пациентов с различными формами ИБС, а именно нестабильной и стабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда. При корреляционном анализе была установлена взаимосвязь между длительностью ИБС и активностью СОД ($r=-0,345$, $p=0,0001$), КДФГн ($r=0,311$, $p=0,00006$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,294$, $p=0,0001$), АДФГн ($r=0,257$, $p=0,001$).

Таблица 5 – Корреляционная матрица взаимосвязи длительности течения сердечно-сосудистых заболеваний и значений изучаемых маркеров

Группа больных		Гц	СРБ	СОД	БТШ70	ША	АДФГн	КДФГн	АДФГо	КДФГо
Стабильная стенокардия n=66	r	0,104	0,206	-0,591	-0,426	-0,499	0,494	0,555	0,213	0,236
	p	0,405	0,096	0,00001	0,00001	0,00001	0,0001	0,0001	0,086	0,057
Нестабильная стенокардия n=59	r	0,173	0,305	-0,768	-0,488	-0,578	0,615	0,751	0,091	0,189
	p	0,189	0,019	0,0001	0,00002	0,0001	0,0001	0,0001	0,491	0,152
АГ n=27	r	0,328	0,034	-0,661	-0,652	-0,737	0,894	0,710	0,439	0,136
	p	0,095	0,866	0,0001	0,0001	0,000001	0,0001	0,0001	0,022	0,499
Острый инфаркт миокарда n=31	r	0,101	0,052	-0,260	-0,228	-0,219	0,179	0,155	0,004	0,124
	p	0,385	0,658	0,023	0,052	0,058	0,123	0,182	0,970	0,286
Все больные ИБС n=156	r	0,059	0,111	-0,345	-0,267	-0,294	0,257	0,311	0,061	0,118
	p	0,454	0,162	0,00001	0,00001	0,0001	0,001	0,0001	0,439	0,136

Корреляционной взаимосвязи не было установлено между длительностью течения ИБС и гомоцистеином ($r=0,059$, $p=0,459$), вчСРБ ($r=0,111$, $p=0,162$), АДФГо ($r=0,061$, $p=0,439$), КДФГо ($r=0,118$, $p=0,136$).

При корреляционном анализе были установлены взаимосвязи между длительностью течения стабильной стенокардии и активностью СОД ($r=-0,591$, $p=0,00001$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,499$, $p=0,0001$), АДФГн ($r=0,494$, $p=0,0001$), КДФГн ($r=0,555$, $p=0,0001$). Взаимосвязи между длительностью течения стабильной стенокардии и АДФГо ($r=0,213$, $p=0,086$), КТДФГо ($r=0,236$, $p=0,057$), гомоцистеином ($r=0,104$, $p=0,405$) и вчСРБ ($r=0,206$, $p=0,096$) не были установлены.

В ходе корреляционного анализа в группе больных нестабильной стенокардией статистически значимые взаимосвязи установлены между длительностью ИБС и значениями вчСРБ ($r=0,305$, $p=0,019$), СОД ($r=-0,768$, $p=0,0001$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,578$, $p=0,0001$), АДФГн ($r=0,615$, $p=0,0001$), КДФГн ($r=0,751$, $p=0,0001$). Статистически значимых взаимосвязей не было выявлено между длительностью заболевания и значениями гомоцистеина ($r=0,173$, $p=0,189$), АДФГо ($r=0,091$, $p=0,491$) и КДФГо ($r=0,189$, $p=0,152$).

У больных острым инфарктом миокарда корреляционная взаимосвязь слабой силы была определена только между длительностью ИБС и активностью СОД ($r=0,269$, $p=0,023$). Взаимосвязи между длительностью заболевания у пациентов с острым инфарктом миокарда и остальными изучаемыми параметрами не было установлено.

У больных гипертонической болезнью при проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между длительностью течения гипертонической болезни и значениями активности СОД ($r=-0,661$, $p=0,0001$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,737$, $p=0,000001$), АДФГн ($r=0,894$, $p=0,0001$), КДФГн ($r=0,710$, $p=0,0001$), АДФГо ($r=0,439$, $p=0,022$). Не установлено корреляционной взаимосвязи между длительностью ГБ и уровнем гомоцистеина ($r=0,328$, $p=0,095$), вчСРБ ($r=0,034$, $p=0,866$), КДФГо ($r=0,136$, $p=0,499$).

Была выявлена тенденция к уменьшению медиан гомоцистеина с увеличением длительности заболевания, но статистически значимых величин она не достигла ($p=0,670$ по критерию Краскела-Уоллеса) (таблица 6). Увеличение АДФГо и вчСРБ также не было значимым ($p=0,215$ и $p=0,416$ соответственно). При сравнении групп больных ИБС, разделенных по длительности течения заболевания, были выявлены статистически значимые различия в значениях СОД ($p=0,001$), БТШ70 ($p=0,005$), шаперонной активности БТШ70 ($p=0,005$), АДФГн ($p=0,045$), КДФГн ($p=0,0001$). Шаперонная активность БТШ70 и СОД имели более низкие значения в группах с большим стажем заболевания, а средние значения АДФГн и КДФГн были наоборот выше (рисунок 14, 15), (таблица 6).

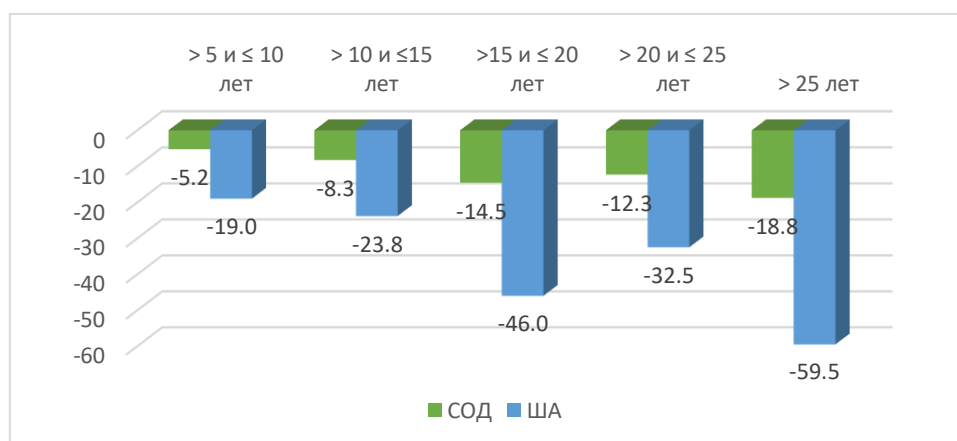


Рисунок 14 – Изменения значений СОД и ША (в % от лиц, страдающих ИБС 5 и менее лет) у пациентов с различной длительностью ИБС

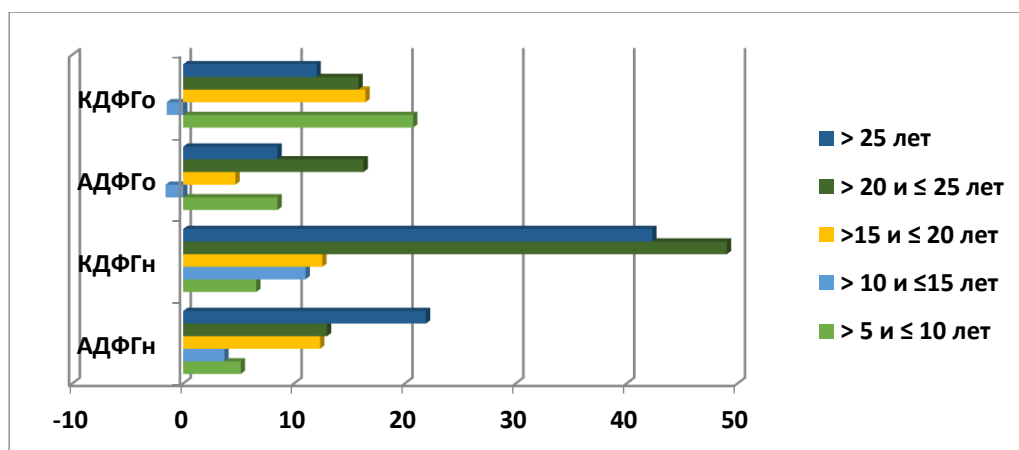


Рисунок 15 – Изменения значений ОМБ (в % от лиц, страдающих ИБС 5 и менее лет) у пациентов с различной длительностью ИБС

Таблица 6 – Значения биомаркеров у пациентов с ИБС в зависимости от длительности течения заболевания

Показатель Me [Q25; Q75]	≤ 5 лет	> 5 и ≤ 10 лет	> 10 и ≤ 15 лет	> 15 и ≤ 20 лет	> 20 и ≤ 25 лет	> 25 лет
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,3 [10,9;18,7]	15,2 [11,5;19,2]	14,8 [10,4;23,1]	15,5 [11,5;25,2]	14,2 [10,9;18,0]	13,8[13,2; 25,5]
вЧСРБ, мг/л	3,8 [0,2; 5,0]	4,3 [0,3; 4,9]	4,1 [0,3; 6,5]	4,9 [1,6; 6,3]	4,6 [0,2; 4,8]	4,9 [4,0; 7,0]
СОД, %	39,7 [37,0;44,1]	37,6 [35,2;41,2]	36,4 [30,2;41,3]	33,9 [29,0;39,7]	34,8 [32,8;38,5]	32,2 [27,3;35,9]*
АДФГн, усл. ЕД/мг	28,3 [23,1;33,0]	29,8 [24,2;32,0]	29,4 [25,8;37,9]	31,8 [26,9;38,3]	32,0 [28,4;35,5]	34,5 [32,2;36,9]*
КДФГн, усл. ЕД/мг	20,2 [17,0;26,7]	21,5[18,4; 27,5]	22,4 [10,9;25,3]	22,7 [9,1; 29,9]	30,1 [26,1;33,7]	28,8 [11,5;32,0]*
АДФГо, усл. ЕД/мг	10,9 [9,7; 12,8]	11,9 [9,9; 14,8]	10,8 [5,3; 11,8]	11,5 [5,7; 14,9]	12,7 [10,8;15,0]	11,9 [4,7; 13,8]
КДФГо, усл. ЕД/мг	8,7 [6,8; 10,3]	10,5 [8,5; 11,5]	8,6 [3,7; 10,4]	10,2 [8,5; 11,7]	10,1 [8,5; 11,0]	9,8 [3,8; 11,3]
БТШ70, нг/мл	3,7 [2,5;4,7]	3,0 [2,1;4,1]	2,5 [1,8;3,1]	2,2 [1,5;2,5]	1,7 [1,3;2,1]	1,5 [1,0;1,7]*
ША БТШ70, %	57,0[32,7;79,8]	46,2 [38,5;69,2]	43,4[25,4;71,8]	30,8[23,1;53,8]	38,5 [26,9;60,8]	23,1 [3,1; 46,2]*

*p<0,05 по критерию Краскела-Уоллеса

3.2. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза

На 2-ом этапе в исследовании приняли участие 336 больных (из них 178 женщин и 158 мужчин) с верифицированным диагнозом стабильная ИБС. Пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,00001$).

Куривших пациентов оказалось 50%. Распространенность СД среди больных составила 20,8%, ожирение выявлено у 23,8% больных (72 пациента имели ожирение 1 степени и 8 пациентов ожирение 2 степени), избыточная масса тела отмечена в 60,1% случаев. Распространенность абдоминального ожирения составила 66,1%. Дислипидемией страдали 50% больных. Гиполипидемическую терапию регулярно принимало 47,6% больных, при этом целевых значений липидов достигло лишь 17,3%, целевого уровня ОХС – 11,9%, а целевого значения ХС ЛПНП – 11,3%.

Больных без признаков поражения коронарного русла оказалось 162 человека (48,2%), с 1-сосудистым поражением – 22 человека (6,6 %), больных с 2-сосудистым поражением – 44 человека (13,1 %), с 3-сосудистым – 38 человека (11,3 %), у 70 человек (20,8%) было выявлено поражение 4 и более коронарных сосудов.

Все пациенты были объединены в 3 группы сравнения: первую группу составили больные без признаков поражения коронарного русла по данным КАГ. Во вторую группу вошли больные с поражением 1 или 2-х сосудов, в третью группу – больные с поражением 3-х и более сосудов. Группы были сравнимы по возрасту. В исследуемой выборке была определена статистическая взаимосвязь между полом и числом пораженных сосудов: незначительное поражение гораздо чаще встречалось у женщин (83,3%), 2-хсосудистое у мужчин (72,7%), преобладающее число пациентов с поражением 3-х и более сосудов (87,5%) составили мужчины ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 8,116, $p=0,017$; $\phi=0,570$, $p=0,017$) (рисунок 16).

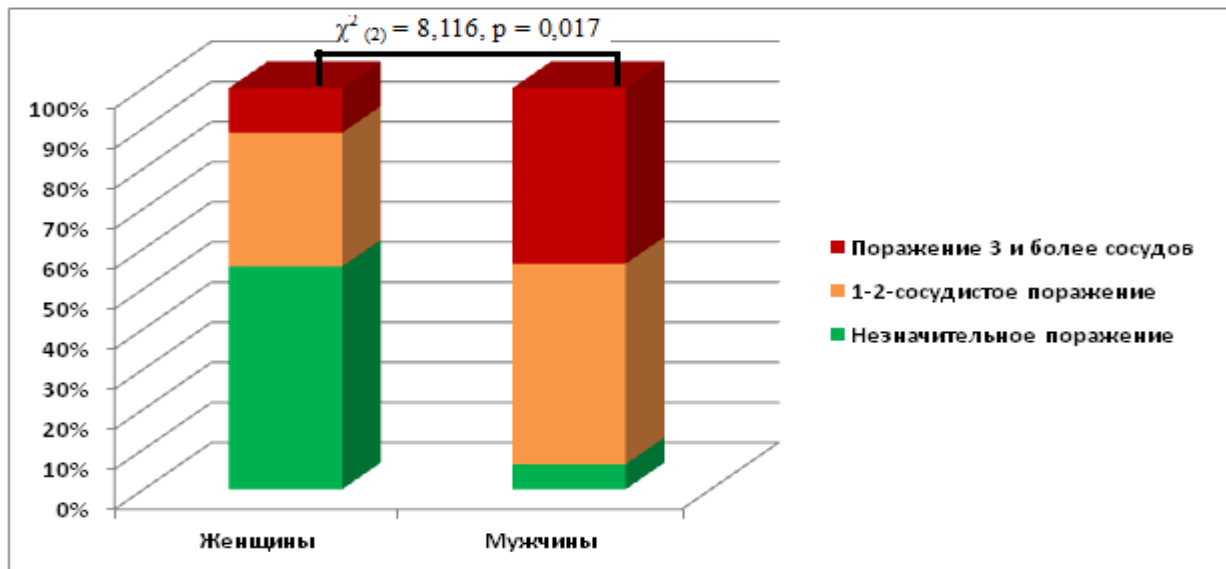


Рисунок 16 – Гендерные особенности поражения коронарных сосудов

При сравнении показателей изучаемых маркеров в выделенных трех группах были обнаружены статистически значимые различия по уровню гомоцистеина ($p = 0,000$ по критерию Краскела-Уоллеса), вчСРБ ($p = 0,017$), активности СОД ($p = 0,015$), БТШ 70 ($p = 0,004$), шаперонной активности БТШ70 ($p = 0,011$), АДФГн ($p = 0,003$), КДФГн ($p = 0,028$). При сравнении значений АДФГо и КДФГо в группах, отличающихся по числу пораженных сосудов, различий не было выявлено ($p = 0,493$ и $p = 0,234$ по критерию Краскела-Уоллеса, соответственно) (таблица 7).

При проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между числом пораженных артерий, обнаруженных при коронароангиографии, и значениями гомоцистеина ($r = 0,843$, $p = 0,000$), вчСРБ ($r = 0,604$, $p = 0,001$), СОД ($r = -0,545$, $p = 0,005$), ША БТШ70 ($r = -0,616$, $p = 0,001$), АДФГн ($r = 0,671$, $p = 0,0002$), КДФГн ($r = 0,544$, $p = 0,005$). Корреляционных взаимосвязей между показателями АДФГо и КДФГо не было выявлено ($r = -0,076$, $p = 0,717$ и $r = 0,309$, $p = 0,132$, соответственно).

Те же закономерности с тем же уровнем статистической значимости были обнаружены при корреляционном анализе взаимосвязи между значением максимального стеноза коронарных артерий и показателями изучаемых маркеров: гомоцистеином ($r = 0,843$, $p = 1,2E-07$), вчСРБ ($r = 0,656$, $p = 0,0003$), активностью СОД

($r = -0,563$, $p = 0,003$), шаперонной активностью БТШ70 ($r = -0,569$, $p = 0,003$), АДФГн ($r = 0,706$, $p = 0,00008$), КДФГн ($r = 0,565$, $p = 0,003$).

Таблица 7 – Значения изучаемых маркеров у пациентов с ИБС в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

Показатель Ме [Q25; Q75]	Без признаков поражения коронарного русла (n=162)	1-2- хсосудистое поражение (n=66)	Поражение 3- х и более сосудов (n=108)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,6 [8,11; 9,97]	10,4 [10,10;11,39]	12,3 [11,61;12,49]	0,00009
вчСРБ, мг/л	0,1 [0; 0,14]	1,3 [0,01;2,1]	2,1 [0,2;7,6]	0,017
СОД, %	41,7 [39,0; 47,4]	35,2 [32,8; 36,0]	32,3 [30,7; 39,2]	0,015
БТШ70, нг/мл	2,5 [2,1;2,9]	1,8 [1,5;2,5]	1,2 [1,0;1,4]	0,00001
ША БТШ70, %	78,8 [60,6; 82,5]	68,3 [66,7; 76,9]	60,0 [55,4; 68,2]	0,011
АДФГн, усл. ЕД/мг	22,3 [21,5; 23,3]	24,8 [23,5; 25,7]	27,0 [24,8; 27,9]	0,003
КДФГн, усл. ЕД/мг	19,9 [18,3; 20,8]	21,0 [20,3; 22,3]	23,5 [20,8; 25,0]	0,028
АДФГо, усл. ЕД/мг	10,7 [9,2; 11,8]	11,3 [10,9; 11,8]	10,8 [9,6; 12,1]	0,493
КДФГо, усл. ЕД/мг	6,2 [2,4; 9,2]	6,8 [6,6; 8,8]	8,8 [7,2; 9,5]	0,234

При сравнении группы больных, не имевших признаков поражения коронарных артерий и группы больных со значимым поражением 1 и более артерии

были определено, что значения статистически значимо отличаются по параметрам гомоцистеина, вчСРБ, активности СОД, ША БТШ70, АДФГн, КДФГн (таблица 8).

Таблица 8 – Значения маркеров в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза

Показатель Me [Q25; Q75]	Незначительное поражение (n=162)	Значимое поражение (n=174)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,6 [8,1; 9,9]	11,4 [10,4;12,1]	0,0001
вчСРБ, мг/л	0,1 [0; 0,14]	0,8 [0,12; 2,2]	0,011
СОД, %	41,7 [39,0;47,4]	34,9 [32,4;37,2]	0,003
БТШ70, нг/мл	2,5 [2,1;2,9]	1,4 [1,0;8,8]	0,0004
ША БТШ70, %	78,8 [60,6;82,5]	68,3 [60,0;68,3]	0,030
АДФГн, усл.ЕД/мг	22,3 [21,5;23,3]	25,7 [23,8;27,3]	0,001
КДФГн, усл. ЕД/мг	19,9 [18,3;20,8]	21,4 [20,3;24,2]	0,025
АДФГо, усл.ЕД/мг	10,7 [9,2;11,8]	11,2 [10,7;11,7]	0,475
КДФГо, усл. ЕД/мг	6,2 [2,4;9,2]	8,4 [6,7;8,8]	0,274

Корреляционный анализ подтвердил прямую взаимосвязь гомоцистеина ($r=0,701$, $p=0,00009$), вчСРБ ($r=0,510$, $p=0,009$), АДФГн ($r=0,624$, $p=0,001$), КДФГн ($r=0,455$, $p=0,022$), с наличием стеноза коронарных артерий и обратную взаимосвязь между стенозом и БТШ70 ($r=-0,512$, $p=0,001$), ША БТШ70 ($r=-0,439$, $p=0,028$) и СОД ($r=-0,571$, $p=0,003$).

Далее все пациенты были разделены по индексу Gensini на 3 группы: GS0 (индекс Gensini=0) – сюда вошло 162 пациента без признаков поражения коронарного русла, GS1 (индекс Gensini=0-15) – сюда вошло 80 пациентов с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза, GS2 (индекс Gensini>15) – сюда вошло 94 пациента с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. Выборка носила сплошной характер.

Определена достоверная взаимосвязь между индексом Gensini и полом ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 34,438, $p = 2,7E-09$; $\phi = 0,485$, $p = 2,7E-09$): у женщин чаще встречалась необструктивная коронарная болезнь сердца (65,2%), а гемодинамически значимый коронарный атеросклероз лишь в 7,8% случаев. У мужчин мы увидели обратную тенденцию: самой распространенной формой коронарного атеросклероза оказался гемодинамически значимый (50,6%). Такие гендерные особенности можно объяснить большей распространенностью среди женского пола микроваскулярной стенокардии [126], а также большей приверженностью женщин к обращению за помощью на ранних стадиях заболевания (рисунок 17).

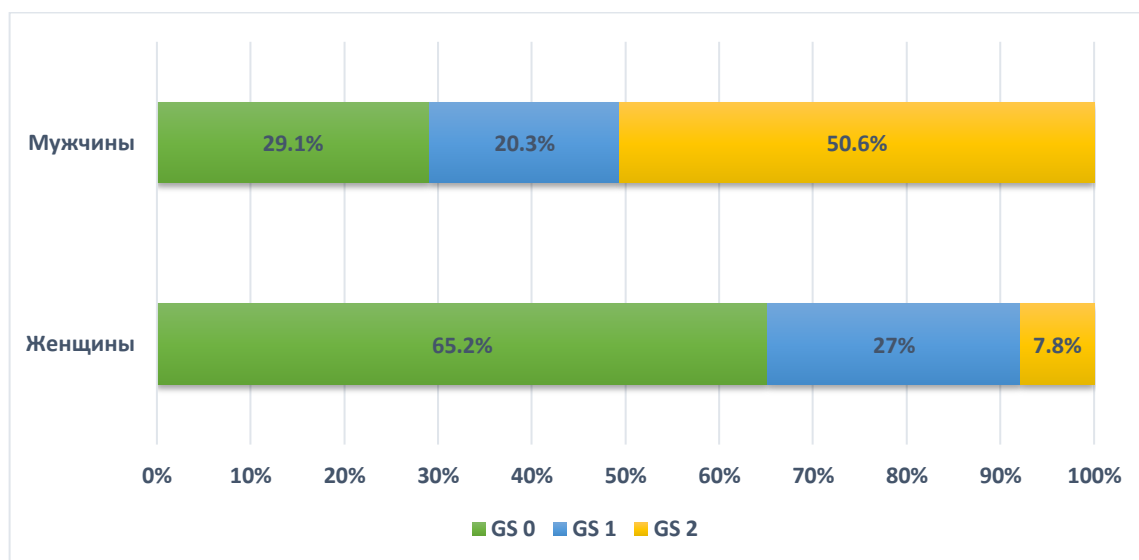


Рисунок 17 – Гендерные особенности частоты встречаемости коронарного атеросклероза

Клинико-антропометрическая характеристика представлена в таблице 9. Пациенты все трех групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,320$ по критерию Краскела-Уоллеса). По всем остальным параметрам между пациентами определялась статистически значимая разница (таблица 9). Статистически значимая разница определена по уровню артериального давления: максимальные цифры отмечены у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

Таблица 9 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	GS0 (n=162)	GS1 (n=80)	GS2 (n=94)	p
Возраст, лет	58,4±5,8	59,6±5,9	59,7±6,5	0,320
ИМТ, кг/м ²	26,5 [25,7;27,6]	25,8 [23,8;29,6]	27,8 [26,5; 30,5]	0,023
Окружность талии, см	90 [80;98]	82 [78;97]	92 [90;110]	0,001
САД, мм рт.ст.	140 [135;150]	140 [136;160]	160 [140;180]	0,0005
ДАД, мм рт.ст.	80 [80;90]	90 [80;97]	90 [90;100]	1,1E-10
GS, баллы	0	10 [5,6;10,7]	28 [23;31]	1,04E-15

Число больных, имевших индекс Gensini больше 15, среди больных СД оказалось в 2 раза больше, чем среди пациентов без СД: 48,6% против 22,6%, соответственно. 34,3% больных СД имели индекс Gensini 0. 51,9% больных без СД имели индекс Gensini 0. 65,7% больных СД имели индекс Gensini, отличный от 0. 48,1% больных без СД имели индекс Gensini отличный от 0 ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 9,307, $p=0,010$; $\phi = 0,235$, $p=0,010$).

Ожирение чаще встречалось у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом и их процент составил 42,2%, 34,2% пациентов с ожирением не имели признаков коронарного атеросклероза, а 23,6% - признаки гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза, причем наибольшая распространенность гемодинамически значимого коронарного атеросклероза была среди больных со 2 степенью ожирения. Большинство пациентов без ожирения оказалось в группе GS0 (52,3%), только 23,8% больных попали в группу GS2 ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 28,474, $p=0,00007$; $\phi = 0,412$, $p=0,00007$) (рисунок 18).

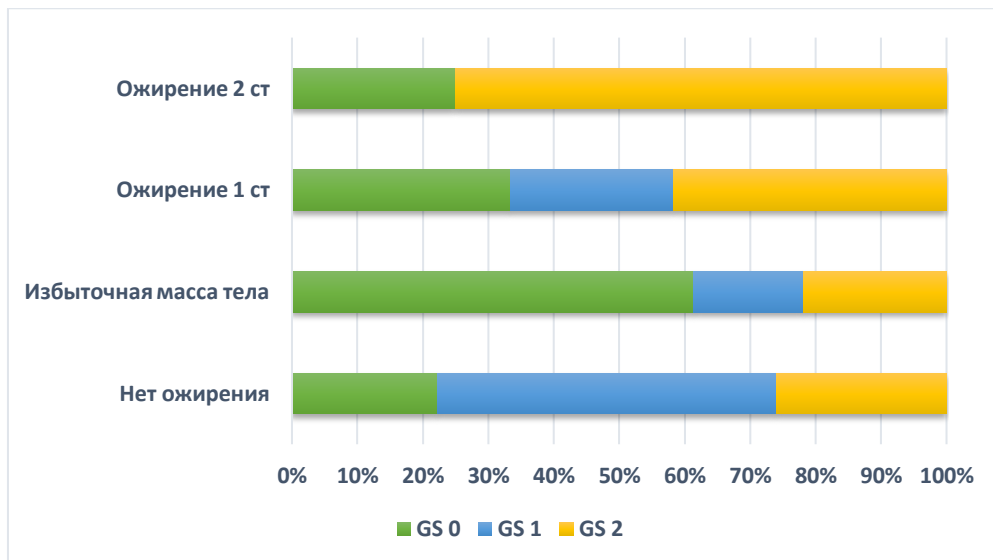


Рисунок 18 – Частота встречаемости ожирения у обследуемых пациентов в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза

Что касается абдоминального ожирения, то его распространенность была высокой во всех группах: в GS0 его распространенность составила 72,8%, в группе GS1 – 52,5%, в группе GS2 – 65,9%.

Наиболее высокая распространенность дислипидемии была в группе GS2 – ее процент составил 83%, наиболее низкая в группе GS0 – 28,4%, абсолютное число пациентов в группе GS2 было больше в 1,7 раза по сравнению с группой GS0. В группе GS1 практически одинаково часто встречались больные и с дислипидемией и без нее ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 35,970, $p = 1,5E-08$; $\phi = 0,463$, $p = 1,5E-08$) (рисунок 19).

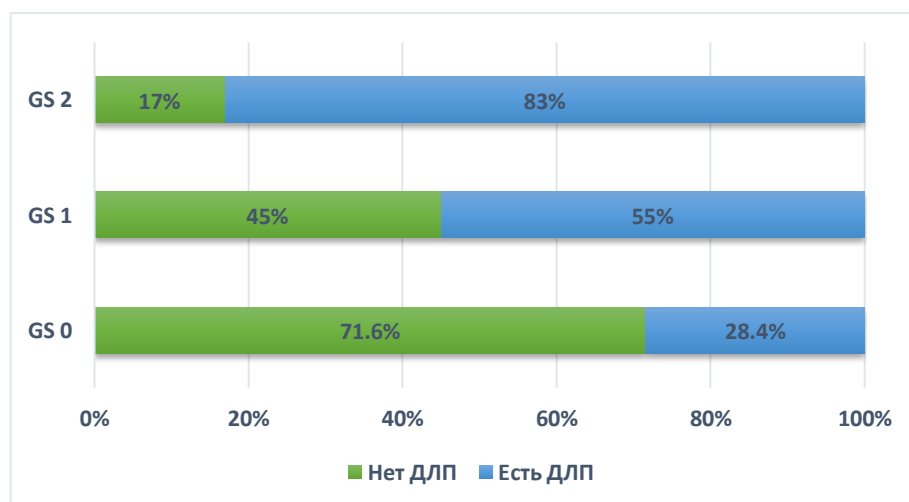


Рисунок 19 – Распространенность дислипидемий в исследуемых группах

При оценке приверженности к гиполипидемической терапии установлена статистическая взаимосвязь между приемом статинов и тяжестью коронарного атеросклероза ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 13,432, $p=0,001$; $\phi = 0,283$, $p=0,001$). Определено, что в группе GS0 41,9% больных принимали статины в среднеинтенсивных дозировках, в группе GS1 статины принимали 72,5% больных, а в группе GS2 лишь 36,2% получали статины. Важно заметить, что среди всех принимавших гиполипидемическую терапию только 21,25% были из группы GS2. Больше всего принимавших статины были из групп GS0 и GS1 (42,5% и 36,25% соответственно) (рисунок 20).

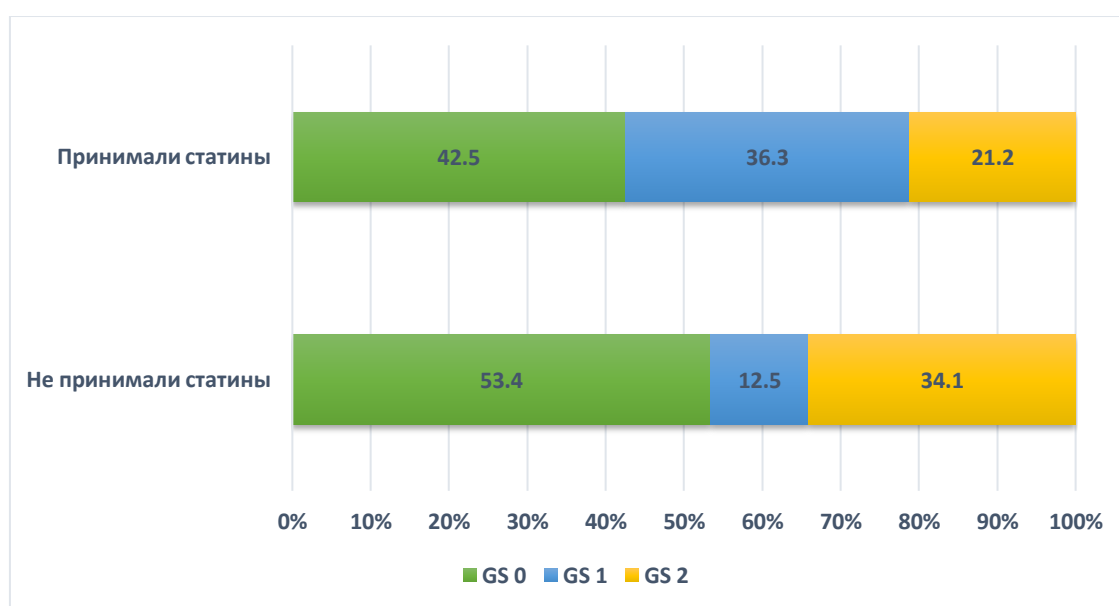


Рисунок 20 – Приверженность к гиполипидемической терапии в исследуемых группах

Далее оценивали достижение целевых значений липидов. Большинство пациентов как с GS2 (95,7%) не достигли целевых цифр липидов, так и с GS1 (80%) не достигли целевых цифр липидов. Хотя среди пациентов GS0 не достигших целевых цифр липидов оказалось 76,5% ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 7,954, $p=0,019$; $\phi = 0,218$, $p=0,019$). Среди больных с индексом Gensini больше 15, не достигших целевых цифр липидов, оказалось 90 человек (32,4%), а среди достигших цифр - 4 человека (6,9%) (рисунок 21).

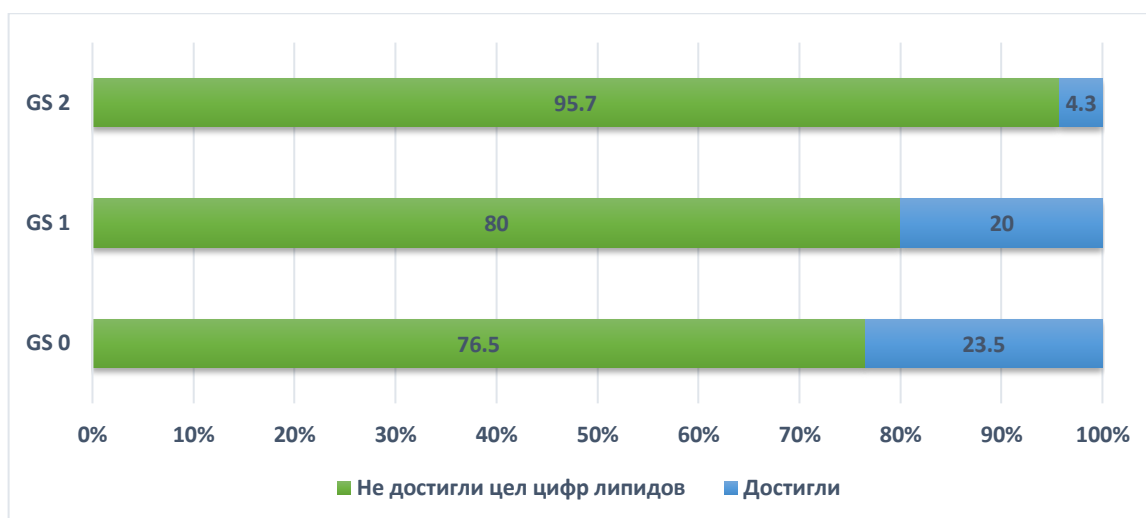


Рисунок 21 – Достижение целевых значений показателей липидного профиля в исследуемых группах

Также отмечена статистически значимая взаимосвязь между достижением целевого значения ОХС и индексом Gensini: пациенты с более низкими значениями индекса Gensini чаще достигали целевого значения ОХС в 4 ммоль/л ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =6,132, $p=0,047$; $\phi = 0,191$, $p = 0,047$). Такая же тенденция отмечена при оценке достижения целевого уровня ХС ЛПНП, однако здесь взаимосвязь не достигала достоверного уровня ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =2,198, $p=0,333$; $\phi = 0,114$, $p=0,333$) (рисунок 22).

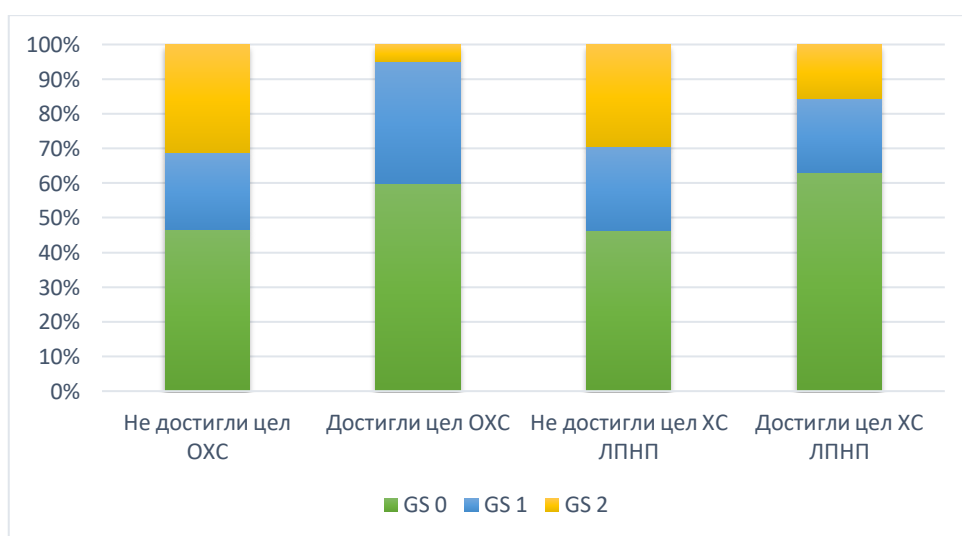


Рисунок 22 – Достижение целевых значений ОХС и ХС ЛПНП у пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза

Такую закономерность можно объяснить тем, что пациенты должны принимать высокоинтенсивную терапию статинами, но ни один пациент ни в одной группе не получал такую терапию, а также тем, что при выраженных изменениях коронарного русла происходит его кальцификация.

Распределение пациентов по статусу курения представлено на рисунке 23. Установлено, что 168 пациентов были курящими, при этом выявлена статистически достоверная взаимосвязь между курением и тяжестью коронарного атеросклероза ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =12,889, $p=0,002$; $\phi = 0,277$, $p =0,002$). Курящих больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом было больше, чем некурящих. В группе без признаков коронарного атеросклероза больные по статусу курения распределились практически одинаково. А в группе с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом преобладали некурящие пациенты.

Такую особенность можно объяснить тем, что пациенты, узнав о своем заболевании отказывались от курения.

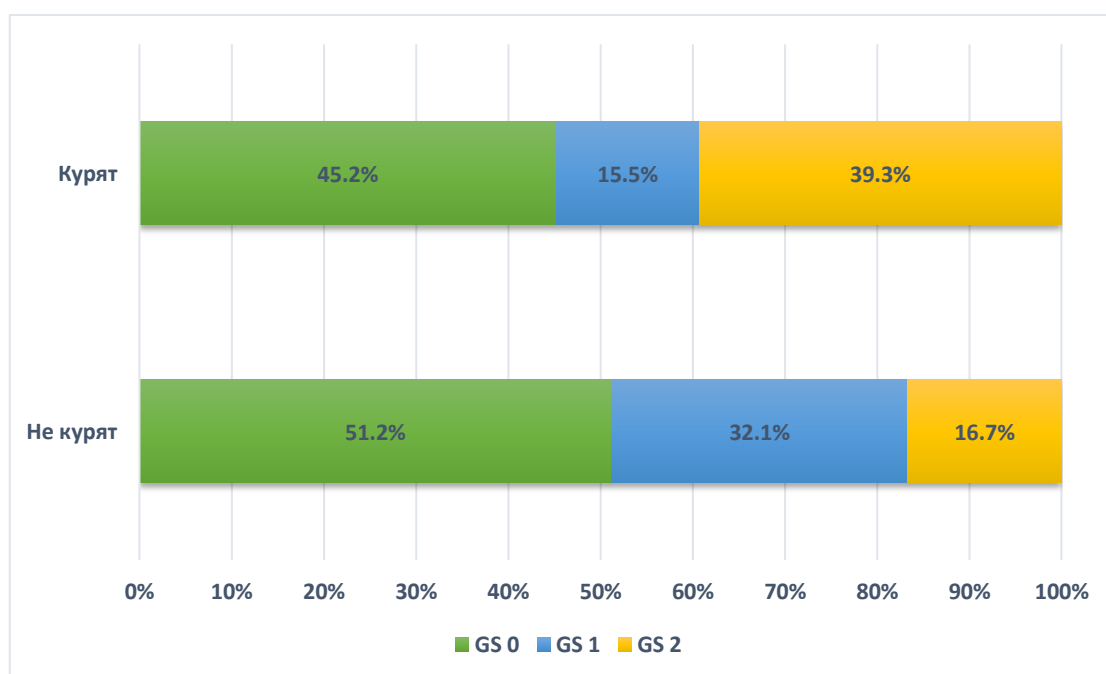


Рисунок 23 – Распространенность курения в исследуемых группах

При оценке биохимических показателей (таблица 10) установлены статистически значимые различия по критерию Краскела-Уоллеса по уровню ОХС, ХС ЛПНП у пациентов с различной тяжестью коронарного атеросклероза (наиболее высокие значения отмечены в группе GS2).

Таблица 10 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	GS0 (n=162)	GS1 (n=80)	GS2 (n=94)	p
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,4;5,9]	5,5 [4,6;6,6]	6,7 [5,7;7,1]	5,3E-08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3;3,7]	2,9 [2,3;3,8]	3,1 [2,5;3,8]	0,00001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [0,9;1,2]	0,9 [0,8;1,0]	8,2E-07
ТГ, ммоль/л	1,2 [1;1,5]	1,1 [0,9;1,4]	1,4 [1,1;1,9]	0,032
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,9 [8,5;9,98]	10,4 [9,5;11,3]	11,9 [11,3;12,3]	4,7E-16
вЧСРБ, мг/л	0,1 [0,01;0,2]	1,3 [1,1;2,1]	4,3 [1,0;8,5]	2,5E-12
СОД, %	38,8 [37,7;39,1]	35,7[35,2;39,7]	32,8[32,1;36,1]	5,8E-07
БТШ70, нг/мл	2,5 [2,1;2,9]	1,8 [1,5;2,8]	1,1 [1,0;1,4]	6,1E-16
ША БТШ70, %	73,3 [70,9;76,9]	68,5[66,9;76,9]	56,8[49,8;61,5]	8,1E-18
АДФГ _н , усл. Ед/мг	22,3 [21,5;23,9]	24,7 [22,3;25,6]	27,3 [25,1;28,1]	7,2E-15
КДФГ _н , усл. Ед/мг	20,2 [19,7;20,5]	20,7 [19,9;21,6]	22,7 [21,4;23,9]	7,1E-11
АДФГ _о , усл. Ед/мг	10,7 [10,5;10,9]	10,9 [10,3;11,6]	11,1 [10,9;12,3]	5,5E-08
КДФГ _о , усл. Ед/мг	2,5 [2,3;6,3]	6,8 [6,3;8,4]	7,3 [6,7;8,8]	7,2E-13

Уровень гомоцистеина в группе GS2 был выше на 20,2%, чем в группе GS, и на 14,4% чем в группе GS1. Наибольшие различия определены по уровню вчСРБ (в группе GS2 данный показатель оказался в 43 раза выше, чем в группе GS0 и в 14,3 раза – чем в группе GS1).

По показателям окислительного стресса наиболее высокие значения также были зарегистрированы в группе GS2.

Что касается маркеров клеточного стресса, то наиболее высокие показатели были выявлены в группе GS0: уровень БТШ70 был в 1,4 раза по сравнению с группой GS1 и в 2,3 раза по сравнению с группой GS2. Шаперонная активность также была выше в группе GS0, и ее уровень составил 73,3%, в группе GS1 данный показатель оказался меньше на 6,6%, а в группе GS2 – меньше на 22,5%.

При попарном сравнении выделенных групп по критерию Манна-Уитни мы увидели несколько иную картину. При сравнении групп GS0 и GS1 установлено, что пациенты также были сопоставимы по возрасту ($p=0,385$), также не было выявлено различий по ИМТ ($p=0,258$), по окружности талии ($p=0,105$), уровню систолического АД ($p=0,552$), по уровню ОХС ($p=0,156$), ХС ЛПВП ($p=0,112$), ТГ ($p=0,291$), шаперонной активности ($p=0,053$). Сопоставимость данных показателей свидетельствует об еще не столь выраженных метаболических нарушениях среди изучаемых групп, отсутствие различий по уровню шаперонной активности говорит о возможности у пациентов с признаками коронарного атеросклероза при воздействии повреждающих агентов восстановления нативной структуры белка. А вот по уровню маркеров окислительного стресса, повреждения эндотелия выявлены уже на данном этапе статистически значимые различия: гомоцистеин ($p=0,002$), вч-СРБ ($p=0,003$), активность СОД ($p=0,039$), АДФГн ($p=0,001$), КДФГн ($p=0,017$), АДФГо ($p=0,014$), КДФГо ($p=1,7E-07$). По уровню БТШ70 также установлены различия ($p=0,015$), что говорит выходе данных белков во внеклеточное пространство на стадии еще гемодинамически не значимого коронарного атеросклероза.

При сравнении групп GS0 и GS2 были установлены статистически значимые различия по всем показателям кроме возраста ($p=0,142$): ИМТ ($p=0,018$),

окружность талии ($p=0,003$), уровню систолического и диастолического АД ($p=0,0001$ и $p=9,1E-12$), ОХС ($p=4,5E-09$), ХС ЛПНП ($p=0,0003$), ТГ ($p=0,043$), ХС ЛПВП ($p=2,4E-07$). Полученные различия можно объяснить возрастанием количества метаболических факторов с увеличением выраженности коронарного атеросклероза. По уровню изучаемых маркеров также установлены статистически значимые различия: гомоцистеин ($p=2,9E-15$), вч-СРБ ($p=2,8E-14$), активность СОД ($p=2,6E-07$), АДФГн ($p=5,1E-14$), КДФГн ($p=8,9E-11$), АДФГо ($p=4,4E-09$), КДФГо ($p=1,9E-11$), БТШ70 ($p=1,3E-15$), шаперонная активность ($p=2,9E-17$).

При сравнении групп GS1 и GS2 мы также увидели статистически значимые клинико-антропометрические и биохимические различия. Но важно заметить, что уровень этих значимостей был ниже, чем при сравнении групп GS0 и GS2: ИМТ ($p=0,028$), окружность талии ($p=0,001$), уровень давления ($p=0,003$ и $p=0,012$), уровень ОХС ($p=0,001$), ХС ЛПВП ($p=0,001$), ТГ ($p=0,017$), гомоцистеин ($p=9,9E-09$), вч-СРБ ($p=9,1E-06$), активность СОД ($p=0,001$), АДФГн ($p=1,4E-07$), КДФГн ($p=4,7E-06$), АДФГо ($p=0,018$), КДФГо ($p=0,042$), БТШ70 ($p=7,8E-09$), шаперонная активность ($p=1,1E-10$).

При проведении корреляционного анализа были установлены прямые статистически значимые корреляционные связи средней силы между индексом Gensini и полом пациента, уровнем гомоцистеина, вчСРБ, окисленными модифицированными белками, уровнем ОХС, ХС ЛПНП; и статистически значимые отрицательные взаимосвязи средней силы между индексом Gensini и активностью СОД, БТШ70, шаперонной активностью, ХС ЛПВП (таблица 11).

Таблица 11 – Корреляционные взаимосвязи индекса Gensini с изучаемыми показателями

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
Пол	0,453	6,9E-10
Возраст, лет	0,117	0,129
ИМТ, кг/м ²	0,137	0,077
Окружность талии, см	0,195	0,011

Продолжение таблицы 11

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
САД, мм рт.ст.	0,319	0,0002
ДАД, мм рт.ст.	0,531	1,2E-13
ОХС, ммоль/л	0,449	1,1E-09
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,342	5,8E-06
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,430	0,342
ТГ, ммоль/л	0,147	0,058
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,651	1,2E-21
Вч-СРБ, мг/л	0,563	1,9E-15
СОД, %	-0,396	1,1E-07
БТШ70, нг/мл	-0,645	3,9E-21
ША БТШ70, %	-0,665	8,5E-23
АДФГн, усл. ЕД/мг	0,610	1,7E-18
КДФГн, усл. ЕД/мг	0,508	2,1E-12
АДФГо, усл. ЕД/мг	0,469	1,5E-10
КДФГо, усл. ЕД/мг	0,589	4,3E-17

3.2.1. Взаимосвязь между повреждением ДНК, свободными циркулирующими ДНК, адениловыми нуклеотидами и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС

При оценке повреждения ДНК в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза нами была выявлена следующая закономерность: при нарастании тяжести коронарного атеросклероза увеличивалось повреждение ДНК (чем выше индекс Gensini, тем больше и ярче хвост кометы) (рисунок 24,25,26).

В группе GS0 уровень хвостового момента (ТМ) составил $2,01 \pm 0,7$ AU, в группе GS1 – $6,1 \pm 1,1$ AU, в группе GS2 – $8,7 \pm 1,28$ AU ($p=0,003$ по критерию Краскела-Уоллеса).

Уровень хвостового процента ДНК (TD) в группе GS0 составил $25,12 \pm 2,03\%$, в группе GS1 – $35,12 \pm 3,09\%$, в группе GS2 – $42,67 \pm 4,62\%$, установлены статистически значимые различия между группами ($p=0,002$ по критерию Краскела-Уоллеса). По показателю момента хвоста по методу Olive (OTM) также между группами установлены статистически значимые различия ($p=0,001$).



Рисунок 24 – Фотография ДНК-кометы пациента из группы GS0

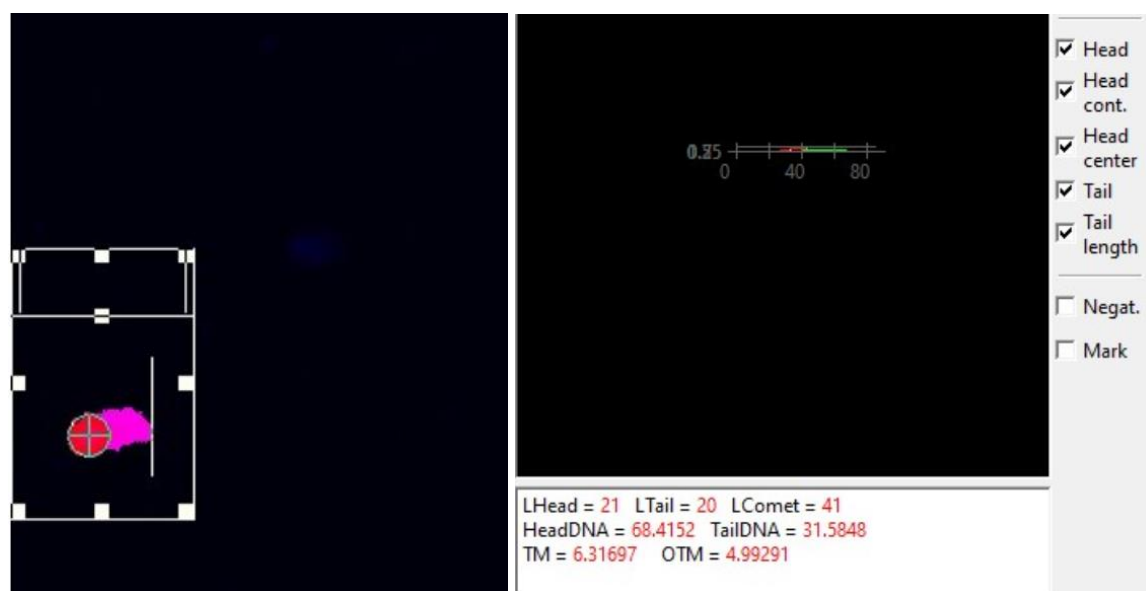


Рисунок 25 – Фотография ДНК-кометы пациента из группы GS1

При проведении корреляционного анализа установлена статистически значимая прямая связь между тяжестью коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini и уровнем хвостового процента ДНК ($r=0,752$, $p=0,00001$), уровнем хвостового момента ($r=0,631$, $p=0,004$).

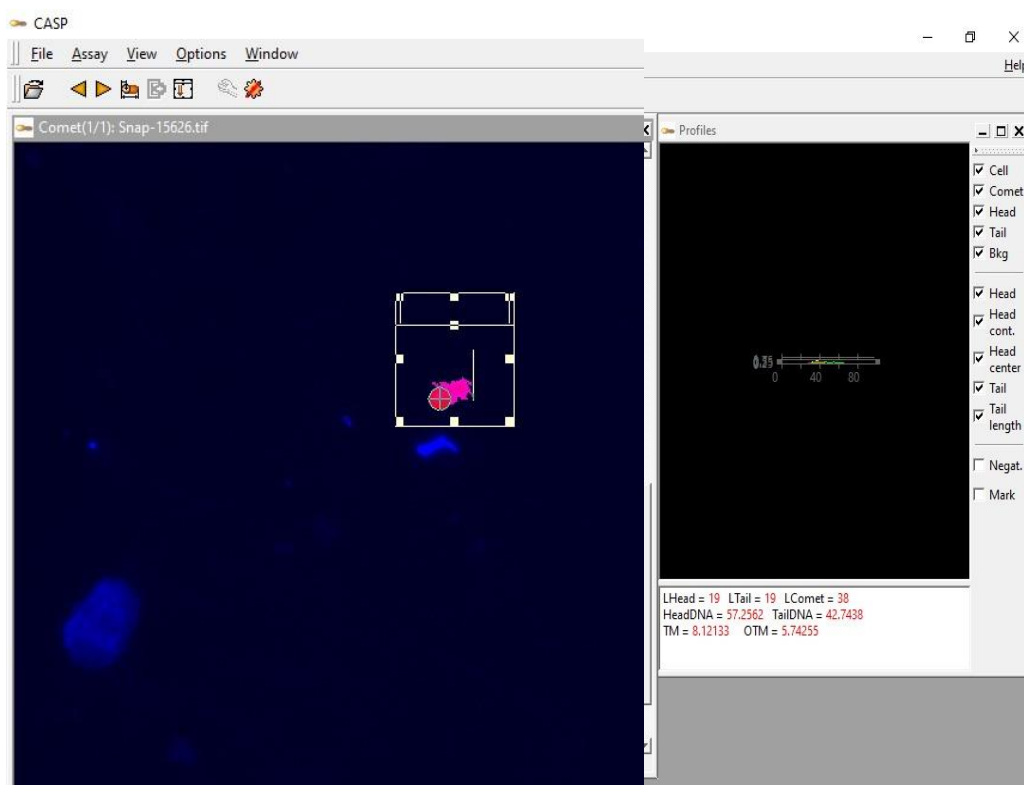


Рисунок 26 – Фотография ДНК-кометы пациента из группы GS2

Также выявлены следующие взаимосвязи: положительные между ТМ и ОХС ($r=0,321$, $p=0,003$), ТМ и ХС ЛПНП ($r=0,353$, $p=0,0001$), ТМ и количеством пораженных артерий ($r=0,322$, $p=0,048$), ТМ и курением ($r=0,274$, $p=0,05$), ТМ и ожирением ($r=0,395$, $p=0,028$), ТМ и глюкозой ($r=0,284$, $p=0,05$); ТМ и С-реактивным белком ($r=0,52$, $p=0,0067$); отрицательные между ТМ и активностью СОД ($r=-0,566$, $p=0,0001$), ТМ и БТШ70 ($r=-0,485$, $p=0,0001$).

Далее у пациентов был определен уровень свободных ДНК в сыворотке крови. Наиболее высокое содержание свободных ДНК выявлено у больных из группы GS2, так как с нарастанием выраженности коронарного атеросклероза была

отмечена тенденция к увеличению повреждения ДНК-комет, то есть к разрушению клеток.

Наименьшее содержание – в группе GS0: на 64% меньше, чем в GS2, и на 33,1% меньше, чем в GS1. Между группами установлена достоверная разница по критерию Краскела-Уоллеса (рисунок 27).

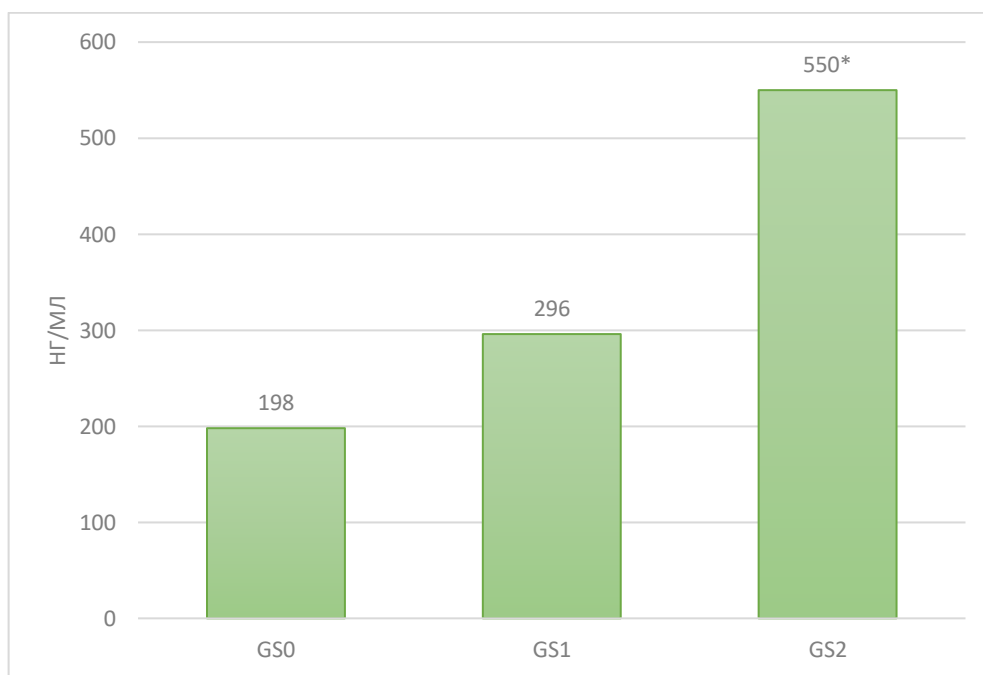


Рисунок 27 – Уровень свободных нуклеиновых кислот у больных с разной выраженностью коронарного атеросклероза (* $p=1,7E-06$)

Также определена статистически значимая корреляционная связь между уровнем свободно циркулирующих ДНК и тяжестью коронарного атеросклероза ($r=0,584$, $p=0,0001$).

При оценке содержания адениловых нуклеотидов установлены следующие различия: у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом содержался наименьший процент АТФ и больший процент АМФ по сравнению с другими группами, уровень АДФ был одинаков в исследуемых группах (рисунок 28).

Стоит отметить, что в группе GS2 уровень АТФ оказался в 15,7 раза ниже, чем в группе GS0 и в 3,7 раз – чем в группе GS1. Уровень АМФ был выше в 2,2 раза, чем в группе GS1 и в 2,5 – чем в группе GS0.

Выявлено, что содержание АТФ достоверно отрицательно коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза ($r=0,562$, $p=0,0002$).

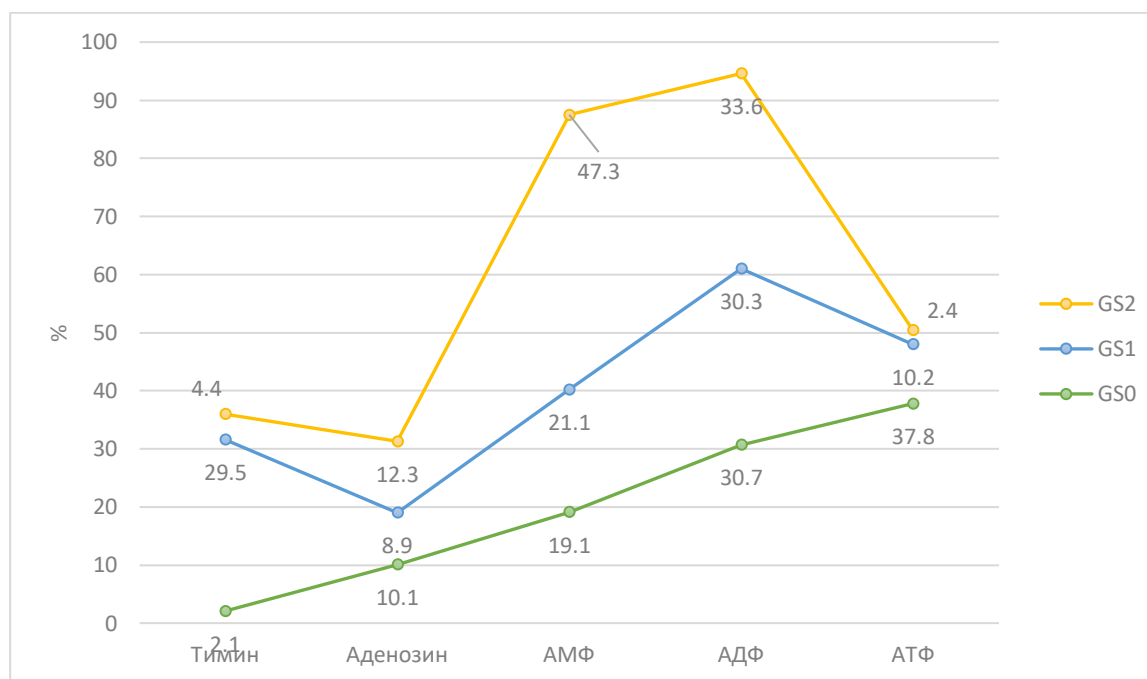


Рисунок 28 – Содержание адениловых нуклеотидов у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза

3.2.2. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС, разделенных по гендерному принципу

Далее все пациенты были разделены по гендерному признаку. Мужчины и женщины оказались сопоставимы по возрасту ($p=0,890$). По все остальным параметрам установлены статистически значимые различия (таблица 12). Особенно обращает на себя показатели индекса Gensini: у мужчин мы выявили более высокие значения. Можно предположить, что такие изменения можно объяснить тем, что мужчины позже обращаются за медицинской помощью.

Таблица 12– Характеристика пациентов, разделенных по гендерному признаку

Показатель	Мужчины (n=158)	Женщины (n=178)	p
Возраст, лет	58,8±5,8	59,2±6,3	0,890
ИМТ, кг/м ²	27,6 [25,7;30,1]	26,3 [25,7;27,9]	0,040
Окружность талии, см	90 [88;104]	83 [80;98]	0,003
САД, мм рт.ст.	150 [140;170]	140 [130;165]	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;100]	90 [80;90]	0,003
GS, баллы	15,5 [0;28]	0 [0;9]	4,7E-09

Таблица 13 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	Мужчины (n=158)	Женщины (n=178)	p
ОХС, ммоль/л	5,9 [5,0;6,9]	5,4 [4,4;6,2]	0,008
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,1;3,6]	2,6 [2,1; 3,0]	0,592
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,1]	1,1 [1,0;1,1]	0,004
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1;1,5]	1,1 [1,0;1,5]	0,040
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1;7,9]	5,5 [4,9;6,2]	0,230
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,6 [9,9;11,9]	9,9 [8,5;10,6]	0,00005
вЧСРБ, мг/л	1,0 [0,1;7,6]	0,1 [0,05;2,1]	0,010
СОД, %	35,7 [32,4;39,0]	38,7 [35,3;39,3]	0,010
БТШ70, нг/мл	1,5 [1,1;2,4]	2,1 [1,6;2,9]	0,00001
ША БТШ70, %	65,9 [53,8;73,1]	73,1 [67,6; 76,9]	3,5E-06

Соответственно по биохимическим маркерам также были выявлены статистически значимые различия, кроме уровней глюкозы и ХС ЛПНП. Данные изменения носят закономерный характер, так как у мужчин выше индекс Gensini, ниже приверженность к гиполипидемической терапии, ниже обращаемость за медицинской помощью на начальных стадиях заболевания (таблица 13, рисунок 29).

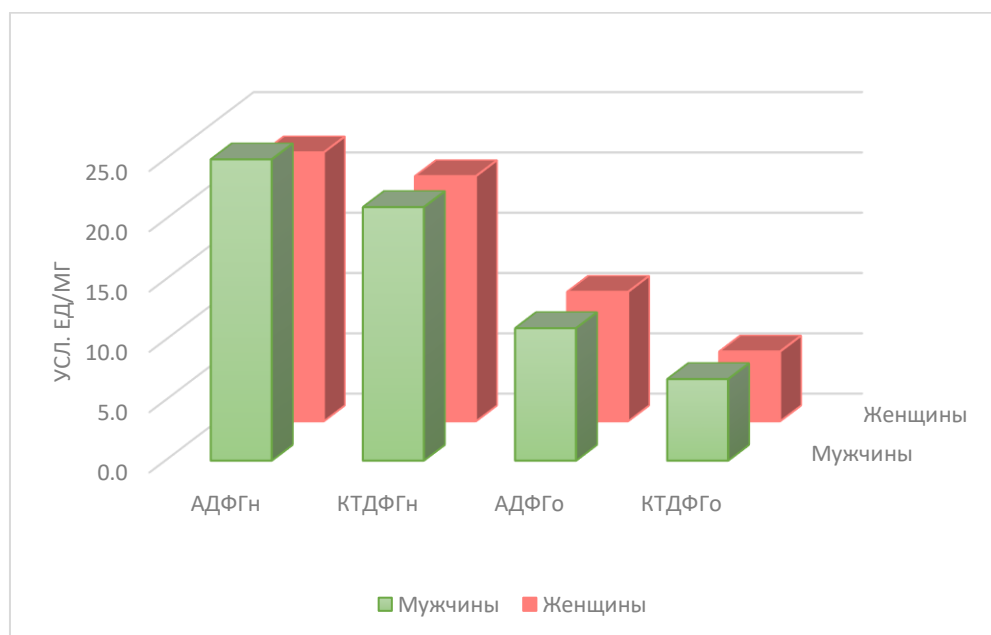


Рисунок 29 – Изменение показателей ОМБ в зависимости от пола

3.3. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа

Общее количество пациентов, имевших сахарный диабет 2-ого типа, составило 70: из них 45,7% женщины, 54,3% - мужчины. Количество пациентов без СД – 266: из них 54,9% женщины, 45,1% - мужчины. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту ($p=0,236$). Выявлена статистическая взаимосвязь средней силы между наличием коронарного атеросклероза, определенного по индексу GS, и наличием СД ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 9,307, $p=0,010$; $\phi=0,235$, $p=0,010$).

По статусу курения пациенты распределились поровну: в группе без СД 48,9% были некурящими, 51,1% курили; в группе с СД – 54,3% были некурящими, 45,7% пациентов курили.

По изменению массы тела выявлено, что в группе без СД больше всего пациентов было с избыточной массой тела (60,9%), в группе с СД также больше всего пациентов было с избыточной массой тела (57,1%).

Также установлена статистическая взаимосвязь между наличием у больного дислипидемии и СД ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 6,099, $p=0,014$; $\phi=0,191$, $p=0,014$).

Отмечено, что больные без СД реже были госпитализированы по поводу обострения ИБС (рисунок 30), кроме того, между наличием СД и госпитализациями установлена достоверная связь ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона = 9,452, $p=0,024$; $\phi=0,237$, $p=0,024$).

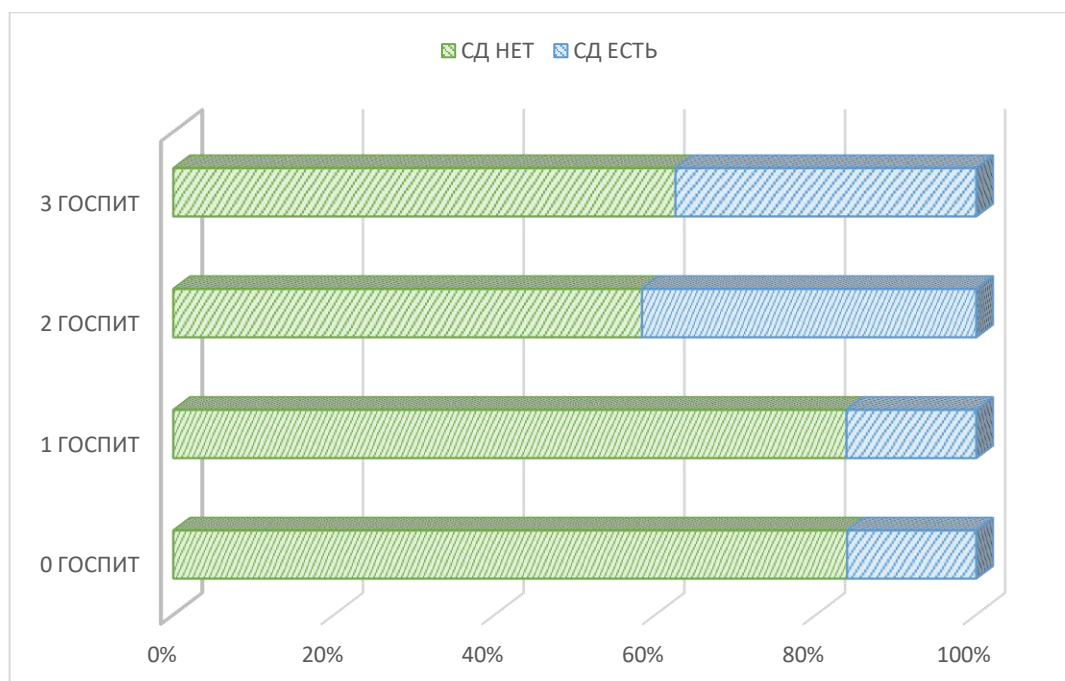


Рисунок 30 – Частота госпитализаций в зависимости от наличия СД

Кроме того, установлена большая частота встречаемости инфаркта миокарда у больных с сопутствующим СД ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 7,256, $p=0,007$; $\phi=0,208$, $p=0,007$). В группе с СД ИМ развился у 28,6% больных, в группе без СД – в 10,6% случаев.

По ИМТ, окружности талии между группами не было установлено статистически значимых различий. При сравнении групп по индексу Gensini установлена статистически значимая разница ($p=0,005$): в группе с наличием СД средний по данному показателю был выше, чем в группе без СД (таблица 14).

При оценке выраженности коронарного атеросклероза получены следующие результаты: в группе без СД 51,8% больных не имели признаков коронарного атеросклероза (GS0), 25,6% имели гемодинамически незначимый коронарный

атеросклероз (GS1), и только лишь 22,6% больных имели признаки гемодинамически значимого коронарного атеросклероза (GS2).

В группе больных с СД мы увидели обратную тенденцию: 34,3% больных не имели коронарный атеросклероз, 17,1% имели гемодинамически незначимый атеросклероз коронарных артерий, 48,6% - гемодинамически значимый коронарный атеросклероз (рисунок 31).

Таблица 14 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	Наличие СД (n=70)	Отсутствие СД (n=266)	p
Возраст, лет	60,1±6,9	58,8±5,8	0,236
ИМТ, кг/м ²	27,6 [25,7;31,4]	26,7 [25,7; 27,9]	0,118
Окружность талии, см	92 [82;110]	90 [80;98]	0,071
САД, мм рт.ст.	160 [140;180]	140 [140;160]	0,116
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;100]	90 [80;98]	0,005
GS, баллы	11 [0;29]	0 [0;12]	0,005

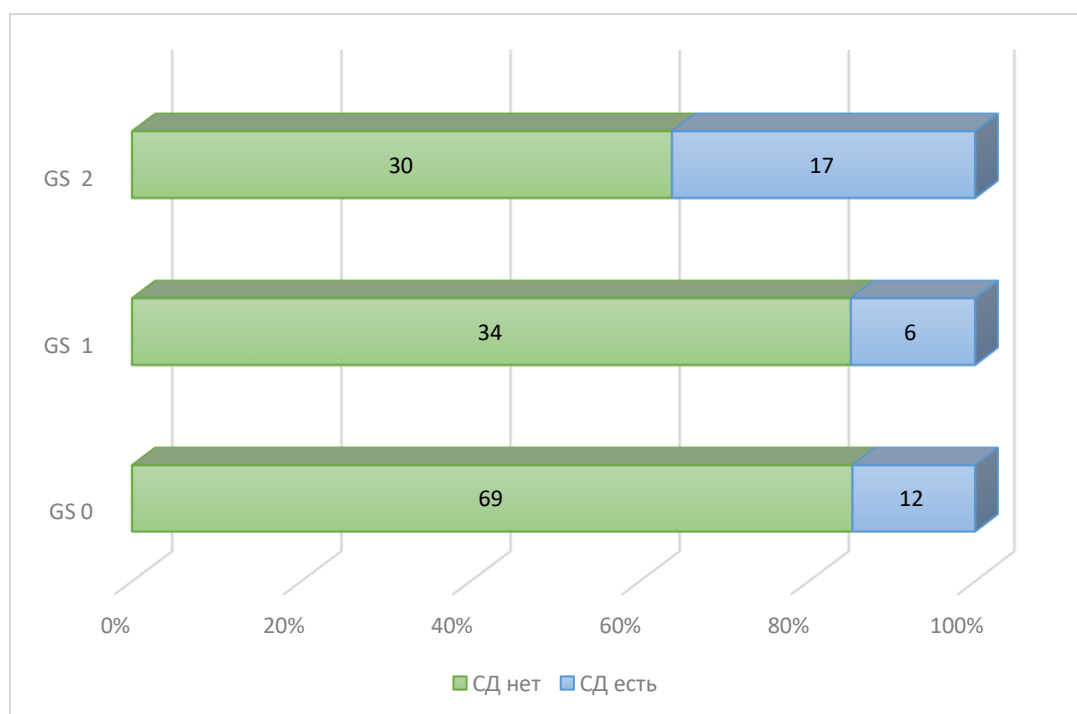


Рисунок 31 – Частота встречаемости СД в группах GS

По параметрам липидного спектра статистически значимых различий между группами установлено не было, исключение составил лишь ХС ЛПВП ($p=0,032$) (таблица 15).

По уровню глюкозы выявлены ожидаемые статистически значимые различия между группами, при это уровень глюкозы в группе с СД был практически в 1,5 раза выше, чем в группе без него.

При оценке уровня гомоцистеина установлена статистически значимая разница между группами ($p=0,020$).

Уровень вчСРБ оказался в группе больных СД оказался на 86,7% выше по сравнению с группой без СД, что еще раз подтверждает роль хронического воспаления в генезе и СД и ИБС.

При оценке маркеров клеточного стресса (БТШ70, ША БТШ 70) мы также увидели статистически значимую разницу по изучаемым показателям с тенденцией к увеличению в группе с СД (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	Наличие СД (n=70)	Отсутствие СД (n=266)	p
ОХС, ммоль/л	5,9 [4,5;6,9]	5,5 [4,55;6,2]	0,311
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3;3,7]	2,6 [2,1; 3,1]	0,384
ХС ЛПВП, ммоль/л	1 [0,9;1,1]	1,1 [0,9;1,1]	0,032
ТГ, ммоль/л	1,3 [1;1,4]	1,2 [1,1;1,5]	0,757
Глюкоза, ммоль/л	7,9 [6,4;9,8]	5,4 [4,9;5,8]	5,96E-13
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,9 [9,8;12]	10 [9,5;11,34]	0,020
вчСРБ, мг/л	1,5 [0,1;7,6]	0,2 [0,05;2,1]	0,022
СОД, %	35,2 [32,1;37,6]	38,3 [35,2;39,3]	0,002
БТШ70, нг/мл	1,43 [1,02;1,9]	2,12 [1,5;2,9]	0,0002
ША БТШ70, %	65,9 [52,7;68,5]	71,2 [61,5; 76,1]	0,001

По показателям маркеров окислительного стресса установлены достоверные различия по уровню активности СОД (выше активность у пациентов без СД) (таблица 15); среди показателей ОМБ статистически значимой разницы не было установлено лишь по уровню АДФГо ($p=0,073$), по остальным показателям были определены статистически значимые различия: АДФГн ($p=0,009$), КДФГн ($p=0,004$), КДФГо ($p=0,045$) (рисунок 32).

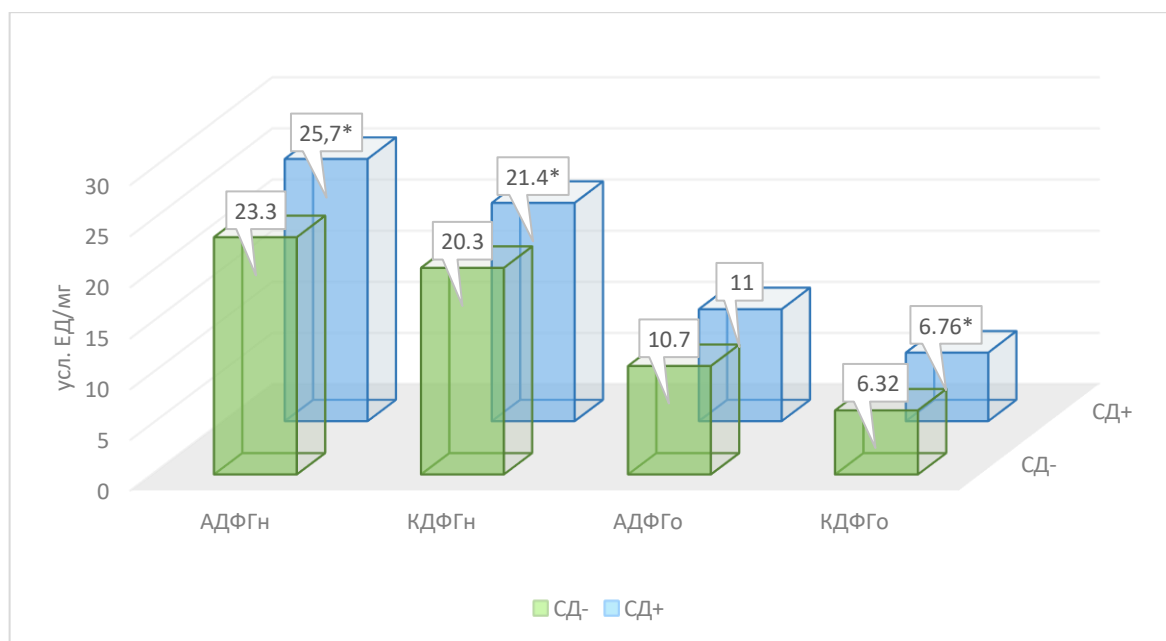


Рисунок 32 – Изменение показателей ОМБ в зависимости от наличия СД

Выраженность процессов окислительного стресса у больных с СД подтверждает теорию свободно-радикального генеза атеросклероза, а также говорит о выраженности давности данных процессов: увеличение АДФГн свидетельствует об активации свободно-радикальных процессов, а кетоны свидетельствуют об истощении адаптивных способностей организма.

Анализ взаимосвязи наличия СД с изучаемыми показателями выявил статистически значимые положительные связи с индексом Gensini, с показателями ОМБ (кроме АДФГо), и статистически значимые отрицательные связи с СОД, БТШ70 и ША БТШ70 (таблица 16)

Таблица 16 – Корреляционные взаимосвязи сахарного диабета с изучаемыми показателями

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
Пол	0,075	0,336
Возраст, лет	0,092	0,238
ИМТ, кг/м ²	0,121	0,119
Окружность талии, см	0,140	0,07
САД, мм рт.ст.	0,122	0,116
ДАД, мм рт.ст.	0,215	0,06
индексом Gensini, баллы	0,217	0,005
ОХС, ммоль/л	0,078	0,313
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,067	0,386
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,166	0,031
ТГ, ммоль/л	-0,024	0,758
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,181	0,019
вчСРБ, мг/л	0,177	0,022
СОД, %	-0,237	0,002
БТШ70, нг/мл	-0,284	0,0001
ША БТШ70, %	-0,249	0,001
АДФГн, усл. ЕД/мг	0,201	0,009
КДФГн, усл. ЕД/мг	0,221	0,004
АДФГо, усл. ЕД/мг	0,139	0,073
КДФГо, усл. ЕД/мг	0,155	0,044

Далее исследуемые маркеры сравнивались отдельно в каждой группе GS также в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

В группе GS0 138 больных не имели сопутствующего СД, 24 пациента – имели. Количество мужчин, имеющих СД составило 2, количество женщин – 22.

Среди больных с СД нормальная масса тела выявлена в 16,7% случаев (у 4 человек), избыточная масса тела – в 58,3% (у 14 человек), ожирение 1 степени – в 16,7% (у человек), ожирение 2 степени – в 8,3% (у 2 человек).

Среди больных без сопутствующего СД показатели распределились следующим образом: наибольший процент составили пациенты с избыточной массой тела – 88,7% (110 человек), 16,1% (20 человек) – с ожирением 1 степени, 6,5% (8 человек) – с нормальной массой тела, пациентов со 2 степенью ожирения в данной подгруппе не выявлено.

Что касается абдоминального ожирения, в подгруппе больных без СД 27,5% больных его не имели, соответственно 72,5% - имели; в подгруппе больных с СД уже у 75% было выявлено АО, и 25% больных были без него.

В подгруппе больных без СД сопутствующую дислипидемию имели 40 больных, что составило 29% случаев в данной подгруппе; в подгруппе с СД дислипидемия выявлена у 6 больных, что составило 25% случаев. Такая невысокая распространенность дислипидемии в обеих подгруппах группы GS0 говорит о еще не столь значимом влиянии СД на формирование коронарного атеросклероза.

В подгруппе без СД только лишь 39,1% принимали статины, в то время как в подгруппе с СД – 58,3%. Однако, в подгруппе с СД лишь 57,1% от приверженных к липидснижающей терапии больных достигли целевых значений показателей липидного профиля. В подгруппе без СД, несмотря на более низкую приверженность к терапии, 55,5% среди получавших терапии достигли целевых значений.

Пациенты в подгруппе с СД реже были госпитализированы в течение года, по сравнению с подгруппой без СД: 34,8% больных без СД не были госпитализированы ни разу, 62,3% - 1 раз за текущий год, 2,9% - 2 раза и более; в подгруппе с СД 50% больных не были госпитализированы, 41,7% - 1 раз в течение года, 8,3% - 2 раза.

При проведении сравнительного анализа по клинико-антропометрическим параметрам статистически значимых различий между подгруппами установлено не

было: пациенты были сопоставимы по возрасту, ИМТ, окружности талии, цифрам давления (таблица 17).

Таблица 17 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов в группе GS0

Показатель	Наличие СД (n=24)	Отсутствие СД (n=138)	p
Возраст, лет	59,9±7,5	58,1±5,5	0,539
ИМТ, кг/м ²	25,7 [25,3;30,9]	26,8 [25,7; 27,6]	0,154
Окружность талии, см	82 [80;105]	90 [81;98]	0,364
САД, мм рт.ст.	130 [130;155]	140 [140;150]	0,072
ДАД, мм рт.ст.	85 [80;90]	80 [80;99]	0,334

Несмотря на не статистически значимые различия по уровню АД, мы все же отмечаем тенденцию к большей приверженности пациентов СД к антигипертензивной терапии.

При оценке биохимических показателей мы также не увидели статистически значимых различий между изучаемыми показателями за исключением уровня глюкозы и раннего маркера окислительного стресса (КДФГо) (таблица 18).

Полученные результаты можно объяснить отсутствием в данной группе признаков коронарного атеросклероза, а значит еще невыраженных процессах клеточного стресса, хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции, а различия именно в кетонпроизводных белков свидетельствует о начальном этапе СРО.

В группе GS1 68 больных не имели в сопутствующих заболеваниях СД, а 12 больных имело. Среди больных без СД 61,8% составили женщины и 38,2% - мужчины соответственно. В подгруппе с СД по гендерному признаку больные разделились поровну.

Таблица 18 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	Наличие СД (n=24)	Отсутствие СД (n=138)	p
ОХС, ммоль/л	4,45 [3,7;5,3]	5 [4,4;5,9]	0,158
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 [1,85;2,7]	2,5 [1,8; 2,8]	0,679
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1;1,1]	1,1 [1;1,15]	0,625
ТГ, ммоль/л	1,05 [0,9;1,35]	1,2 [1,1;1,5]	0,109
Глюкоза, ммоль/л	7,55 [5,8;10,85]	5,2 [4,75;5,7]	0,0004
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,5 [8,5;10,4]	9,9 [8,5;9,8]	0,588
вЧСРБ, мг/л	0,15 [0,1;2,0]	0,15 [0,1;0,18]	0,102
СОД, %	38,3 [35,4;39,1]	38,8 [37,8;39,4]	0,407
АДФГ _н , усл. Ед/мг	21,5 [21,4;24,8]	22,3 [21,8;22,9]	0,243
КДФГ _н , усл. Ед/мг	20,3 [19,9;20,7]	19,9 [19,7;20,4]	0,389
АДФГ _о , усл. Ед/мг	10,5 [10,2;10,8]	10,7 [10,5;10,9]	0,415
КДФГ _о , усл. Ед/мг	3,3 [2,5;6,8]	2,4 [2,3;6,3]	0,047
БТШ70, нг/мл	2,2 [1,6;3,03]	2,7 [2,05;2,95]	0,567
ША БТШ70, %	74,4 [67,1;76,9]	73,3 [71,6; 76,6]	0,894

По наличию избыточной массы тела и ожирения больные распределились следующим образом: в подгруппе без СД избыточная масса тела была выявлена в 38,2% случаев, ожирение – в 20,5% случаев; в подгруппе с СД избыточная масса тела отмечена в 66,7% случаев, ожирение – в 33,3% случаев. Причем в обеих подгруппах встречалось только ожирение 1 степени. Сходная динамика отмечалась и в ситуации с абдоминальным ожирением: пациенты с СД (83,3%) чаще имели абдоминальное ожирение по сравнению с больными без СД (47,1%).

Распространенность ДЛП выше была также среди больных с сопутствующим СД (66,7%). Что касается приема липидснижающей терапии, то пациенты без СД принимали терапию в 79,4% случаев, пациенты с СД – только в 33,3% случаев. Целевых значений липидов в подгруппе с СД достигли 16,7% больных, в подгруппе без СД – 20,6%.

Больные с наличием СД чаще подвергались повторным госпитализациям: 50% больных госпитализировались хотя бы 1 раз, а 33,3% - 2 раза и более. В то время как в группе без СД 29,4% госпитализировались 1 раза, и только лишь 11,8% имели большее количество госпитализаций. У 4 пациентов в анамнезе был ОИМ.

Однако, при сравнении количественных клинико-антропометрических показателей, мы не увидели статистической разницы по возрасту, ИМТ, окружности талии (таблица 19). В данной группе мы установили достоверные различия по уровню АД, что опять же свидетельствует о большей приверженности больных с СД к антигипертензивной терапии.

Таблица 19 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов в группе GS1

Показатель	Наличие СД (n=12)	Отсутствие СД (n=68)	p
Возраст, лет	57,8±4,5	59,9±6,1	0,517
ИМТ, кг/м ²	25,7 [23,7;29,6]	26,8 [25,7; 27,6]	0,054
Окружность талии, см	82 [78;97,25]	90 [81;98]	0,085
САД, мм рт.ст.	140 [135;150]	165 [140;150]	0,007
ДАД, мм рт.ст.	90 [80;90]	95 [90;117,5]	0,045

Что касается биохимических маркеров, здесь мы увидели достоверную разницу только лишь по уровню БТШ70 (в группе больных с СД данный показатель был выше на 16,7%), что свидетельствует о начинающейся митохондриальной дисфункции и активации клеточного стресса, однако недостаточной для запуска активных форм кислорода и активации СРО.

Кроме того, установлены достоверные различия по уровню глюкозы и ХС ЛПВП (таблица 20), при этом в подгруппе без СД уровень ХС ЛПВП был ниже, чем у больных с СД.

Стоит отметить, что в случае с ОХС мы также отметили тенденцию к большему его значению в группе без СД, но разница не достигала значимых

различий ($p=0,726$), что еще раз подчеркивает низкую приверженность пациентов с СД к гиполипидемической терапии.

Таблица 20 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	Наличие СД (n=12)	Отсутствие СД (n=68)	p
ОХС, ммоль/л	6,15 [4,25;6,85]	5,5 [4,7;6,65]	0,726
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,85 [2,1;3,8]	2,9 [2,25;3,8]	0,985
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 [0,9;1]	1,05 [0,9;1,2]	0,037
ТГ, ммоль/л	1 [0,9;2,1]	1,1 [1;1,4]	0,618
Глюкоза, ммоль/л	7,2 [6,3;10,6]	5,5 [4,9;5,9]	0,0004
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,4 [10,1;10,9]	10,4 [9,4;11,3]	0,671
вЧСРБ, мг/л	0,1 [0,001;0,4]	0,5 [0,1;2,1]	0,425
СОД, %	35,5 [33,8;36,9]	35,7 [35,2;41,9]	0,343
АДФГн, усл. Ед/мг	25,5 [24,5;25,7]	24,2 [22,01;25,4]	0,109
КДФГн, усл. Ед/мг	21,02 [20,65;21,1]	20,6 [19,8;21,8]	0,671
АДФГо, усл. Ед/мг	11,3 [11,2;11,7]	10,8 [10,3;11,7]	0,127
КДФГо, усл. Ед/мг	6,3 [5,3;6,8]	6,85 [6,3;8,7]	0,255
БТШ70, нг/мл	1,5 [1,3;1,8]	1,8 [1,6;3,05]	0,033
ША БТШ70, %	67,6 [64,35;68,5]	68,5 [66,7; 77,7]	0,171

В группе GS2 60 больных ИБС не имело сопутствующего СД, 34 больных имело. В подгруппе без СД 83,3% больных были мужчины, 16,7% - женщины. В подгруппе с СД также больший процент составили мужчины – 88,2%, женщины – 11,8% соответственно.

При сравнении подгрупп по распространенности избыточной массы тела и ожирения установлено, что 12 больных ИБС без СД (20%) имели нормальную массу тела, 26 больных (43,3%) имели избыточную массу тела, 20 больных (33,3%) – ожирение 1 степени, 2 больных (3,4%) – ожирение 2 степени; 2 больных с СД (5,9%) имели нормальную массу тела, 18 больных (52,9%) имели избыточную

массу тела, 10 больных (29,4%) – ожирение 1 степени, 4 больных (11,8%) – ожирение 2 степени.

Абдоминальное ожирение чаще встречалось у больных с СД (76,5% больных), без СД таковой процент составил 60. Дислипидемия в подгруппе с СД отмечена в 100% случаев, в подгруппе без СД – в 73,3% случаев.

В подгруппе с СД выявлена низкая приверженность к гиполипидемической терапии: только 23,5% больных постоянно принимали статины; в подгруппе без СД таких пациентов было в 3,25 раза больше (их процент составил 43,3%).

При этом целевых значений липидов в подгруппе с СД не достиг ни один пациент, в подгруппе без СД 6,7% больных достигли целевых значений.

Повторным госпитализациям также, как и в группе GS1 чаще были у больных с СД: хотя бы 1 раз были госпитализированы 23,5% больных, 2 и более – 58% больных: 18 больных были госпитализированы по поводу ОИМ; в подгруппе без СД общий процент госпитализированных пациентов составил 73,3%, количество госпитализаций по поводу ОИМ в этой подгруппе также составило 18 человек.

При проведении сравнения клинико-антропометрических и биохимических показателей, мы выявили статистически значимые различия лишь по уровню глюкозы (таблица 21, 22).

Таблица 21 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов в группе GS2

Показатель	Наличие СД (n=34)	Отсутствие СД (n=60)	p
Возраст, лет	61,01±7,4	59,9±6,02	0,201
ИМТ, кг/м ²	27,8 [26,6;31,95]	27,8 [25,85;30,15]	0,387
Окружность талии, см	90 [90;113]	92 [86,5;104]	0,158
САД, мм рт.ст.	170 [140;170]	160 [140;172]	0,415
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;100]	90 [90;100]	0,990

Отсутствие различий в данной группе можно объяснить наличием выраженного коронарного атеросклероза в обеих подгруппах, следовательно все стрессовые механизмы на этой стадии уже запущены, и наличие такой тяжелой коморбидной нозологии как СД не оказывает значимого влияния на сами маркеры (так маркеры в группе GS2 больше нарастали и снижались именно в подгруппе без СД), но влияет на качество жизни больных за счет увеличения количества неблагоприятных исходов. Однако, если проследить динамику от GS0 к GS2, мы увидим тенденцию к нарастанию маркеров хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, и к снижению маркеров клеточного стресса и СОД.

Таблица 22 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	Наличие СД (n=34)	Отсутствие СД (n=60)	p
ОХС, ммоль/л	6,6 [5,75;7,05]	6,75 [5,65;7,2]	0,781
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,5;3,8]	3,1 [2,5;3,85]	0,938
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,65;1,15]	0,91 [0,9;1]	0,402
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,3;1,5]	1,3 [1;1,9]	0,647
Глюкоза, ммоль/л	8,2 [7,25;9,5]	5,5 [5,25;5,7]	1,8E-07
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,98 [11,4;12,4]	11,94 [10,8;12,1]	0,492
вчСРБ, мг/л	4,3 [1,0;8,0]	2,9 [0,8;8,0]	0,991
СОД, %	32,4 [32,03;34,96]	34,8 [32,3;37,2]	0,113
АДФГ _н , усл. Ед/мг	27,45 [26,6;28,4]	26,8 [24,8;28,1]	0,140
КДФГ _н , усл. Ед/мг	22,9 [21,8;24,3]	22,3 [20,7;23,8]	0,175
АДФГ _о , усл. Ед/мг	11,1 [10,98;12,7]	11,2 [10,98;12,3]	0,833
КДФГ _о , усл. Ед/мг	8,1 [6,8;8,8]	7,2 [6,7;8,8]	0,505
БТШ70, нг/мл	1,05 [0,8;1,4]	1,15 [1,01;1,63]	0,207
ША БТШ70, %	52,7 [48,6;60,8]	60 [50,4; 63,2]	0,277

3.4. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от ожирения

Среди обследованных пациентов 76 больных имели ожирение, 260 больных не имели. Достоверной взаимосвязи между полом и наличием ожирением установлено не было ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 1,338, $p=0,247$; $\phi=0,089$, $p=0,247$). Среди больных без ожирения было 144 женщины и 116 мужчин, среди больных с ожирением – 34 женщины и 42 мужчины. Пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,749$). По статусу курения пациенты были сопоставимы: и в одной, и в другой группе пациентов было 50% курящих и 50% некурящих.

По распространенности СД статистически значимых различий между группами установлено не было ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 1,906, $p=0,161$; $\phi=0,108$, $p=0,161$).

Дислипидемия чаще встречалась у больных с сопутствующим ожирением, и ее распространенность среди таких больных составила 71,1%. В группе без ожирения распространенность дислипидемии была гораздо меньше: лишь в 43,9% случаев была зарегистрирована. Между наличием дислипидемии и ожирением установлена достоверная связь ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 8,706, $p=0,003$; $\phi=0,228$, $p=0,003$) (рисунок 33).

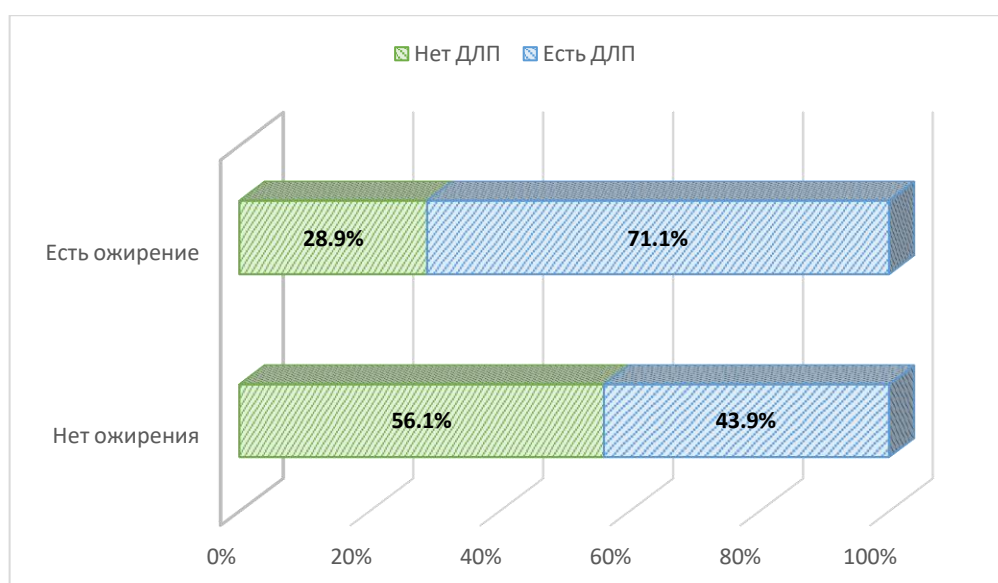


Рисунок 33 – Распространенность дислипидемии в изучаемых группах

Установлено, что у больных с сопутствующим ожирением чаще развивался инфаркт миокарда ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 3,826, $p=0,05$; $\phi=0,151$, $p=0,05$) (рисунок 34).

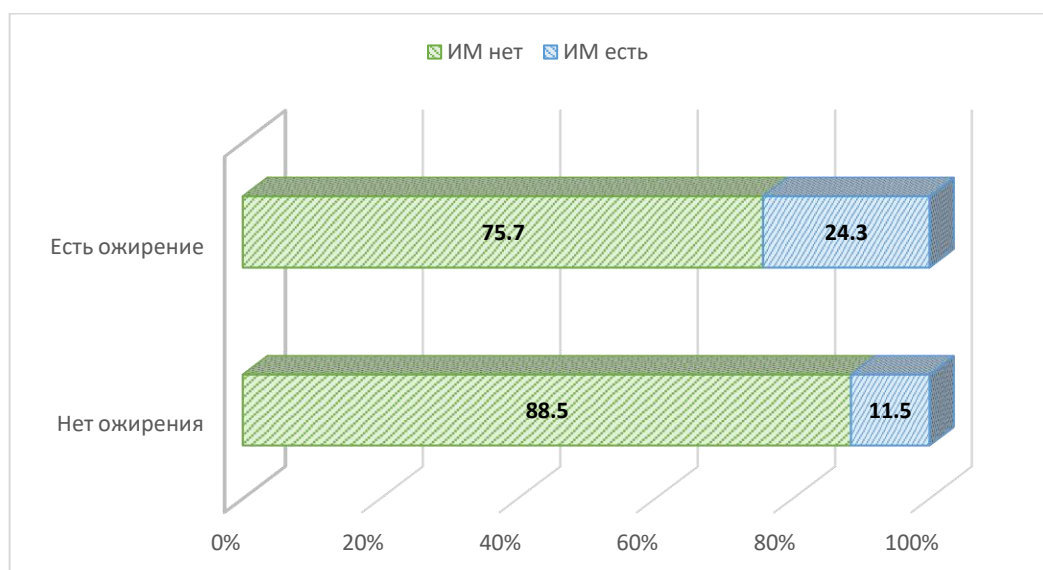


Рисунок 34 – Распространенность ожирения в изучаемых группах

При оценке выраженности коронарного атеросклероза установлено, что в группе без ожирения большая часть больных (52,4% - 136 больных) не имели признаков поражения коронарного русла и отнесены к группе GS0, с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза (группа GS1) оказалось 23,8% больных (62 человека), с признаками гемодинамически значимого атеросклероза также оказалось 23,8% больных (62 человека).

В группе больных с сопутствующим ожирением мы увидели, что большая часть больных (42,1% - 32 больных) – это пациенты с признаками гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, пациентов с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза оказалось 23,7% (18 пациентов), в группе без признаков поражения коронарного русла – 34,2% (26 пациентов) соответственно (рисунок 35).

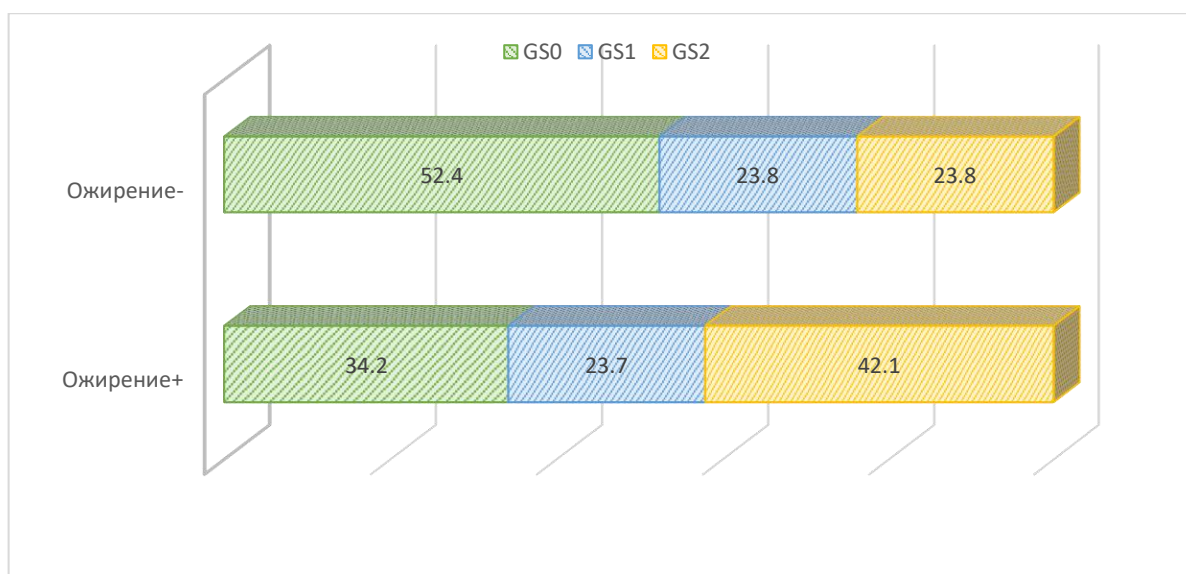


Рисунок 35 – Распределение больных по индексу Gensini в изучаемых группах

По индексу Gensini между группами была установлена статистически значимая разница ($p=0,024$). В группе с ожирением данный показатель оказался выше (таблица 23).

Таблица 23 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	Ожирение + (n=76)	Ожирение - (n=260)	p
Возраст, лет	58,7±5,1	59,1±6,3	0,749
ИМТ, кг/м ²	32,6 [31,2; 33,7]	25,9 [25,5;27,6]	2,95E-20
Окружность талии, см	110 [110;114]	87 [80;90]	2,87E-20
САД, мм рт.ст.	140 [140;170]	140 [135;160]	0,265
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;100]	90 [80;90]	0,01
GS, баллы	10 [0;25,5]	0 [0;12,5]	0,024

По показателям липидного профиля и глюкозы достоверных различий установлено не было, кроме ОХС. При оценке изучаемых показателей мы увидели статистически значимые различия практически по всем параметрам (таблица 24).

Уровень гомоцистеина оказался на 12,7% выше в группе больных с ожирением, вчСРБ – на 95,2%. По показателям клеточного стресса мы увидели их

тенденцию к снижению у больных с ожирением: БТШ70 оказался ниже на 27,8%, ША БТШ70 – на 5,5%. Отмечено снижение антиоксидантной защиты: СОД ниже на 8,3%. Также выявлено достоверное увеличение кетоновых производных белков, показатели альдегидов не достигали достоверных различий.

Таблица 24 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	Ожирение + (n=76)	Ожирение - (n=260)	p
ОХС, ммоль/л	7,05 [4,8;7,35]	5,5 [4,5;5,9]	3,4E-06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [1,8;4,6]	2,6 [2,3; 3,1]	0,173
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 [0,9;1,2]	1,1 [1,0;1,1]	0,220
ТГ, ммоль/л	1,4 [1;2,1]	1,2 [1,1;1,5]	0,159
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,2;7,0]	5,5 [4,9;6,1]	0,37
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,3 [9,2;11,99]	9,9 [9,5;11,4]	0,027
вчСРБ, мг/л	2,1 [0,2;7,7]	0,1 [0,01;2,1]	6,03E-06
СОД, %	35,3 [32,3;37,2]	38,5 [35,05;39,1]	0,001
АДФГн, усл. Ед/мг	24,8[23,6; 27,0]	22,9 [22,01;25,7]	0,118
КДФГн, усл. Ед/мг	20,6 [20,4;22,9]	20,3 [19,8;22,3]	0,040
АДФГо, усл. Ед/мг	10,9 [10,4; 12,3]	10,7 [10,5;11,3]	0,082
КДФГо, усл. Ед/мг	7,7 [3,01; 8,8]	6,3 [2,4;7,9]	0,016
БТШ70, нг/мл	1,43 [1,02;1,9]	2,12 [1,4;2,9]	0,00002
ША БТШ70, %	68,3 [58,8;68,5]	72,3 [61,5; 76,9]	0,002

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые положительные связи между наличием ожирения и вч-СРБ ($r=0,350$, $p=3,27E-06$), отрицательные связи с БТШ70 ($r=-0,284$, $p=0,0002$), ША БТШ70 ($r=-0,243$, $p=0,002$), СОД ($r=-0,253$, $p=0,001$). Также установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между ИМТ и уровнем гомоцистеина ($r=0,325$, $p=0,00001$), вчСРБ ($r=0,218$, $p=0,005$), АДФГн ($r=0,264$,

$p=0,001$), КДФГн ($r=0,206$, $p=0,007$), ОХС ($r=0,471$, $p=1,13E-10$), ТГ ($r=0,314$, $p=0,00003$), наличием ДЛП ($r=0,309$, $p=0,00004$), отрицательные связи – с активностью СОД ($r=-0,340$, $p=0,00001$), шаперонной активностью ($r=-0,369$, $p=8,52E-07$), уровнем БТШ70 ($r=-0,397$, $p=9,9E-08$), ХС ЛПВП ($r=-0,292$, $p=0,00001$), приемом статинов ($r=-0,397$, $p=9,85E-08$). При оценке взаимосвязей между окружностью талии и изучаемыми параметрами установлены следующие закономерности: положительные с уровнем гомоцистеина ($r=0,339$, $p=1,95E-07$), вч-СРБ ($r=0,332$, $p=0,00002$), АДФГн ($r=0,311$, $p=0,00004$), КДФГн ($r=0,229$, $p=0,003$), ОХС ($r=0,484$, $p=2,98E-11$), ТГ ($r=0,332$, $p=0,00002$), наличием дислипидемии ($r=0,325$, $p=0,00001$); отрицательные – с уровнем активности СОД ($r=-0,416$, $p=2,06E-08$), шаперонной активности БТШ70 ($r=-0,481$, $p=4,03E-11$), БТШ70 ($r=-0,466$, $p=2,01E-10$), ХС ЛПВП ($r=-0,263$, $p=0,001$), приемом статинов ($r=-0,473$, $p=9,81E-11$).

Далее исследуемые маркеры были изучены в зависимости от группы GS.

В группе GS0 только 16% больных (26 человек) имели ожирение; из них 20 женщин и 6 мужчин. 92,3% больных (24 человека) имели ожирение 1 степени и лишь 7,7% (2 человека) – ожирение 2 степени. Не имели ожирение 136 пациентов. В подгруппе без ожирения 8,8% (12 человек) имели нормальную массу тела, оставшиеся в данной подгруппе имели избыточную массу тела. Абдоминальное ожирение зарегистрировано у всех больных в подгруппе с ожирением и у 67,6% в подгруппе без ожирения. Наличие СД выявлено у 18 больных в подгруппе без ожирения, что составило 13,2%, и у 6 больных с сопутствующим ожирением, что составило 23,1%. В подгруппе с ожирением курили лишь 4 человека, в то время как в подгруппе без ожирения практически половина больных (64 человека).

Распространенность дислипидемии в подгруппе с ожирением составила 69,2%, в подгруппе без ожирения 27,9%. В подгруппе с ожирением 38,5% (10 человек) были привержены к терапии статинами, 61,5% больных не принимали статины, стоит отметить, что больные с ожирением 2 степени совсем не были привержены к терапии; в подгруппе без ожирения количество приверженных больных составило 42,6% (58 человек), при этом все пациенты с нормальной

массой тела принимали статины в отличии от пациентов с избыточной массой тела, не приверженных – 57,4% (все пациенты имели избыточную массу тела). Целевых значений липидов в подгруппе с ожирением достигали лишь 20% принимавших статины, в подгруппе без ожирения данный процент составил 58,6%. Среди пациентов с ожирением госпитализировались в течение года 76,9% (20 человек), среди пациентов без ожирения таковой показатель оказался ниже и составил 60,3% (82 человека).

В данной группе при оценке клинико-антропометрических характеристик пациенты были сопоставимы по возрасту, показателям артериального давления, статистически значимые различия были установлены лишь по ИМТ и окружности талии (таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика пациентов в группе GS0

Показатель	Ожирение + (n=26)	Ожирение – (n=136)	p
Возраст, лет	59,2±6,1	58,2±5,8	0,669
ИМТ, кг/м ²	32,8 [32,6;33,25]	25,9 [25,7; 27,6]	1,004E-08
Окружность талии, см	110 [110;113]	89 [80;90]	8,8E-09
САД, мм рт.ст.	140 [140;155]	140 [130;150]	0,438
ДАД, мм рт.ст.	80 [80;95]	80 [80;90]	0,349

Что касается биохимических показателей, то статистически значимые различия были установлены по уровню вчСРБ (p=0,01), КДФГн (p=0,02), БТШ70 (p=0,008). По остальным параметрам значимых различий выявлено не было (таблица 26).

В группу GS1 попало 80 человек, из них 62 не имели сопутствующего ожирения и 18 имели. Больные были сопоставимы по возрасту (p=0,08). Очевидно, что в подгруппах определялась достоверная разница по ИМТ и окружности талии. По уровню АД группы были сопоставимы (таблица 27).

Таблица 26 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	Ожирение + (n=26)	Ожирение – (n=136)	p
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,8;7,3]	4,8 [4,3;5,9]	0,346
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,8 [1,75;4,6]	2,5 [2,1; 2,8]	0,203
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,92;1,2]	1,1 [1,0;1,1]	0,602
ТГ, ммоль/л	1,1 [1,05;1,8]	1,2 [1,02;1,5]	0,571
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1;6,1]	5,3 [4,8;6,0]	0,361
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,5 [8,5;11,3]	9,9 [5,5;9,99]	0,445
ВчСРБ, мг/л	0,2 [0,15;2,1]	0,1 [0,01;0,1]	0,001
СОД, %	38,5 [33,7;39,4]	38,8 [37,8;39,1]	0,506
АДФГ _н , усл. Ед/мг	21,9 [21,9; 24,8]	22,3 [21,5;22,8]	0,434
КДФГ _н , усл. Ед/мг	20,4 [20,4;20,7]	19,9 [19,7;20,3]	0,002
АДФГ _о , усл. Ед/мг	10,9 [10,3; 10,9]	10,65 [10,5;10,7]	0,210
КДФГ _о , усл. Ед/мг	2,2 [2,2; 7,4]	2,5 [2,3;6,3]	0,488
БТШ70, нг/мл	2,02 [1,5;2,7]	2,7 [2,1;3,01]	0,008
ША БТШ70, %	74,2 [67,1;74,65]	73,25 [72,15; 76,9]	0,168

Таблица 27 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов в группе GS1

Показатель	Ожирение + (n=18)	Ожирение – (n=62)	p
Возраст, лет	56,6±3,2	60,5±6,2	0,08
ИМТ, кг/м ²	32,6 [31,15;33,7]	25,7 [23,6; 26,7]	0,0001
Окружность талии, см	114 [108;114,5]	80 [78;88]	0,0001
САД, мм рт.ст.	140 [140;150]	140 [135;180]	0,924
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;90]	90 [80;100]	0,588

В обеих подгруппах чаще встречались женщины: в подгруппе без ожирения их процент составил 54,8%, в подгруппе с ожирением – 77,8%. В подгруппе без ожирения нормальную массу тела имели 45,2%, 54,8% имели избыточную массу тела.

В подгруппе с ожирением все пациенты имели 1 степень ожирения. В 100% случаев больные из подгруппы с ожирением имели АО, в подгруппе без ожирения – 38,7%. СД страдали 12,9% больных в подгруппе без ожирения и 22,2% больных с ожирением, однако достоверных различий по уровню глюкозы между подгруппами установлено не было.

По статусу курения установлено, что пациенты с сопутствующим ожирением курили чаще (66,7%) по сравнению с пациентами без ожирения (22,6%).

В подгруппе без ожирения ДЛП выявлена у 45,2% больных, в подгруппе с ожирением у 88,9%. Гиполипидемическую терапию в подгруппе без ожирения получали 50 пациентов (80,6%), в подгруппе с ожирением только 8 пациентов (44,4%). При этом целевых значений липидов достигли лишь 2 пациента из подгруппы с ожирением и 14 пациентов без ожирения.

Что касается госпитализаций по поводу обострения ИБС, то установлено, что больные с сопутствующим ожирением чаще были госпитализированы (в 55,5% случаев), из них 60% 1 раз и 40% 2 раза и более; в подгруппе без ожирения были госпитализированы в течение года 45,2% больных, из них 71,4% 1 раз и 28,6% 2 раза и более.

Развитие ОИМ зарегистрировано только у 4 больных в подгруппе без ожирения.

Что касается лабораторных показателей, то здесь установлена статистически значимая разница по уровню гомоцистеина, вчСРБ, КДФГо (таблица 28), при этом уровень вч-СРБ в подгруппе с сопутствующим ожирением был больше в 10 раз по сравнению с группой без ожирения.

В группе GS2 оказалось 62 человека без сопутствующего ожирения и 32 человека с ожирением. При оценке гендерных различий установлено, что 100% больных в группе с ожирением оказались мужчинами, в группе без ожирения 77,4%

мужчины и 21,6% женщины. Стоит отметить, что с возрастанием индекса Gensini в подгруппе с ожирением увеличивается процент пациентов мужского пола. По возрасту, уровню АД больные обеих групп были сопоставимы (таблица 29).

Таблица 28 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	Ожирение + (n=18)	Ожирение – (n=62)	p
ОХС, ммоль/л	7,3 [6,5;7,7]	5,4 [4,6;5,9]	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 [2,1;6,4]	2,6 [2,4;3,2]	0,059
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 [0,91;1,2]	1,0 [1,0;1,0]	0,121
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,0;2,2]	1,1 [0,9;1,4]	0,147
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,4;7,5]	5,5 [5,0;6,0]	0,147
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,3 [10,3;11,6]	10,4 [9,1;10,6]	0,05
вчСРБ, мг/л	2,1 [1,2;5,0]	0,2 [0,01;0,9]	0,003
СОД, %	35,3 [35,2;36,3]	35,9 [35,2;42,7]	0,167
АДФГн, усл. Ед/мг	24,8 [23,5; 24,8]	24,8 [22,01;25,7]	0,702
КДФГн, усл. Ед/мг	20,6 [20,3;24,8]	21,02 [19,9;21,9]	0,337
АДФГо, усл. Ед/мг	10,8 [10,1;12,1]	10,99 [10,5;11,4]	0,702
КДФГо, усл. Ед/мг	8,8 [6,3;8,8]	6,7 [6,25;8,1]	0,037
БТШ70, нг/мл	1,8 [1,5;1,8]	1,9 [1,6;3,5]	0,157
ША БТШ70, %	74,2 [67,1;74,65]	68,5 [66,7; 80,0]	0,121

В подгруппе с ожирением 87,5% имели ожирение 1 степени и 22,5% – ожирение 2 степени. В подгруппе без ожирения 22,6% имели нормальную массу тела, у 77,4% выявлена избыточная масса тела. Распространенность абдоминального ожирения в подгруппе с сопутствующим ожирением составила 100%, в подгруппе без ожирения в 48,4% случаев.

Куривших в обеих подгруппах оказался практически одинаковых процент больных: в подгруппе с ожирением 68,75%, в подгруппе без ожирения 71%. В обеих подгруппах мы увидели более высокий уровень распространенности СД по

сравнению с группой GS1: в подгруппе без ожирения процент таких больных составил 35,5%, в подгруппе с ожирением – 37,5%.

Таблица 29 – Характеристика пациентов в группе GS2

Показатель	Ожирение + (n=32)	Ожирение – (n=62)	p
Возраст, лет	59,4±5,1	59,9±7,3	0,982
ИМТ, кг/м ²	31,6 [30,15;33,4]	26,7 [25,7; 27,8]	2,9E-07
Окружность талии, см	110 [104;114]	90 [82;92]	3,4E-07
САД, мм рт.ст.	160 [142,5;180]	160 [140;170]	0,748
ДАД, мм рт.ст.	100 [90;100]	90 [90;100]	0,267

Такая же динамика отмечена по распространенности ДЛП: в подгруппе без ожирения распространенность составила 77,4% (48 человек), в подгруппе с ожирением – 93,75% (30 человек).

Несмотря на сопутствующую ДЛП, большая часть больных пренебрегала приемом гиполипидемической терапии: в подгруппе без ожирения статины получали 41,2% больных, в подгруппе с ожирением – только 25% больных. При этом, целевых значений липидов не достигали больший процент больных в обеих группах: в подгруппе с ожирением 93,75%, в подгруппе без ожирения 96,8%.

Повторным госпитализациям в группе GS2 больные также подвергались чаще: без сопутствующего ожирения 74,2% больных (20 больных 1 раз за год, 18 больных 2 раза за год и 8 больных 3 раза за год), с ожирением – 81,25% (6 больных 1 раз за год, 14 больных 2 раза за год, 6 больных 3 раза за год). Важно подчеркнуть, что 50% больных с сопутствующим ожирением были госпитализированы с ОИМ, без ожирения у 32,3% был также диагностирован ОИМ.

Что касается биохимических маркеров, статистически значимые различия были установлены только по уровню ОХС (таблица 30), что можно объяснить высокой распространенностью ДЛП в подгруппе пациентов с ожирением. Отсутствие статистически значимых различий между подгруппами говорит о

выраженности процессов окислительного, клеточного стресса, повреждения эндотелия на данном этапе развития коронарного атеросклероза, поэтому наличие ожирения уже не играет такой роли, как на стадии еще гемодинамически незначимых изменений сосудистого русла. При этом, в подгруппе с ожирением мы видим общую тенденцию увеличения гомоцистеина, вчСРБ, ОМБ и снижение активности СОД и маркеров клеточного стресса.

Таблица 30 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	Ожирение + (n=32)	Ожирение – (n=62)	p
ОХС, ммоль/л	7,1 [6,8;7,2]	6,1 [5,5;6,9]	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,8;4,2]	3,1 [2,5;3,8]	0,589
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91 [0,8;1,15]	0,9 [0,8;1,0]	0,751
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1;2,1]	1,3 [1,1;1,6]	0,197
Глюкоза, ммоль/л	5,85 [5,5;7,75]	5,6 [5,4;7,3]	0,431
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,99 [11,4;12,3]	11,65 [10,9;12,2]	0,582
вчСРБ, мг/л	7,6 [1,6;9,0]	3,4 [0,8;8,0]	0,100
СОД, %	32,4 [32,1;36,3]	32,8 [32,1;36,1]	0,393
АДФГн, усл. Ед/мг	27,3 [24,8;28,8]	27,3 [25,4;27,9]	0,848
КДФГн, усл. Ед/мг	22,9 [20,6;24,3]	22,7 [21,4;23,8]	0,839
АДФГо, усл. Ед/мг	12,3 [10,9;13,4]	11,1 [10,9;11,5]	0,083
КДФГо, усл. Ед/мг	8,5 [6,9;8,8]	6,9 [6,7;8,8]	0,457
БТШ70, нг/мл	1,1 [0,98;1,4]	1,15 [1,01;1,45]	0,508
ША БТШ70, %	56,8 [49,8;67,7]	60,0 [48,6; 61,5]	0,779

3.5. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от дислипидемии

Среди обследованных пациентов 168 больных имели дислипидемию: из них 68 женщин и 100 мужчин. Женщины реже имели ДЛП, чем мужчины: женщины

61,8 % не имели ДЛП, 38,2% имели; у мужчин имели ДЛП 63,3%, не имели ДЛП 36,7% ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона=10,537, $p=0,001$, $\phi=0,25$, $p=0,001$). Пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,907$).

Практически все факторы риска ССЗ (ниже представленные) имели достоверно большую частоту встречаемости среди больных, имевших ДЛП по сравнению с больными, не имевшими ДЛП, что еще раз доказывает влияние дислипидемии на формирование коронарного атеросклероза.

Среди куривших 63,1% имели дислипидемию, не имели дислипидемию 36,9%. Среди некурящих динамика имела обратную тенденцию: имели дислипидемию 36,9%, не имели 63,1% ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона=11,524, $p=0,001$, $\phi=0,262$, $p=0,001$) (рисунок 36).

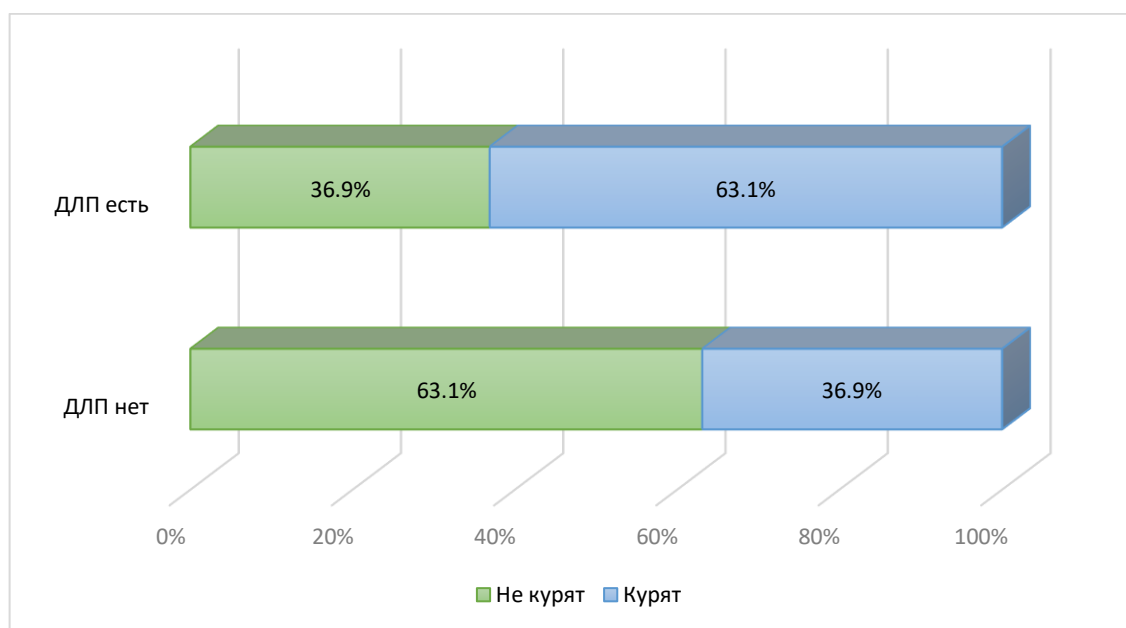


Рисунок 36 – Распространенность курения в изучаемых группах

В группе с дислипидемией распространенность СД была выше и составила 28,6%. В группе без дислипидемии – 13,1% ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 6,099, $p=0,014$; $\phi=0,191$, $p=0,014$).

Ожирение также чаще встречалась у больных с сопутствующей дислипидемией, и его распространенность среди таких больных составила 32,1%. В группе без дислипидемии распространенность дислипидемии была ниже и

составила 13,1%. Между наличием дислипидемии и ожирением установлена достоверная связь ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 8,706, $p=0,003$; $\phi=0,228$, $p=0,003$). Избыточная масса тела чаще встречалась в группе без дислипидемии: в группе без дислипидемии выявлена у 124 пациентов, в группе с дислипидемией у 78 пациентов. Ожирение 1 степени чаще встречалось у больных с дислипидемией (50 пациентов), у больных без дислипидемии ожирение 1 степени отмечено у 22 пациентов. Ожирение 2 степени выявлено только у 10 пациентов с сопутствующей дислипидемией ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона = 15,608, $p=0,001$; $\phi=0,305$, $p=0,001$) (рисунок 37).

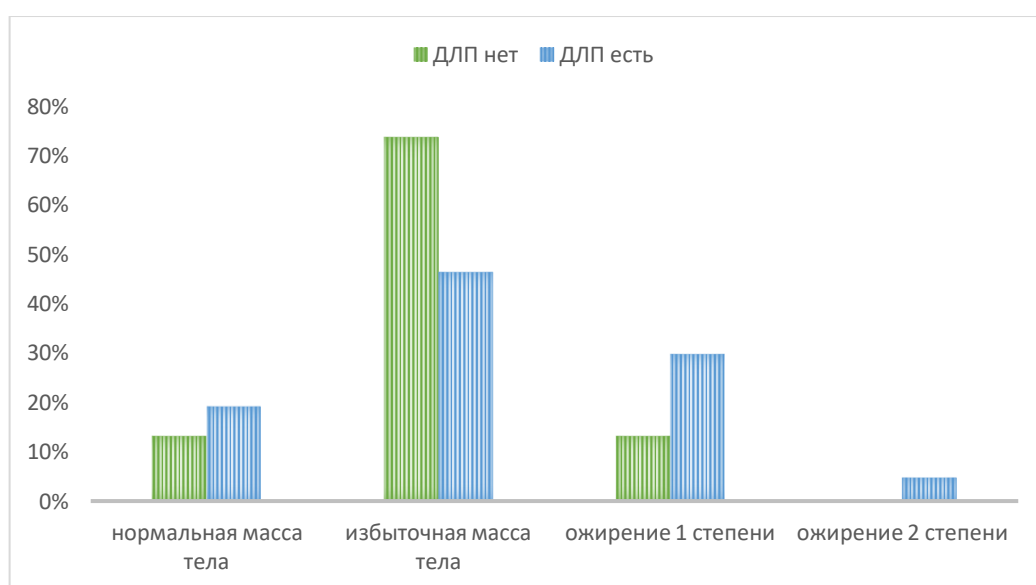


Рисунок 37 – Распределение больных в зависимости от массы тела в изучаемых группах

Абдоминальное ожирение встречалось примерно с одной частотой в обеих группах: в группе с дислипидемией абдоминальное ожирение имели 106 больных, в группе без дислипидемии – 116 больных. Взаимосвязи между наличием абдоминального ожирения и дислипидемии установлено не было ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 0,664, $p=0,415$; $\phi=-0,063$, $p=0,415$).

Профилактически статины принимали 58,3% пациентов без дислипидемии и только 36,9% пациентов, имеющих дислипидемию.

Важно подчеркнуть, что ни один пациентов с сопутствующей дислипидемией не достиг целевых значение липидного профиля ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 35,050, $p=3,2E-09$; $\phi=-0,457$, $p=3,2E-09$).

Повторным госпитализациям чаще подвергались пациенты с сопутствующей дислипидемией ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона=26,239, $p=8,5E-06$; $\phi=0,395$, $p=8,5E-06$):

Также установлено, что у больных с сопутствующей дислипидемией статистически значимо чаще развивался инфаркт миокарда ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона =19,745, $p=0,000009$; $\phi=0,344$, $p=0,000009$) (рисунок 38). В группе без дислипидемии ИМ развился у 4 пациентов, в то время как в группе с дислипидемией у 44 больных.

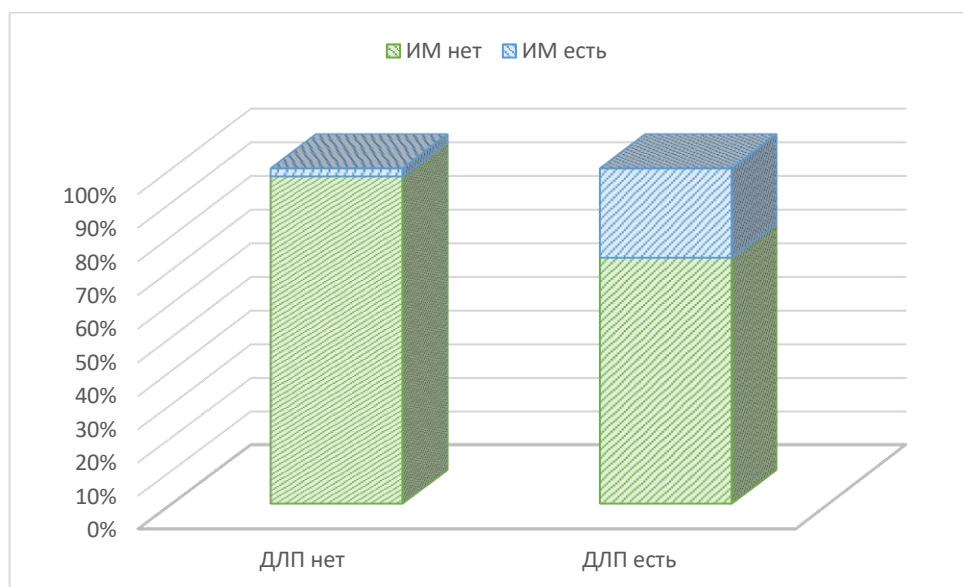


Рисунок 38 – Распространенность инфаркта миокарда в изучаемых группах

При оценке выраженности коронарного атеросклероза установлено, что в группе без дислипидемии большая часть больных (69% - 116 больных) не имели признаков поражения коронарного русла и отнесены к группе GS0, с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза (группа GS1) оказалось 21,4% больных (36 человек), с признаками гемодинамически значимого атеросклероза также оказалось 9,6% больных (16 человека). В группе больных с сопутствующей дислипидемией мы увидели, что большая часть больных (46,4% - 78 больных) – это пациенты с признаками гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, пациентов с признаками гемодинамически

незначимого коронарного атеросклероза оказалось 26,2% (44 пациента), в группе без признаков поражения коронарного русла – 27,4% (46 пациентов) соответственно ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =35,970, $p=1,5E-08$; $\phi=0,463$, $p=1,5E-08$) (рисунок 39).

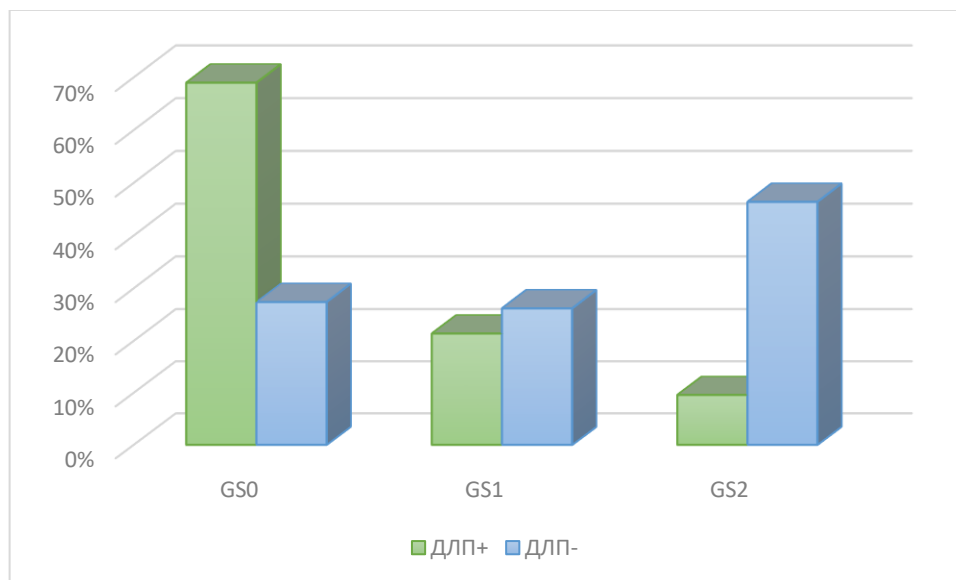


Рисунок 39 – Распределение больных по индексу Gensini в изучаемых группах

По индексу Gensini между группами была установлена достоверная разница ($p=1,3E-09$). В группе больных с дислипидемией данный показатель оказался выше (таблица 31).

Таблица 31 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	Дислипидемия + (n=168)	Дислипидемия - (n=168)	p
Возраст, лет	59,2±5,8	58,9±6,3	0,907
ИМТ, кг/м ²	27,8 [26,5; 30,5]	25,7 [25,7;27,6]	0,00006
Окружность талии, см	92 [90;109,5]	82 [80;92]	0,00002
САД, мм рт.ст.	150 [140;180]	140 [131;160]	0,01
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;90]	80 [80;90]	0,00001
GS, баллы	11,5 [0;28,7]	0 [0;8]	$p=1,3E-09$

По показателям липидного профиля и глюкозы между группами были установлены статистически значимые различия. При оценке изучаемых показателей мы увидели достоверные различия практически по всем параметрам (таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	Дислипидемия + (n=168)	Дислипидемия - (n=168)	p
ОХС, ммоль/л	6,6 [5,9;7,1]	4,5 [4,05;5,4]	4,4E-24
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,15 [2,5;3,8]	2,3 [1,7;2,7]	1,1E-14
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 [0,9;1,1]	1,1 [1,0;1,1]	5,9-07
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1;1,9]	1,1 [1,0;1,4]	1,4E-07
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,2;6,9]	5,4 [4,9;5,9]	0,009
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,4 [10,4;12,0]	9,7 [5,5;10,1]	1,9E-17
вЧСРБ, мг/л	2,0 [0,1;7,7]	0,1 [0,01;0,9]	2,2E-06
СОД, %	35,3 [32,4;38,8]	38,8 [35,7;39,4]	0,00006
АДФГн, усл. Ед/мг	25,7 [23,8;27,8]	22,1 [21,5;24,8]	2,2E-12
КДФГн, усл. Ед/мг	21,4 [20,2;22,9]	20,3 [19,7;21,1]	5,8E-07
АДФГо, усл. Ед/мг	10,9 [10,7;11,7]	11,5 [10,3;11,1]	9E-06
КДФГо, усл. Ед/мг	7,2 [6,7;8,8]	2,5 [2,3;6,3]	1,1E-12
БТШ70, нг/мл	1,5 [1,1;1,98]	2,5 [1,8;2,9]	1,8E-09
ША БТШ70, %	62,1 [53,8;68,5]	73,4 [68,5;76,9]	3,9E-10

Уровень гомоцистеина оказался на 15,3% ниже в группе больных без дислипидемии, вЧСРБ – на 95%. По показателям клеточного стресса мы увидели их тенденцию к снижению у больных с дислипидемией: БТШ70 оказался ниже на 41,7%, шаперонная активность БТШ70 – на 15,4%. Отмечено снижение антиоксидантной защиты: активность СОД ниже на 8,8%. Также выявлено достоверное увеличение окисленных модифицированных белков.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые положительные связи между наличием дислипидемии и полом ($r=0,250$, $p=0,001$), индексом Gensini ($r=0,470$, $p=1,3E-10$), уровнем гомоцистеина ($r=0,658$, $p=3,4E-22$), вчСРБ ($r=0,366$, $p=1,1E-06$), АДФГн ($r=0,543$, $p=2,7E-14$), КДФГн ($r=0,387$, $p=2,2E-07$), АДФГо ($r=0,344$, $p=5,1E-06$), КДФГо ($r=0,552$, $p=3,4E-22$), отрицательные связи с БТШ70 ($r=-0,466$, $p=2,01E-10$), ША БТШ70 ($r=-0,484$, $p=3,01E-11$), СОД ($r=-0,310$, $p=0,00004$).

Также установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между уровнем ОХС и полом ($r=0,205$, $p=0,008$), индексом Gensini ($r=0,449$, $p=1,1E-09$), уровнем гомоцистеина ($r=0,776$, $p=4,5E-35$), вчСРБ ($r=0,368$, $p=2,3E-07$), АДФГн ($r=0,608$, $p=2,5E-18$), КДФГн ($r=0,440$, $p=2,5E-09$), АДФГо ($r=0,366$, $p=1,1E-06$), КДФГо ($r=0,520$, $p=4,9E-13$), отрицательные связи – с активностью СОД ($r=-0,402$, $p=6,6E-08$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,593$, $p=2,5E-17$), уровнем БТШ70 ($r=-0,520$, $p=4,9E-13$).

При оценке взаимосвязей между уровнем ХС ЛПНП и изучаемыми параметрами установлены следующие закономерности: положительные с индексом Gensini ($r=0,342$, $p=5,8E-06$), уровнем гомоцистеина ($r=0,504$, $p=3,5E-12$), вчСРБ ($r=0,251$, $p=0,001$), АДФГн ($r=0,295$, $p=0,0001$), КДФГо ($r=0,429$, $p=6,3E-09$); отрицательные – с уровнем шаперонной активности БТШ 70 ($r=-0,294$, $p=0,0001$), БТШ70 ($r=-0,315$, $p=0,00003$).

Также установлены статистически значимые положительные связи между ХС ЛПВП и активностью СОД ($r=0,439$, $p=2,6E-09$), БТШ70 ($r=0,579$, $p=2,1E-16$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=0,601$, $p=7,2E-18$), статистически значимые отрицательные корреляционные связи между ХС ЛПВП и полом ($r=-0,225$, $p=0,003$), индексом Gensini ($r=-0,430$, $p=6,2E-09$), уровнем гомоцистеина ($r=-0,549$, $p=2,1E-16$), вчСРБ ($r=-0,381$, $p=0,0000003$), АДФГн ($r=-0,532$, $p=1,1E-13$), КДФГн ($r=-0,461$, $p=3,3E-10$), КДФГо ($r=-0,438$, $p=2,9E-06$).

Далее исследуемые маркеры были изучены в зависимости от группы GS.

В группе GS0 (162 человека) только 46 человек, что составляет 28,4% от все группы имели ДЛП, при этом мужчин, имевших ДЛП оказалось больше (30 человек), количество женщин составило 16.

В данной группе при оценке клинико-антропометрических характеристик пациенты были сопоставимы по возрасту (таблица 33).

Таблица 33 – Характеристика пациентов в группе GS0

Показатель	ДЛП + (n=46)	ДЛП – (n=116)	p
Возраст, лет	58,4±4,8	58,3±6,2	0,764
ИМТ, кг/м ²	27,6 [26,8;27,9]	25,8 [25,7; 27,6]	0,013
Окружность талии, см	90 [90;101]	85 [80;98]	0,039
САД, мм рт.ст.	150 [140;180]	140 [130;150]	0,003
ДАД, мм рт.ст.	90 [80;90]	80 [80;90]	0,047

69,6% больных с ДЛП имели избыточную массу тела, 17,4% больных имели сопутствующее ожирение (13% ожирение 1 степени и 4,4% ожирение 2 степени). Абдоминальное ожирение выявлено у 65,2% больных в подгруппе с ДЛП и у 75,9% в подгруппе без ДЛП.

Сахарным диабетом в подгруппе с ДЛП страдают 13% больных, в подгруппе без ДЛП- 15,6%. В подгруппе с ДЛП курили 69,6% больных (32 человека), в то время как в подгруппе без ДЛП 37,9% больных (44 человека).

В подгруппе с ДЛП 26,1% больных, что составляет 12 человек, постоянно принимали интенсивную гиполипидемическую, 73,9% больных не принимали статины; в подгруппе без ДЛП количество приверженных больных составило оказалось выше и составило 48,3% (56 человек). Среди пациентов с ДЛП процент госпитализации составил 65,2%, в подгруппе без ДЛП – 62,1%.

Что касается биохимических показателей, то статистически значимые различия были установлены по уровню гомоцистеина ($p=0,000002$), шаперонной активности БТШ70 ($p=0,006$), АДФГн ($p=8,1E-06$), КДФГн ($p=0,015$), КДФГо

($p=0,011$), а также по показателям липидного профиля, кроме ХС ЛПВП (таблица 34). Отсутствие различий по таким показателям как вчСРБ, БТШ70 и СОД можно объяснить еще не столь выраженными процессами воспаления, а также окислительного стресс, пока еще сохраняющимся равновесием про- и антиоксидантной систем, и еще несформировавшимся клеточным стрессом ввиду отсутствия выраженного воспаления.

Таблица 34 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	ДЛП + (n=46)	ДЛП – (n=116)	p
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,8;7,3]	4,8 [4,3;5,9]	5,2E-10
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,8 [1,75;4,6]	2,5 [2,1; 2,8]	4E-08
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,92;1,2]	1,1 [1,0;1,1]	0,068
ТГ, ммоль/л	1,1 [1,05;1,8]	1,2 [1,02;1,5]	8,4E-06
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1;6,1]	5,3 [4,8;6,0]	0,420
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,5 [8,5;11,3]	9,9 [5,5;9,99]	0,000002
вчСРБ, мг/л	0,2 [0,15;2,1]	0,1 [0,01;0,1]	0,146
СОД, %	38,5 [33,7;39,4]	38,8 [37,8;39,1]	0,061
АДФГ _н , усл. Ед/мг	21,9 [21,9; 24,8]	22,3 [21,5;22,8]	8,1E-06
КДФГ _н , усл. Ед/мг	20,4 [20,4;20,7]	19,9 [19,7;20,3]	0,015
АДФГ _о , усл. Ед/мг	10,9 [10,3; 10,9]	10,65 [10,5;10,7]	0,081
КДФГ _о , усл. Ед/мг	2,2 [2,2; 7,4]	2,5 [2,3;6,3]	0,011
БТШ70, нг/мл	2,02 [1,5;2,7]	2,7 [2,1;3,01]	0,072
ША БТШ70, %	74,2 [67,1;74,65]	73,25 [72,15; 76,9]	0,006

В группу GS1 попало 80 человек, из них 36 не имели сопутствующей ДЛП и 44 имели. Больные были сопоставимы по возрасту ($p=0,492$), по ИМТ ($p=0,209$), окружности талии ($p=0,106$) и цифрам давления (таблица 35).

В обеих подгруппах чаще встречались мужчины: в подгруппе без ДЛП их процент составил 55,6%, в подгруппе с ожирением – 65,2%. В подгруппе без ДЛП

нормальную массу тела имели 27,8% больных, 66,7% имели избыточную массу тела, 5,5% - ожирение 1 степени.

В подгруппе с ДЛП нормальную массу тела имели 40,9% больных, избыточную массу тела 22,7% больных, ожирение 1 степени – 36,4% больных. При этом достоверных различий по ИМТ между подгруппами установлено не было. В подгруппе с ДЛП АО выявлено у 54,5% больных, в подгруппе без ДЛП у 50% больных.

Таблица 35 – Характеристика пациентов в группе GS1

Показатель	ДЛП + (n=46)	ДЛП – (n=116)	p
Возраст, лет	58,8±5,3	60,5±6,5	0,492
ИМТ, кг/м ²	28,1 [23,8;32,2]	25,7 [24,5; 26,4]	0,209
Окружность талии, см	90 [78;111]	82 [80;86]	0,106
САД, мм рт.ст.	140 [140;152]	145 [133;177]	0,946
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;90]	90 [80;100]	0,381

СД страдали 18,2% больных в подгруппе с ДЛП и 11,1% больных без ДЛП, достоверных различий по уровню глюкозы между подгруппами установлено не было.

По статусу курения установлено, что пациенты с сопутствующей ДЛП курили чаще (40,9%) по сравнению с пациентами без ДЛП (22,2%).

Гиполипидемическую терапию в подгруппе без ДЛП получали 32 пациента (88,8%), в подгруппе с ДЛП – 26 пациентов (59,1%).

Что касается госпитализаций по поводу обострения ИБС, то установлено, что больные с сопутствующей ДЛП чаще были госпитализированы в течение года (в 54,5% случаев), из них 31,8% 1 раз в течение года и 22,7% 2 раза и более; в подгруппе без ДЛП были госпитализированы в течение года 38,8% больных, из них 33,3% 1 раз в течение года и 5,5% 2 раза и более. ОИМ зарегистрирован только у 2 больных в подгруппе без ДЛП и у 2 больных в подгруппе с ДЛП.

Что касается лабораторных показателей, то здесь установлена статистически значимая разница по уровню гомоцистеина, КДФГо, ОХС и ХС ЛПНП (таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	ДЛП + (n=46)	ДЛП – (n=116)	p
ОХС, ммоль/л	6,5 [5,9;7,3]	4,6 [3,3;5,5]	0,000001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,5;4,1]	2,4 [1,6;2,8]	0,0000001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,1]	1,1 [1,0;1,1]	0,119
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0;2,1]	1,1 [0,9;1,4]	0,209
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1;6,3]	5,6 [4,9;6,8]	0,840
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,5 [10,3;11,4]	9,6 [8,5;10,6]	0,004
вчСРБ, мг/л	0,8 [0,07;2,1]	0,15 [0,1;2,1]	0,492
СОД, %	35,3 [35,1;36,9]	37,4 [35,2;43,1]	0,219
АДФГн, усл. Ед/мг	24,7 [23,1;25,7]	24,8 [21,2;25,4]	0,262
КДФГн, усл. Ед/мг	20,6 [20,2;21,4]	20,9 [19,0;21,8]	0,904
АДФГо, усл. Ед/мг	11,3 [10,5;11,7]	10,7 [10,3;11,6]	0,219
КДФГо, усл. Ед/мг	8,4 [6,3;8,8]	6,3 [2,9;7,1]	0,00001
БТШ70, нг/мл	1,8 [1,5;2,1]	2,6 [1,5;3,7]	0,299
ША БТШ70, %	68,5 [67,7;70,6]	72,7 [66,5;80,3]	0,427

В группе GS2 (94 человека) только у 16 больных не было выявлено сопутствующей ДЛП. При оценке гендерных различий установлено, что 87,8% больных в группе с ДЛП оказались мужчинами, в группе без ожирения 75% мужчины и 25% женщины. Стоит отметить, что с возрастанием индекса Gensini в подгруппе с ДЛП увеличивается процент пациентов мужского пола.

По возрасту, окружности талии и уровню АД больные обеих групп были сопоставимы (таблица 37).

В подгруппе с ДЛП нормальную массу тела имели 10,2% больных, избыточную массу тела – 46,2% больных, ожирение 1 степени – 35,9% больных и ожирение 2 степени – 7,7% больных. В подгруппе без ДЛП нормальную массу тела имели 37,5% больных, избыточную массу тела – 50% больных, ожирение 1 степени – 12,5% больных.

Таблица 37 – Характеристика пациентов в группе GS2

Показатель	ДЛП + (n=16)	ДЛП – (n=78)	p
Возраст, лет	59,8±6,4	59,4±7,1	0,923
ИМТ, кг/м ²	27,8 [26,7;30,5]	25,8 [23,6;27,5]	0,024
Окружность талии, см	94 [90;110]	86 [82;95]	0,051
САД, мм рт.ст.	160 [140;180]	170 [160;177]	0,282
ДАД, мм рт.ст.	90 [90;100]	100 [90;100]	0,173

Распространенность абдоминального ожирения в подгруппе с сопутствующей ДЛП составила 66,7%, в подгруппе без ДЛП – 62,5% случаев.

СД не встретился в подгруппе без ДЛП ни у одного пациента, в подгруппе с ДЛП его распространенность составила 43,6%.

Куривших в подгруппе с ДЛП оказалось 71,8% больных, в подгруппе без ДЛП – 62,5% больных.

Несмотря на сопутствующую ДЛП, большая часть больных этой подгруппы пренебрегала приемом статинов: доля пациентов, принимавших гиполипидемическую терапию составила 30,8%. В подгруппе без ДЛП принимали постоянно статины 62,5% больных.

Повторным госпитализациям в группе GS2 больные также подвергались чаще: без сопутствующей ДЛП 62,5% больных (12 больных 1 раз за год, 2 больных 2 раза за год), с ДЛП – 79,5% (18 больных 1 раз за год, 30 больных 2 раза за год, 14 больных 3 раза за год). 43,6% больных с сопутствующей ДЛП были

госпитализированы по поводу ОИМ, без сопутствующей ДЛП у 12,5% был также диагностирован ОИМ.

Что касается биохимических маркеров, статистически значимые различия были установлены по показателям липидного профиля, гомоцистеина и БТШ70 (таблица 38).

Таблица 38 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых подгруппах

Показатель	ДЛП + (n=16)	ДЛП – (n=78)	p
ОХС, ммоль/л	6,9 [6,1;7,9]	5,3 [4,6;5,5]	0,00001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,5;3,8]	2,6 [1,5;3,1]	0,059
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,8;1,0]	1,0 [0,9;1,1]	0,087
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,3;1,9]	1,1 [0,9;1,4]	0,019
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,5;7,9]	5,4 [5,3;5,5]	0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,0 [11,4;12,4]	10,6 [10,2;11,3]	0,002
вчСРБ, мг/л	4,3 [1,0;9,0]	2,5 [2,0;4,0]	0,687
СОД, %	32,8 [32,1;37,2]	34,8 [30,8;35,7]	0,607
АДФГн, усл. Ед/мг	27,3 [25,1;28,1]	25,4 [24,9;26,9]	0,132
КДФГн, усл. Ед/мг	22,7 [21,4;24,2]	21,7 [21,1;22,5]	0,147
АДФГо, усл. Ед/мг	11,3 [10,9;12,7]	11,0 [10,8;11,4]	0,234
КДФГо, усл. Ед/мг	8,1 [6,8;8,8]	6,4 [6,2;8,6]	0,072
БТШ70, нг/мл	1,1 [0,9;1,4]	1,5 [1,2;18]	0,011
ША БТШ70, %	53,8 [48,6;61,5]	60,9 [53,1; 66,5]	0,164

Отсутствие статистически значимых различий по показателям окислительного стресса и воспаления свидетельствуют о выраженности данных процессов, смещение баланса в сторону в прооксидантных систем на этапе гемодинамически значимого коронарного атеросклероза.

При этом, в подгруппе с ДЛП на всех стадиях формирования коронарного атеросклероза мы видим общую тенденцию увеличения уровня гомоцистеина, вчСРБ, ОМБ и снижение активности СОД и маркеров клеточного стресса.

3.6. Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС в зависимости от статуса курения

По статусу курения пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – некурящие – 168 человек, 2 группа – курящие – 168 человек.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,320$). В группе курящих 76 пациентов оказалась с индексом Gensini 0, 26 - с индексом Gensini от 0 до 15, 66 – с индексом Gensini больше 15. В группе некурящих 86 больных были с индексом Gensini 0, 54 с индексом Gensini от 0 до 15, 28 с индексом Gensini больше 15 (рисунок 40).

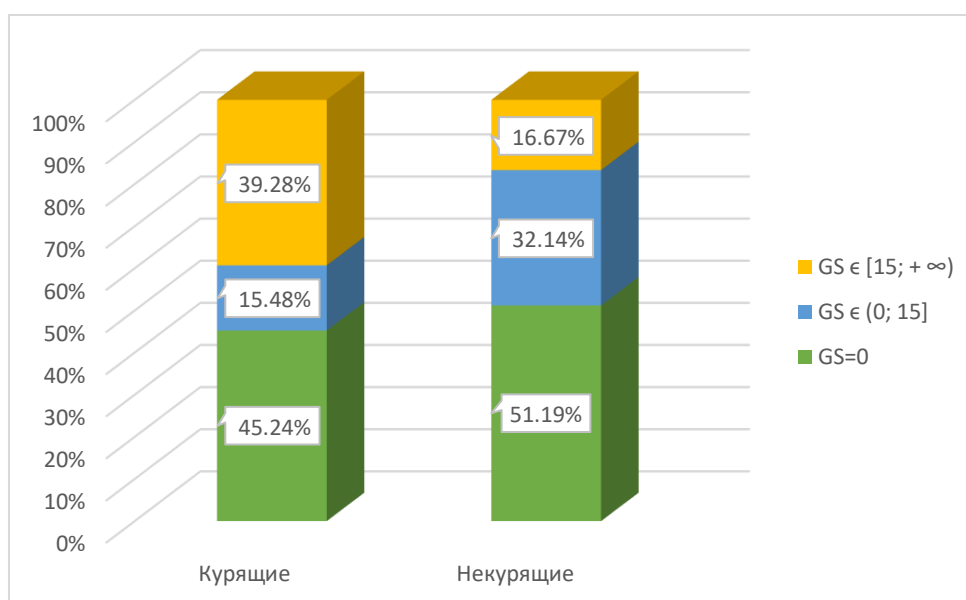


Рисунок 40 – Структура исследуемых групп в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между группой больных, разделенных по индексу Gensini, и статусом курения (χ^2 (df=2)=12,889, $p=0,002$, $\phi=0,277$, $p=0,002$). Пациентов со значением индекса Gensini 0-15, некурящих, оказалось в 2,1 раза больше, чем курящих. Обратная тенденция выявлена в группе GS2: курящих оказалось 2,4 раз больше, чем некурящих. В группе GS0 в 46,9% случаев пациенты курили, в 53,1% не курили.

Среди некурящих пациентов среднее значение индекса Gensini составило 9 [0,5;13,5] баллов, среди курящих пациентов – 20,25 [10;29,8] баллов. При оценке клинико-антропометрических показателей установлены статистически значимые различия по ИМТ ($p=0,034$): в группе курящих ИМТ составил 27,8 [26,55; 29,72] кг/м², в группе некурящих – 25,7 [24,45; 28,05] кг/м²; окружности талии ($p=0,045$): в группе курящих окружность талии составила 90 [84; 101,75] см, в группе некурящих – 82 [79; 97,5] см; уровню систолического АД ($p=0,022$): в группе курящих – 160 [142,5; 180] мм рт. ст., в группе некурящих – 140 [132,5; 160] мм рт. ст.; диастолического АД ($p=0,015$): в группе курящих – 90 [90; 100] мм рт. ст., в группе некурящих – 90 [80; 90] мм рт. ст..

При оценке показателей липидного профиля выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по уровню ОХС ($p=0,01$): в группе курящих – 6,05 [5,2; 6,9] ммоль/л, в группе некурящих – 5,0 [4,5; 5,85] ммоль/л. По уровню показателей ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП статистически значимых различий получено не было ($p=0,167$, $p=0,120$ и $p=0,452$).

При проведении корреляционного анализа по клинико-антропометрическим данным у пациентов были выявлены статистически значимые взаимосвязи между курением и индексом Gensini ($r = 0,172$, $p = 0,0026$), ИМТ ($r = 0,220$, $p = 0,004$), ОТ ($r = 0,277$, $p = 0,00002$), уровнем ОХС ($r = 0,345$, $p = 4,6E-06$), систолического АД ($r = 0,361$, $p = 1,5E-06$), а также с приемом статинов ($r = -0,381$, $p = 3,4E-07$).

Далее проводилось сравнение показателей окислительного стресса, вчСРБ и гомоцистеина в исследуемых группах в зависимости от статуса курения (таблица 39). Была установлена статистически значимая разница по уровню гомоцистеина и некоторым маркерам окислительного стресса.

При проведении корреляционного анализа у пациентов были выявлены статистически значимые взаимосвязи между курением и значениями ОХС ($r=0,345$, $p=4,6E-06$), ТГ ($r = 0,230$, $p = 0,003$), гомоцистеина ($r= 0,298$, $p = 0,00009$), АДФГн ($r = 0,238$, $p = 0,002$), АДФГо ($r = 0,271$, $p = 0,0003$), БТШ70 ($r = - 0,233$, $p = 0,002$), ША ($r = -0,326$, $p = 0,00001$).

Таблица 39 – Уровень биохимических маркеров у пациентов с ИБС с разным статусом курения

Показатель	Некурящие	Курящие	p
Гомоцистеин, ммоль/л	10,4 [8,7;11,5]	11,6 [10,16; 12,3]	0,004
вчСРБ, мг/л	0,3 [0,1;2,1]	1,2 [0,1;7,0]	0,270
СОД, %	35,7 [33,01; 40,55]	34,96 [31,8; 38,8]	0,095
АДФГн усл. Ед/ мг	24,3 [22,01; 25,71]	25,7 [24,3; 27,3]	0,015
КДФГн усл. Ед/ мг	20,6 [19,8; 21,7]	21,9 [20,4;22,7]	0,05
АДФГо усл. Ед/ мг	10,9 [10,4;11,4]	11,2 [10,8;11,8]	0,033
КДФГо усл. Ед/ мг	6,8 [5,4;8,1]	6,8 [6,3; 8,7]	0,308
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,5;2,9]	1,7 [1,1;2,4]	0,003
ША БТШ70, %	68,5 [64,7;76,9]	61,4 [54,6;68,5]	0,012

3.7. Характеристика изучаемых маркеров у больных в зависимости от приема гиполипидемической терапии

В зависимости от приема статинов пациенты были разделены на 2 группы: не получавшие терапию в течение 6 месяцев до начала исследования – 176 человек; получавшие терапию в течение 6 месяцев до начала исследования – 160 человек. Среди принимавших статины больше оказалось женщин: их процент составил 61,25%; в группе пациентов, не принимавших статины, оказалось больше лиц мужского пола – 96 человек, что составило в процентном отношении 54,5%.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между приемом статинов и полом пациента $\chi^2_{(1)}$ Пирсона =4,197, $p=0,040$, $\phi=-0,158$, $p=0,040$).

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,345$): в группе не принимавших статины средний возраст составил $58,7 \pm 5,3$ лет, в группе принимавших – $59,4 \pm 6,7$ лет.

В группе, не получавших липидснижающую терапию, 94 больных оказалось с индексом Gensini 0, 22 больных с индексом Gensini от 0 до 15, 60 – с индексом Gensini больше 15. В группе, получавших статины, 68 больных были с индексом Gensini 0, 58 с индексом Gensini от 0 до 15, 34 с индексом Gensini больше 15 (рисунок 41).

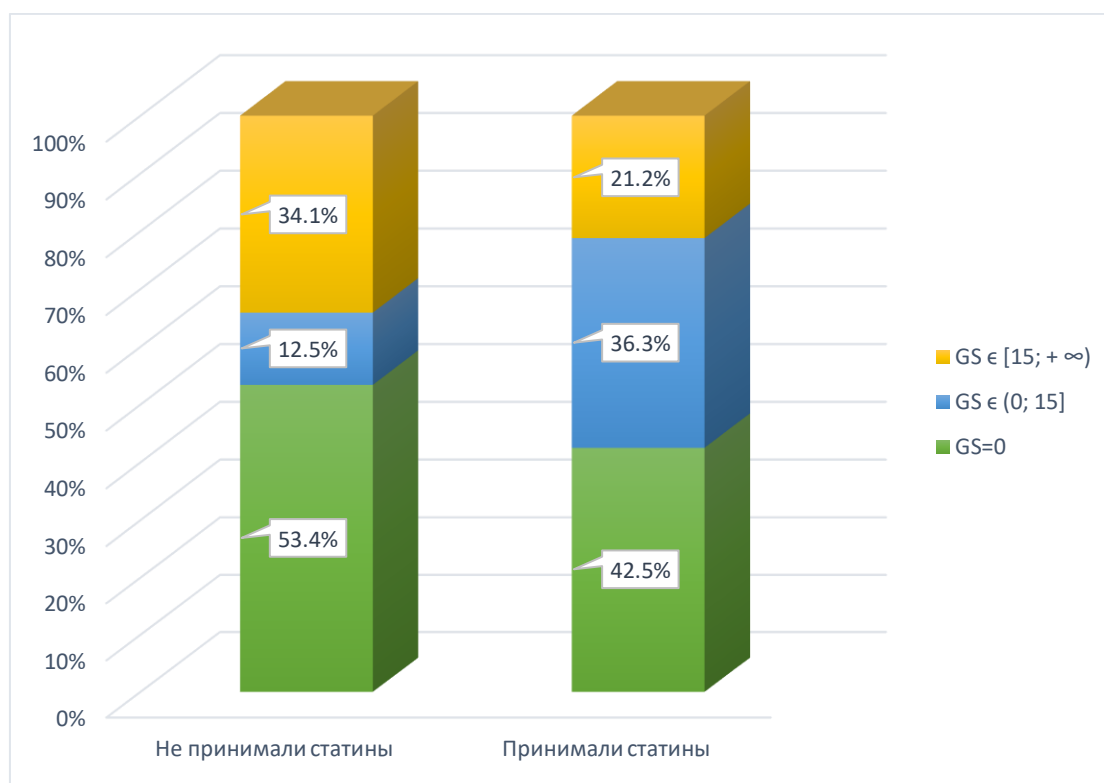


Рисунок 41 – Структура исследуемых групп в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между группой больных, разделенных по индексу Gensini, и приемом статинов ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =13,432, $p=0,001$, $\phi=0,283$, $p=0,001$). Среди пациентов, получавших статины, среднее значение индекса Gensini составило 10 [0;12] баллов; среди пациентов, не

принимавших статины, 21,2 [9,7;30,2] баллов.

Пациентов со значением индекса Gensini 0-15, принимавших статины, оказалось в 2,6 раза больше, чем не принимавших статины. Обратная тенденция выявлена в группе GS2: не принимавших статины оказалось 1,8 раз больше, чем принимавших. В группе GS0 в 58% случаев пациенты не принимали статины, в 42% принимали.

При оценке клинко-антропометрических показателей установлены статистически значимые различия по ИМТ ($p=2,8E-07$), окружности талии ($p=1,01E-09$), уровню систолического АД ($p=0,001$) (таблица 40). При этом в группе пациентов, получавших гиполипидемическую терапию показатели оказались ниже.

Таблица 40 – Клинко-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	Принимавшие статины (n=160)	Не принимавшие статины (n=176)	p
Возраст, лет	59,4±6,7	58,7±5,3	0,345
ИМТ, кг/м ²	25,7 [24;27,7]	27,6 [26,5;30,3]	2,8E-07
Окружность талии, см	82 [80;90]	92 [90;106]	1,01E-09
САД, мм рт.ст.	140 [131;160]	150 [140;170]	0,001
ДАД, мм рт.ст.	90 [80;90]	90 [80;90]	0,200

При оценке показателей липидного профиля выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по уровню ОХС ($p=0,00004$). По уровню показателей ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП статистически значимых различий получено не было ($p=0,314$, $p=0,156$ и $p=0,276$) (рисунок 42).

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием дислипидемии и приемом статинов ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =7,732, $p=0,005$, $\phi=-0,215$, $p=0,005$): статины чаще принимали пациенты без признаков дислипидемии.

Также установлена статистически значимая взаимосвязь между приемом статинов и количеством обострений ИБС ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона =24,537, $p=0,00001$,

$\phi=0,382$, $p=0,00001$): среди пациентов, принимавших статины, реже отмечались обострения ИБС (рисунок 43).

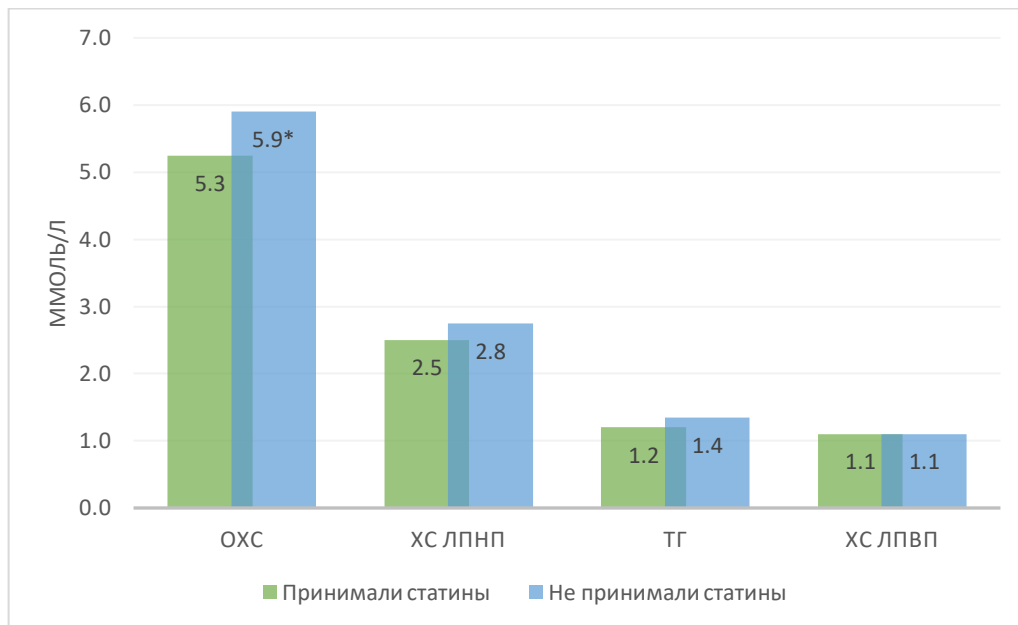


Рисунок 42 – Показатели липидного профиля в зависимости от приема статинов

* $p=0,00004$

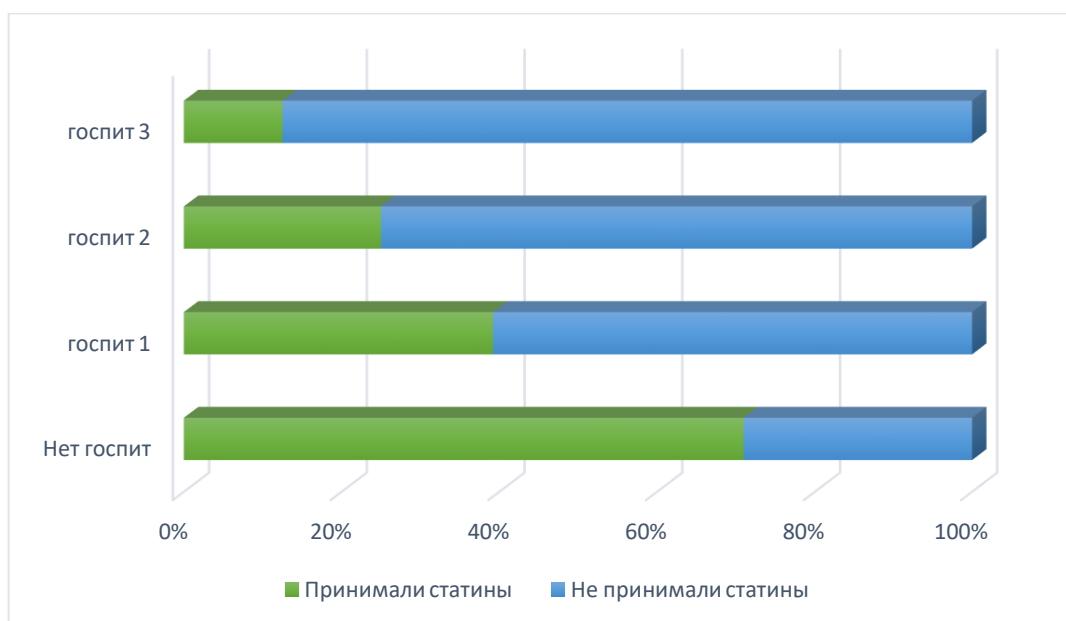


Рисунок 43 – Количество госпитализаций в зависимости от приема статинов

Такая же закономерность установлена между приемом статинов и наличием ОИМ в анамнезе ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона =14,077, $p=0,0001$, $\phi=-0,290$, $p=0,0001$). У больных,

принимавших статины, реже развивался ОИМ (рисунок 44).

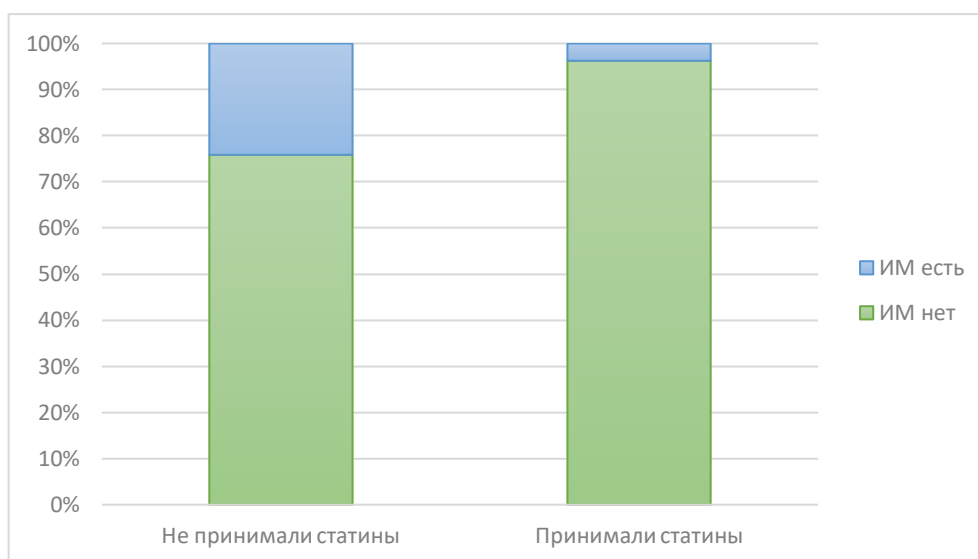


Рисунок 44 – Наличие перенесенного в прошлом ОИМ в зависимости от приема статинов

Далее проводилось сравнение изучаемых показателей. Установлено, что у больных, принимавших статины были ниже показатели повреждения эндотелия, а также выше показатели БТШ70 и ША БТШ70, свидетельствующие о стабильности клеточных процессов и способности восстановления белковых структур (таблица 41).

При проведении корреляционного были выявлены статистически значимые взаимосвязи между приемом статинов и значениями гомоцистеина ($r = -0,301$, $p = 0,00007$), БТШ70 ($r = 0,289$, $p = 0,0001$), ША БТШ70 ($r = 0,336$, $p = 8,7E-06$), ОХС ($r = -0,314$, $p = 0,00003$), ХС ЛПВП ($r = 0,249$, $p = 0,02$).

Дальше оценивалось достижение целевых значений наиболее значимых показателей липидного профиля (ОХС и ХС ЛПНП). Выявлена статистически значимая взаимосвязь между достижением целевых значений липидов и приемом статинов ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона = 17,351, $p = 0,0003$ $\phi = 0,321$, $p = 0,0003$) (рисунок 45).

Таблица 41 – Уровень биохимических маркеров среди пациентов в зависимости от приема статинов

Показатель	Принимавшие статины (n=160)	Не принимавшие статины (n=176)	p
Гомоцистеин (ммоль/л)	10,1 [8,5;10,9]	10,5 [10,9;11,9]	0,0001
вчСРБ (мг/л)	0,2 [0,1;2,0]	0,5 [0,01;7,0]	0,322
СОД (%)	36,5 [35,2;39,5]	37,5 [32,4;38,8]	0,049
АДФГн усл. Ед/ мг	24,8 [21,5;25,4]	23,8 [22,1;27,3]	0,059
КДФГн усл. Ед/ мг	20,6 [20,3;21,8]	20,4 [19,9;22,9]	0,665
АДФГо усл. Ед/ мг	10,7 [10,3;11,3]	10,9 [10,7;11,4]	0,030
КДФГо усл. Ед/ мг	6,3 [6,34; 8,76]	6,3 [2,3;8,5]	0,407
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,5;3,3]	1,7 [1,1;2,4]	0,0001
ША БТШ70, %	70,7 [66,7;76,9]	68,4 [59,8;73,1]	0,00001

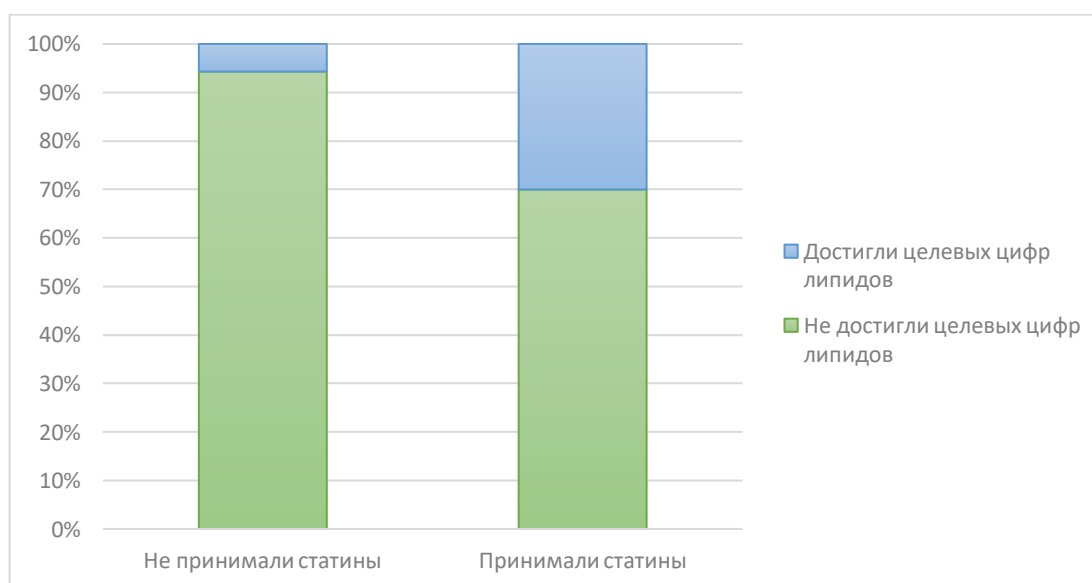


Рисунок 45 – Достижение целевых значений липидов в зависимости от приема статинов

Также выявлена статистически значимая взаимосвязь между достижением целевого уровня ОХС и приемом статинов ($\chi^2_{(1)}$ Пирсона =20,433, $p=6,2E-06$, $\phi=0,349$, $p=6,2E-06$).

В группе, принимавших статины, лишь 23,8% пациентов достигли уровня ОХС < 4 ммоль/л, уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л достигли 15% пациентов. В группе пациентов, не принимавших статины, целевого уровня ОХС < 4 ммоль/л достигли 1,4% больных, а целевого значения ХС ЛПНП – 8% больных.

При сравнении изучаемых маркеров в зависимости от достижения целевого значения ОХС установлены статистически значимые различия по всем показателям ($p < 0,05$). А вот в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП статистически значимо отреагировал гомоцистеин ($p = 0,006$) и ранний маркер окислительного стресса КДФГн ($p = 0,05$).

Далее оценивались изменения изучаемых маркеров в зависимости от приема статинов в каждой группе GS.

В группе GS0 (162 человека) статины принимали 78 пациентов, что составило 42% от всей группы.

По показателям липидного профиля статистически значимые различия между подгруппами установлены только лишь по уровню ОХС ($p = 0,00007$) (рисунок 46).

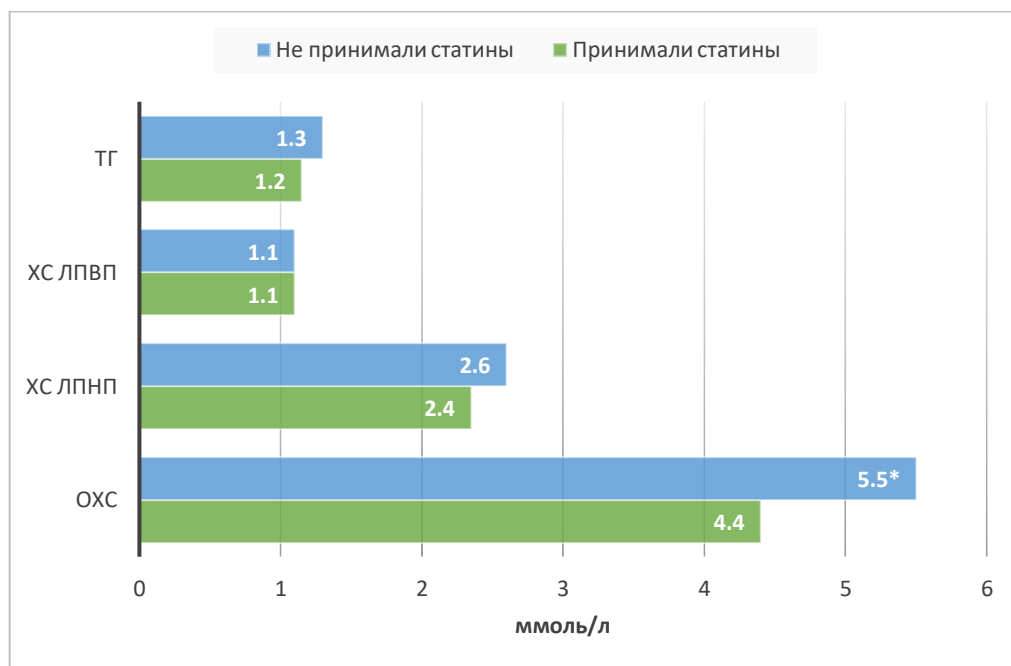


Рисунок 46 – Параметры липидного профиля в зависимости от приема статинов в группе GS0, * - $p = 0,00007$

По уровню глюкозы подгруппы оказались сопоставимы ($p=0,756$).

Также установлены статистически значимые различия по уровню гомоцистеина, СОД, КДФГо, БТШ70, шаперонной активности БТШ70 (таблица 42).

Таблица 42 – Уровень биохимических маркеров среди пациентов в зависимости от приема статинов в группе GS0

Показатель	Принимавшие статины (n=78)	Не принимавшие статины (n=84)	p
Гомоцистеин (ммоль/л)	8,5 [8,1;9,9]	9,9 [9,7;9,9]	0,001
вчСРБ (мг/л)	0,01 [0,01;0,12]	0,001 [0,001;0,1]	0,433
СОД (%)	39,1 [35,7;40,6]	38,8 [37,8;38,8]	0,010
АДФГн усл. Ед/ мг	21,5 [21,5;24,8]	22,3 [21,9;22,7]	0,088
КДФГн усл. Ед/ мг	20,3 [19,8;20,6]	19,9 [19,7;20,4]	0,381
АДФГо усл. Ед/ мг	10,5 [10,1;10,9]	10,7 [10,5;10,9]	0,356
КДФГо усл. Ед/ мг	2,5 [2,5; 6,3]	2,3 [2,3;5,8]	0,036
БТШ70, нг/мл	2,9 [2,1;3,9]	2,3 [1,8;2,8]	0,001
ША БТШ70, %	76,9 [70,9;81,2]	73,1 [70,4;73,4]	7,8E-06

В группе GS1 (80 человек) 58 человек принимали статины (72,5%).

В данной группе также установлены статистически значимые различия по уровню ОХС ($p=0,033$), по уровням ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ значимой разницы выявлено не было ($p=0,976$, $p=0,369$, $p=0,419$) (рисунок 47).

Важно заметить, что ни по одному маркеру достоверных различий в исследуемых подгруппах установлено не было (таблица 43).

В группе GS2 (94 человека) только 34 пациента принимали статины (36,2%). При этом важно заметить, что даже несмотря на то, что мужчин в группе GS2 больше, процент принимающих статины среди них меньше (рисунок 48).

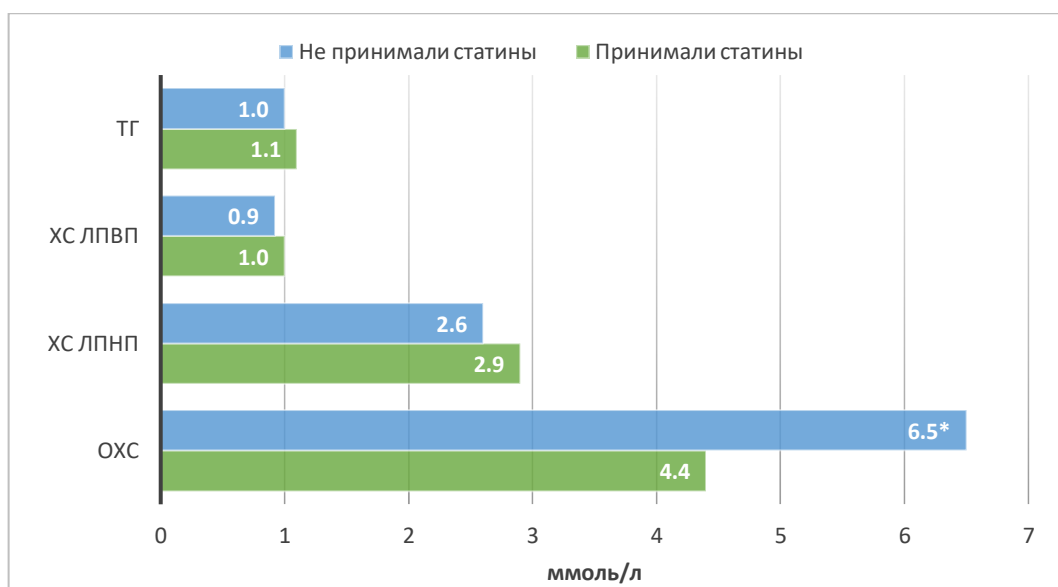


Рисунок 47 – Параметры липидного профиля в зависимости от приема статинов в группе GS1, * - $p=0,033$

Таблица 43 – Уровень биохимических маркеров среди пациентов в зависимости от приема статинов в группе GS1

Показатель	Принимавшие статины (n=58)	Не принимавшие статины (n=22)	p
Гомоцистеин (ммоль/л)	10,4 [9,1;10,9]	10,6 [10,4;11,7]	0,069
вчСРБ (мг/л)	0,2 [0,1;2,0]	1,5 [0,01;8,0]	0,254
СОД (%)	35,9 [35,2;42,7]	35,2 [35,2;36,9]	0,157
АДФГн усл. Ед/ мг	24,8 [22,1;25,4]	24,5 [23,3;25,7]	0,511
КДФГн усл. Ед/ мг	20,6 [19,9;21,8]	21,1 [20,3;21,4]	1,000
АДФГо усл. Ед/ мг	10,7 [10,3;11,4]	11,3 [10,9;11,8]	0,109
КДФГо усл. Ед/ мг	6,8 [5,3;8,6]	6,3 [6,3;8,8]	0,570
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,5;3,2]	1,8 [1,5;1,8]	0,294
ША БТШ70, %	68,5 [67,5;80,0]	68,5 [59,7;68,5]	0,060

Это еще раз подчеркивает более низкую приверженность пациентов мужского пола к проводимой терапии даже несмотря на наличие гемодинамически выраженного коронарного атеросклероза.

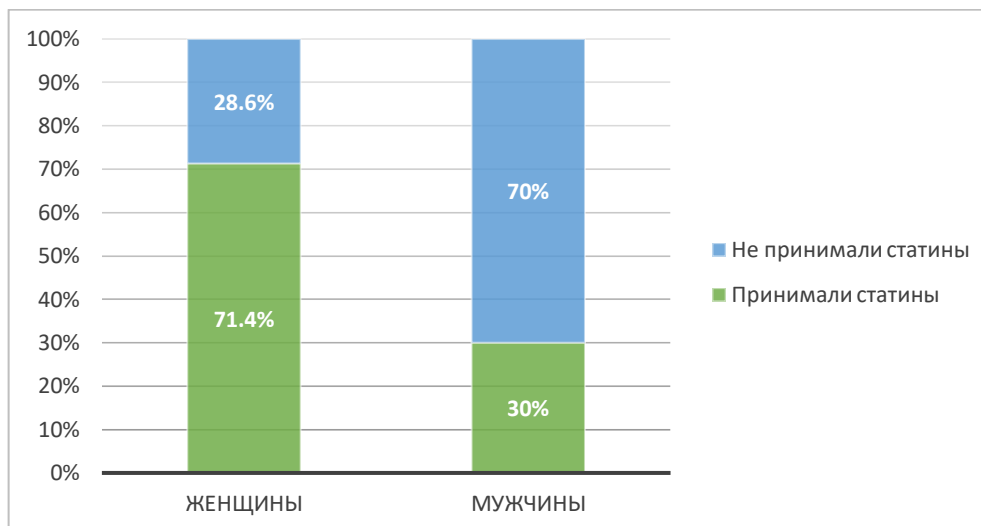


Рисунок 48 – Гендерные особенности приверженности к терапии статинами в группе GS2

Что касается показателей липидного профиля, что здесь также установлены статистически значимые различия по уровню ОХС ($p=0,045$), по уровню ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ таких различий выявлено не было ($p=0,244$, $p=0,098$, $p=0,475$) (рисунок 49).

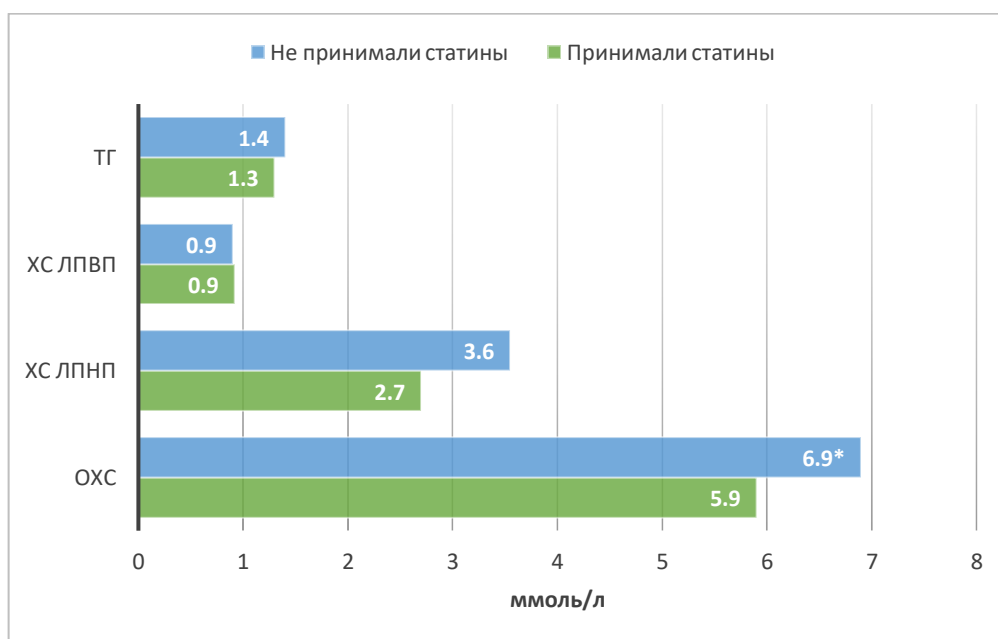


Рисунок 49 – Параметры липидного профиля в зависимости от приема статинов в группе GS2, * $p=0,045$

При оценке изучаемых маркеров на данном этапе мы получили статистически значимые различия по уровню гомоцистеина, АДФГо, КДФГо, БТШ70, шаперонной активности БТШ70 (таблица 44).

Таблица 44 – Уровень биохимических маркеров среди пациентов в зависимости от приема статинов в группе GS2

Показатель	Принимавшие статины (n=34)	Не принимавшие статины (n=60)	p
Гомоцистеин (ммоль/л)	11,3 [10,6;11,9]	12,0 [11,6;12,4]	0,001
вчСРБ (мг/л)	3,0 [1,0;5,0]	6,0 [1,0;9,0]	0,122
СОД (%)	34,7 [32,7;35,7]	32,4 [32,0;37,2]	0,364
АДФГн усл. Ед/ мг	26,5 [25,1;27,3]	27,8 [25,1;28,9]	0,098
КДФГн усл. Ед/ мг	21,9 [21,4;22,7]	22,9 [21,1;24,3]	0,102
АДФГо усл. Ед/ мг	10,9 [10,6;11,6]	11,5 [10,9;13,3]	0,009
КДФГо усл. Ед/ мг	6,9 [6,3;8,1]	8,5 [6,8;8,8]	0,047
БТШ70, нг/мл	1,4 [1,1;1,8]	1,1 [0,9;1,3]	0,006
ША БТШ70, %	61,3 [52,2;67,7]	55,3 [47,6;61,4]	0,031

Из таблицы видно, что в группе, не принимавших статины, уровень маркеров оксидативного стресса и маркеров повреждения эндотелия оказался выше, маркеров клеточного – ниже, хотя не все значения достигали значимого уровня. Данные различия можно объяснить наличием более выраженного повреждения эндотелия, оксидативного и клеточного стрессов, а следовательно, более выраженного плейотропного эффекта статинов на сосудистую стенку.

Стоит также подчеркнуть, что с увеличением индекса Gensini в подгруппах больных, принимавших статины, уровень изучаемых маркеров изменялся в сторону нарастания процессов повреждения эндотелия.

Что касается достижения целевых значений липидного профиля, то только 17,3% всех больных достигли таковых. При этом, целевого значения ОХС < 4 ммоль/л достигли 11,9% больных, а целевого значения ХС ЛПНП – 11,3% больных.

При групповом сравнении между группами выявлены статистически значимые различия по всем показателям липидного профиля, кроме ТГ (таблица 45).

Таблица 45 – Уровень липидов в исследуемых группах

Показатель	GS0 (n=162)	GS1 (n=80)	GS2 (n=94)	p
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,4;5,9]	5,5 [4,6;6,7]	6,7 [5,7;7,1]	3,6E-08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 [1,8;2,8]	2,9 [2,3;3,8]	3,1 [2,5;3,8]	0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0;1,1]	1,0 [0,9;1,1]	0,9 [0,8;1,0]	6,8E-07
ТГ, ммоль/л	1,2 [1,5;1,1]	1,1 [1,0;1,4]	1,4 [1,1;1,9]	0,062

Однако, при попарном сравнении по уровню ОХС статистически значимых различия между группами GS0 и GS1 выявлено не было ($p=0,054$). При сравнении групп GS1 и GS2 не было выявлено статистически значимых различий в уровне ХС ЛПНП ($p=0,262$). При сравнении групп GS0 и GS2 по всем показателям установлена статистически значимая разница.

Если сравнивать достижение целевых значений липидов исходя из индекса Gensini, то видно, что больше всего пациентов, достигших целевых значений липидов, были из группы GS0, а не достигших – из группы GS2 ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 7,954, $p=0,019$ $\phi=0,218$, $p=0,019$) (рисунок 50).

76,54% больных из группы GS0 не достигли целевых цифр липидов, 23,46% - достигли. В группе GS1 достигли целевых значений 20%, не достигли – 80%. В группе GS2 достигли целевых значений только 4,26%, не достигли – 95,74%.

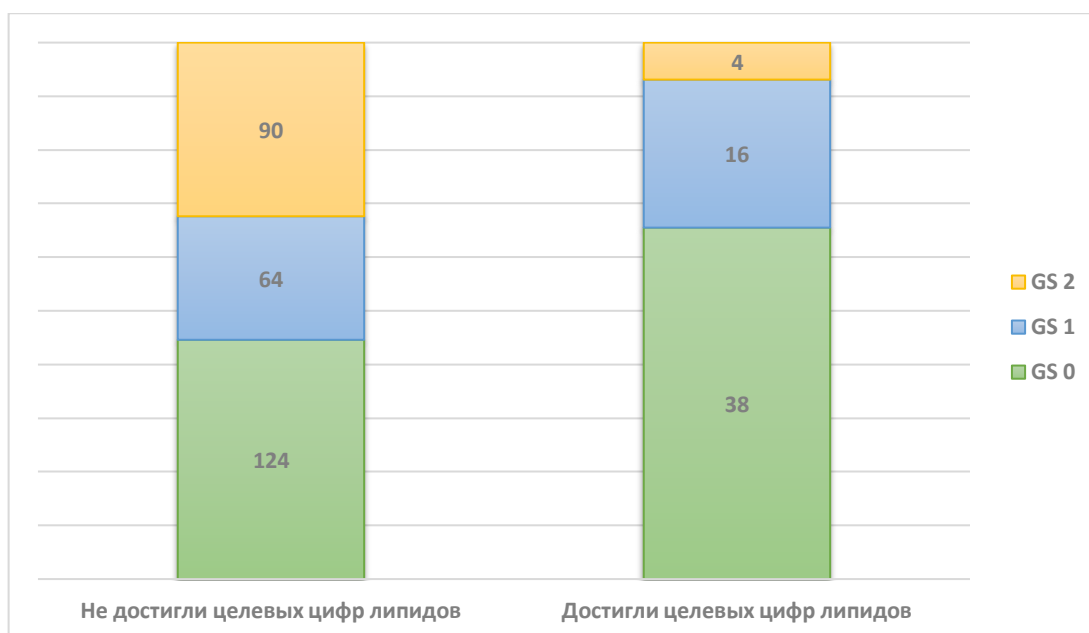


Рисунок 50 – Достижение целевых значений липидов в зависимости от группы GS

Что касается достижения целевого значения ОХС < 4 ммоль/л, то здесь прослеживается такая же динамика, наибольшее количество пациентов, достигших целевого значения, оказались в группе GS0, наименьшее – в GS2 ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 6,913, $p=0,047$, $\phi=0,191$, $p=0,047$) (рисунок 51). В группе GS0 14,8% больных достигали целевого значения ОХС, в группе GS1 – 17,5%, в группе GS2 – 2,1% (рисунок 51).

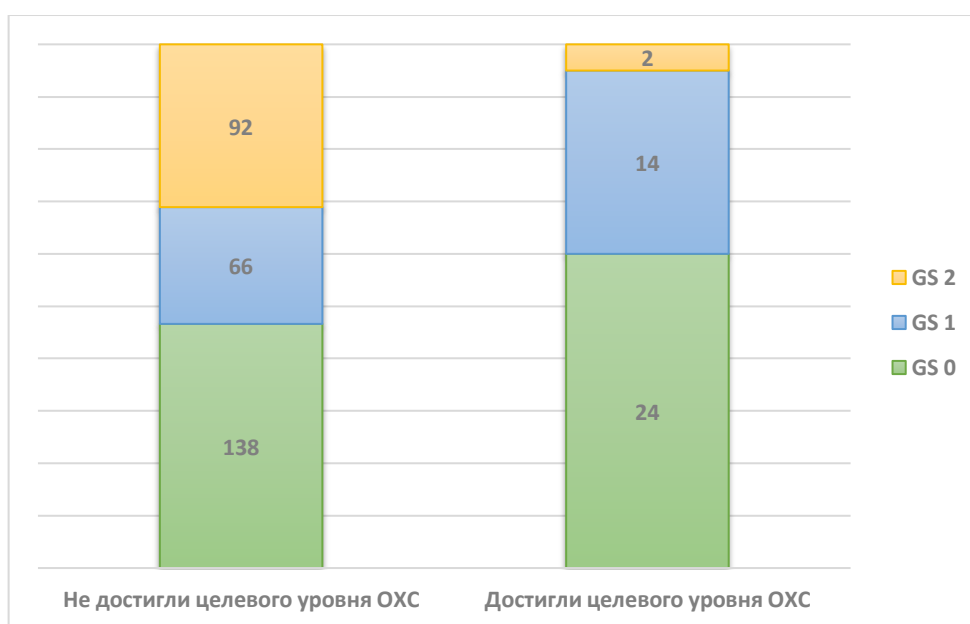


Рисунок 51 – Достижение целевого уровня ОХС в зависимости от группы GS

Взаимосвязи между группой GS и достижением целевого значения ХС ЛПНП не выявлено (χ^2 (2) Пирсона =2,198, $p=0,333$, $\phi=0,114$, $p=0,333$). Однако, динамика осталась прежней: больше всего пациентов, достигших целевого значения ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л, оказалось в группе GS0: их процент составил 14,8%, наименьший процент больных оказался в группе GS2 – 6,4%, в группе GS1 процент больных составил 10% (рисунок 52).

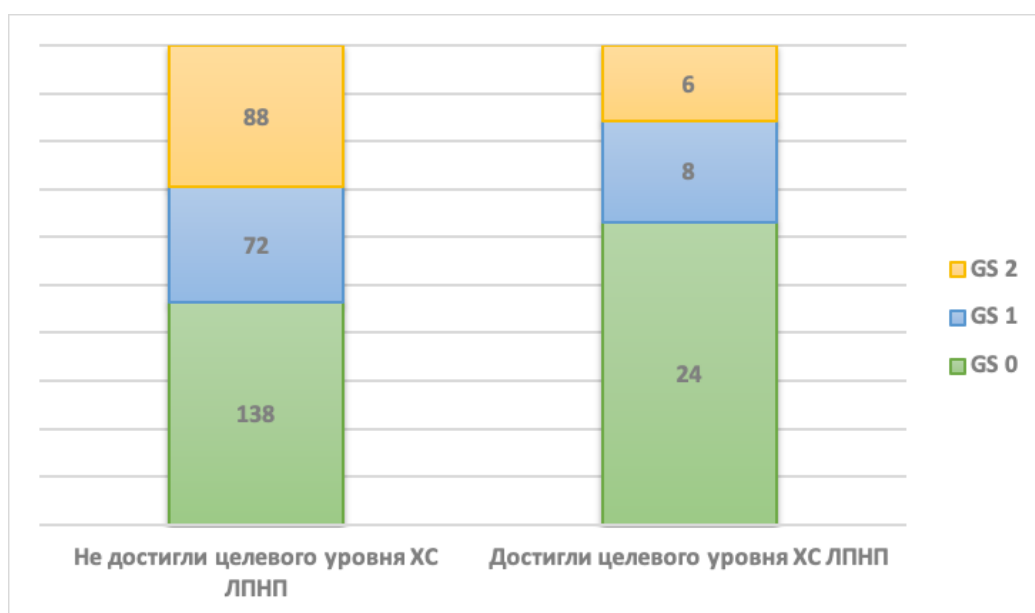


Рисунок 52 – Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в зависимости от группы GS

3.8. Параметры, связанные с наличием коронарного атеросклероза

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и вчСРБ ($r=0,608$, $p=2,5E-18$), АДФГн ($r=0,872$, $p=2,4E-53$), КДФГн ($r=0,670$, $p=3,4E-23$), КДФГо ($r=0,698$, $p=7,2E-26$), АДФГо ($r=0,545$, $p=2,2E-14$), СОД ($r=-0,620$, $p=3,2E-19$), БТШ70 ($r=-0,806$, $p=1,1E-39$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,871$, $p=4,5E-53$); между вчСРБ и АДФГн ($r=0,578$, $p=2,5E-16$), КДФГн ($r=0,585$, $p=8,4E-17$), КДФГо ($r=0,581$, $p=1,5E-16$), АДФГо ($r=0,271$, $p=0,0003$), СОД ($r=-0,594$, $p=2,1E-17$), БТШ70 ($r=-$

0,611, $p=1,5E-18$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=-0,651$, $p=1,4E-21$). Между активностью СОД и АДФГн ($r=-0,698$, $p=7,1E-26$), КДФГн ($r=-0,636$, $p=1,9E-20$), КДФГо ($r=-0,410$, $p=3,3E-08$), АДФГо ($r=-0,300$, $p=0,00007$), БТШ70 ($r=0,634$, $p=3,1E-20$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=0,708$, $p=7,3E-27$). Между БТШ70 и АДФГн ($r=-0,746$, $p=4,4E-31$), КДФГн ($r=-0,652$, $p=1,1E-21$), КДФГо ($r=-0,482$, $p=3,5E-11$), АДФГо ($r=-0,511$, $p=1,4E-12$), шаперонной активностью БТШ70 ($r=0,914$, $p=4,9E-67$) (рисунок 53).

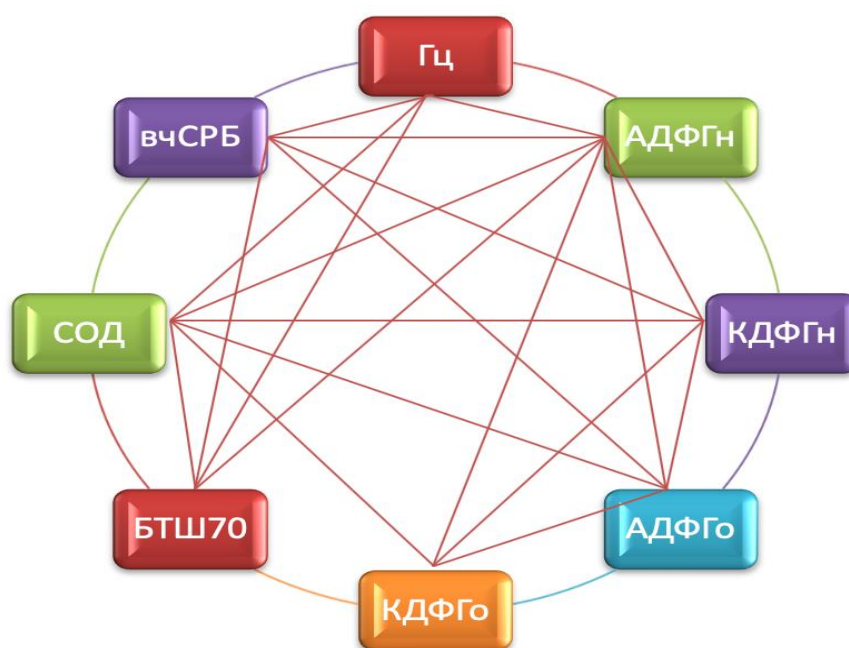


Рисунок 53 – Корреляционные взаимосвязи изучаемых маркеров

Как видно из данных, все связи между маркерами были или сильные, или умеренные.

Корреляционная матрица всех 20-ти исследованных анамнестических, клинических и биохимических факторов риска (пол, возраст, окружность талии, ИМТ, курение, САД, ДАД, инфаркт миокарда в анамнезе, гомоцистеин, вчСРБ, СОД, ША БТШ70, БТШ70, маркеров ОМБ, ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) была подвергнута процедуре факторного анализа по методу главных компонент.

Критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина 0,681, что было определено как удовлетворительная выборочная адекватность.

Критерий сферичности Бартлетта также указывал на то, что данные вполне приемлемы для факторного анализа ($\chi^2_{(190)}=487,425, p<0,0001$).

Было извлечено 6 факторов с собственными значениями больше единицы. В таблице показаны собственные значения и процент общей дисперсии шести факторов (таблица 46). Изменение собственных значений в зависимости от номера фактора представлены на графике Кеттела (рисунок 54). Этот график подтверждает правильность выбора в качестве совокупных факторов первых шести, собственные значения которых превышают 1.

Таблица 46 – Собственные значения факторов и процент общей дисперсии

Факторы	Собственные значения факторов	% общей дисперсии	Кумулятивный %
1	6,209	31,047	31,047
2	2,281	11,406	42,452
3	1,773	8,864	51,316
4	1,563	7,816	59,132
5	1,373	6,891	66,022
6	1,302	6,510	72,532

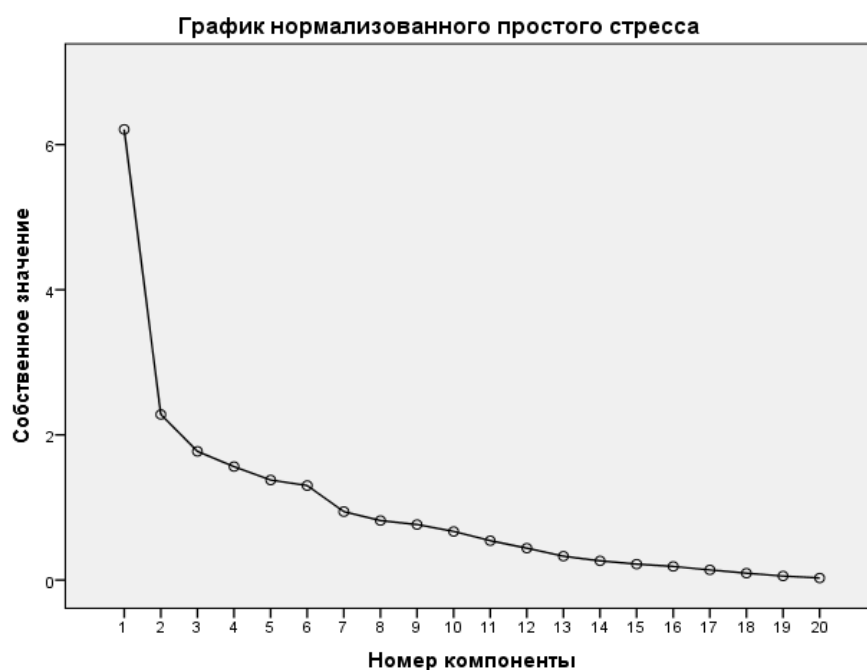


Рисунок 54 – Собственные значения совокупных факторов (график Кеттела)

Шесть совокупных полученных факторов объясняют 75,5% совокупной дисперсии. При этом на первый фактор приходится 31% совокупной дисперсии, на второй – 11,4%, на третий фактор – 8,9%. Эти факторы подверглись вращению по методу варимакс. Матрица повернутых факторов представлена в таблице 47.

Таблица 47 – Расчетные нагрузки повернутых совокупных факторов

Признаки	Факторы					
	1	2	3	4	5	6
АДФГн	0,902	0,163	0,178	0,120	0,100	0,010
КДФГн	0,892	0,020	0,036	0,176	0,098	-0,055
Гомоцистеин	0,825	0,031	0,141	0,262	-0,033	0,202
СОД	-0,756	-0,165	-0,181	0,057	0,170	0,059
БТШ70	-0,664	-0,112	-0,198	-0,054	0,028	-0,488
вчСРБ	0,623	0,179	0,159	-0,204	0,393	0,352
ИМТ	0,164	0,862	0,286	0,090	0,181	0,052
ОТ	0,245	0,819	0,268	0,112	0,196	0,119
ПОЛ	-0,019	0,627	-0,343	0,159	-0,273	-0,027
ДАД	0,077	0,082	0,881	0,110	0,001	-0,029
САД	0,288	0,239	0,720	-0,253	-0,082	-0,003
КУРЕНИЕ	0,282	-0,001	0,525	0,262	-0,008	0,104
ХС ЛПНП	0,145	0,251	-0,054	0,737	0,048	0,024
ОХС	0,425	0,132	0,146	0,688	0,086	0,280
ТГ	-0,102	-0,111	0,254	0,580	0,499	0,042
ВОЗРАСТ	-0,063	0,063	-0,098	0,079	0,850	0,053
АДФГо	0,142	0,097	0,115	0,076	-0,443	0,705
КДФГо	-0,118	-0,112	-0,243	0,372	0,214	0,693

Первый фактор (F1) можно интерпретировать как *биохимические факторы риска*, так как переменные БТШ70, гомоцистеин, АДФГн, КДФГн, вчСРБ, СОД, связанные коронарным атеросклерозом, имеют по нему самые высокие нагрузки.

Второй фактор (F2) можно интерпретировать как *конституциональный*, так как переменные, связанные с этим явлением (ИМТ, ОТ, мужской пол), имеют по нему самые высокие нагрузки (ИМТ 0,862; ОТ 0,819; мужской пол 0,627).

Третий фактор (F3) – *модифицируемые факторы риска*: нагрузка САД 0,720; ДАД 0,881; курение 0,525.

Четвертый фактор включил (F4) – *липидный фактор*, куда вошли не все параметры, а лишь ОХС, ТГ, ХС ЛПНП.

Пятый фактор – *возраст*.

Шестой – *прооксидантный фактор* (АДФГо+КДФГо).

Далее для каждого из 336 обследованных лиц были рассчитаны величины факторов F1, F2, F3, F4, F5, F6. Эти величины представляют собой стандартизованные значения, отражающие отклонения от среднего в единицах среднеквадратического отклонения.

Задача следующего этапа была описать полученные величины гипотетических факторов (F1, F2, F3, F4, F5, F6) через меньшее количество независимых параметров, чем при расчете в факторной модели, при этом не потеряв существенной информации.

Это было сделано с помощью метода множественной линейной регрессии.

Полученное уравнение регрессии имело следующий вид:

$$F_1 = -4,784 + 0,025x_1 + 0,216x_2 - 0,016x_3 - 0,040x_4 + 0,361x_5 + 0,160x_6 \quad (2)$$

где F_1 – совокупный фактор 1,

x_1 – АДФГн,

x_2 – КТДФГн,

x_3 – ША,

x_4 – СОД,

x_5 – вчСРБ,

x_6 – Гц.

Коэффициент детерминации для этого уравнения R^2 составил 0,958, то есть уравнение описывает 95,8% разброса данных, значимость коэффициентов регрессии $p < 0,0001$.

Для расчетов значений совокупного фактора F_2 получено следующее уравнение:

$$F_2 = -6,919 + 0,196x_1 + 0,011x_2 - 0,774x_3 \quad (3)$$

где F_2 – совокупный фактор 2,

x_1 – ИМТ,

x_2 – ОТ,

x_3 – ПОЛ.

Коэффициент детерминации для этого уравнения R^2 составил 0,897, то есть уравнение описывает 89,7% разброса данных, значимость коэффициентов регрессии $p < 0,0001$.

Получена математическая модель, описывающая вариацию абсолютных факторов риска наличия коронарного атеросклероза у больных ИБС, шестью совокупными факторами: биохимические факторы риска, конституциональный, корригируемые факторы стиля жизни, липидный фактор, возраст и прооксидантный фактор.

Использование факторного анализа позволило произвести редукцию исходного факторного пространства. Для каждого обследованного больного рассчитаны гипотетические значения выделенных совокупных факторов.

С использованием множественного линейного регрессионного анализа получены прогностические уравнения, связывающие величины совокупных факторов с исследованными факторами риска.

3.9. Влияние изучаемых маркеров на коронарный атеросклероз

Опираясь на результаты проведенного факторного анализа, было проанализировано влияние изучаемых биохимических маркеров на коронарный атеросклероз методом линейного регрессионного анализа (таблица 48).

Таблица 48 – Влияние биохимических маркеров на атеросклероз коронарных артерий (результаты множественного регрессионного анализа)

Маркер	B $\pm$ SEE	Бета	p	ск.R ²	F	p
Модель 1				0,670	106,632	0,000
БТШ70	-0,851 $\pm$ 0,082	-0,822	0,000			
Модель 2				0,731	71,785	0,000
БТШ70	-0,524 $\pm$ 0,118	-0,506	0,000			
Гц	3,290 $\pm$ 0,926	0,406	0,001			
Модель 3				0,753	53,702	0,000
БТШ70	-0,537 $\pm$ 0,114	-0,519	0,000			
Гц	2,660 $\pm$ 0,930	0,328	0,006			
ХС ЛПНП	2,210 $\pm$ 0,962	0,173	0,026			
Модель 4				0,767	39,025	0,000
БТШ70	-0,511 $\pm$ 0,019	-0,490	0,000			
Гц	2,576 $\pm$ 0,956	0,312	0,032			
ХС ЛПНП	1,982 $\pm$ 0,908	0,150	0,047			
КДФГо	0,903 $\pm$ 0,254	0,164	0,049			

B $\pm$ SEE – коэффициент регрессии $\pm$ ст.ошибка; Ск. R² – скорректированный коэффициент детерминации; изм. R² – изменение R² (инкремент R²); изм. F – изменение F.

В качестве зависимой переменной была определена выраженность атеросклероза коронарных артерий, диагностированная по индексу Gensini. В качестве потенциальных независимых предикторов коронарного атеросклероза шаговым методом включались в регрессионную модель все изученные биохимические маркеры и параметры липидного профиля.

На первом шаге в модель были введены БТШ70, что свидетельствует о значительном влиянии концентрации маркера на коронарный атеросклероз. Коэффициент регрессии оказался отрицательным, что подтверждает обратную связь с выраженностью атеросклероза КА.

Когда на втором шаге в модель был введен гомоцистеин, связь между уровнем БТШ70 и наличием коронарного атеросклероза была сохранена, и эта модель объяснила 73,1% дисперсии коронарного атеросклероза.

Третьим предиктором в модели оказался уровень ХС ЛПНП. С сохранением взаимосвязи атеросклероза коронарных артерий с уровнем БТШ70 и гомоцистеином, эта модель объясняла 75,3% дисперсии зависимой переменной.

На следующем шаге в Модели 4 следующей вводимой независимой переменной оказался КДФГо, и Модель объяснила 76,7% дисперсии коронарного атеросклероза. На данном шаге регрессионный анализ был завершен, что подтверждает наибольшую значимость в отношении прогнозирования коронарного атеросклероза 4-х маркеров, а именно БТШ70, гомоцистеин, ХС ЛПНП, КДФГо.

Принудительное включение других биохимических маркеров не улучшало модель: значимость коэффициентов регрессии для них как независимых предикторов оказалась недостоверной ($p > 0,05$), стандартизированные коэффициенты регрессии оказались невысокими, инкремент R^2 был недостоверен, частичный F-тест не выявил значимых различий для моделей (данные не представлены).

Анализируя соотношения стандартизированных коэффициентов регрессии включенных в регрессионный анализ маркеров, можно заметить, что относительная уникальная прогностическая важность БТШ70 как независимого предиктора коронарного атеросклероза составляет около -0,5. Т.е. когда другие независимые предикторы остаются неизменными, а уровень БТШ70 увеличивается на 1 стандартное отклонение, то выраженность коронарного атеросклероза уменьшается на 0,5 стандартного отклонения. Это еще раз подтверждает высокую

уникальную важность БТШ70 как маркера коронарного атеросклероза в рамках данных регрессионных моделей.

3.10. Диагностическая значимость изучаемых маркеров для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза

Приемлемые результаты ROC-анализа для прогнозирования коронарного атеросклероза получены не для всех изучаемых маркеров. Результаты проведенного ROC-анализа оценивали по площади под кривой (AUC): учитывались только те маркеры, для которых была получена AUC больше 0,7.

Для определения отсутствия коронарного атеросклероза заданным критериям соответствовала только 3 изучаемых маркера, остальные не показали прогностической значимости в отношении группы GS0 (рисунок 55).

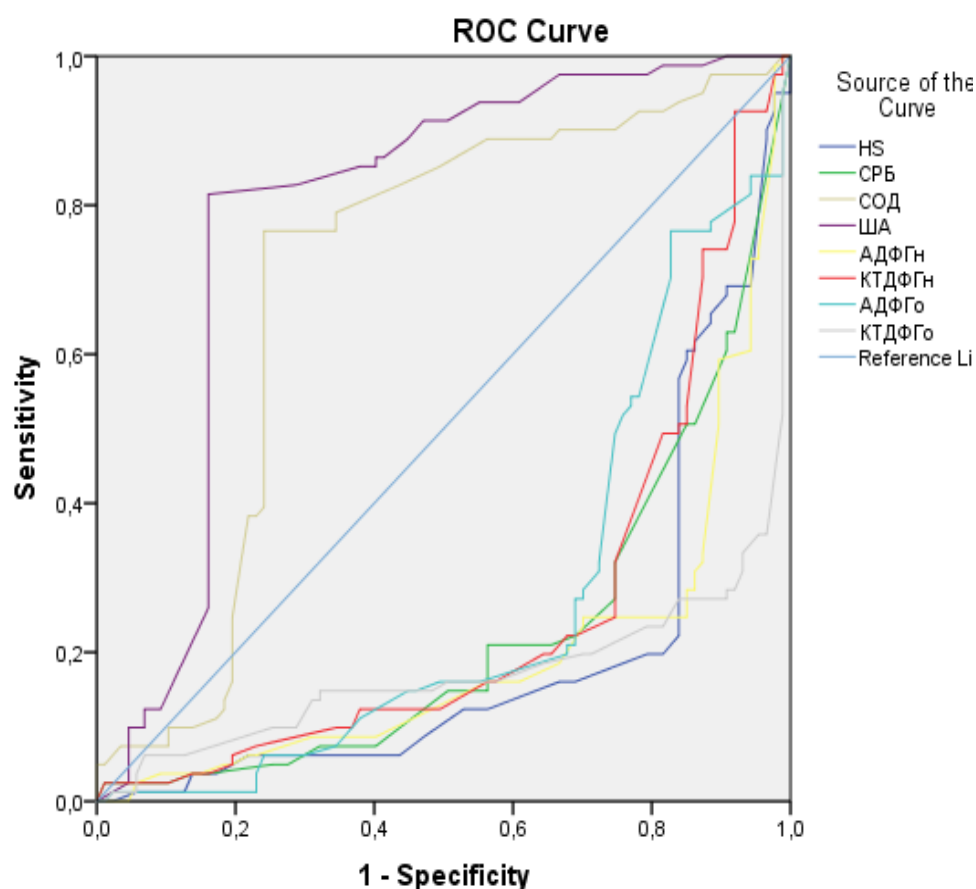


Рисунок 55 – ROC-кривая диагностической значимости изучаемых маркеров в прогнозировании отсутствия коронарного атеросклероза

Уровень активности СОД оказался значимым лишь в прогнозировании группы GS0, то есть отсутствия коронарного атеросклероза (рисунок 56) Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,701 \pm 0,043$, 95%ДИ=0,625 – 0,769 при $z = 4,668$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная.

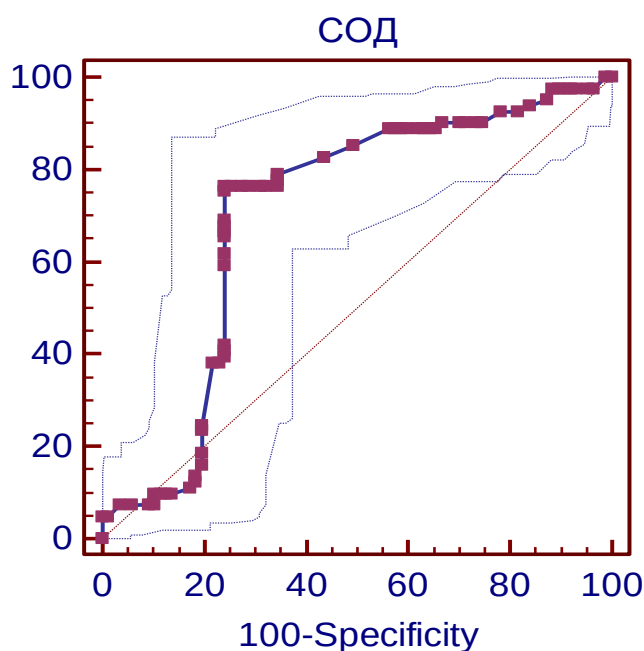


Рисунок 56 – ROC-кривая диагностической значимости активности СОД в прогнозировании отсутствия коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 37,3%. Таким образом, при уровне активности СОД больше 37,3% модель предсказывает отсутствие поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 76,5% и специфичностью 75,9% (рисунок 57)

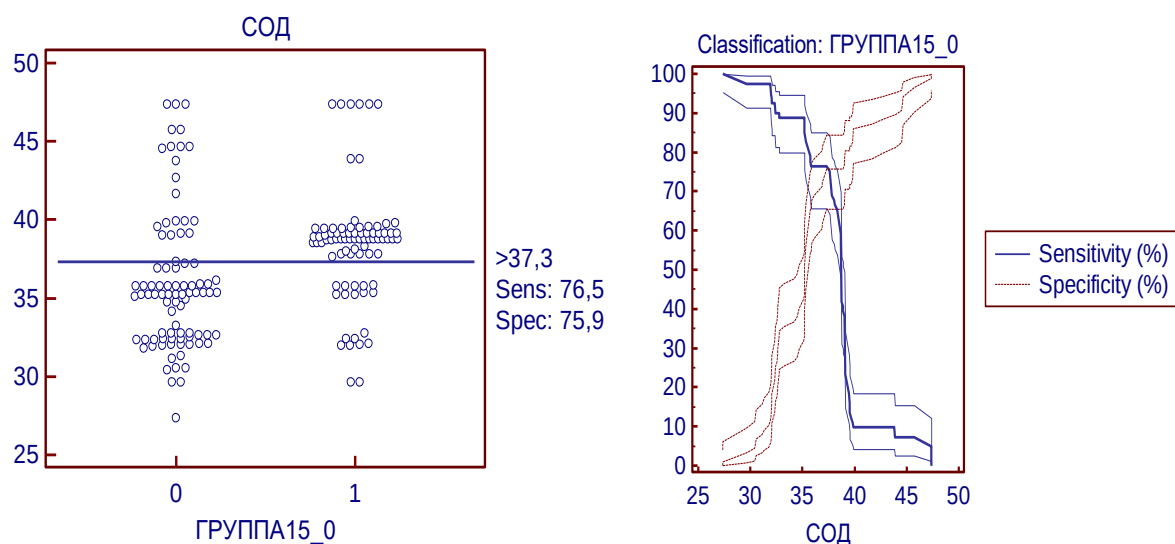


Рисунок 57 – Оптимальное пороговое значение активности СОД при определении отсутствия коронарного атеросклероза

Также отсутствие коронарного атеросклероза возможно прогнозировать по уровню БТШ70. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,792 \pm 0,036$, $95\% \text{ДИ} = 0,723 - 0,851$ при $z = 8,053$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 58).

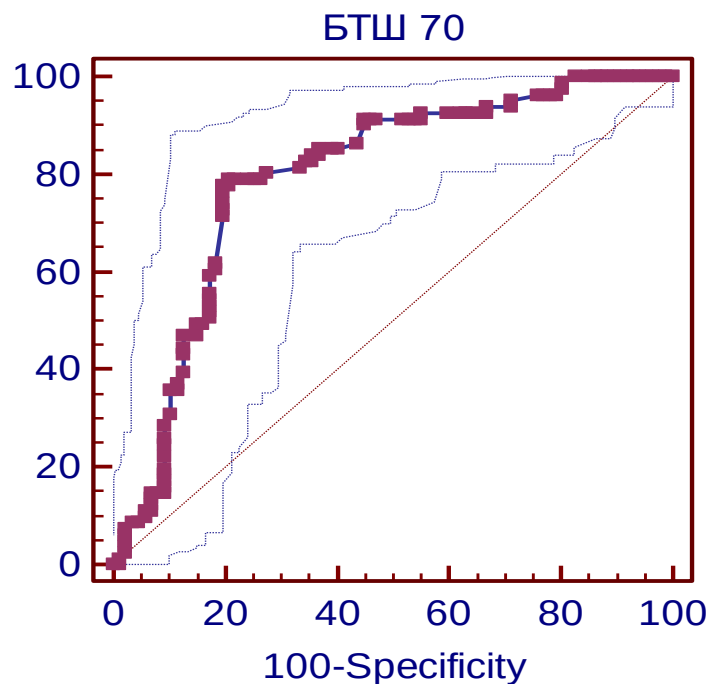


Рисунок 58 – ROC-кривая диагностической значимости концентрации БТШ70 в прогнозировании отсутствия коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 1,89 нг/мл. Таким образом, при концентрации БТШ70 в сыворотке крови больше 1,89 нг/мл модель предсказывает отсутствие поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 79,1% и специфичностью 79,3% (рисунок 59).

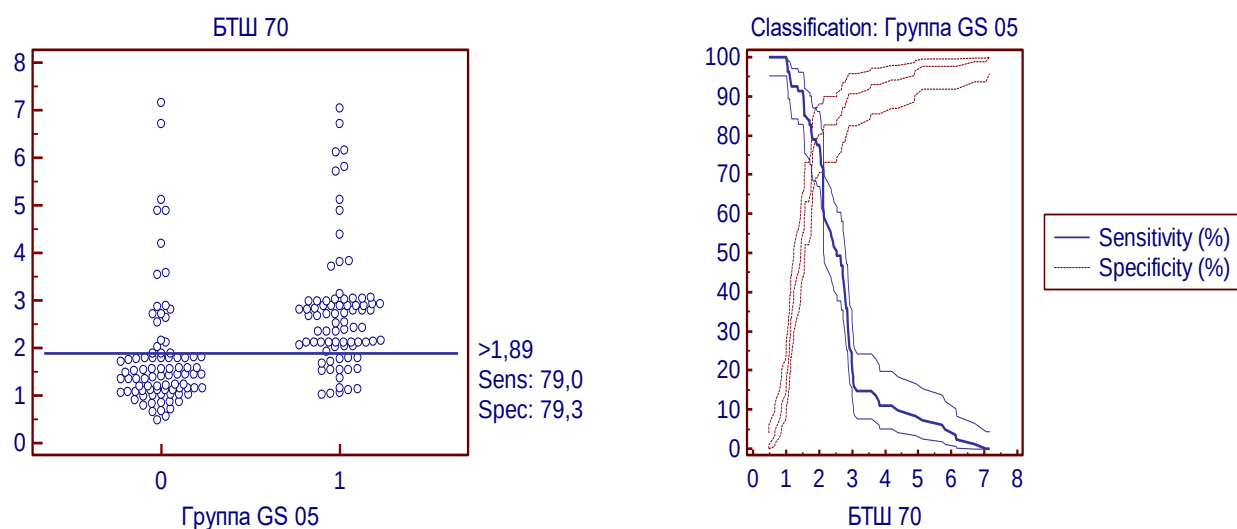


Рисунок 59 – Оптимальное пороговое значение БТШ70 при определении отсутствия коронарного атеросклероза

Данная модель демонстрирует хорошие характеристики: высокие чувствительность (79,01%, 95%ДИ=68,5-87,3) и специфичность (79,31%, 95%ДИ=69,3-87,3), низкое отношение правдоподобия отрицательного результата (0,26%, 95%ДИ=0,1-0,5) и высокое положительного результата (3,82%, 95%ДИ=3,3-4,5), высокую положительную прогностическую ценность (78%, 95%ДИ=67,5-86,5%) и отрицательную ценность (80,2%, 95%ДИ=70,2-88,0).

Распределение пациентов по показателю шаперонной активности послужило основанием для определения ориентировочного порогового значения на границе 68,46 %, так как именно при этом значении и ниже резко возрастает частота встречаемости пациентов с признаками коронарного атеросклероза и снижается

частота встречаемости больных ИБС без поражения коронарных артерий. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,792 \pm 0,038$, 95%ДИ=0,723–0,851 при $z=7,737$, $p<0,0001$ (рисунок 60).

Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная.

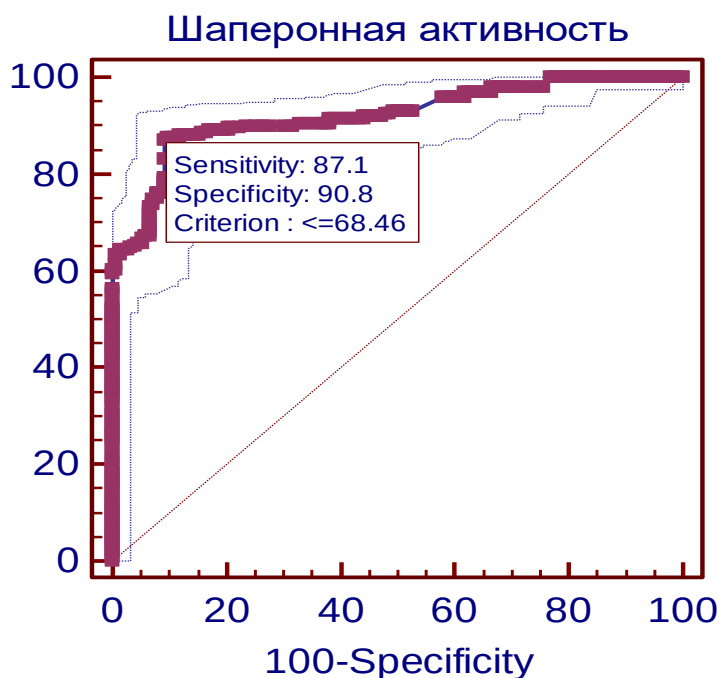


Рисунок 60 – ROC-кривая диагностической значимости шаперонной активности в прогнозировании отсутствия коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 68,46%. Таким образом, при уровне шаперонной активности больше 68,46% модель предсказывает отсутствие поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 81,5% и специфичностью 83,9% (рисунок 61).

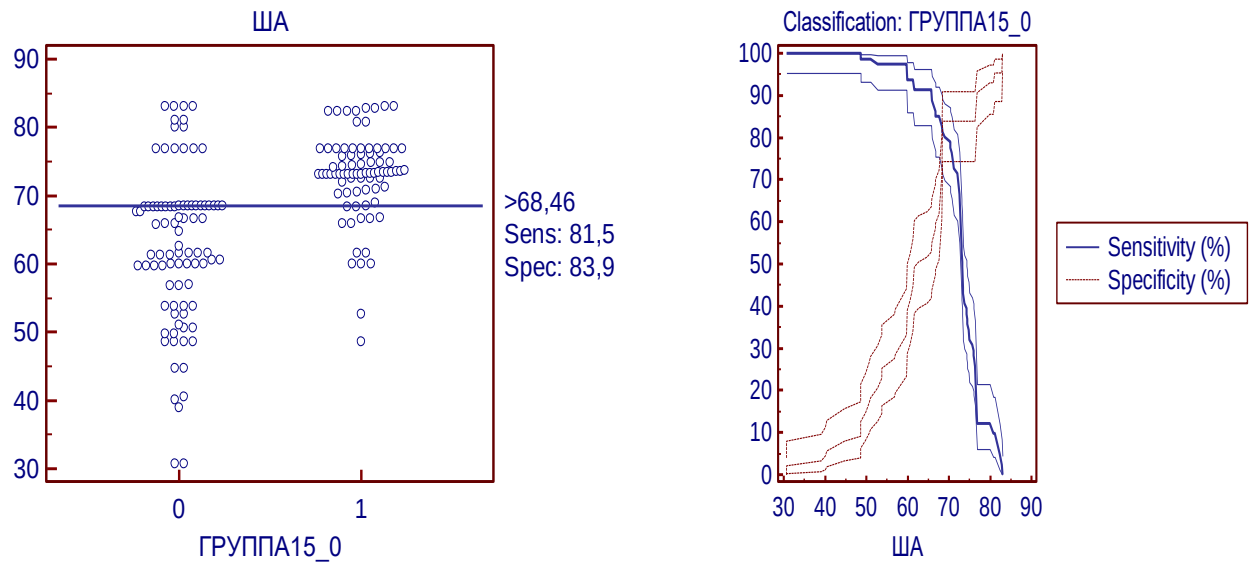


Рисунок 61– Оптимальное пороговое значение шаперонной активности БТШ70 при определении отсутствия коронарного атеросклероза

Важно заметить, что не один из изучаемых маркеров не показал прогностической значимости в отношении группы GS1 (таблица 49).

Таблица 49 – Показатели AUC изучаемых маркеров для прогнозирования GS1

Показатель	Площадь под ROC-кривой
Гомоцистеин	0,477
вчСРБ	0,502
АДФГн	0,500
КДФГн	0,480
АДФГо	0,533
КДФГо	0,638
СОД	0,502
БТШ70	0,546
Шаперонная активность	0,579

А вот в отношении группы GS2 практически у всех изучаемых маркеров выявлена прогностическая значимость (рисунок 62).

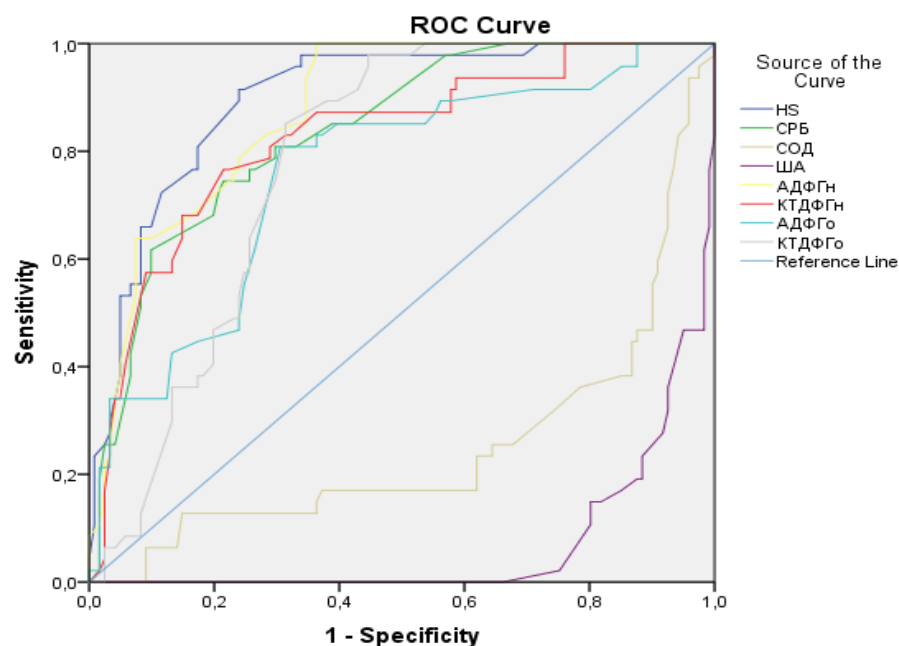


Рисунок 62 – ROC-кривая диагностической значимости изучаемых маркеров в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

Наличие выраженного коронарного атеросклероза возможно прогнозировать по концентрации в сыворотке крови гомоцистеина. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,898 \pm 0,025$, 95%ДИ=0,843–0,940 при $z=16,024$, $p<0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 63).

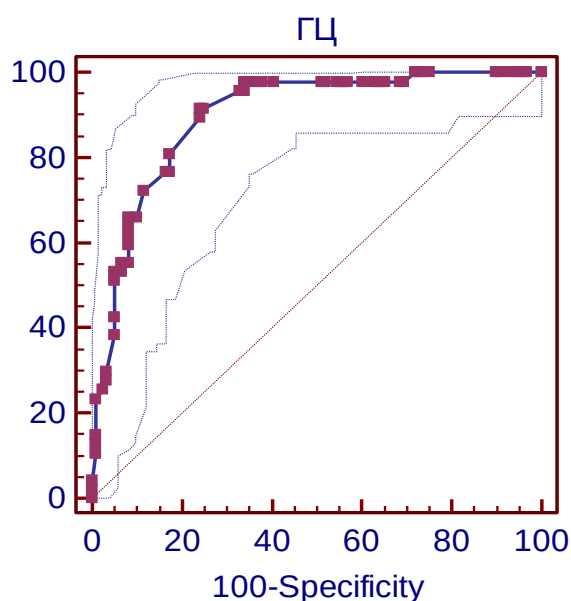


Рисунок 63 – ROC-кривая диагностической значимости гомоцистеина в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 10,43 мкмоль/л. Таким образом, при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови больше 10,43 мкмоль/л модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 91,5% и специфичностью 76,0% (рисунок 64).

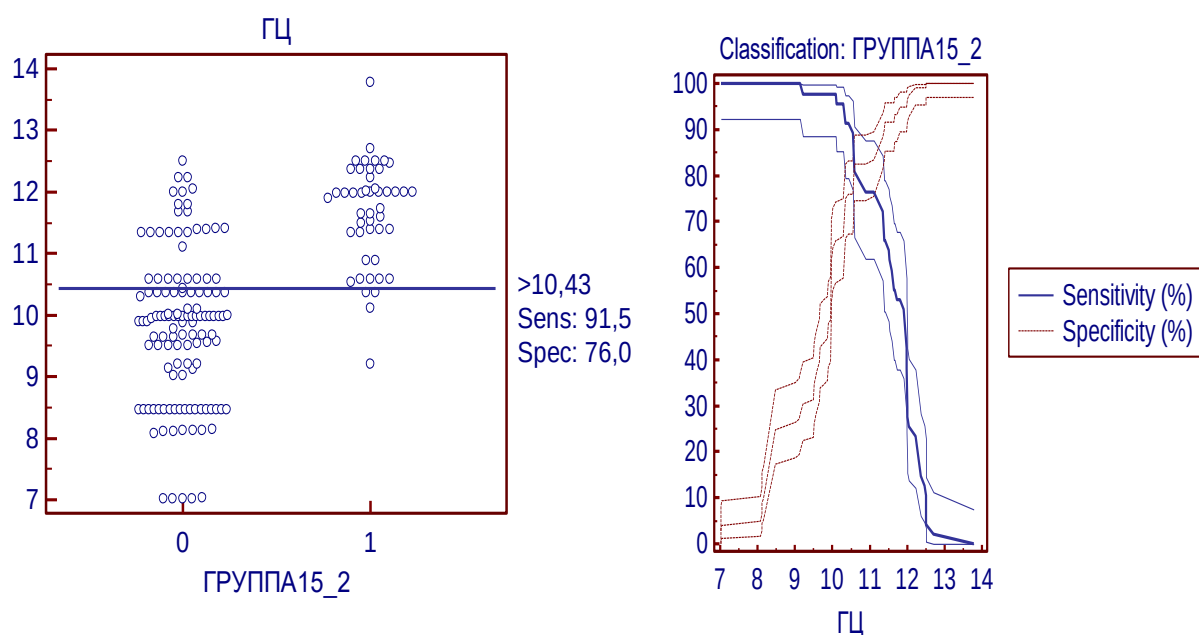


Рисунок 64 – Оптимальное пороговое значение гомоцистеина при определении выраженного коронарного атеросклероза

При этом данная модель демонстрирует хорошие характеристики: достаточно высокие чувствительность (91,5%, 95%ДИ=79,6-97,6) и специфичность (76,0%, 95%ДИ=67,4-83,3), низкое отношение правдоподобия отрицательного результата (0,11%, 95%ДИ=0,04-0,3) и высокое положительного результата (3,82%, 95%ДИ=3,3-4,4), высокую положительную прогностическую ценность (95,8%, 95%ДИ=89,7-98,9%) и достаточно низкую отрицательную ценность (59,7%, 95%ДИ=47,5-71,1).

Отличную прогностическую способность, что является ожидаемым моментом, продемонстрировал вчСРБ. Площадь под ROC-кривой (AUC) данного

маркера составила $0,838 \pm 0,032$, $95\% \text{ДИ} = 0,765 - 0,884$ при $z = 9,881$, $p < 0,0001$. (рисунок 65).

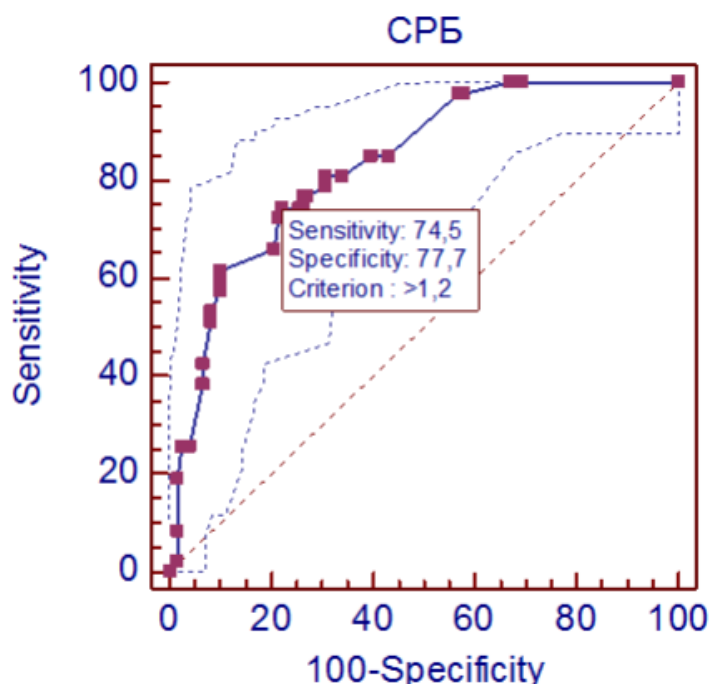


Рисунок 65 – ROC-кривая диагностической значимости вчСРБ в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 1,2 мг/л. Таким образом, при концентрации вчСРБ в сыворотке крови больше 1,2 мг/л модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 74,5% и специфичностью 77,7% (рисунок 66).

При этом данная модель демонстрирует хорошие характеристики: достаточно высокие чувствительность (74,5%, $95\% \text{ДИ} = 59,7 - 86,1$) и специфичность (77,7%, $95\% \text{ДИ} = 69,2 - 84,8$), низкое отношение правдоподобия отрицательного результата (0,33%, $95\% \text{ДИ} = 0,2 - 0,6$) и высокое положительного результата (3,34%, $95\% \text{ДИ} = 2,8 - 4,0$), высокую положительную прогностическую ценность (88,7%, $95\% \text{ДИ} = 81,1 - 94,0\%$) и достаточно низкую отрицательную ценность (57,4%,

95%ДИ=43,9-70,1), что является допустимым при прогнозировании такого тяжелого состояния.

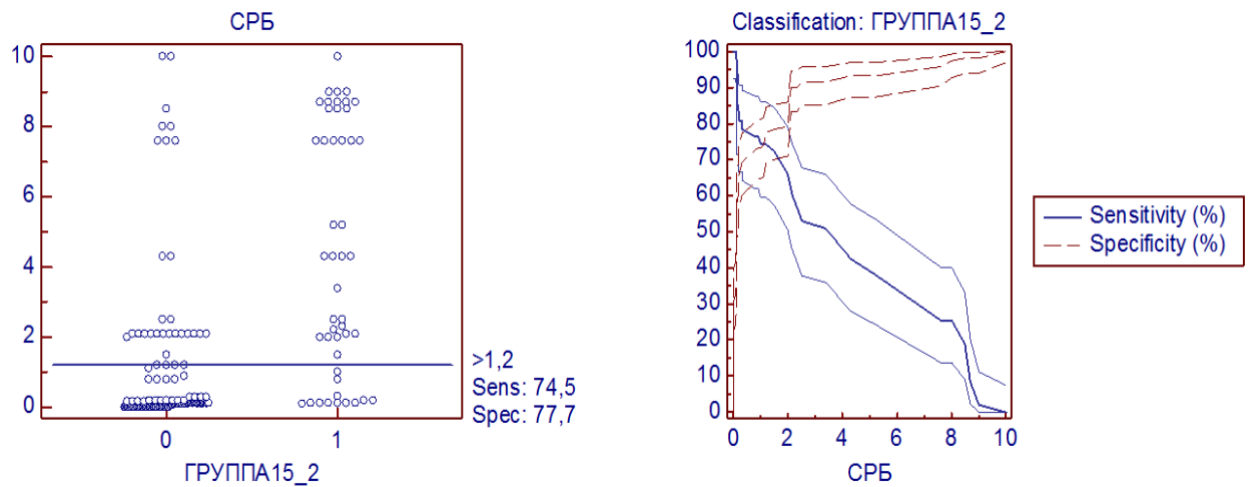


Рисунок 66 – Оптимальное пороговое значение вч-СРБ при определении выраженного коронарного атеросклероза

Следующим прогностически значимым маркером оказался АДФГн. Его площадь ROC-кривой (AUC) составила $0,876 \pm 0,026$, 95%ДИ=0,816–0,922 при $z=14,336$, $p<0,0001$ (рисунок 67).

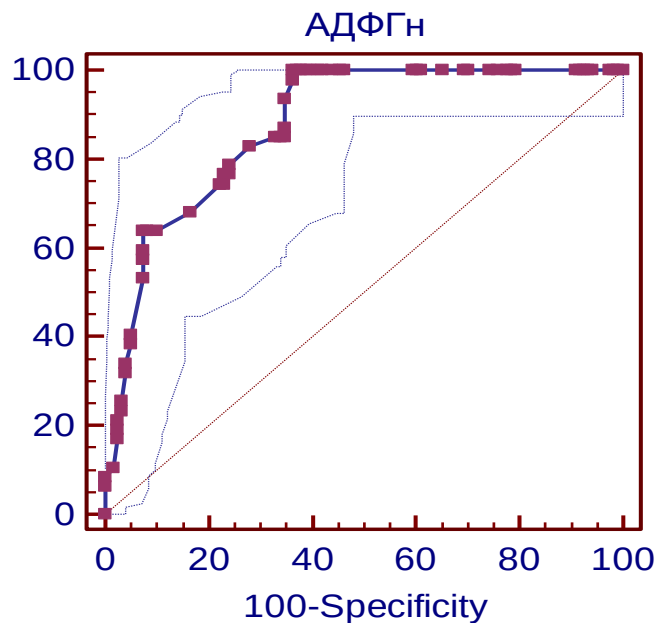


Рисунок 67 – ROC-кривая диагностической значимости АДФГн в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 23,58 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации АДФГн в сыворотке крови больше 23,58 усл. ЕД/мг модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 100,0% и специфичностью 63,6% (рисунок 68).

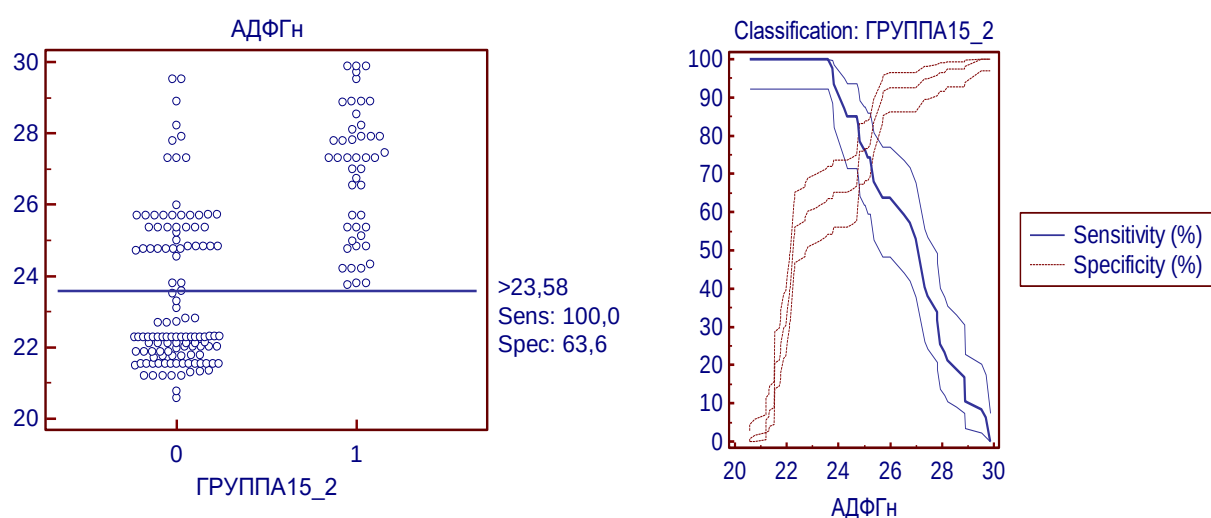


Рисунок 68 – Оптимальное пороговое значение АДФГн при определении выраженного коронарного атеросклероза

Наличие выраженного коронарного атеросклероза возможно также прогнозировать по концентрации в сыворотке крови КДФГн. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,825 \pm 0,036$, $95\% \text{ДИ} = 0,759 - 0,879$ при $z = 8,897$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 69).

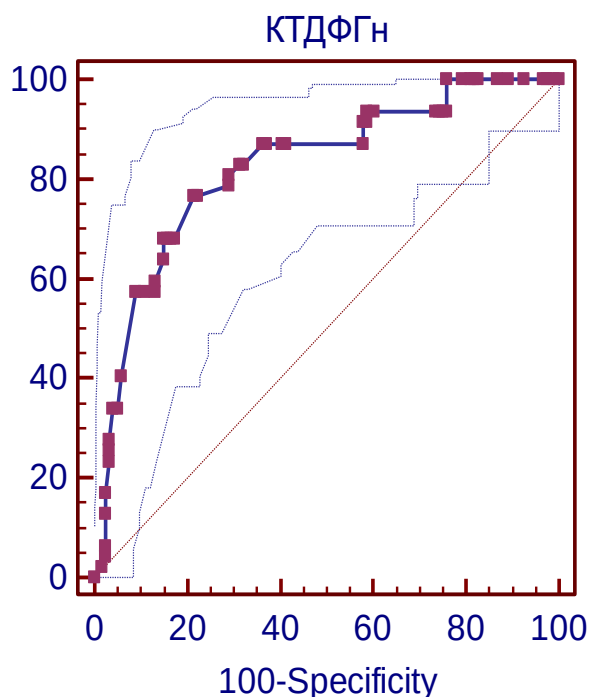


Рисунок 69 – ROC-кривая диагностической значимости КДФГн в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, которое составило 21,4 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации КДФГн в сыворотке крови больше 21,4 усл. ЕД/мг модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 76,6% и специфичностью 78,5% (рисунок 70).

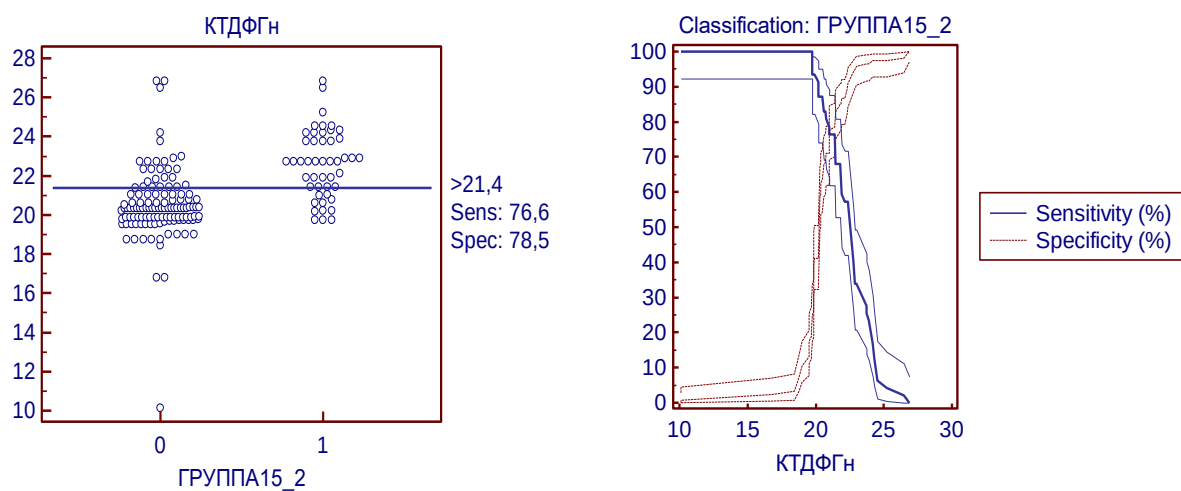


Рисунок 70 – Оптимальное пороговое значение КДФГн при определении выраженного коронарного атеросклероза

АДФГо также показал свою прогностическую значимость в отношении гемодинамически значимого коронарного атеросклероза. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,757 \pm 0,042$, 95%ДИ=0,685–0,820 при $z=6,128$, $p<0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 71).

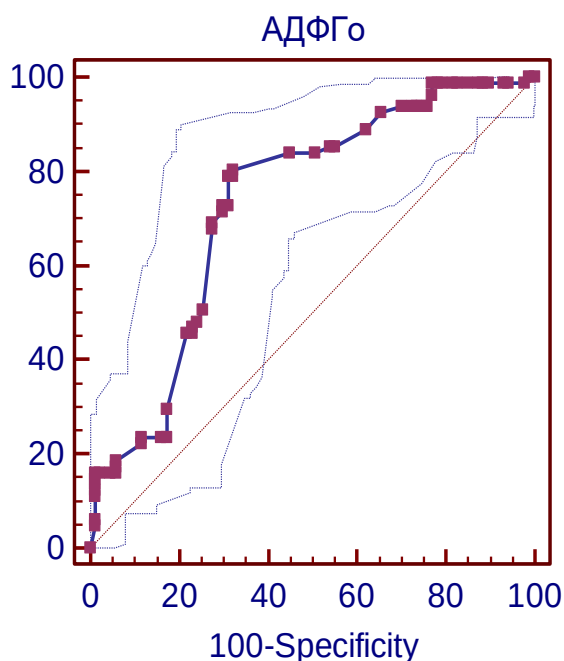


Рисунок 71 – ROC-кривая диагностической значимости АДФГо в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, которое составило 10,9 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации АДФГо в сыворотке крови больше 10,9 усл. ЕД/мг модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 80,9% и специфичностью 69,4% (рисунок 72).

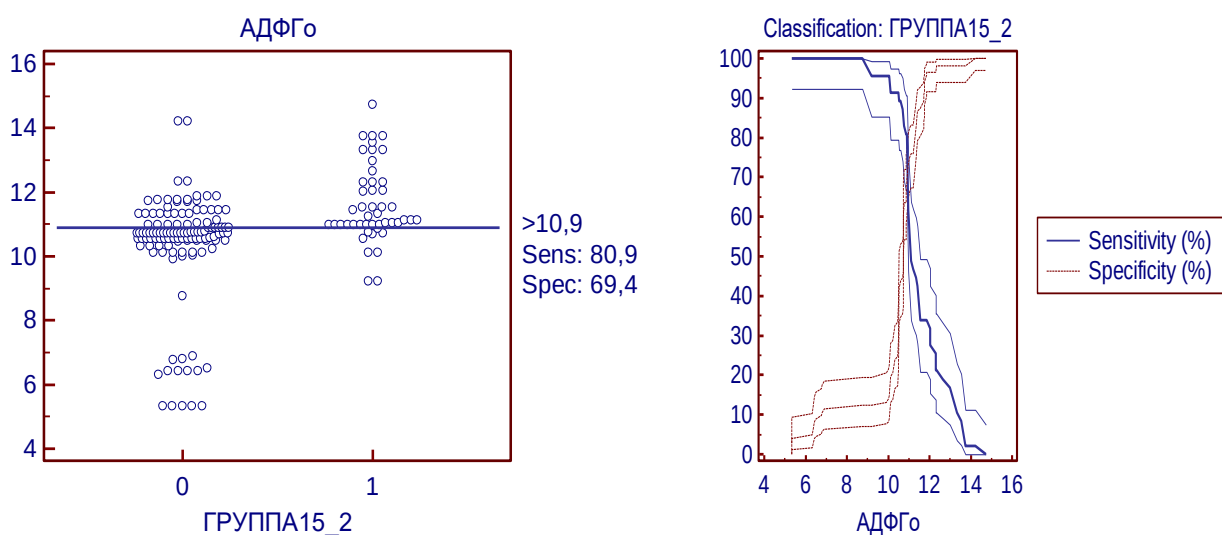


Рисунок 72 – Оптимальное пороговое значение АДФГо при определении выраженного коронарного атеросклероза

Наличие выраженного коронарного атеросклероза возможно прогнозировать по концентрации в сыворотке крови КДФГо. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,780 \pm 0,034$, $95\% \text{ДИ} = 0,710 - 0,840$ при $z = 8,173$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 73).

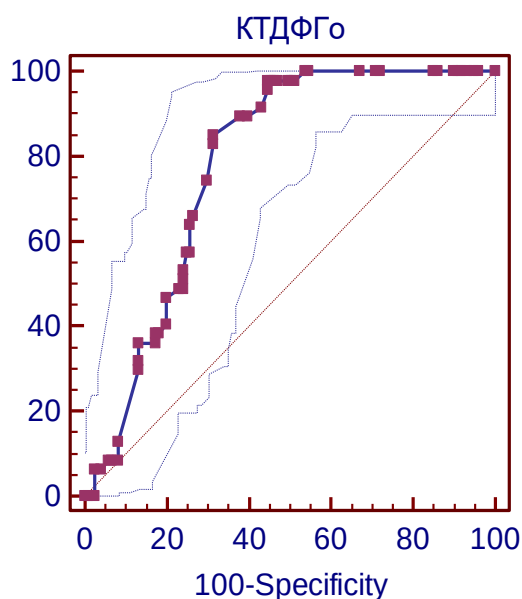


Рисунок 73 – ROC-кривая диагностической значимости КДФГо в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 6,34 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации КДФГо в сыворотке крови больше 6,34 усл. ЕД/мг модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 85,1% и специфичностью 68,6% (рисунок 74).

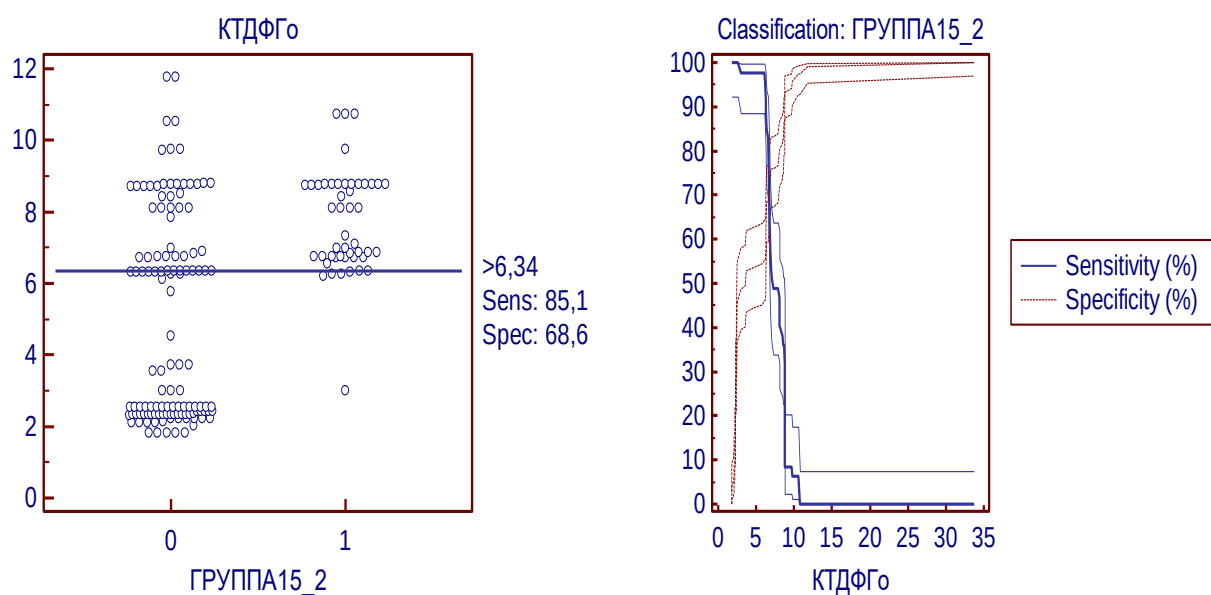


Рисунок 74 – Оптимальное пороговое значение КДФГо при определении выраженного коронарного атеросклероза

И последним прогностически значимым маркером оказался БТШ70, его площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,904 \pm 0,023$, $95\% \text{ДИ} = 0,849 - 0,944$ при $z = 16,894$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 75).

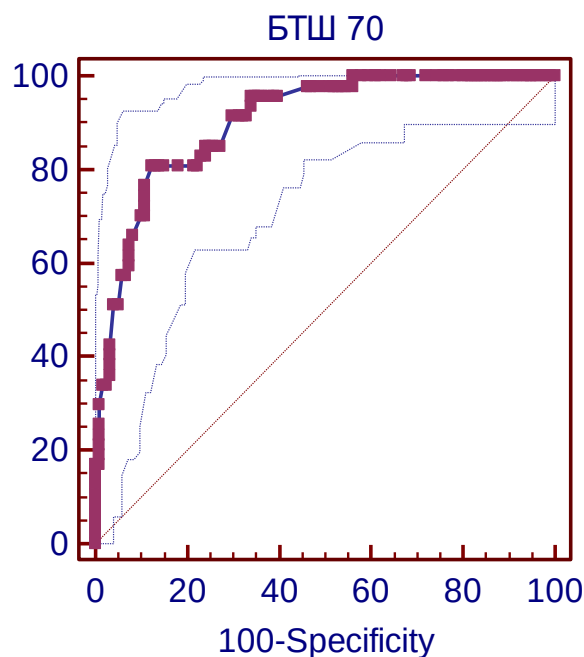


Рисунок 75 – ROC-кривая диагностической значимости БТШ70 в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

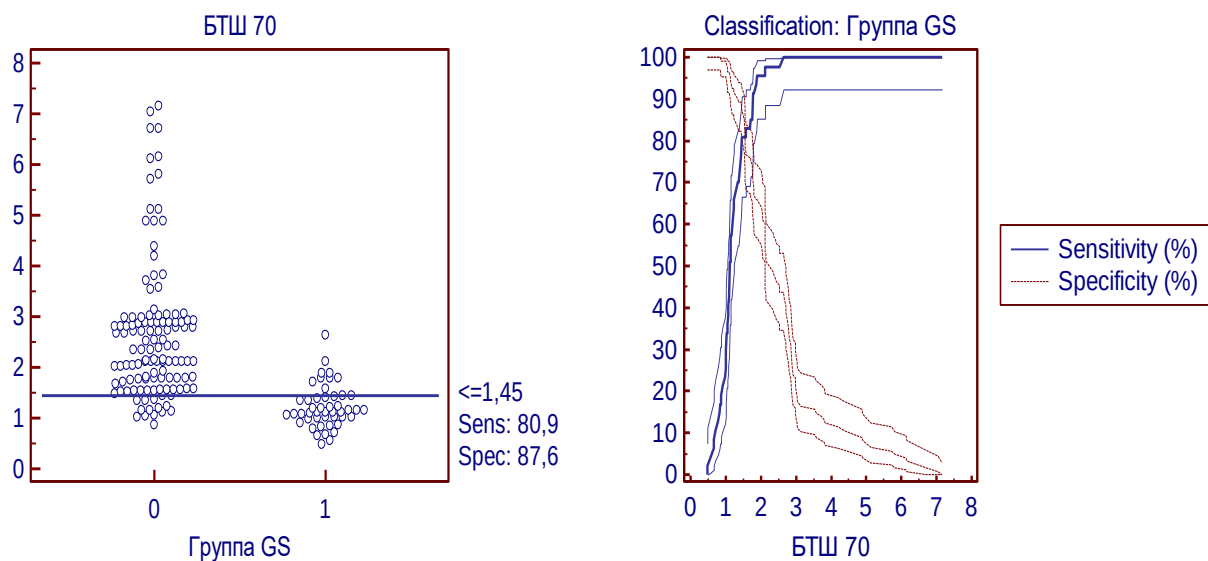


Рисунок 76 – Оптимальное пороговое значение БТШ70 при определении выраженного коронарного атеросклероза

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 1,45 нг/мл. Таким образом, при концентрации БТШ70 в сыворотке крови равной или меньше 1,45

нг/мл модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 80,9% и специфичностью 87,6% (рисунок 76).

Важно заметить, что БТШ70 – единственный маркер, который способен прогнозировать как отсутствие коронарного атеросклероза, так и его наличие.

3.11. Разработка программы диагностики наличия и выраженности коронарного атеросклероза

После проведенного регрессионного анализа и оценки прогностической значимости изучаемых биомаркеров, были определены факторы, влияющие на выраженность коронарного атеросклероза у данной категории больных.

Таким образом, в качестве прогнозируемой переменной была выбрана вероятность наступления события (P) в %, используя количественные переменные – уровень гомоцистеина сыворотки крови (мкмоль/л), уровень ХС ЛПНП сыворотки крови (ммоль/л), уровень БТШ70 сыворотки крови (%), уровень КДФГо (усл. Ед/мг) сыворотки крови, а также качественные показатели – пол мужской (1), женский (0) и статус курения – курит (1), не курит (0). Показатели изучаемых параметров больного подставляют в каждое из трех уравнений и рассчитывают вероятность наступления события (P). С использованием оригинальных регрессионных уравнений получили модель прогнозирования выраженности коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini, у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Регрессионная модель по расчету наступления событий имеет следующий вид:

$$P(GS0) = \exp(x) / (\exp(x) + \exp(y) + \exp(z)) \quad (4)$$

$$P(GS1) = \exp(y) / (\exp(x) + \exp(y) + \exp(z)) \quad (5)$$

$$P(GS2) = \exp(z) / (\exp(x) + \exp(y) + \exp(z)), \quad (6)$$

где x – промежуточное значение GS0

y – промежуточное значение GS1

z – промежуточное значение GS2

$$P (GS0) = \exp (- 0.664*ПОЛ + 0.211*ГЦ + 0.121*БТШ70 - 0.240*КДФГо - 0.066*ХС ЛПНП + 0.029*КУРЕНИЕ - 8.172) / \exp (- 0.664*ПОЛ + 0.211*ГЦ + 0.121*БТШ70 - 0.240*КДФГо - 0.066*ХС ЛПНП + 0.029*КУРЕНИЕ - 8.172) + \exp (0.044*ПОЛ - 0.168*ГЦ + 0.032*БТШ70 + 0.163*КДФГо - 0.058*ХС ЛПНП - 0.207*КУРЕНИЕ - 0.954) + \exp (0.620*ПОЛ - 0.042*ГЦ - 0.154*БТШ70 + 0.078*КДФГо + 0.124*ХС ЛПНП + 0.178*КУРЕНИЕ + 9.127)$$

$$P (GS1) = \exp (0.044*ПОЛ - 0.168*ГЦ + 0.032*БТШ70 + 0.163*КДФГо - 0.058*ХС ЛПНП - 0.207*КУРЕНИЕ - 0.954) / \exp (- 0.664*ПОЛ + 0.211*ГЦ + 0.121*БТШ70 - 0.240*КДФГо - 0.066*ХС ЛПНП + 0.029*КУРЕНИЕ - 8.172) + \exp (0.044*ПОЛ - 0.168*ГЦ + 0.032*БТШ70 + 0.163*КДФГо - 0.058*ХС ЛПНП - 0.207*КУРЕНИЕ - 0.954) + \exp (0.620*ПОЛ - 0.042*ГЦ - 0.154*БТШ70 + 0.078*КДФГо + 0.124*ХС ЛПНП + 0.178*КУРЕНИЕ + 9.127)$$

$$P (GS2) = \exp (0.620*ПОЛ - 0.042*ГЦ - 0.154*БТШ70 + 0.078*КДФГо + 0.124*ХС ЛПНП + 0.178*КУРЕНИЕ + 9.127) / \exp (- 0.664*ПОЛ + 0.211*ГЦ + 0.121*БТШ70 - 0.240*КДФГо - 0.066*ХС ЛПНП + 0.029*КУРЕНИЕ - 8.172) + \exp (0.044*ПОЛ - 0.168*ГЦ + 0.032*БТШ70 + 0.163*КДФГо - 0.058*ХС ЛПНП - 0.207*КУРЕНИЕ - 0.954) + \exp (0.620*ПОЛ - 0.042*ГЦ - 0.154*БТШ70 + 0.078*КДФГо + 0.124*ХС ЛПНП + 0.178*КУРЕНИЕ + 9.127)$$

Полученный наиболее высокий процент при расчете P и говорит к какой группе выраженности коронарного атеросклероза, рассчитанной по индексу Gensini, относится больной.

Точность метода: ассигасу 0.709 ± 0.090 при 5-фолдовой кросс-валидации

Из таблицы 50 мы видим, что в группе GS0 из 162 случаев совпало 141, не совпало 21, что составило 12,9%. В группе GS1 совпало из 80 случаев совпало 74, не совпало 6, что составило 7,5%, в группе GS2 из 94 случаев совпало 90, не совпало 4, что составило 4,3%. Важно подчеркнуть, что в группах GS1 и GS2 не один больной не попал в группу с отсутствием коронарного атеросклероза. Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности формулы.

Таблица 50 – Диагностическая ценность (суммарно по 5 фолдам кросс-валидации)

Обучающая выборка \ Прогноз	GS0	GS1	GS2
GS0 (n=162)	141	14	7
GS1 (n=80)	0	74	6
GS2 (n=94)	0	4	90

Пример 1. Больной И., 69 лет с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 2. При проведении коронароангиографии установлено, что число пораженных артерий 0. Индекс Gensini 0. Уровень гомоцистеина сыворотки крови – 8,47 мкмоль/л, уровень БТШ70 сыворотки крови – 3,01 нг/мл, уровень КДФГо сыворотки крови – 2,54 усл. Ед/мг, уровень ХС ЛПНП сыворотки крови – 2,4 ммоль/л. Не курит.

Вероятность наличия и выраженность коронарного атеросклероза, рассчитанная по разработанной нами формуле:

$$P («0») = \exp (- 0.664*1 + 0.211*8,47 + 0.121*3,01 - 0.240*2,54 - 0.066*2,4 + 0.029*0 - 8.172) / \exp (- 0.664*1 + 0.211*8,47 + 0.121*3,01 - 0.240*2,54 - 0.066*2,4 + 0.029*0 - 8.172) + \exp (0.044*1 - 0.168*8,46 + 0.032*3,01 + 0.163*2,54 - 0.058*2,4 - 0.207*0 - 0.954) + \exp (0.620*1 - 0.042*8,47 - 0.154*3,01 + 0.078*2,54 + 0.124*2,4 + 0.178*0 + 9.127)$$

$$P («1-15») = \exp (0.044*1 - 0.168*8,46 + 0.032*3,01 + 0.163*2,54 - 0.058*2,4 - 0.207*0 - 0.954) / \exp (- 0.664*1 + 0.211*8,47 + 0.121*3,01 - 0.240*2,54 - 0.066*2,4 + 0.029*0 - 8.172) + \exp (0.044*1 - 0.168*8,46 + 0.032*3,01 + 0.163*2,54 - 0.058*2,4 - 0.207*0 - 0.954) + \exp (0.620*1 - 0.042*8,47 - 0.154*3,01 + 0.078*2,54 + 0.124*2,4 + 0.178*0 + 9.127)$$

$$P («>15») = \exp (0.620*1 - 0.042*8,47 - 0.154*3,01 + 0.078*2,54 + 0.124*2,4 + 0.178*0 + 9.127) / \exp (- 0.664*1 + 0.211*8,47 + 0.121*3,01 - 0.240*2,54 - 0.066*2,4 + 0.029*0 - 8.172) + \exp (0.044*1 - 0.168*8,46 + 0.032*3,01 + 0.163*2,54 - 0.058*2,4 -$$

$$0.207*0 - 0.954) + \exp (0.620*1 - 0.042*8,47 - 0.154*3,01 + 0.078*2,54 + 0.124*2,4 + 0.178*0 + 9.127)$$

$$P (GS0)=85,1\%$$

$$P (GS1)=14,1\%$$

$$P (GS2)=8\%$$

ОТВЕТ: У пациента отсутствует коронарный атеросклероз – это правильный ответ.

Пример 2. Больной Б., 65 лет с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 3. ХСН IIА, ФК 3. При проведении коронароангиографии установлено, что число пораженных артерий 4: ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия, огибающая ветвь левой коронарной артерии и правая коронарная артерия. Индекс Gensini 34,5. Уровень гомоцистеина сыворотки крови – 13,78 мкмоль/л, уровень БТШ70 – 0,67 нг/мл, уровень КДФГо сыворотки крови – 10,72 усл. Ед/мг, уровень ХС ЛПНП сыворотки крови – 4,1 ммоль/л. Курит.

$$P («0») = \exp (- 0.664*1 + 0.211*13,78 + 0.121*30,76 - 0.240*10,72 - 0.066*4,1 + 0.029*1 - 8.172) / \exp (- 0.664*1 + 0.211*13,78 + 0.121*30,76 - 0.240*10,72 - 0.066*4,1 + 0.029*1 - 8.172) + \exp (0.044*1 - 0.168*13,78 + 0.032*30,76 + 0.163*10,72 - 0.058*4,1 - 0.207*1 - 0.954) + \exp (0.620*1 - 0.042*13,78 - 0.154*30,76 + 0.078*10,72 + 0.124*4,1 + 0.178*1 + 9.127)$$

$$P («1-15») = \exp (0.044*1 - 0.168*13,78 + 0.032*30,76 + 0.163*10,72 - 0.058*4,1 - 0.207*1 - 0.954) / \exp (- 0.664*1 + 0.211*13,78 + 0.121*30,76 - 0.240*10,72 - 0.066*4,1 + 0.029*1 - 8.172) + \exp (0.044*1 - 0.168*13,78 + 0.032*30,76 + 0.163*10,72 - 0.058*4,1 - 0.207*1 - 0.954) + \exp (0.620*1 - 0.042*13,78 - 0.154*30,76 + 0.078*10,72 + 0.124*4,1 + 0.178*1 + 9.127)$$

$$P («>15») = \exp (0.620*1 - 0.042*13,78 - 0.154*30,76 + 0.078*10,72 + 0.124*4,1 + 0.178*1 + 9.127) / \exp (- 0.664*1 + 0.211*13,78 + 0.121*30,76 - 0.240*10,72 - 0.066*4,1 + 0.029*1 - 8.172) + \exp (0.044*1 - 0.168*13,78 + 0.032*30,76 + 0.163*10,72 - 0.058*4,1 - 0.207*1 - 0.954) + \exp (0.620*1 - 0.042*13,78 - 0.154*30,76 + 0.078*10,72 + 0.124*4,1 + 0.178*1 + 9.127)$$

$$P (GS0)= 0\%$$

$P(GS1) = 0,1\%$

$P(GS2) = 99,9\%$

ОТВЕТ: У пациента гемодинамически значимый коронарный атеросклероз – это правильный ответ.

Таким образом, полученный нами метод позволяет прогнозировать наличие и выраженность коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini, у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Сама программа для ЭВМ разработана в среде Visual Studio 2017 Community Edition, язык программы – C#. Программа представляет собой математический вычислитель выраженности коронарного атеросклероза на основе заданных лабораторных показателей, пола и статуса курения. На основе анализа внесенных показателей выдается заключение программы о степени выраженности коронарного атеросклероза.

Заполнения программы начинается с внесения сведений о пациенте: фамилии, имени и отчества и пола пациента. Далее вводятся данные лабораторного биохимического обследования указанного пациента по следующим параметрам:

- ✓ БТШ70 (вносится в нг/мл с учетом сотых долей при наличии в результатах анализа крови);
- ✓ КДФГо (вносится в усл. Ед/мг с учетом сотых долей при наличии в результатах анализа крови);
- ✓ гомоцистеин (вносится в мкмоль/мл с учетом сотых долей при наличии в результатах анализа крови);
- ✓ ХС ЛПНП (вносится в ммоль/л с учетом десятых долей при наличии в результатах анализа крови);
- ✓ статус курения (курит – не курит);
- ✓ пол пациента (рисунок 77).

Рисунок 77 – Интерфейс программы «Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза»

После того, как все указанные параметры в программе введены, необходимо произвести расчет степени выраженности коронарного атеросклероза, нажав кнопку «Расчет».

После чего в интерфейсе программы выдается соответствующее заключение: выраженность коронарного атеросклероза пользователь видит в окне определенного цвета – зеленого, желтого или красного в зависимости от группы, в которую он проклассифицирован. Также в зависимости от полученного результата пользователь получает рекомендации, которые позволят ему исправить или сохранить полученный результат.

Зеленым цветом отображается отсутствие коронарного атеросклероза. Дается рекомендация – динамическое наблюдение (рисунок 78).

Анализ

Для расчета введите данные пациента :

ФИО : Пациент 1

БТШ70 (нг/мл) : 3,01

Уровень КДФГо (усл. ед./мг) : 2,54

Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) : 8,47

Пол : ☐ М ☒ Ж

Пациент курит ☐

Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л) : 2,4

Расчёт

Коронарный атеросклероз отсутствует.

Рисунок 78 – Заключение при отсутствии коронарного атеросклероза

Желтым цветом отображается субклинический атеросклероз (рисунок 79).

Анализ

Для расчета введите данные пациента :

ФИО : Пациент 3

БТШ70 (нг/мл) : 6,15

Уровень КДФГо (усл. ед./мг) : 10,54

Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) : 9,98

Пол : ☒ М ☐ Ж

Пациент курит ☒

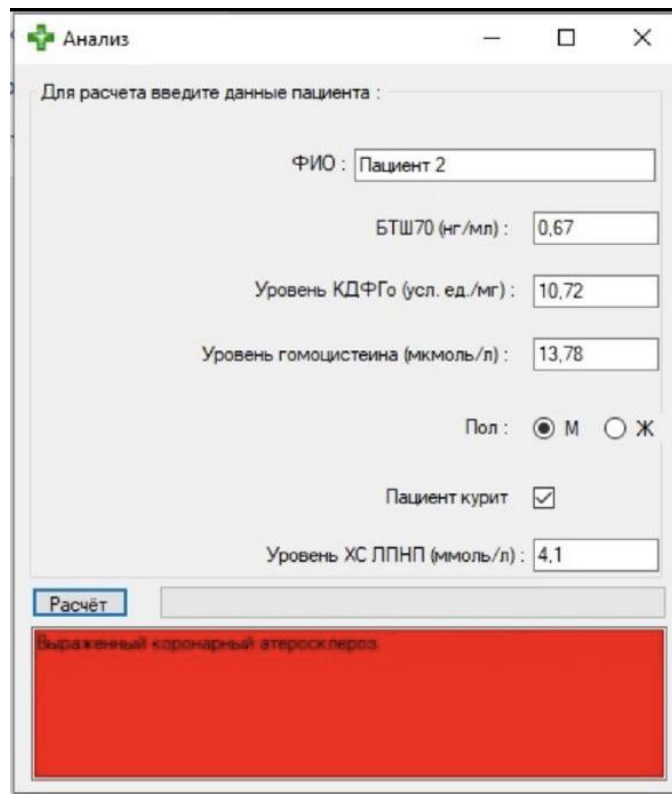
Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л) : 2,1

Расчёт

Субклинический коронарный атеросклероз.

Рисунок 79 – Заключение при гемодинамически незначимом коронарном атеросклерозе

Красным цветом отображается выраженный коронарный атеросклероз (рисунок 80).



Анализ

Для расчета введите данные пациента :

ФИО : Пациент 2

БТШ70 (нг/мл) : 0,67

Уровень КДФГо (усл. ед./мг) : 10,72

Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) : 13,78

Пол : ☒ М ☐ Ж

Пациент курит ☒

Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л) : 4,1

Расчёт

Выраженный коронарный атеросклероз.

Рисунок 80 – Заключение при выраженном коронарном атеросклерозе

Полученные результаты анализа можно передать на принтер, произвести распечатку данных на бумажном носителе и выдать их пациенту или иному законному представителю.

3.12. Изменение изучаемых биомаркеров в зависимости от количества повторных госпитализаций у коморбидных больных ИБС

По количеству обострений за последние 2 года пациенты были разделены на 4 группы: 1 группа – 134 пациента, не госпитализировавшихся ни разу до текущего момента, 2 группа – 147 пациентов, которые были госпитализированы 1 раз, 3 группа – 48 пациентов, которые были госпитализированы 2 раза, 4 группа – 16 пациентов, которые были госпитализированы 3 и более раз за текущий период.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,507$ по критерию Краскела-Уоллеса). По другим клинико-антропометрическим характеристикам мы увидели статистически значимые различия (по критерию Краскела-Уоллеса), что согласуется с ранее описанными результатами (таблица 51).

Таблица 51 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=147)	Группа 3 (n=48)	Группа 4 (n=16)	p
Возраст, лет	58,7±5,7	58,8±6,5	60,1±5,3	60,1±6,2	0,507
ИМТ, кг/м ²	25,7 [24,1;26,8]	27,6 [25,7;27,9]	29,6 [27,6;30,2]	29,5 [26,5;30,5]	1,2E-06
Окружность талии, см	82 [78;96,5]	90 [80;100,3]	98 [92;105,5]	103 [90;110]	7,6E-06
САД, мм рт.ст.	140 [140;150]	140 [130;160]	170 [150;180]	180 [140;180]	1,2E-07
ДАД, мм рт.ст.	90 [80;90]	80 [80;90]	90 [90;100]	95 [90;100]	3,4E-07
Индекс Gensini, баллы	1,8 [0; 10]	0 [0;10]	24,8 [11,8;31]	34,8 [28;36]	1,9E-10

Однако, при попарном сравнении между 3 и 4 группами не было выявлено статистически значимой разницы по ИМТ ($p=0,949$), окружности талии ($p=0,949$), а также цифрам АД ($p=0,815$ и $p=0,949$ соответственно) по критерию Манна-Уитни.

Пациенты мужского пола чаще подвергались повторным госпитализациям ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона =22,239, $p=0,00005$, $\phi=0,364$, $p=0,00005$): если в 1 группе процент мужчин составил 37,1%, то в 4 группе – 87,5%.

Установлена статистически значимая взаимосвязь между количеством госпитализаций и индексом Gensini ($\chi^2_{(6)}$ Пирсона =48,216, $p=1,1E-08$, $\phi=0,536$, $p=1,1E-08$): чем выше индекс, тем чаще у больных развивалось обострение (рисунок 81).

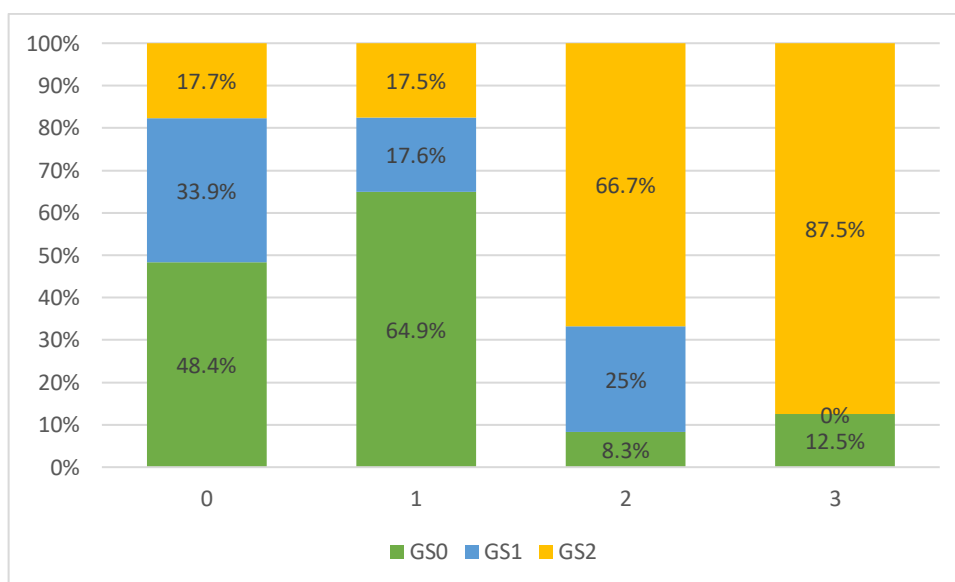


Рисунок 81 – Распределение больных по индексу Gensini в зависимости от количества госпитализаций

Курящие пациенты чаще госпитализировались ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона =8,526, $p=0,036$, $\phi=0,225$, $p=0,036$): в 1 группе курящих было 38,7%, во 2 группе – 55,4%, в 3 группе – 50%, в 4 группе – 87,5%.

Больные с сопутствующим ожирением также чаще были госпитализированы, при этом установлена статистически значимая взаимосвязь между степенью ожирения и повторными госпитализациями ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона =44,909, $p=9,6E-07$, $\phi=0,517$, $p=9,6E-07$).

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием у больного дислипидемии и наличием госпитализаций ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона =26,239, $p=8,5E-06$, $\phi=0,395$, $p=8,5E-06$): пациенты с дислипидемией чаще подвергались повторным госпитализациям. При оценке показателей липидного профиля между группами установлены статистически значимые различия по критерию Краскела-Уоллеса: по уровню ОХС ($p=0,0001$), ХС ЛПНП ($p=0,002$), ХС ЛПВП ($p=0,00001$), ТГ ($p=0,009$) (рисунок 82).

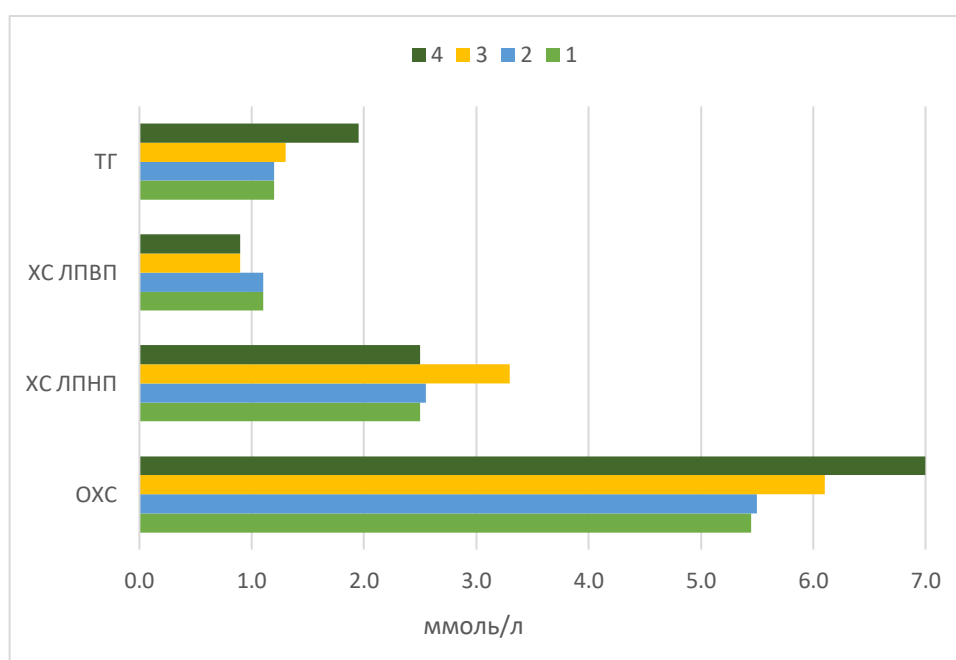


Рисунок 82 – Изменение показателей липидного профиля в зависимости от количества госпитализация

Однако, при проведении попарного сравнения обнаружены следующие закономерности: между 1 и 2 группами не установлено ни одного статистически значимого различия по показателям липидного профиля: по ОХС ($p=0,766$ по критерию Манну-Уитни), ХС ЛПНП ($p=0,125$ по критерию Манна-Уитни), ХС ЛПВП ($p=0,894$ по критерию Манна-Уитни), ТГ ($p=0,924$ по критерию Манна-Уитни); между 1 и 3 группами не установлено статистически значимых различий только по уровню ТГ ($p=0,846$ по критерию Манна-Уитни); между 1 и 4 группами не установлено статистически значимых различий по уровню ХС ЛПНП ($p=0,677$ по критерию Манна-Уитни); между 2 и 3 группами не установлено статистически

значимой разницы по уровню ТГ ($p=0,647$ по критерию Манна-Уитни); между 2 и 4 группами по уровню ХС ЛПНП ($p=0,307$ по критерию Манна-Уитни); между 3 и 4 группами не установлено статистически значимых различий по уровню ОХС ($p=0,357$ по критерию Манна-Уитни), ХС ЛПНП ($p=0,480$ по критерию Манна-Уитни), ХС ЛПВП ($p=0,685$ по критерию Манна-Уитни).

Такая же закономерность отмечена по уровню глюкозы: при множественном сравнении по критерию Краскела-Уоллеса между группами выявлена статистически значимая разница ($p=0,002$), но при сравнении 1 и 2 группы ($p=0,085$ по критерию Манна-Уитни), 1 и 4 группы ($p=0,091$ по критерию Манна-Уитни), 3 и 4 группы ($p=0,749$ по критерию Манна-Уитни) статистически значимых различий выявлено не было. Установлена статистически значимая взаимосвязь между наличием СД 2 типа и повторными госпитализациями ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона = 9,452, $p=0,024$, $\phi=0,237$, $p=0,024$): пациенты с СД чаще подвергались повторным госпитализациям.

Пациенты, принимавшие статины, реже подвергались повторным госпитализациям ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона = 24,537, $p=0,00001$, $\phi=0,382$, $p=0,00001$) (рисунок 83).

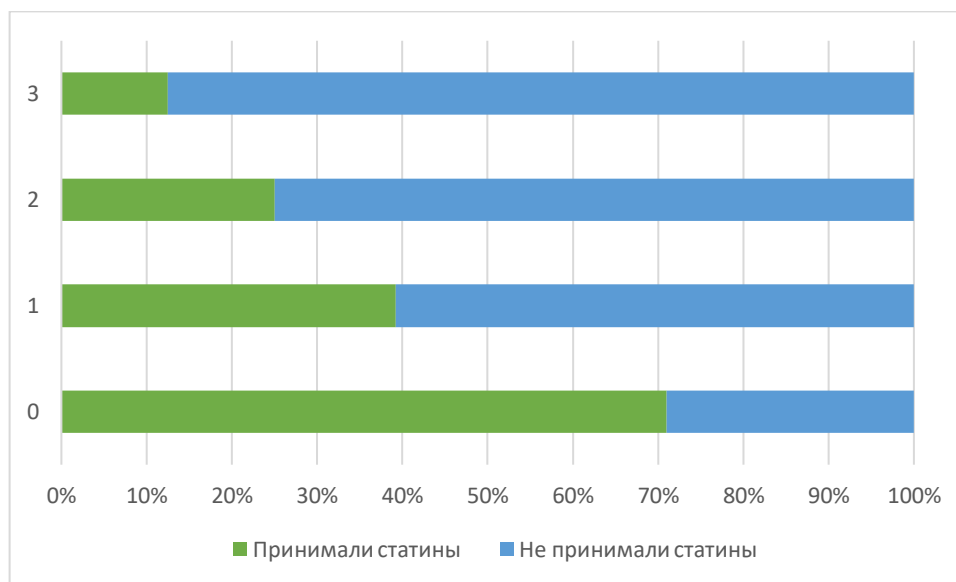


Рисунок 83 – Распределение пациентов в зависимости приема гиплипидемической терапии

В группе, не принимавших статины, 20,5% больных не были госпитализированы ни разу, 51,1% больных госпитализировались 1 раз, 20,5% - 2 раза и 7,9% - 3 раза. В группе, принимавших статины, 55% больных не были госпитализированы ни разу, 36,3% - 1 раз, 7,5% - 2 раза и 1,2% - 3 раза.

При множественном сравнении изучаемых биомаркеров также были установлены статистически значимые различия по всем показателям (по критерию Краскела-Уоллеса) (таблица 52).

Таблица 52 – Биохимические показатели больных в изучаемых группах

Показатель	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=147)	Группа 3 (n=48)	Группа 4 (n=16)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,4 [9,5;11,3]	9,9 [8,5;10,4]	11,9 [11,7;12,0]	12,4 [11,7;12,5]	1,7E-10
вЧСРБ, мг/л	0,3 [0,1;2,1]	0,1 [0,1;0,4]	7,6 [7,6;8,5]	4,4 [0,1;8,7]	1,2E-08
СОД, %	35,9 [35,3; 39,5]	38,8 [35,2; 39,1]	32,4 [32,0; 36,5]	35,7 [32,3; 44,6]	0,00002
АДФГн, усл. Ед/ мг	24,8 [21,9; 25,4]	22,3 [21,9; 25,4]	27,3 [24,8; 28,4]	26,9 [24,2; 29,9]	1,3E-06
КДФГн, усл. Ед/ мг	20,6 [19,5; 21,9]	20,3 [19,9; 21,4]	22,7 [21,1; 23,5]	22,3 [19,7; 24,5]	0,0003
АДФГо, усл. Ед/ мг	10,5 [9,1;11,0]	10,7 [10,5;11,3]	11,1 [10,9;12,3]	13,4 [13,3;13,8]	1,2E-06
КДФГо, усл. Ед/ мг	6,3 [2,3;8,4]	2,4 [2,3;6,7]	7,2 [6,9;8,8]	8,8 [8,8;10,7]	8,3E-08
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,7;3,1]	2,2 [1,5;2,9]	1,1 [0,9;1,2]	0,8 [0,6;1,0]	4,6E-13
ША БТШ70, %	70,4 [68,3;77,7]	73,1 [66,9;75,9]	53,8 [49,8;59,1]	40,3 [32,8;44,8]	1,4E-13

Также установлена связь между повторными госпитализациями и ИМ в анамнезе ($\chi^2_{(3)}$ Пирсона =80,724, $p=2,1E-17$, $\phi=0,695$, $p=2,1E-17$): пациенты, перенесшие ИМ, чаще госпитализировались.

Далее было проведено попарное сравнение изучаемых групп. При сравнении 1 и 2 групп статистически значимые различия были установлены лишь по показателям АДФГо ($p=0,002$ по критерию Манна-Уитни) и КДФГо ($p=0,015$ по критерию Манна-Уитни).

При сравнении 1 и 3 групп по всем параметрам были установлены статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни: по уровню гомоцистеина ($p=2,4E-10$), вчСРБ ($p=2,4E-08$), активности СОД ($p=4,9E-06$), АДФГн ($p=1,7E-07$), КДФГн ($p=9,0E-06$), АДФГо ($p=0,00001$), КДФГо ($p=0,0003$), БТШ70 ($p=5,4E-11$), шаперонной активности БТШ70 ($p=8,5E-12$).

При сравнении 1 и 4 групп были установлены статистически значимые различия по уровню гомоцистеина ($p=0,001$ по критерию Манна-Уитни), уровню АДФГо ($p=0,00009$ по критерию Манна-Уитни), уровню КДФГо ($p=0,002$ по критерию Манна-Уитни), БТШ70 ($p=0,0001$ по критерию Манна-Уитни) и шаперонной активности БТШ70 ($p=0,0001$ по критерию Манна-Уитни).

При сравнении 2 и 3 групп между группами были установлены статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни по все параметрам: по уровню гомоцистеина ($p=3,1E-08$), вчСРБ ($p=2,9E-08$), активности СОД ($p=2,4E-06$), АДФГн ($p=6,0E-07$), КДФГн ($p=0,0002$), АДФГо ($p=0,00003$), КДФГо ($p=6,1E-07$), БТШ70 ($p=2,9E-10$), шаперонной активности БТШ70 ($p=1,2E-11$).

При сравнении 2 и 4 групп были установлены статистически значимые различия по уровню гомоцистеина ($p=0,002$ по критерию Манна-Уитни), уровню вчСРБ ($p=0,036$ по критерию Манна-Уитни), уровню АДФГн ($p=0,018$ по критерию Манна-Уитни), уровню АДФГо ($p=0,0004$ по критерию Манна-Уитни), уровню КДФГо ($p=0,001$ по критерию Манна-Уитни), БТШ70 ($p=0,00007$ по критерию Манна-Уитни) и шаперонной активности БТШ70 ($p=0,0002$ по критерию Манна-Уитни).

При сравнении 3 и 4 групп были установлены статистически значимые различия лишь по уровню 2 маркеров: БТШ70 ($p=0,026$ по критерию Манна-Уитни) и шаперонной активности БТШ70 ($p=0,001$ по критерию Манна-Уитни).

3.12.1. Влияние биохимических маркеров на вероятность повторных госпитализаций в течение года

Было проанализировано влияние изученных биохимических маркеров на вероятность повторных госпитализаций пациентов в течение года методом линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст и уровень систолического артериального давления (таблица 53).

Возраст, пол, САД и БТШ70 были введены на первом этапе, и был признан высокий уровень взаимосвязи БТШ70 и наличия повторных госпитализаций. Коэффициент регрессии оказался отрицательным, что подтверждает отрицательную (обратную) связь между уровнем БТШ70 и наличием госпитализаций. Стандартизированный коэффициент регрессии β для БТШ70 как независимого предиктора госпитализации в ближайший год в этой и последующих моделях оказался не ниже $-0,5$. Т.е. когда другие независимые предикторы в рамках данных регрессионных моделей остаются неизменными, а БТШ70 увеличивается на 1 стандартное отклонение, то вероятность госпитализаций уменьшается на $0,5$ стандартного отклонения. Это показывает, что БТШ70 вносит значительный вклад в прогнозирование вероятности госпитализации в ближайший год.

Когда на втором шаге в модель был введен гомоцистеин, связь между уровнем БТШ70 и вероятностью госпитализаций была сохранена, и эта модель объяснила $64,1\%$ дисперсии госпитализаций. Третьим предиктором в модели оказался уровень вчСРБ. С сохранением взаимосвязи госпитализаций с БТШ70 и гомоцистеином, эта модель объясняла 69% дисперсии зависимой переменной.

На следующем шаге В Модели 4 вводимой независимой переменной оказался уровень ТГ, и модель объяснила $70,8\%$ дисперсии.

Включение других биохимических маркеров не улучшало модель: значимость коэффициентов регрессии для них как независимых предикторов оказалась недостоверной ($p > 0,05$), стандартизованные коэффициенты регрессии оказались невысокими, частичный F-тест не выявил значимых различий для моделей.

Таблица 53 – Результаты многофакторного регрессионного анализа

Модель	B (SE)	Бета	t	p	R ²	F	p
Модель 1					0,537	13,933	0,000
Возраст (лет)	0,13 (0,005)	0,242	2,439	0,018			
Пол (мужской)	0,066 (0,094)	0,073	0,604	0,708			
САД (мм рт.ст.)	0,007 (0,002)	0,294	2,769	0,008			
БТШ 70 (нг/мл)	-0,19 (0,004)	-0,508	-4,590	0,000			
Модель 2					0,641	16,807	0,000
Возраст (лет)	0,015 (0,005)	0,294	3,294	0,002			
Пол (мужской)	0,120 (0,085)	0,132	1,415	0,164			
САД (мм рт.ст.)	0,008 (0,002)	0,360	3,744	0,000			
БТШ70 (нг/мл)	-0,034 (0,005)	-0,885	-6,237	0,000			
Гомоцистеин (мкмоль/л)	-0,160 (0,043)	-0,536	-3,692	0,001			
Модель 3					0,690	17,029	0,000
Возраст (лет)	0,012 (0,005)	0,233	2,682	0,010			
Пол (мужской)	0,125 (0,080)	0,137	1,567	0,124			
САД (мм рт.ст.)	0,007 (0,002)	0,324	3,547	0,001			
БТШ70 (нг/мл)	-0,028 (0,005)	-0,739	-5,120	0,000			
Гомоцистеин (мкмоль/л)	-,0174 (0,041)	-0,585	-4,244	0,000			
вчСРБ (мг/мл)	0,429 (0,160)	0,304	2,674	0,010			
Модель 4					0,708	15,607	0,000
Возраст (лет)	0,014 (0,005)	0,262	3,012	0,004			
Пол (мужской)	0,123 (0,078)	0,135	1,573	0,123			
САД (мм рт.ст.)	0,007 (0,002)	0,303	3,351	0,002			
БТШ70 (нг/мл)	-0,029 (0,005)	-0,756	-5,333	0,000			
Гомоцистеин (мкмоль/л)	-0,170 (0,040)	-0,570	-4,210	0,000			
вчСРБ (мг/мл)	0,424 (0,157)	0,301	2,696	0,010			
ТГ (мкмоль/л)	-0,127 (0,075)	-0,142	-1,696	0,05			

Таким образом, с поправкой на признанные факторы госпитализаций (пол, возраст, уровень систолического давления) наибольшую значимость в

прогнозировании вероятности госпитализации в последующий календарный год среди изученных биохимических маркеров продемонстрировали БТШ70, гомоцистеин, вчСРБ и ТГ.

На основании проведенного анализа и используя аппарат многофакторного линейного регрессионного анализа определены факторы, влияющие на частоту госпитализаций у больных ИБС в течение года. В качестве прогнозируемой переменной избран индекс вероятности госпитализаций больных ИБС (ИВ) в у.е., в качестве предикторов исследованные маркеры и факторы, показавшие высокий уровень взаимосвязи с прогнозируемой переменной – БТШ70 нг/мл), уровень гомоцистеина (мкмоль/л), вчСРБ (мг/л), ТГ (ммоль/л), возраст (лет), систолическое АД (мм рт. ст.), с помощью многофакторного регрессионного анализа получена модель прогнозирования госпитализаций у больных ИБС в течение 1 года. Предиктор мужской пол был намеренно исключен из модели, т.к. значимость коэффициента регрессии в Модели 5 оказалась больше 0,05.

В таблице 54 приведены параметры модели, описывающей вероятность госпитализаций у больных ИБС в течение года наблюдения.

Таблица 54 – Параметры прогностической модели прогнозирования госпитализаций в течение 1 года наблюдения у больных ИБС

Параметры	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Т	Знач.	95% доверительный интервал для В	
	В	Стд. ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
(Константа)	2,175	0,766		2,838	0,007	0,632	3,717
Возраст	0,013	0,005	0,249	2,830	0,007	0,004	0,022
Гомоцистеин	- 0,159	0,040	-0,533	- 3,935	0,0001	-0,240	-0,078
вчСРБ	0,418	0,160	0,296	2,618	0,012	0,097	0,740
БТШ70	- 0,029	0,005	-0,773	- 5,378	0,0001	-0,040	-0,018
ТГ	- 0,129	0,076	-0,144	- 1,693	0,05	-0,283	0,024
САД	0,007	0,002	0,296	3,223	0,002	0,002	0,011

Регрессионная модель прогнозирования имеет вид:

$$IH = 2,175 - 0,029 * \text{БТШ70} - 0,159 * \text{Гомоцистеин} + 0,418 * \text{вчСРБ} - 0,129 * \text{ТГ} + 0,007 * \text{САД} + 0,013 * \text{возраст} \quad (7)$$

Если рассчитанный $IH \geq 0,4579$ у.е., то определяется высокая вероятность госпитализаций больного ИБС в течение 1 года наблюдения.

Как следует из таблицы 55, модель является статистически значимой на 99,99% доверительном уровне.

Таблица 55 – Дисперсионный анализ отклонений прогностической модели прогнозирования госпитализаций у больных ИБС в течение года наблюдения

Источник	Сумма квадратов	Степеней свободы	Средний квадрат	F	Значение
Регрессия	6,791	6	1,132	17,238	0,00001
Остаток	3,020	46	0,066		
Всего	9,811	52			

Диагностическая значимость полученной модели прогнозирования определена механизмом ROC-анализа как отличная: площадь под ROC-кривой составила $AUC = 0,981 \pm 0,017$, $z = 28,466$, $95\%CI = 0,899 - 0,999$, $p = 0,0001$ (рисунок 84).

Методом ROC-анализа определены параметры диагностической ценности прогностической модели для значения отсечения $IH \geq 0,4579$ у.е. (таблица 56). Была показана высокая чувствительность и специфичность модели.

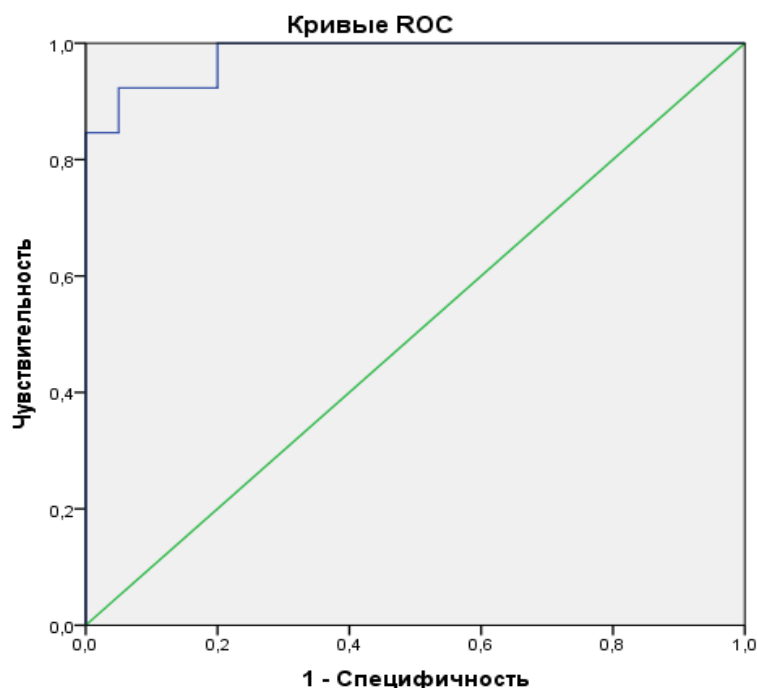


Рисунок 84 – ROC-кривая диагностической значимости модели в прогнозировании госпитализаций в течение года

Таблица 56 – Диагностическая ценность модели прогнозирования госпитализаций в течение одного года

Параметр	Значение	95% Доверительный интервал
Диагностическая чувствительность, %	92,31	64,0 – 99,8
Диагностическая специфичность, %	95,0	83,1 – 99,4
Отношение правдоподобия отрицательного результата, %**	0,081	0,008 – 0,8
Отношение правдоподобия положительного результата, %*	18,46	15,5 – 21,9
Положительная прогностическая ценность, %*	85,7	57,2 – 98,2
Отрицательная прогностическая ценность, %**	97,4	86,3 – 99,9

* - положительный результат – наличие госпитализации в течение одного года,

** - отрицательный результат – отсутствие госпитализаций в течение одного года.

Пример 1. Больной Ш., 60 лет, с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 3. ХСН IIА, ФК 3. Данные клинического и биохимического лабораторного обследования: уровень БТШ70 сыворотки крови составил 1,1 нг/мл, уровень гомоцистеина сыворотки крови – 11,98 мкмоль/л, вчС-реактивный белок сыворотки крови – 8,7 мг/л, уровень триглицеридов сыворотки крови – 1,5 ммоль/л, уровень систолического артериального давления – 170 мм рт. ст.

Индекс вероятности госпитализаций, рассчитанный с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составил:

$$= 0,97$$

То есть $ИН > 0,46$: с вероятностью 99,99% прогнозируется госпитализация в ближайший год. Наблюдение в течение года выявило 2 обострения. Таким образом, сделанный нами прогноз по предложенному методу реализовался.

Пример 2. Больная Б., 50 лет, с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 2. ХСН I, ФК 1. Данные клинического и биохимического лабораторного обследования: уровень БТШ70 сыворотки крови составил 2,81 нг/л, уровень гомоцистеина сыворотки крови – 8,47 мкмоль/л, вчС-реактивный белок сыворотки крови – 0,12 мг/мл, уровень триглицеридов сыворотки крови – 1,2 ммоль/л, уровень систолического артериального давления – 130 мм рт. ст.

Индекс вероятности госпитализаций, рассчитанный с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составил:

$$= 0,007$$

То есть $ИН < 0,46$: с вероятностью 99,99% прогнозируется отсутствие госпитализаций в ближайший год. Наблюдение в течение года выявило отсутствие обострений. Таким образом, сделанный нами прогноз по предложенному методу реализовался.

3.13. Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от перенесенного в прошлом ИМ

В зависимости от перенесенного в прошлом ИМ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 288 пациента без ИМ в анамнезе, 2 группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,507$ по критерию Манна-Уитни). По другим клинико-антропометрическим характеристикам мы увидели достоверные различия (по критерию Манну-Уитни), что согласуется с ранее описанными результатами (таблица 57).

Таблица 57 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=288)	Группа 2 (n=48)	p
Возраст, лет	58,9±6,1	59,8±5,9	0,454
ИМТ, кг/м ²	26,5 [25,6;27,8]	29,6 [26,6;32,2]	0,01
Окружность талии, см	90 [80;97]	101 [92;112,5]	2,1E-06
САД, мм рт.ст.	140 [140;160]	170 [140;180]	0,002
ДАД, мм рт.ст.	90 [80;90]	100 [90;100]	1,9E-08
Индекс Gensini, баллы	0 [0; 11]	30 [12,5;32]	3,8E-08

Установлена достоверная взаимосвязь между перенесенным ИМ и индексом Gensini ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =30,429, $p=2,5E-07$, $\phi=0,427$, $p=2,5E-07$): чем выше индекс, тем чаще у больных регистрировался ИМ: в группе GS0 не было случаев ИМ, так как пациенты имели чистые коронарные артерии, в группе GS1 было зарегистрировано 4 случая ИМ, несмотря на то, что пациенты имели гемодинамически незначимые изменения коронарного русла, однако, развитие в данной группе ИМ свидетельствует о наличии у таких больных нестабильных атеросклеротических бляшек, в группе GS2 выявлено 44 случая.

При оценке показателей липидного профиля были выявлены статистически значимые различия по всем его показателям (рис. 85): по уровню ОХС ($p=0,00001$

по критерию Манна-Уитни), по уровню ХС ЛПНП ($p=0,006$ по критерию Манна-Уитни), по уровню ТГ ($p=0,00002$ по критерию Манна-Уитни), по уровню ХС ЛПВП ($p=0,004$ по критерию Манна-Уитни) (рисунок 85).

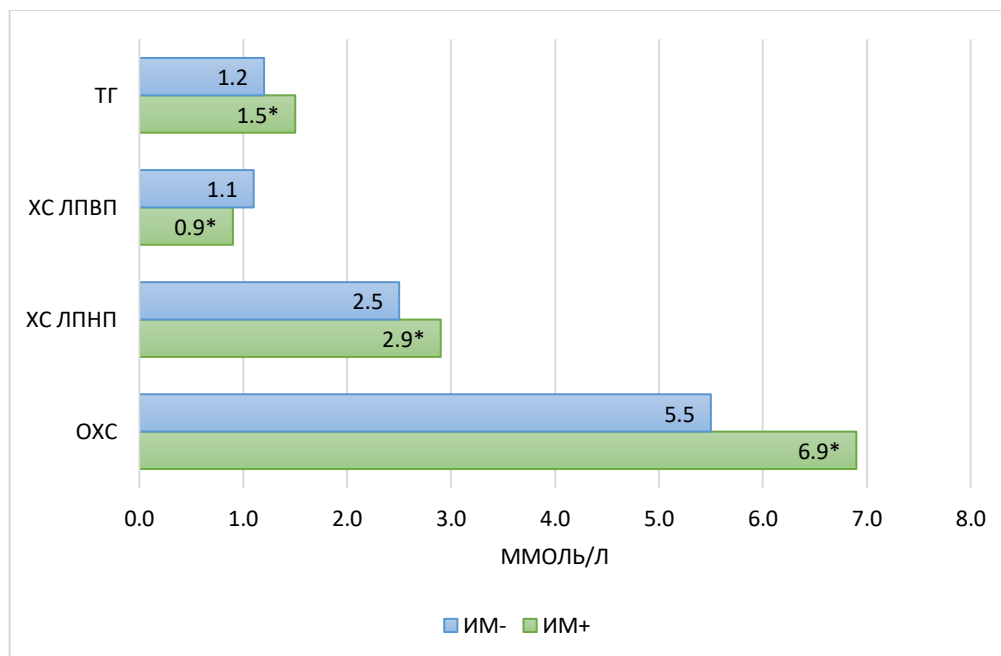


Рисунок 85 – Показатели липидного профиля в зависимости от перенесенного ИМ
* $p < 0,05$

При сравнении показателей маркеров между группами определены статистически значимые различия (по критерию Манна-Уитни) (таблица 58).

Таблица 58 – Биохимические показатели больных в изучаемых группах

Показатель	Группа 1 (n=288)	Группа 2 (n=48)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,9 [9,2;10,9]	12,0 [11,7;12,3]	6,5E-11
вчСРБ, мг/л	0,1 [0,1;2,1]	7,6 [3,2;8,7]	2,4E-09
СОД, %	38,1 [35,2; 39,1]	32,1 [32,0; 33,9]	1,4E-06
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,5;2,9]	1,0 [0,8;1,1]	2,6E-12
ША БТШ70, %	72,6 [66,9;76,3]	49,8 [44,7;59,8]	3,9E-13

Уровень гомоцистеина в группе больных без ИМ оказался на 17,5% меньше, чем в группе больных с ИМ. Уровень активности СОД оказался ниже на 15,7% в группе больных с ИМ в анамнезе. Уровень БТШ70 в группе больных с ИМ был ниже на 52,4%, а шаперонная активность БТШ70 – на 31,4%.

При оценке маркеров окислительной модификации белков также между группами определены статистически значимые различия по всем показателям: в группе больных без ИМ уровень АДФГн был ниже на 20% ($p=1,6E-10$), уровень КДФГн – на 14,3% ($p=1,1E-07$), уровень АДФГо – на 3,6% ($p=0,00001$), уровень КДФГо – на 28,4% ($p=6,1E-08$) (рисунок 86).

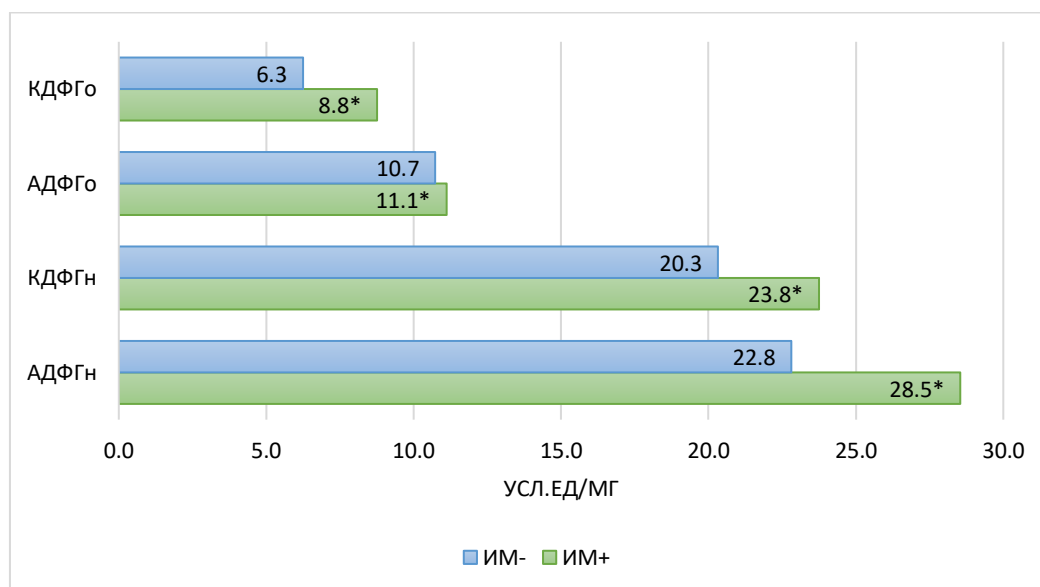


Рисунок 86 – Показатели ОМБ в изучаемых группах

* $p < 0,05$

3.13.1. Диагностическая значимость изучаемых маркеров в прогнозировании развития острого инфаркта миокарда

Приемлемые результаты ROC-анализа для прогнозирования риска развития инфаркта миокарда получены не для всех изучаемых маркеров. Результаты проведенного ROC-анализа оценивали по площади под кривой (AUC):

учитывались только те маркеры, площадь которых под кривой была больше 0,7 (рисунок 87).

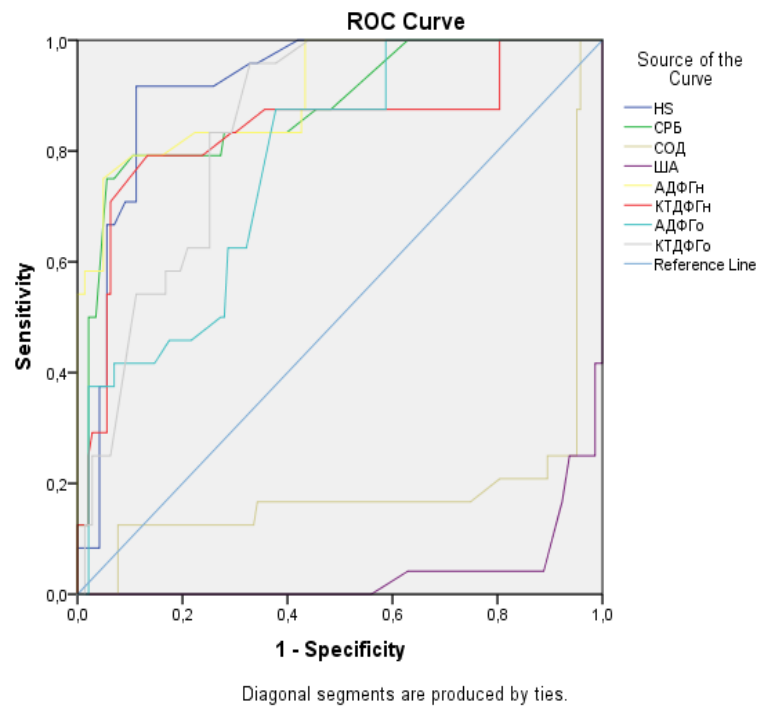


Рисунок 87 – ROC-кривая диагностической значимости изучаемых маркеров в прогнозировании инфаркта миокарда

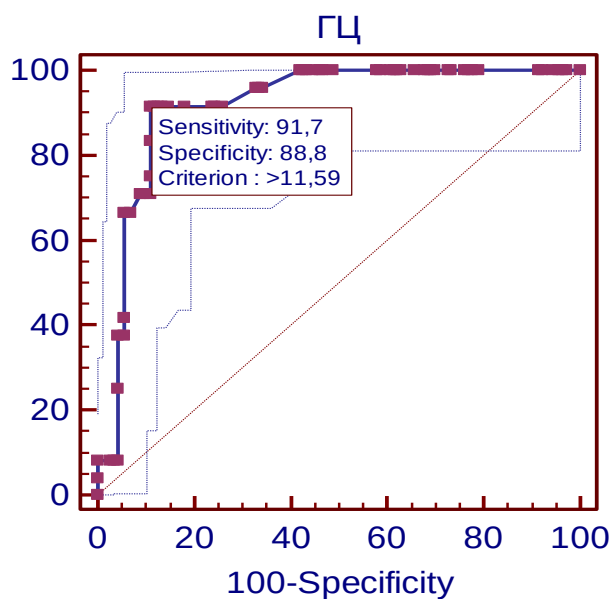


Рисунок 88 – ROC-кривая диагностической значимости активности гомоцистеина в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

Уровень гомоцистеина оказался значимым в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда (рисунок 88) Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,917 \pm 0,024$, 95%ДИ=0,864 – 0,954 при $z = 17,155$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная.

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 11,59 мкмоль/л. Таким образом, при уровне гомоцистеина больше 11,59 мкмоль/л модель предсказывает риска развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 91,7% и специфичностью 88,8% (рисунок 89).

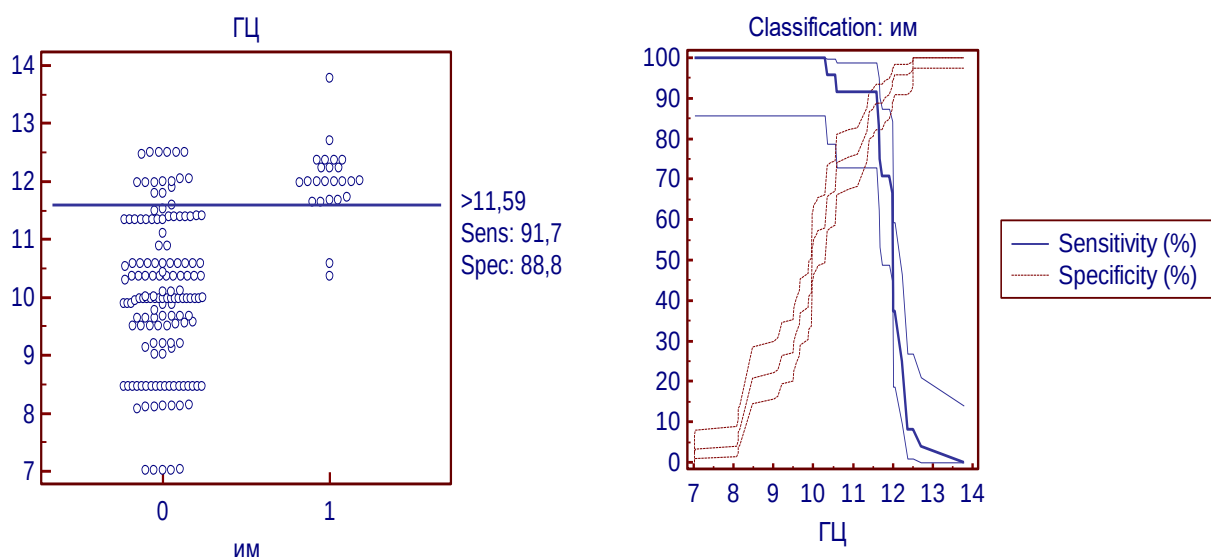


Рисунок 89 — Оптимальное пороговое значение гомоцистеина при прогнозировании развитии инфаркта миокарда

Отличную прогностическую способность, что также является ожидаемым моментом, продемонстрировал вЧСРБ. Площадь под ROC-кривой (AUC) данного маркера составила $0,877 \pm 0,041$, 95%ДИ=0,818–0,923 при $z=9,042$, $p < 0,0001$. (рисунок 90).

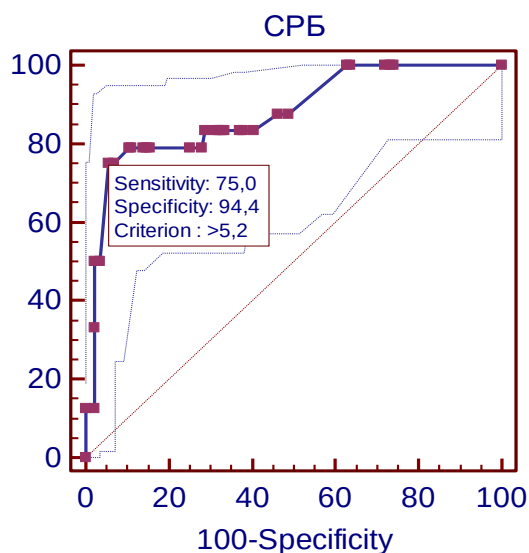


Рисунок 90 – ROC-кривая диагностической значимости вчСРБ в прогнозировании развитии инфаркта миокарда

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 5,2 мг/л. Таким образом, при концентрации вчСРБ в сыворотке крови больше 5,2 мг/л модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 75% и специфичностью 94,4% (рисунок 91).

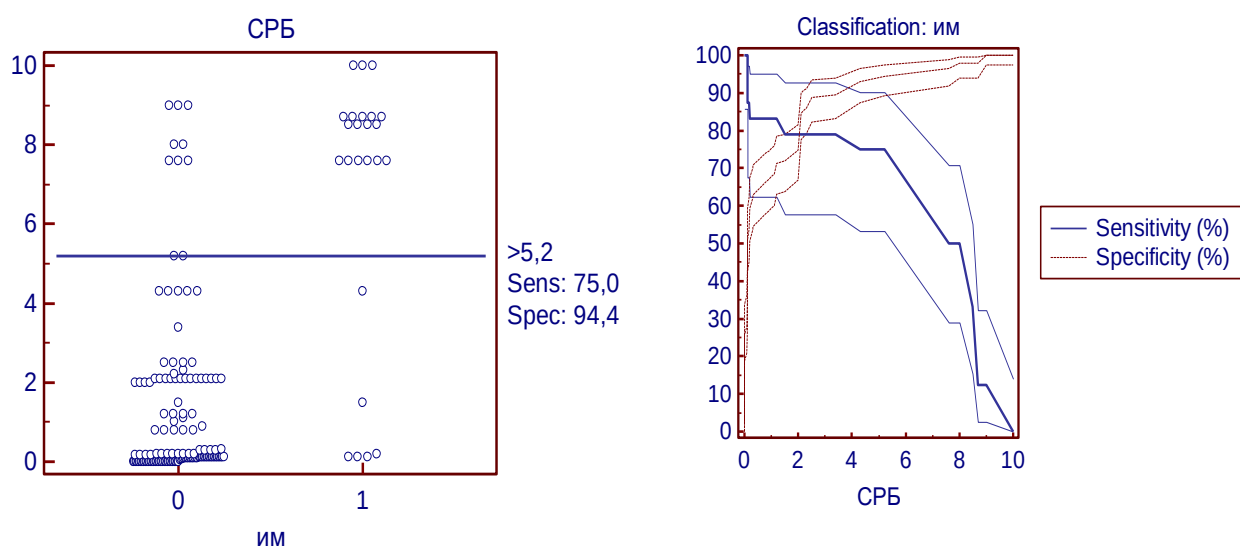


Рисунок 91 – Оптимальное пороговое значение вч-СРБ при определении выраженного коронарного атеросклероза

При этом данная модель демонстрирует хорошие характеристики: достаточно высокие чувствительность (75%, 95%ДИ=53,3-90,2) и специфичность (94,4%, 95%ДИ=89,3-97,6), низкое отношение правдоподобия отрицательного результата (0,26%, 95%ДИ=0,1-0,7) и высокое положительного результата (13,41%, 95%ДИ=10,6-16,9), высокую положительную прогностическую ценность (95,7%, 95%ДИ=91-98,4%) и высокую отрицательную ценность (69,2%, 95%ДИ=47,8-86).

Следующим прогностически значимыми маркерами оказались окисленные модифицированные белки (рисунок 92).

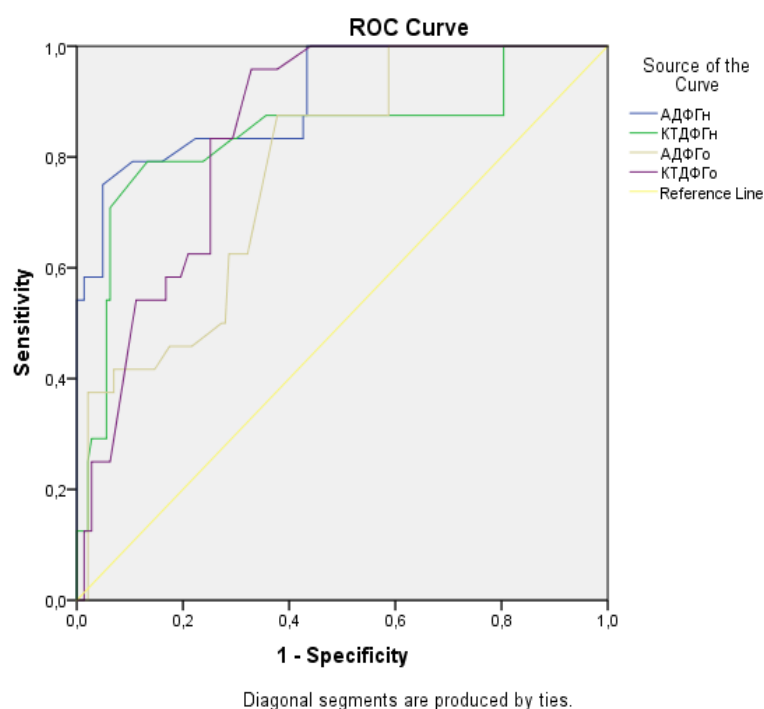


Рисунок 92 – ROC-кривая диагностической значимости окисленных модифицированных белков в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

Площадь ROC-кривой (AUC) АДФГн составила $0,908 \pm 0,034$, 95%ДИ=0,854–0,947 при $z=11,894$, $p<0,0001$ (рисунок 93).

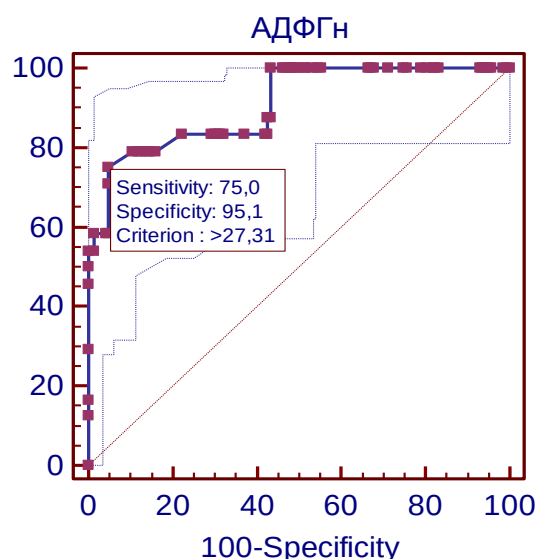


Рисунок 93 – ROC-кривая диагностической значимости АДФГн в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 27,31 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации АДФГн в сыворотке крови больше 27,31 усл. ЕД/мг модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 75,0% и специфичностью 95,1% (рисунок 94).

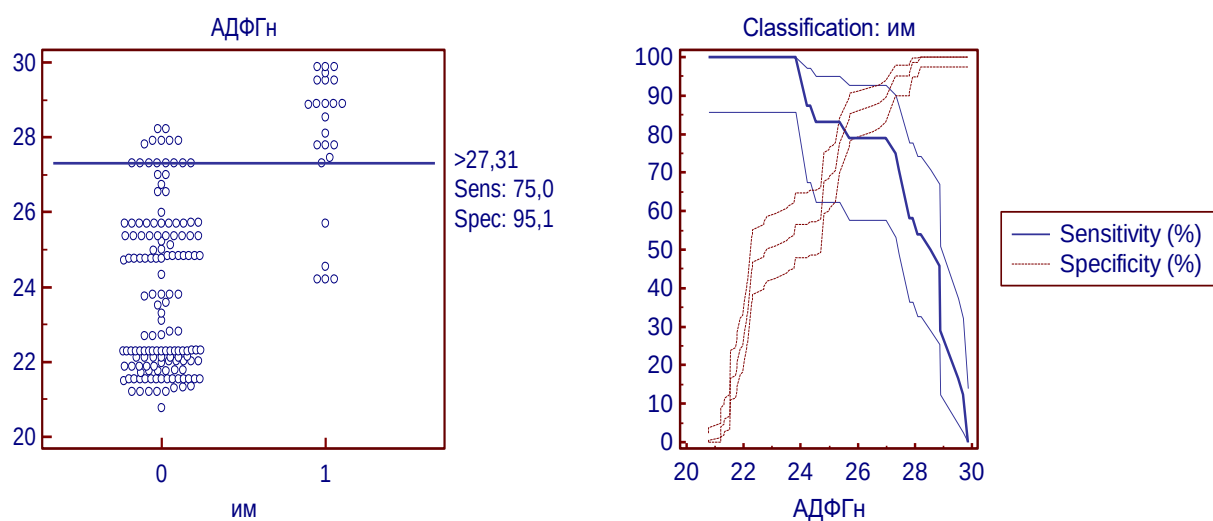


Рисунок 94 – Оптимальное пороговое значение АДФГн при определении риска развития инфаркта миокарда

Прогнозирование риска развития инфаркта миокарда возможно также определять по концентрации в сыворотке крови КДФГн. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,838 \pm 0,054$, 95%ДИ=0,774–0,891 при $z=6,174$, $p<0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 95).

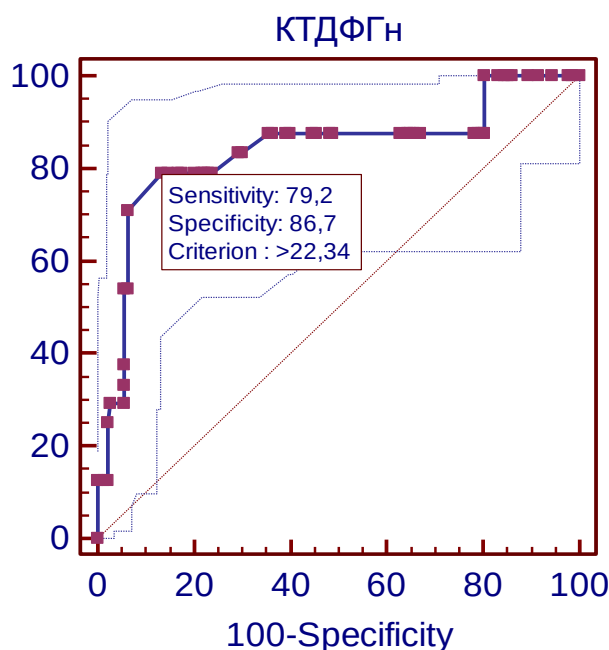


Рисунок 95 – ROC-кривая диагностической значимости КДФГн в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, которое составило 22,34 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации КДФГн в сыворотке крови больше 22,34 усл. ЕД/мг модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 79,2% и специфичностью 86,7% (рисунок 96).

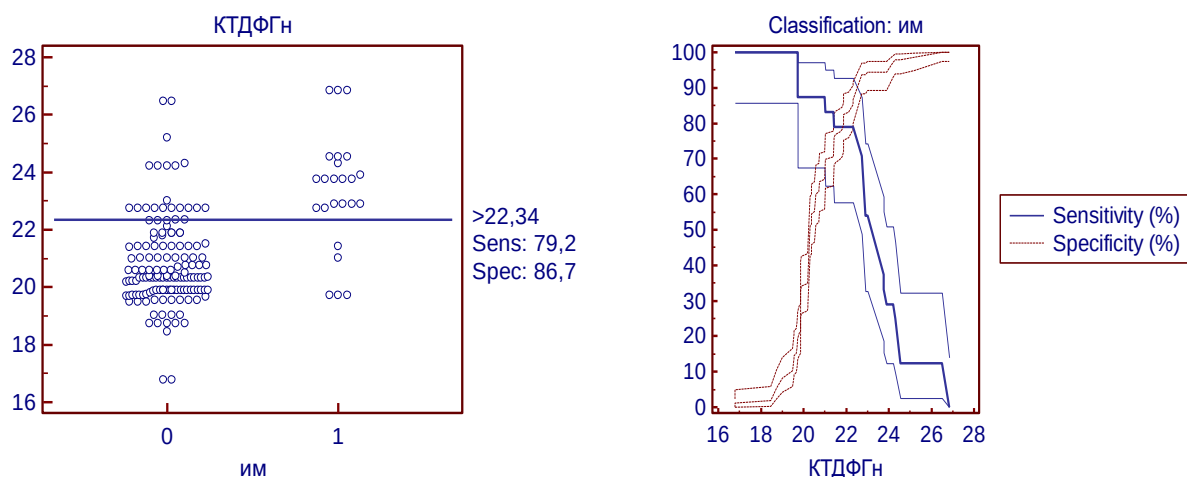


Рисунок 96 – Оптимальное пороговое значение КДФГн при определении риска развития инфаркта миокарда

АДФГо также показал свою прогностическую значимость в отношении прогнозирования риска развития инфаркта миокарда. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,776 \pm 0,045$, $95\% \text{ДИ} = 0,705 - 0,837$ при $z=6,017$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 97).

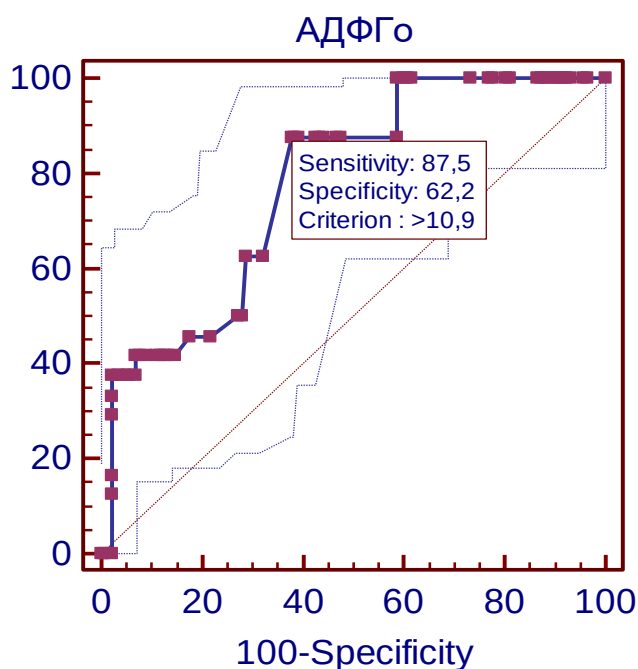


Рисунок 97 – ROC-кривая диагностической значимости АДФГо в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение АДФГо, которое составило 10,9 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации АДФГо в сыворотке крови больше 10,9 усл. ЕД/мг модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 87,5% и специфичностью 62,2% (рисунок 98).

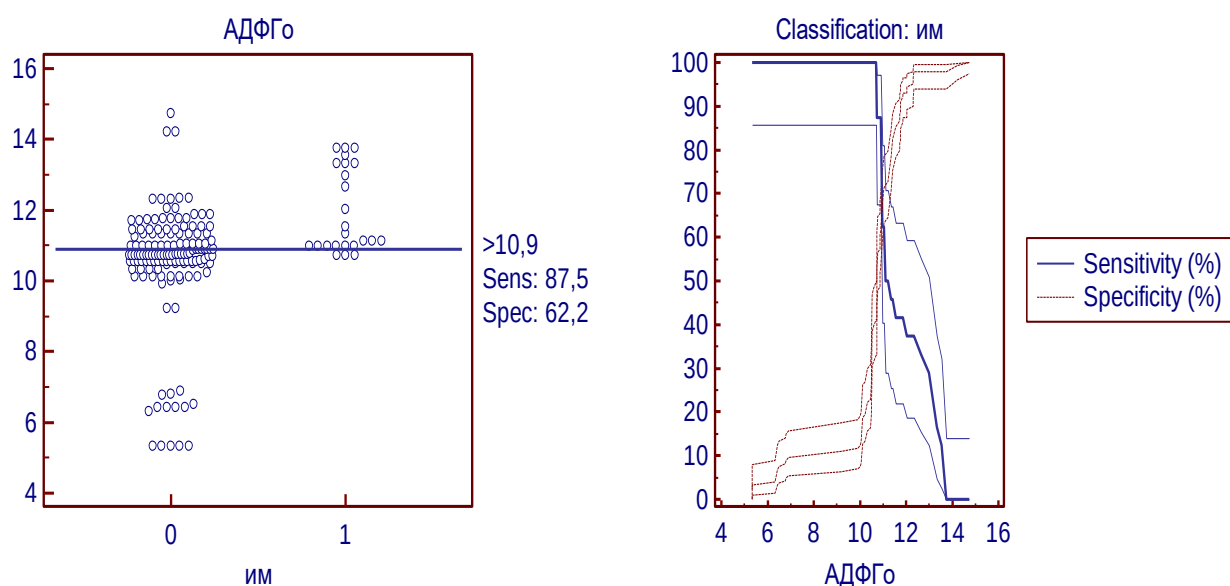


Рисунок 98 – Оптимальное пороговое значение АДФГо при определении риска развития инфаркта миокарда

В качестве предиктора риска развития инфаркта миокарда возможно использовать КДФГо. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,845 \pm 0,032$, $95\% \text{ДИ} = 0,782 - 0,897$ при $z = 10,67$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 99).

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение КДФГо, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 6,72 усл. ЕД/мг. Таким образом, при концентрации КДФГо в сыворотке крови больше 6,72 усл. ЕД/мг

модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 95,8% и специфичностью 67,1% (рисунок 100).

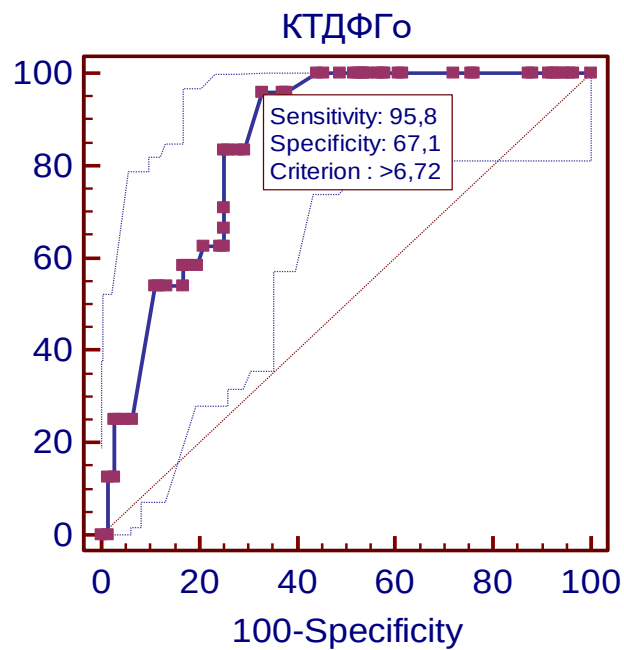


Рисунок 99 – ROC-кривая диагностической значимости АДФГо в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

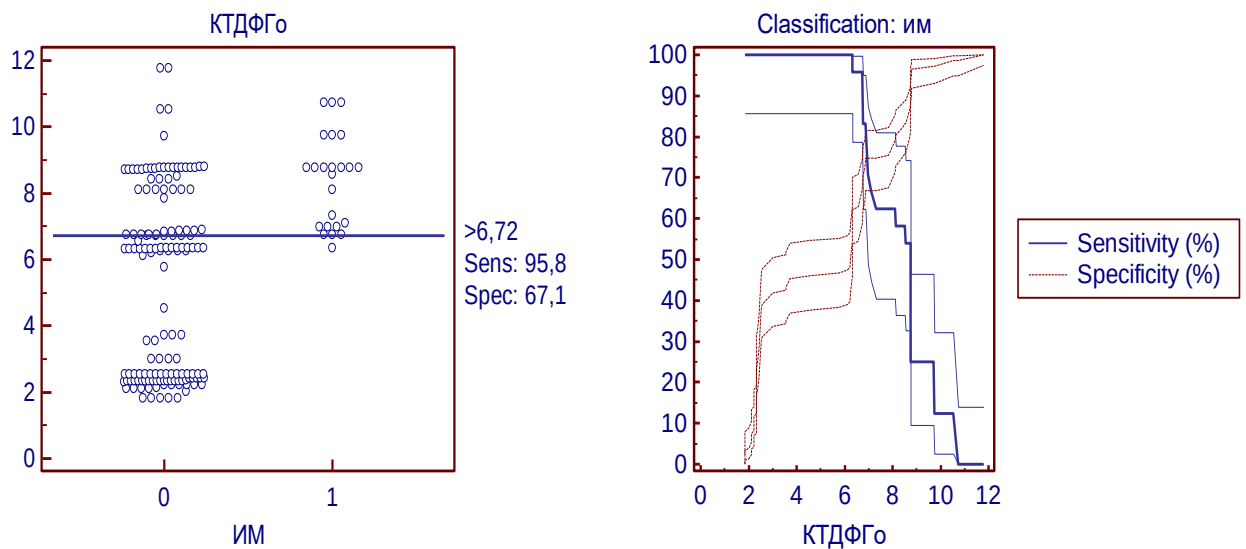


Рисунок 100 – Оптимальное пороговое значение КДФГо при определении риска развития инфаркта миокарда

И последним прогностически значимым маркерам оказался БТШ70, его площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,947 \pm 0,02$, $95\% \text{ДИ} = 0,901 - 0,976$ при $z = 21,946$, $p < 0,0001$. Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 101).

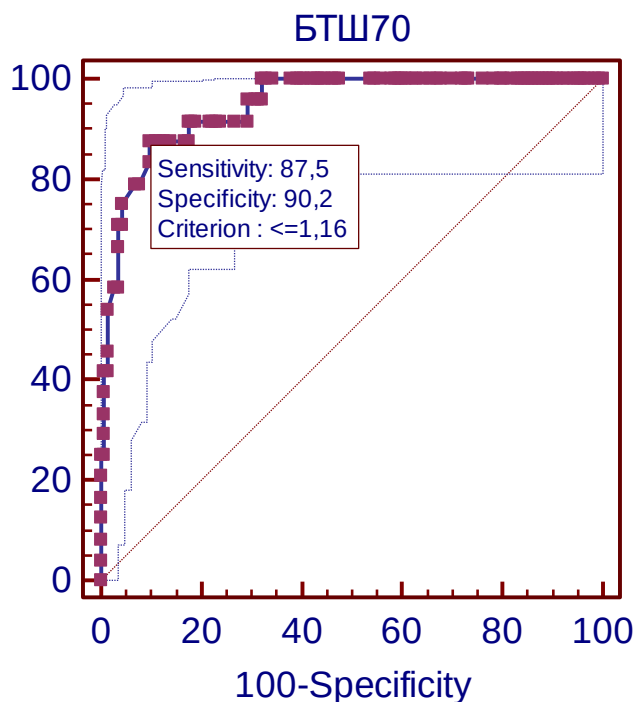


Рисунок 101 – ROC-кривая диагностической значимости БТШ70 в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 1,16 нг/мл. Таким образом, при концентрации БТШ70 в сыворотке крови равной или меньше 1,16 нг/мл модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,2% (рисунок 102).

При этом данная модель демонстрирует хорошие характеристики: достаточно высокие чувствительность (87,5%, $95\% \text{ДИ} = 67,6 - 97,3$) и специфичность (90,2%, $95\% \text{ДИ} = 84,1 - 94,5$), низкое отношение правдоподобия отрицательного результата (0,14%, $95\% \text{ДИ} = 0,04 - 0,4$) и высокое положительного результата (8,94%,

95%ДИ=7,6-10,5), высокую положительную прогностическую ценность (97,7%, 95%ДИ=93,5-99,5%) и высокую отрицательную ценность (60%, 95%ДИ=42,1-76,1).

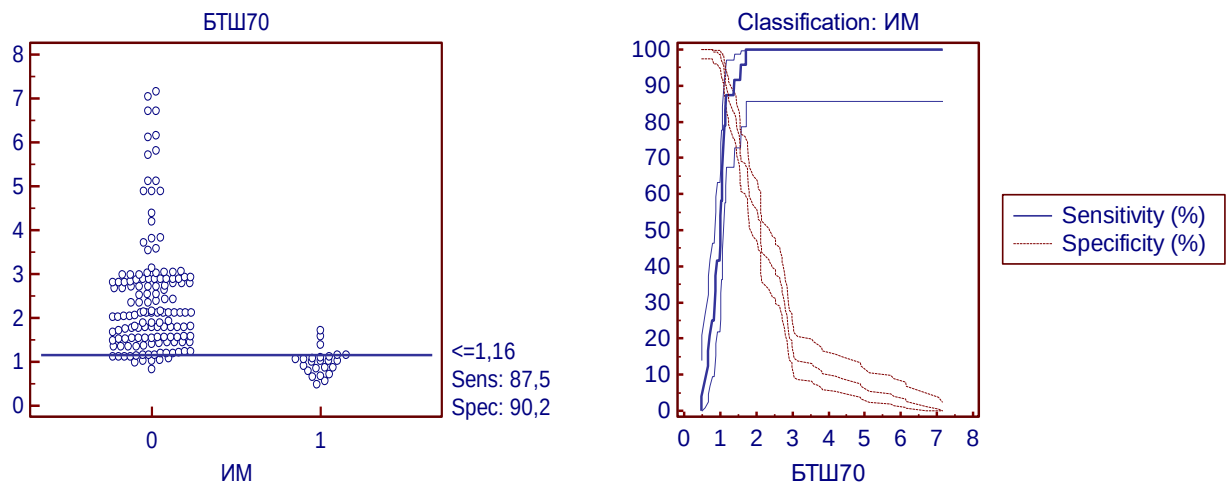


Рисунок 102 – Оптимальное пороговое значение БТШ70 при определении риска развития инфаркта миокарда

Важно заметить, что ни СОД, ни шаперонная активность не продемонстрировали прогностической значимости в отношении риска развития инфаркта миокарда (рисунок 103).

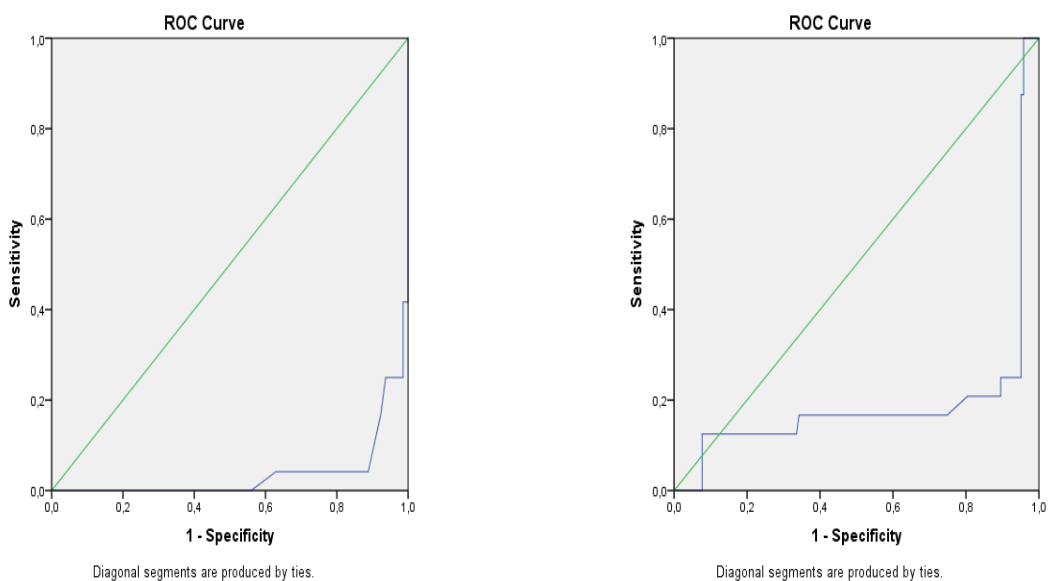


Рисунок 103 – ROC-кривые диагностической значимости шаперонной активности БТШ70 и активности СОД в прогнозировании риска развития инфаркта миокарда

3.13.2. Разработка алгоритма прогнозирования инфаркта миокарда

После проведенного ROC-анализа целью следующего этапа работы было построение прогностической модели, позволяющей оценивать вероятность возникновения инфаркта миокарда.

Решение этой задачи возможно после выявления зависимости риска развития ИМ от ряда параметров, измерение которых проводилось в нашей работе. Возникновение инфаркта миокарда можно трактовать как дихотомическую зависимую переменную, то есть событие может произойти (1) или не произойти (0). Важно отметить, что независимые переменные, которые мы будем использовать в работе, измеряются в различных шкалах (категориальная, интервальная). В связи с этим анализ линейной связи между зависимой и несколькими независимыми переменными целесообразно проводить с помощью бинарной логистической регрессии. Вероятность наступления события в конкретном случае можно определить с помощью формулы.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (8)$$

где

p - теоретическая вероятность значения переменной,

e - основание натурального логарифма 2,71...,

z – уравнение регрессии,

$z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n$, (2),

a – значение свободного члена уравнения,

X_1, X_2, X_n – значения независимых переменных,

b_1, b_2, b_n – коэффициенты логистической регрессии.

Благодаря бинарной логистической регрессии возможна оценка вероятности наступления события в каждом конкретном случае. Значение p , меньше 0,5, дает

основание предполагать, что событие не наступит, значение p , большое 0,5 позволяет предположить, что событие наступит.

В ходе исследования каждый пациент исходной выборки был отнесен к одной из двух групп: «без ИМ в анамнезе» (288 человек) или «перенесшие инфаркт миокарда» (48 человек).

Таким образом, в качестве независимых переменных были определены 8 показателей, приведенных в таблице 59.

Таблица 59 – Показатели, включенные в качестве независимых переменных при проведении бинарной логистической регрессии

Имя переменной	Расшифровка	Тип переменной
G	пол	категориальная
S	отношение к курению	категориальная
вчСРБ	С-реактивные белок	интервальная
КДФГо	Кетондинитрофенигидразон нейтрального характера	интервальная
БТШ 70	Белок теплового шока 70	интервальная
Глю	Уровень глюкозы	интервальная
ХС ЛПВП	Уровень липопротеинов высокой плотности	интервальная
ДЛП	Дислипидемия	интервальная

Показатели G, S – анамнестические, их значения врач может определить при опросе. Определение их не требует специальных навыков. Показатели вчСРБ, КДФГо, БТШ70, глюкоза, ХС ЛПВП, ДЛП – лабораторные.

Поскольку нашей целью является не включение всех переменных в уравнение регрессии, а построение наиболее точной модели, будем использовать не метод включения, а пошаговый метод прямой селекции. Данный метод начинается с использования только констант, а затем последовательно подключаются переменные, которые демонстрируют сильную корреляцию с зависимыми

переменными. Далее опять следует проверка того, какие переменные должны быть исключены. В качестве критерия проверки выбирается либо статистика Вальдовского (Wald), либо функция правдоподобия.

На завершающей стадии анализа в регрессионное уравнение были включены две переменные, а именно: вчСРБ и БТШ70.

Адекватность прогностической модели позволяет оценить показатель R^2 Наделькеркеса, являющийся мерой определённости. Для полученной прогностической модели показатель равен 0,674 и указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии.

Прогноз оправдался для 70,8% больных с инфарктом миокарда и для 95,1% больных без инфаркта миокарда. Точность исполнения прогноза, которая достигается при использовании этих переменных, составляет 91,7%; её можно увидеть в таблице 60.

Таблица 60 – Таблица классификации для прогностической модели

		Предсказанные		
		Наличие инфаркта миокарда		Процент правильных
		больные, чел	здоровые, чел	
Наличие инфаркта миокарда	больные, чел	274	14	95,1
	здоровые, чел	14	34	70,8
Общая процентная доля				91,7

В ходе проведения бинарной логистической регрессии было получено следующее регрессионное уравнение:

$$z = 3,805 - 4,865 * \text{БТШ}70 + 2,512 * \text{вчСРБ} \quad (9)$$

где БТШ 70 – белок теплового шока 70,

вчСРБ – С-реактивный белок.

Формула расчета вероятности заболевания при использовании этих маркеров
выглядит как

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(3,805 - 4,865 \cdot \text{БТШ}70 + 2,512 \cdot \text{вчСРБ})}} \quad (10)$$

Где p - теоретическая вероятность значения переменной,

e - основание натурального логарифма 2,71,

БТШ 70 – белок теплового шока 70,

вчСРБ – С-реактивный белок

Для проверки прогностической значимости модели был использован ROC-анализ.

Показатель AUC для полученной прогностической модели составляет 0,961 (при $p < 0,0001$), что подтверждает отличную прогностическую способность (рисунок 104).

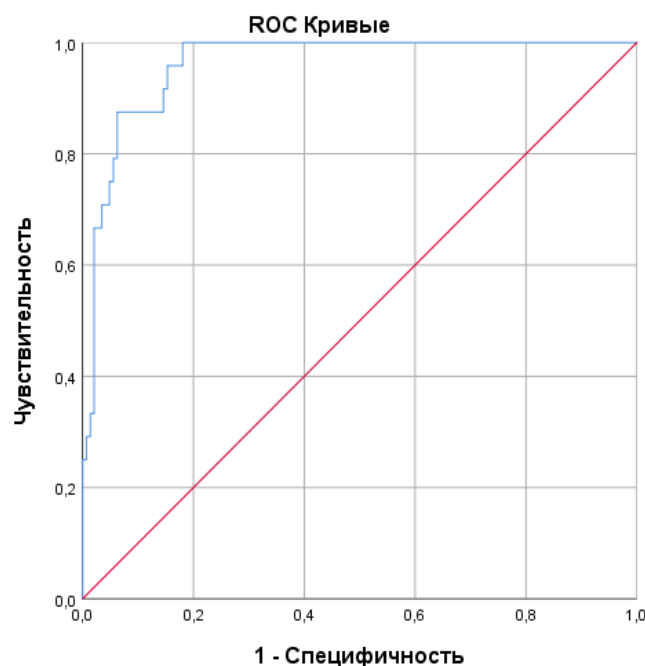


Рисунок 104 – ROC-кривая оценка эффективности разработанной диагностической модели

Чувствительность оказалась равной 95% (95%ДИ=53-84), специфичность оказалась равна 71% (95%ДИ=92-97).

Методом ROC-анализа определены параметры диагностической ценности прогностической модели (таблица 61).

Таблица 61 – Диагностическая ценность модели прогнозирования инфаркта миокарда

Параметр	Значение	95% Доверительный интервал
Диагностическая чувствительность, %	71,0	53,0-84,0
Диагностическая специфичность, %	95,0	92,1 – 97,2
Отношение правдоподобия отрицательного результата, %**	0,3	0,17 – 0,51
Отношение правдоподобия положительного результата, %*	14,2	6,7 – 30,9
Положительная прогностическая ценность, %*	71,0	53,0-84,0
Отрицательная прогностическая ценность, %**	95,0	92,0 – 97,0

Пример 1. Больной Ш., 63 года, с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 3. ХСН IIА, ФК 3. Данные клинического и биохимического лабораторного обследования: уровень БТШ70 сыворотки крови составил 0,5 нг/мл, вчС-реактивный белок сыворотки крови – 8,7 мг/л.

Индекс вероятности развития инфаркта миокарда, рассчитанный с помощью предлагаемой нами прогностической модели, составил:

$$z = 3,805 - 4,865 * \text{БТШ70} + 2,512 * \text{СРБ} = 6,317$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-6,317}}$$

$$p = 0.998 \approx 1$$

Вероятность возникновения инфаркта миокарда высокая

Таким образом, сделанный нами прогноз по предложенному методу реализовался.

Пример 2. Больная Б., 50 лет, с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 2. ХСН I, ФК 1. Данные клинического и биохимического лабораторного обследования: уровень БТШ70 сыворотки крови составил 3,01 нг/мл, вчС-реактивный белок сыворотки крови – 1,2 мг/мл.

Индекс вероятности госпитализаций, рассчитанный с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составил:

$$z=3,805-4,865*3+2,512*1,2=-10,79$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{10,79}}$$

$$p = 0.000022 \approx 0$$

Вероятность возникновения инфаркта миокарда низкая. Таким образом, сделанный нами прогноз по предложенному методу реализовался.

3.14. Итоговый алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС

На основе разработанных регрессионных моделей создан алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС, который представлен на рисунке 105.

Данный алгоритм позволяет провести маршрутизацию больного и дать соответствующие рекомендации в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, полученного риска развития инфаркта миокарда в ближайший год.

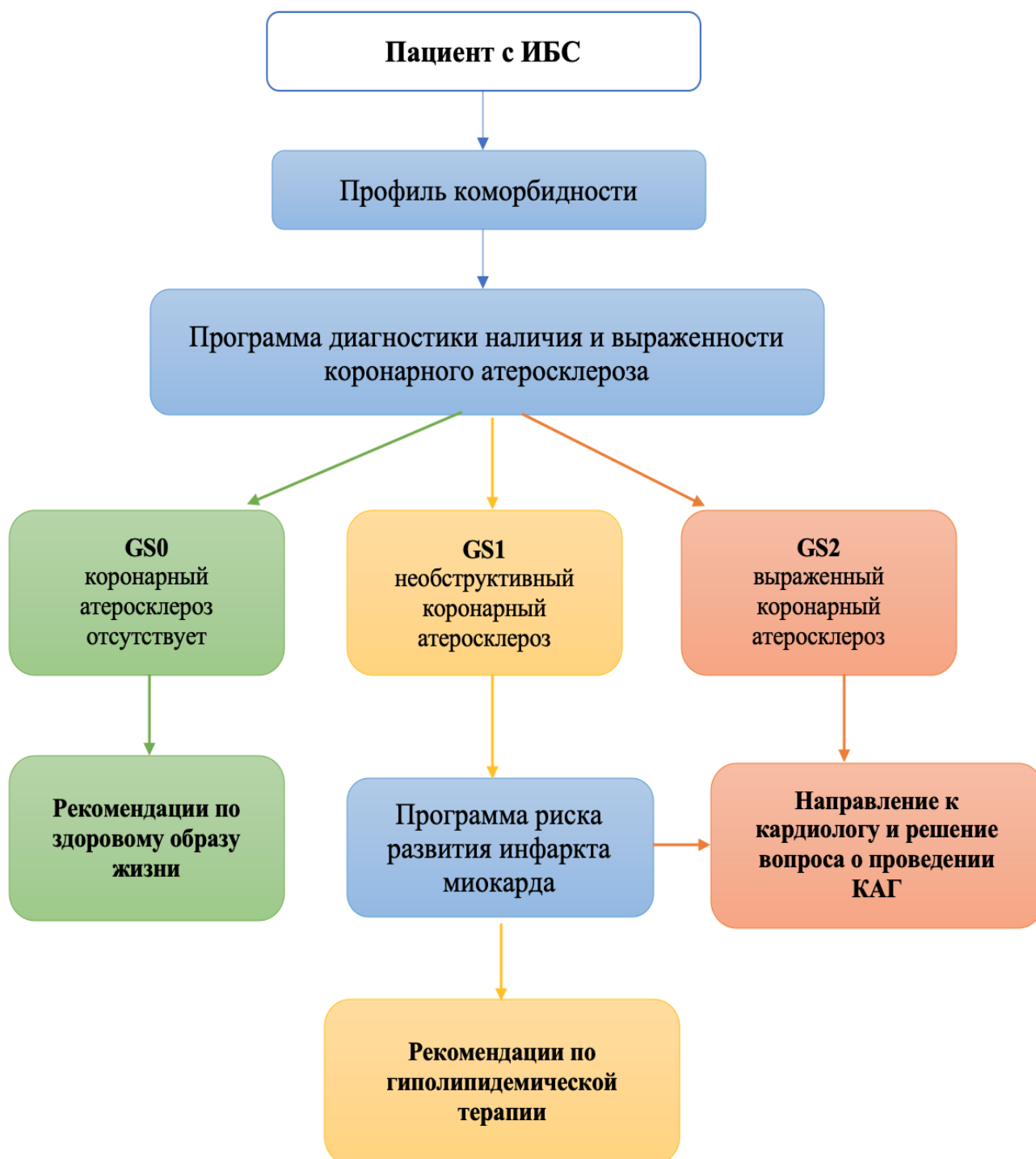


Рисунок 105 – Алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС

3.15. Оценка эффективности разработанного алгоритма

Для оценки выживаемости (вероятности наступления терминального события) использовали кривые выживаемости Каплана-Мейера. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений при среднесрочном проспективном наблюдении (24 месяца) построены кривые выживаемости в группах с прогнозируемым инфарктом миокарда ($p_{ИМ} \geq 0,5$) и без прогнозируемого инфаркта миокарда ($p_{ИМ} < 0,5$). Проведен телефонный опрос пациентов, спустя 6, 12, 18 и 24 месяцев.

Данные по пациентам, с которыми не удалось наладить связь и по которым не наступило терминальное событие было цензурированы. Общий отклик среди пациентов составил 74% ($n=249$). Выявлено отсутствие различий по возрасту в исследуемых группах (критерий Манна-Уитни $p=0,440$). Конечную точку определяли как развитие у наблюдаемого пациента фатального / нефатального инфаркта миокарда.

В группе с отсутствием прогнозируемого ИМ ($p_{ИМ} < 0,5$) количество конечных точек составило 5,2% ($n=11$), а в группе с наличием прогнозируемого ИМ ($p_{ИМ} \geq 0,5$) – 79,0% ($n=30$) (таблица 62).

Таблица 62 – Время наступления конечной точки

Время наблюдения, мес.	$p_{ИМ} < 0,5$ ($n=211$)	$p_{ИМ} \geq 0,5$ ($n=38$)
6	0	14
12	3	24
18	9	28
24	11	30

Выявлено значимое различие между временем наступления конечного события в данных двух группах ($p=0,001$): в группе без спрогнозированного ИМ время наступления событий было больше по сравнению с группой с прогнозированным ИМ. (таблица 63, рисунок 106).

Таблица 63 – Сравнение среднего времени наступления конечной точки в различных группах

Предсказанная группа	Среднее время	Стандартная ошибка среднего	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
$p_{\text{ИМ}} < 0,5$ ($n=212$)	16,875	0,887	15,136	18,614
$p_{\text{ИМ}} \geq 0,5$ ($n=38$)	10,800*	1,458	13,658	12,000

Примечания: * - различия средних значений времени выживаемости значимы при $p=0,001$

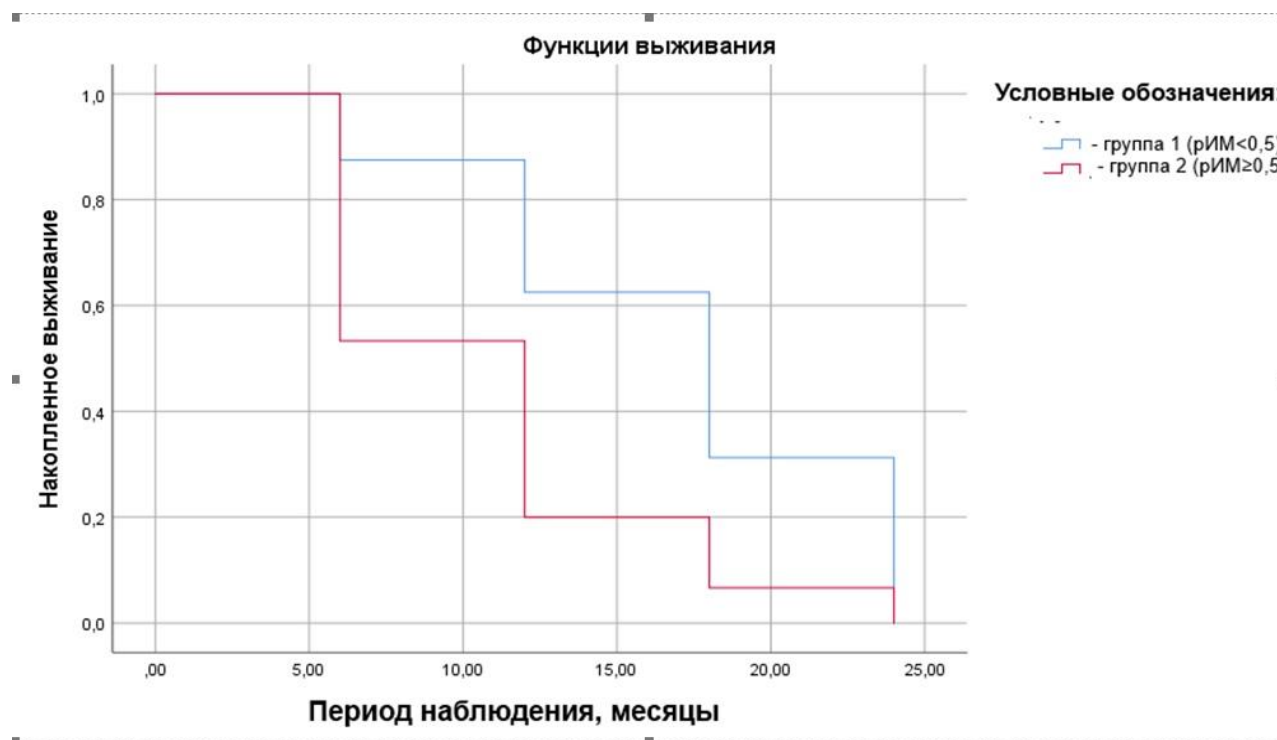


Рисунок 106 – Кривые выживаемости Каплана-Майера в зависимости от прогнозируемых сердечно-сосудистых осложнений

Конечную точку достигали пациенты из группы GS0 в 2,9%, случаев, из группы GS1 конечную точку достигли 7,8%, а из группы GS2 – 36,3%. При этом большинство пациентов имело сопутствующее абдоминальное ожирение имели 87% пациентов, в то время как ожирение по ИМТ выявлено только у 30,4% пациентов. СД 2 типа выявлен у 30,5% больных.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стабильная ИБС может привести к тяжелым ишемическим событиям из-за связанного со стенозом снижения коронарного кровотока, нестабильности атеросклеротической бляшки, ее разрыва, ведущего к возникновению ИМ и смерти [362].

На сегодняшний день существуют шкалы риска для оценки абсолютного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых катастроф у пациентов без установленного диагноза ИБС (шкала Framingham, шкала SCORE) [17; 408], однако эти шкалы не позволяют прогнозировать риск неблагоприятного исхода у больных с уже имеющимся диагнозом ИБС [381].

Показатели риска сердечно-сосудистой смертности или заболеваемости имеют важное значение для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф и в основном основаны на традиционных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение и семейный анамнез [221]. Однако, эти показатели имеют хорошую доказательную базу и значение на популяционном уровне, однако, если брать отдельных пациентов, то данные шкалы с классическими факторами риска ИБС, могут давать неточный прогноз в оценке развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС [234].

Настоящее исследование было предпринято с целью разработки высокочувствительного мультимаркера скрининговой диагностики ИБС, также скрининга развития осложнений ИБС, включающего в себя как классические факторы риска ИБС, так и новые, в том числе маркеры клеточного стресса, тем самым повышая прогностическую значимость доказанных факторов риска.

На первом этапе с целью оценки значимости изучаемых маркеров проводилось их сравнение в зависимости от формы ИБС. Сравнения значений изучаемых маркеров в группах больных выявило статистически значимые различия по всем показателям ($p < 0,001$ по критерию Краскела-Уоллеса).

Установлено, что наиболее высокий уровень гомоцистеина выявлен в группе с ОИМ: он оказался в 1,6 раз выше, чем у больных нестабильной стенокардией, в 2,4 раза выше, чем у больных со стабильной стенокардией, в 2,8 раз выше, чем у больных гипертонической болезнью. В настоящее время Ггц отводится особое место в развитии ССЗ, так как повышенный уровень гц оказывает влияние на развитие атеротромботических, кардиальных и периферических сосудистых нарушениях [38]. Гомоцистеин был признан фактором риска еще в 1990-х годах в развитии атеросклеротических сосудистых заболеваний и состояний гиперкоагуляции [229; 380]. Анализ исследований, также показал, что повышенный уровень гомоцистеина был связан с более высоким риском ишемической болезни сердца у пациентов с хронической почечной дисфункцией [201].

Ученые давно обсуждают, в какой степени гомоцистеин следует рассматривать как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку, по мнению некоторых, только 50% ССЗ можно объяснить «классическими» факторами риска, и они говорят, что «новые» факторы риска могут значительно повысить прогнозирующую способность ССЗ. Но это представление подверглось широкой критике, и есть другие авторы, которые показывают, что до трех четвертей случаев ишемической болезни сердца (ИБС), если не больше, можно отнести к «классическим» факторам риска. Для использования в качестве инструмента скрининга фактор риска должен быть сильно и причинно связан с главным заболеванием, и многие авторы сомневаются в существовании такой связи между гомоцистеином и сердечно-сосудистыми заболеваниями [152].

Эндотелиальная дисфункция в виде нарушения расширения сосудов является серьезной проблемой при артериальной гипертензии и ИБС. Ггц отрицательно влияет на биосинтез и функцию сосудорасширяющих факторов в сосудистой стенке, что, в свою очередь, способствует ингибированию деления эндотелиальных клеток с интенсивной пролиферацией и миграцией миоцитов и нарушением производства внеклеточных компоненты матрицы. Как упоминалось ранее, высокие уровни гомоцистеина и его производных способствуют процессу

модификации частиц ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, воспалению, нарушениям коагуляции, а также фибринолизу. Гипергомоцистеинемия может приводить к биохимическим воздействиям на эндотелий и вызывать повреждение эндотелиальных клеток, диастолическую дисфункцию сосудов и снижение гибкости из-за своего влияния на ремоделирование сосудистой стенки. Эти механизмы могут приводить к повышению артериального давления и усиливать развитие артериальной гипертензии и повреждать органы-мишени у больных АГ [391].

Такая же динамика выявлена и по уровню вчСРБ: наиболее высокое его значение в группе больных ОИМ, наиболее низкое – в группе больных стабильной стенокардией.

вчСРБ является хорошо изученным фактором риска ССЗ. В работе Чукаевой продемонстрировано увеличение содержания СРБ у больных с ОИМ по сравнению с контрольной группой, при этом в первые сутки уровень СРБ был в 20 раз выше по сравнению с контролем. Важно подчеркнуть, что у больных ОИМ максимальные значения СРБ выявлены в первые сутки заболевания [139]. В других работах показано, что у больных ОИМ отмечались более высокие значения СРБ по сравнению с больными нестабильной стенокардией [13; 142]. В работе Костенко, 2014 установлено, что у больных с исходно более высоким значением СРБ чаще развивался Q-инфаркт [70]. В исследовании Дайбоныровой также показано, что наиболее высокие значения СРБ установлены у больных ОИМ, при этом отмечаются достоверные различия по сравнению с больными стабильной стенокардией и здоровыми [39].

При оценке выраженности оксидативного стресса установлено, что самый высокий уровень АДФГн зарегистрирован у больных ОИМ, а вот остальные показатели оказались выше у больных с нестабильной стенокардией. В настоящее время все большее значение отводится ОМБ, так как ОМБ характеризует необратимое повреждение тканей, при этом образующиеся карбониловые производные являются стабильными продуктами ОМБ [91; 104].

Активность СОД оказалась самой низкой у больных ОИМ, самые высокие значения выявлены у больных ГБ без признаков ИБС. СОД является антиоксидантным ферментом, который защищает миокард от ишемии и воспаления. Установлено, что внеклеточная СОД регулирует нормальную морфологию левого желудочка [203]. В исследовании Полуниной показано снижение активности СОД у больных стабильной ИБС по сравнению с группой контроля [112]. В другом исследовании продемонстрировано снижение антиоксидантной защиты у больных с ОИМ по сравнению со здоровыми добровольцами [104; 113].

Такие изменения в состоянии про-антиоксидантной систем свидетельствуют об истощении резервов организма при ОИМ, а высокий уровень АДФГн говорит о длительности хронического окислительного стресса в организме, так как АДФГн является ранним маркером повреждения клетки, свидетельствующий о нарушении окислительного потенциала клетки [4; 57].

Сформировавшийся окислительный стресс неизбежно влечет за собой развития клеточного стресса, вызывает повреждение белковых структур клетки, которые требуют в свою очередь рефолдинга белковых элементов [75]. Кроме того, БТШ70 является шапероном, чувствительным к S-глутатионилированию в условиях окислительного стресса [343].

Наиболее высокие значения БТШ70 отмечены у больных гипертонической болезнью. Самые низкие – у больных ОИМ. Уровень БТШ70 в группе больных ГБ оказался выше, чем у больных стабильной стенокардией в 3,5 раза, по сравнению с группой больных нестабильной стенокардией – в 7,4 раза, по сравнению с группой больных острым инфарктом миокарда – в 13 раз.

После различных поражений, таких как ишемия, гипоксия и гемодинамическая перегрузка, БТШ70 активируется в кардиомиоцитах и начинают секретироваться или пассивно высвобождаться из клетки. В некоторых исследованиях показано, что пациенты с остановкой сердца [269], острым инфарктом миокарда [357] или коронарным шунтированием с использованием искусственного кровообращения [254] имели более высокий уровень БТШ70 в

сыворотке по сравнению со здоровыми субъектами. У этих пациентов более высокие уровни циркулирующего БТШ70 коррелируют с повышенными уровнями в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , IL-6, TNF- α , IL-17 и TGF- β , и маркеров некроза миокарда, таких как креатинфосфокиназа и тропонин Т, и связаны с повышенной смертностью в течение периода наблюдения [254; 269; 357; 374]. Другие работы демонстрируют снижение уровня внеклеточного БТШ70 при ИМ по сравнению с контролем и больными нестабильной стенокардией, где также были продемонстрированы отрицательные корреляционные связи между уровнем БТШ70 и уровнем провоспалительных цитокинов [142]. Потенциально защитная роль БТШ70 была продемонстрирована в исследовании, в котором показано, что высокий уровень БТШ70 были связаны с низким риском заболевания коронарной артерии [256].

На 2 этапе были обследованы пациенты только со стабильной ИБС, которым была проведена коронароангиография. Далее все пациенты были разделены по индексу Gensini на 3 группы: GS0 (индекс Gensini=0) – сюда вошло 162 пациента с необструктивной коронарной болезнью сердца, GS1 (индекс Gensini=0-15) – сюда вошло 80 пациентов с признаками гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза, GS2 (индекс Gensini>15) – сюда вошло 94 пациента с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. Выборка носила сплошной характер.

Первоначально оценивалась распространенность общепризнанных факторов риска ССЗ у больных с различной выраженностью коронарного атеросклероза. Работ, демонстрирующих распространенность факторов риска у больных ИБС достаточно много [19; 45; 64; 65; 111; 130]. Однако, работы, показывающие распространенность факторов риска ССЗ в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, практически не встречаются [146].

В нашей работе определена достоверная взаимосвязь между индексом Gensini и полом ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 34,438, $p = 2,7E-09$; $\phi = 0,485$, $p = 2,7E-09$): у женщин чаще встречалась необструктивная коронарная болезнь сердца (65,2%), а гемодинамически значимый коронарный атеросклероз лишь в 7,8% случаев; у

мужчин мы увидели обратную тенденцию: самой распространенной формой коронарного атеросклероза оказался гемодинамически значимый (50,6%). Такие гендерные особенности можно объяснить большей распространенностью среди женского пола микроваскулярной ИБС, а также большей приверженностью женщин к обращению за помощью на ранних стадиях заболевания.

Пациенты все трех групп оказались сопоставимы по возрасту ($p=0,320$ по критерию Краскела-Уоллиса). По всем остальным параметрам между пациентами определялась достоверная разница. Значимая разница определена по уровню артериального давления: максимальные цифры отмечены у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. По данным современных исследований АГ является даже более частым ФР при ИБС, чем дислипидемия [102], а 25% всех инфарктов при ИБС обусловлены именно наличием у пациентов АГ [85; 93; 424]. А сочетание АГ с другими факторами риска ССЗ увеличивает суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при ИБС и требует строгого контроля [137].

СД и гипергликемия также являются значимыми факторами риска развития ИБС и ее осложнений [79]. Пациенты с диабетом имеют в 2–4 раза больший риск развития ИБС, чем пациенты, не страдающие диабетом. Пациенты с диабетом демонстрируют повышенный риск развития атеросклеротической ИБС по многим причинам: гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия. Помимо этого, пациенты с диабетом, как правило, имеют другие факторы риска ИБС, такие как АГ и ожирение. Yoo et al. описали общее увеличение атеросклеротической нагрузки и в 3,5 раза более высокий риск развития коронарного стеноза, который не был связан с другими факторами риска ССЗ у больных СД [282]. В данной работе установлено, что относительное число больных, имевших индекс Gensini больше 15 составило 48,6%, 34,3% больных СД имели индекс Gensini 0 и только 17,1% больных с СД имели индекс Gensini в диапазоне от 1 до 15, при этом установлена взаимосвязь между индексом Gensini и наличием у больного СД ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 9,307, $p=0,010$; $\phi = 0,235$, $p=0,010$).

Ожирение чаще встречалось у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом и их процент составил 42,2%, 34,2% пациентов с ожирением не имели признаков коронарного атеросклероза, а 23,6% - признаки гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза, причем наибольшая распространенность гемодинамически значимого коронарного атеросклероза была среди больных со 2 степенью ожирения. Большинство пациентов без ожирения оказалось в группе GS0 (52,3%), только 23,8% больных попали в группу GS2 ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 28,474, $p = 0,00007$; $\phi = 0,412$, $p = 0,00007$). Что касается абдоминального ожирения, то его распространенность была высокой во всех группах: в GS0 его распространенность составила 72,8%, в группе GS1 – 52,5%, в группе GS2 – 65,9%. Ожирение на сегодняшний день является значимой медико-социальной проблемой [86]. Распространенность избыточной массы тела на территории Российской Федерации составляет около 60%, а ожирения – около 25% [32]. При этом, распространенность ожирения и абдоминального ожирения выше у лиц женского пола [9]. В нашем исследовании мужчины чаще имели ожирение и абдоминальное ожирение. Важно заметить, что ожирение часто является основой для развития других факторов риска ИБС. Полученные данные свидетельствуют о наличии «парадокса ожирения». В 2002 году Gruberg et al. предположили, что у пациентов с ИБС существует «парадокс ожирения» [296]. Согласно проведенному анализу 9633 пациентов, перенесших ЧКВ, оптимальная выживаемость наблюдалась у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. С другой стороны, пациенты с пониженным и нормальным весом подвергались повышенному риску сердечной смерти и годичной смертности. Систематический обзор 40 когорт с участием в общей сложности 250 000 пациентов с ИБС также пришел к выводу, что пациенты с избыточным весом характеризовались самым низким риском общей смертности и смертности от ССЗ [259]. Кроме того, при ожирении I степени не наблюдалось повышенного риска смертности, однако при ожирении 2 степени и выше обнаружен повышенный риск общей смертности. В другом проспективном исследовании показано, что самый низкий риск смертности наблюдался среди пациентов с ожирением 1 степени [271]. Интересно, что парадокс ожирения

наблюдается даже при наличии ухудшенного метаболического профиля, при более высоких значениях глюкозы и ТГ натощак, а также при более низком значении ХС ЛПВП у пациентов с избыточной массой тела / ожирением и ИБС [255]. Однако, в отличие от парадокса избыточного веса или ожирения I степени, существуют другие исследования, демонстрирующие отсутствие защитного эффекта или даже худший прогноз среди пациентов с ИБС с повышенными значениями ИМТ [200].

Несмотря на то, что на сегодняшний день появляются работы, говорящие о «парадоксе курения» [117], в нашей работе четко прослеживается связь между статусом курения и наличием гемодинамически значимого коронарного атеросклероза. Установлено, что 168 пациентов явились курящими, при этом выявлена достоверная взаимосвязь между курением и тяжестью коронарного атеросклероза ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона=12,889, $p=0,002$; $\phi = 0,277$, $p = 0,002$). Курящих больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом было больше, чем некурящих. В группе без признаков коронарного атеросклероза больные по статусу курения распределились практически одинаково. А в группе с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом преобладали некурящие пациенты. Такую особенность можно объяснить тем, что пациенты, узнав о своем заболевании отказывались от курения. Ряд эпидемиологических исследований демонстрирует, что является независимым фактором развития ССЗ, при этом в совокупности с другими факторами риска возрастает вероятность развития ССО [400]. При этом на территории РФ отмечается высокая распространенность курения, несмотря на тенденцию снижения курения среди мужчин. Крупные эпидемиологические показывают увеличения частоты курения среди женщин [10].

Дислипидемия является первичным, широко признанным независимым основным фактором риска развития ИБС и иногда может быть единственным фактором риска развития ИБС, возникающей до того, как в игру вступят другие основные факторы риска [306]. В нашей работе показано, что наиболее высокая распространенность дислипидемии была в группе GS2 – ее процент составил 83%, наиболее низкая в группе GS0 – 28,4%, абсолютное число пациентов в группе GS2

было больше в 1,7 раза по сравнению с группой GS0. В группе GS1 практически одинаково часто встречались больные и с дислипидемией и без нее ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 35,970, $p = 1,5E-08$; $\phi = 0,463$, $p = 1,5E-08$). Между группами установлены достоверные различия по критерию Краскела-Уоллеса по уровню ОХС, ХС ЛПНП (наиболее высокие значения отмечены в группе GS2). Хорошо изучено, что повышенные уровни значений ОХС и ХС ЛПНП ассоциируются с повышенным риском развития ИБС [30; 31; 84; 99; 100].

В нашем исследовании установлено, что 95,7% пациентов с GS2 не достигли целевых цифр липидов. 80% пациентов с GS1 не достигли целевых цифр липидов. Хотя среди пациентов GS0 не достигших цел цифр липидов оказалось 76,5%.

Также отмечена достоверная взаимосвязь между достижением целевого значения ОХС и индексом Gensini: пациенты с более низкими значениями индекса Gensini чаще достигали целевого значения ОХС в 4 ммоль/л ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 6,132, $p = 0,047$; $\phi = 0,191$, $p = 0,047$). Такая же тенденция отмечена при оценке достижения целевого уровня ХС ЛПНП, однако здесь взаимосвязь не была достоверной ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 2,198, $p = 0,333$; $\phi = 0,114$, $p = 0,333$). Такую закономерность можно объяснить тем, что пациенты должны принимать высокоинтенсивную терапию статинами, но ни один пациент ни в одной группе не получал такую терапию, а также тем, что при выраженных изменениях коронарного русла происходит его кальцификация. Важно подчеркнуть, что согласно рекомендациям по диагностике и коррекции липидного обмена 2020, часть больных относится к группе экстремального риска, что требует от пациентов более строгого соблюдения приема гиполипидемической терапии, так как целевым значением ХС ЛПНП также как и для больных очень высокого риска является значение меньше или равно 1,4 ммоль/л, однако оптимальным значением для больных экстремального риска рассматривается показатель меньше или равно 1 ммоль/л [44]. Установлено, что уровень ХС ЛПНП определяет функцию эндотелия и окислительный стресс у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца [151]. Множество клинических исследований продемонстрировали, что статины улучшают функцию эндотелия и снижают окислительный стресс у пациентов на разных стадиях

сердечно-сосудистых заболеваний [168]. Статины и снижение уровня холестерина ЛПНП улучшают исход пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [226].

Однако, несмотря на все проведенные исследования в отношении липид-снижающей терапии и достижения целевых значений ХС ЛПНП, появляются данные, говорящие о меньшей прогностической значимости ХС ЛПНП в отношении коронарной болезни сердца [209; 371; 389]. Поэтому интерес представляет поиск и изучение новых биомаркеров коронарного атеросклероза, и разработка на их основе прогностических алгоритмов.

Уровень гомоцистеина в группе GS2 был выше на 20,2%, чем в группе GS, и на 14,4% чем в группе GS1. Во многих исследованиях показано, что гомоцистеин ассоциирован с развитием коронарного атеросклероза. Обнаружено, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с ИБС были значительно выше, чем у пациентов без ИБС. Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке положительно коррелировал с тяжестью ИБС [158; 223; 229; 380].

Ряд крупных проспективных исследований показали, что вчСРБ является независимым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [363]. В исследовании 2013 года показана взаимосвязь между вчСРБ и тяжестью коронарного атеросклероза, определенного по индексу Gensini: чем тяжелее коронарный атеросклероз, тем выше значения вчСРБ [253]. В исследовании 2016 года также продемонстрирована взаимосвязь между вчСРБ и шкалой Gensini: у больных с высокими значениями вчСРБ выявлены более высокие баллы по шкале Gensini [361]. В данной работе показана сходная динамика: самые высокие значения вчСРБ оказались в группе GS2, при этом в группе GS2 данный показатель оказался в 43 раза выше, чем в группе GS0 и в 14,3 раза – чем в группе GS1.

В дополнение к традиционным факторам риска ИБС окислительный стресс считается одним из наиболее важных факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза. Активность СОД была описана как защитный фактор в предотвращении сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [190]. Однако некоторые исследования ставят под сомнение влияние активности СОД на ИБС, так показано, что активность СОД имела тенденцию к снижению при

развитии ИБС [252; 342; 352]. Тем не менее, на сегодняшний день имеется мало данных об измерении концентрации СОД в плазме у пациентов с ИБС или попытках коррелировать уровень активности СОД с различной выраженностью коронарного атеросклероза. Что касается ОМБ, то установлено, что карбонилирование белков, одна из наиболее вредных необратимых окислительных модификаций белков, считается основным признаком нарушений, связанных с окислительным стрессом [222]. Установлено, что у пациентов с окклюзионными поражениями артерий отмечается повышенное содержание карбонилированных белков [368]. В других работах показано, что содержание карбонильных производных увеличивается при ИБС [170; 173], но взаимосвязи между ОМБ и количеством пораженных артерий выявлено не было [280]. В нашем исследовании установлено, что наиболее высокие значения ОМБ и низкие значения активности СОД также были зарегистрированы в группе GS2.

Что касается маркеров клеточного стресса, то наиболее высокие показатели БТШ70 были выявлены в группе GS0, самые низкие – в группе GS2. В ряде исследований продемонстрировано, что у больных без признаков коронарного атеросклероза отмечаются более высокие показатели БТШ70 в сыворотке крови по сравнению с пациентами с выраженным коронарным атеросклерозом [256; 295; 311; 372].

Повреждение ДНК обнаруживается как в самой атеросклеротической бляшке, сосудистой стенке, так и свободно циркулирующие в периферической крови [402]. При оценке повреждения ДНК в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза нами была выявлена следующая закономерность: при нарастании тяжести коронарного атеросклероза увеличивалось повреждение ДНК (чем выше индекс Gensini, тем больше и ярче хвост кометы). Увеличение размеров хвоста кометы свидетельствует о некрозе клеток. Результаты исследования 2013 года показали значительное увеличение невосстанавливаемых генетических повреждений лимфоцитов периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца [178].

В работе 2017 года исследователи продемонстрировали связь между повреждением ДНК и тяжестью коронарного атеросклероза, определенной по индексам Gensini и SYNTAX [262]. При этом важно подчеркнуть, что ДНК может повреждаться разными способами при атеросклерозе: спонтанные повреждения, вызванные ошибками репликации, дезаминированием или депуринизацией, курение и сахарный диабет, могут напрямую вызывать повреждение ДНК [263; 307]. Но ведущую роль в повреждении ДНК отводят окислительному стрессу [265].

Далее у пациентов был определен уровень свободных нуклеиновых кислот в сыворотке крови. Свободно циркулирующие нуклеиновые кислоты отражают степень клеточного повреждения [160].

Наиболее высокое содержание внеклеточных нуклеиновых кислот выявлено у больных из группы GS2, так как установлено, что в процессе гибели клеток путем некроза (а в нашем случае некроз преобладает над апоптозом) в плазму крови высвобождаются деградированные фрагменты ДНК в виде внеклеточных нуклеиновых кислот в отличие от апоптотических клеток, которые подвергаются фагоцитозу [242]. Наименьшее содержание – в группе GS0: на 64% меньше, чем в GS2, и на 33,1% меньше, чем в GS1.

В нашем исследовании в зависимости от перенесенного ИМ в анамнезе пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 288 пациента без ИМ в анамнезе, 2 группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,507$ по критерию Манна-Уитни). Установлена достоверная взаимосвязь между перенесенным ИМ и индексом Gensini ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 30,429, $p=2,5E-07$, $\phi=0,427$, $p=2,5E-07$): чем выше индекс, тем чаще у больных регистрировался ИМ: в группе GS0 не было случаев ИМ, так как пациенты не имели признаков поражения коронарных артерий, в группе GS1 было зарегистрировано 4 случая ИМ, несмотря на то, что пациенты имели гемодинамически не значимые изменения коронарного русла, однако, развитие в данной группе ИМ свидетельствует о наличии у таких больных нестабильных атеросклеротических бляшек, в группе GS2 выявлено 44 случая.

При оценке показателей липидного профиля были выявлены различия по всем его показателям. Ряд исследований демонстрируют сходные результаты: у больных, перенесших ИМ, независимо от возраста регистрировались более высокие значения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и более низкие значения ХС ЛПВП [62; 123; 128].

Ггц ассоциируется с риском развития ОИМ. В работах показана достоверная разница по уровню гомоцистеина в группах в зависимости от перенесенного ИМ, при этом стоит подчеркнуть, что у пациентов с перенесенным ИМ чаще регистрируется умеренная ггц [51; 53]. В нашей работе продемонстрировано, что уровень гомоцистеина в группе больных без ИМ оказался на 17,5% меньше, чем в группе больных с ИМ, и ггц носила умеренный характер.

Уровень БТШ70 в группе больных с ИМ был ниже на 52,4%, чем в группе больных без ИМ в анамнезе. В современных исследованиях, касающихся БТШ70 и ИМ, показано, что у больных с ИМ отмечается увеличение содержания внеклеточного БТШ70 [175; 184], что не согласуется с полученными нами данными. Такое расхождение можно объяснить тем, что все работы анализируют содержание БТШ70 либо в острейшую, либо в острую фазу. Однако, динамическое наблюдение демонстрирует снижение уровня внеклеточного БТШ70 за счет снижения иммунного ответа и стабилизации системы гемостаза [427].

Уровень активности СОД оказался ниже на 15,7% в группе больных с ИМ в анамнезе. При оценке маркеров окислительной модификации белков также определены достоверные различия между группами по всем показателям. Еще раз стоит подчеркнуть, что окислительный стресс является значимым фактором развития ИБС. При этом, низкий уровень активности СОД и высокие показатели карбонильных производных независимо связаны с тяжестью ИБС и развитием ИМ [147; 236; 237].

В течение последних нескольких десятилетий резко увеличилось количество работ по использованию биомаркеров в прогнозировании различных клинических ситуаций, а также резко встал вопрос о том, полезно ли их включать при оценке риска клинических событий.

По мере открытия новых биологических механизмов, развития генетических маркеров и разработки новых анализов вопросы о полезности новых биомаркеров для клинического прогнозирования стали активно обсуждаться в медицинском сообществе. В кардиологии несколько сильных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно уровень ОХС, АД, курение и СД, были хорошо известны на протяжении десятилетий и были включены в клиническую практику.

Данные факторы риска также были включены в модели прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь разработанные во Фрамингемском исследовании сердца [189]. С тех пор было обнаружено много новых маркеров с более умеренными эффектами, так как происходит обнаружение новых патогенетических механизмов формирования ССЗ, а в частности ИБС и ее основного субстрата – коронарного атеросклероза.

Многочисленные биомаркеры независимо предсказывают сердечно-сосудистые события при индивидуальном добавлении к моделям, содержащим традиционные демографические и клинические переменные. Недавно исследователи попытались построить модели прогнозирования риска с несколькими маркерами, одновременно объединяя традиционные факторы риска и несколько биомаркеров [233].

По мере роста интереса к биомаркерам росла и методология оценки их полезности. В настоящее время доступно несколько показателей эффективности для количественной оценки добавленной стоимости биомаркеров, часть из которых была предложена в последнее десятилетие [206].

Традиционно принято использовать многомерное моделирование. Оно применяется с целью определить, связан ли биомаркер независимо с сердечно-сосудистыми событиями после поправки на традиционные факторы риска или нет [164]. Как только эта связь будет продемонстрирована, следующим логическим шагом будет исследование степени, в которой этот биомаркер улучшает общую прогностическую способность модели.

Два важных свойства, которые следует учитывать при оценке общей прогностической способности модели, это дискриминация (способность модели

распределять выборку в зависимости от того, было событие или нет) и калибровка (соответствие наблюдаемых и прогнозируемых событий) [190]. Также последние исследования говорят о значимости реклассификации выборки, то есть способность модели распределять выборку по разным уровням риска [205].

Что касается разработки мультимаркерного подхода в диагностике коронарного атеросклероза, ИБС и осложнений ИБС, то на сегодняшний день появляется все большее количество мультимаркеров, включающих маркеры воспаления, фибринолиза, эндотелиальной дисфункции, параметров функции почек, пытающихся предсказать сердечно-сосудистые события у больных ИБС, но полученные результаты оказываются достаточно скромными [157; 210; 239; 348].

На сегодняшний день проведено большое количество исследований прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений. Последний метаанализ, включивший в себя 43 исследования с общим количеством пациентов порядка 265 тысяч показал, во-первых, никакие исследования с достаточной мощностью не оценивали клинический эффект оценки риска с нетрадиционными факторами риска на исходы здоровья пациентов, а во-вторых, клиническое значение улучшений в исследованиях по калибровке, дискриминации и реклассификации рисков с применением нетрадиционных факторов риска, связанных с прогнозированием, является неопределенным [297].

В исследовании ARIC показаны, несмотря на разработанную прогностически хорошую модель с включением нетрадиционных биомаркеров коронарного атеросклероза, довольно скромные выводы, говорящие о наличии слабой связи между изученными биомаркерами, ИБС и сердечно-сосудистыми осложнениями [149].

Исследование BELFRAIL показало противоположные результаты: модель, включавшая в себя только традиционные факторы риска, плохо предсказывала развитие ССЗ и смертности от них, по сравнению с моделями, включавших нетрадиционные биомаркеры [401].

Кроме того, на сегодняшний день появляются работы, демонстрирующие разработку комбинированных маркеров, включающие в себя и биохимические

показатели и визуализирующие методы [29; 345]. Также акцент делается на генетические маркеры, однако их применение затруднено из-за дороговизны и недостаточной оснащенности лабораторий [396].

После длительного анализа широкого спектра показателей в нашей работе разработан интегрированный маркер, включающий в себя как специфические, так и неспецифические биохимические показатели, и стандартные немодифицируемые факторы риска. Полученный интегральный показатель говорит нам не только о наличии коронарного атеросклероза у коморбидных пациентов с ИБС, но и персонифицированно предсказывает выраженность коронарного атеросклероза у каждого отдельного пациента.

Также все больше исследований, направленных именно на прогнозирование ИМ, как одного из грозных осложнений ИБС. При этом опасным является то, что ИБС может манифестировать с развития ОИМ. В современных исследованиях ведущую роль отводят именно биомаркерам, причем чем проще агрегационный биомаркер, тем лучше [162; 234; 235; 238; 241; 390].

Что касается риска развития ОИМ, то в нашей работе разработан биомаркер, состоящий всего из двух показателей, при этом имеет хорошую прогностическую способность. Важным является то, что данный биомаркер прогнозирует индивидуальный риск развития ОИМ у пациента в последующий год.

Также о хорошей прогностической способности разработанных моделей говорит проспективное наблюдение выборки в течение двух последующих лет, в котором показано, что наибольшее количество неблагоприятных событий произошло в группах GS1 и GS2, что было предсказано разработанными алгоритмами.

Ограничением исследования на сегодняшний момент является небольшая длительность проспективного наблюдения за изучаемой выборкой, а также отсутствие апробации на другой когорте исследования.

Также интерес представляет дальнейшее наблюдение за группой GS1, так как можно предположить, что у данных пациентов сердечно-сосудистые осложнения,

в том числе ИМБОКА, развились на фоне необструктивной коронарной болезни сердца, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование содержит решение актуальной проблемы внутренних болезней – скрининговая диагностика коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС, а также скрининг риска развития ОИМ у таких больных.

Исследование состояло из 3 этапов. На первом этапе с целью определения специфичности изучаемых маркеров проводилось сравнение показателей между референтной группой и группами больных. На втором этапе проводилась оценка изучаемых биомаркеров в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза: количества пораженных артерий, выраженности стеноза, а также от индекса Gensini, а также в зависимости от имеющейся коморбидной патологии. Далее маркеры эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса сравнивались в зависимости от количества обострение ИБС и перенесенного ОИМ в анамнезе. На этом этапе были разработаны алгоритмы догоспитальной диагностики коронарного атеросклероза и риска развития ОИМ у коморбидных больных ИБС. На третьем этапе проводилось проспективное наблюдение изучаемой когорты с целью оценки эффективности разработанных алгоритмов.

Анализ первого этапа показал достоверные различия по всем изучаемым показателям как при сравнении с группой здоровых, так и при сравнении групп больных между собой. Наиболее высокие показатели маркеров эндотелиальной дисфункции были выявлены у больных с ОИМ. Также у больных ОИМ регистрировались самые высокие значения АДФГн, в то время как остальные показатели ОМБ оказались выше у больных нестабильной стенокардией. У больных ОИМ также зарегистрированы самая низкая активность СОД и самые низкие значения по маркерам клеточного стресса. При оценке изучаемых маркеров в зависимости от длительности течения заболевания была обнаружена следующая тенденция: с возрастанием длительности заболевания отмечалось увеличения маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса и снижение маркеров клеточного стресса.

По результатам второго этапа исследования было выявлено, что уровень маркеров зависел от количества пораженных артерий, процента максимального стеноза коронарных артерий, а также от общей тяжести коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini. Максимальные значения маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса и минимальные значения маркеров клеточного стресса были выявлены у больных с множественным поражением коронарных артерий, с максимальным стенозом и с наиболее высокими баллами по индексу Gensini. Помимо этого, были оценены показатели повреждения ДНК клеток. Установлено, что у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом большее количество клеток подвергалось некрозу, нежели апоптозу. Соответственно у больных с высоким индексом Gensini в крови отмечалось большее содержание свободных нуклеиновых кислот.

На втором этапе также была установлена распространенность коморбидных состояний в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза. Больных с СД 2 типа оказалось достоверно больше в группе с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. Ожирение и дислипидемия также чаще встречались у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом, причем наибольшая распространенность гемодинамически значимого коронарного атеросклероза была среди больных со 2 степенью ожирения. Важно заметить, что большая часть пациентов с избыточной массой тела оказалась в группе GS0. Что касается абдоминального ожирения, то его распространенность была примерно одинаково высокой во всех группах.

При оценке статуса курения была выявлена достоверная взаимосвязь между курением и тяжестью коронарного атеросклероза. Курящих больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом было больше, чем некурящих.

При оценке биохимических показателей установлены достоверные различия по критерию Краскела-Уоллеса по уровню ОХС, ХС ЛПНП (наиболее высокие значения отмечены в группе GS2).

После проведенного факторного анализа были установлены показатели, которые вносят наибольший вклад в развитие коронарного атеросклероза. Данные факторного анализа были подтверждены данными ROC-анализа, где ранее установленные маркеры показали наиболее высокую чувствительность и специфичность. С помощью регрессионного анализа в модель были включены классические факторы риска. И на основе регрессии было разработано уравнение, которое и легло в основу программы догоспитальной диагностики коронарного атеросклероза. Практическая значимость данной программы заключается в том, что после внесения в нее данных программа проводит персонализированный расчет степени выраженности коронарного атеросклероза.

Также на втором этапе произведена оценка биомаркеров в зависимости от перенесенного ИМ. У больных с ИМ в анамнезе отмечается более высокое содержание в сыворотке крови маркеров эндотелиальной дисфункции и ОМБ и более низкие значения активности СОД и маркеров клеточного стресса. Далее был проведен ROC-анализ, который выявил наиболее значимые маркеры. При этом добавление к хорошо изученному vcCPB дополнительного биомаркера показало улучшение ROC характеристик модели. Здесь также важно отметить, что внедрение в практическое звено подобного алгоритма позволит проводить скрининговую диагностику риска развития ИМ: и в зависимости от группы, куда попадает пациент, позволит направлять к кардиологу с целью дальнейшей немедикаментозной и медикаментозной коррекции, а также решению вопроса о проведении коронароангиографии.

На третьем этапе после среднесрочного наблюдения исследуемый выборки по критерию развития ССО (ИМ/не ИМ) было установлено, что наибольшее количество событий произошло в группе GS2.

В заключении важно подчеркнуть, что поиск новых биомаркеров, играющих роль в патогенезе коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда, расширение знаний о патогенезе коронарного атеросклероза, создание новых интегральных систем, которые могут основываться либо исключительно на биомаркерах, либо с учетом визуализирующих методов, поможет улучшить диагностику коронарного

атеросклероза на доклинической стадии с целью предотвращения развития осложнений ИБС. Отдельный интерес представляет изучение больных с необструктивной ИБС и поиска у таких пациентов маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений.

Перспективными в плане дальнейшей разработки могут стать темы:

1. Роль маркеров окислительного и клеточного стресса у больных с необструктивной коронарной болезнью сердца.
2. Изучение маркеров окислительного и клеточного стресса у больных с острым инфарктом миокарда и низким риском смерти по шкале TIMI.
3. Долгосрочное наблюдение коморбидных больных ИБС с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.
4. Роль медикаментозной терапии коморбидных больных стабильной ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза в развитии клеточного стресса.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что уровни маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса статистически значимо различаются ($p < 0,001$) в зависимости от клинической формы ИБС.

2. Установлено, что у коморбидных больных стабильной ИБС с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом (индекс Gensini > 15) достоверно чаще встречается сахарный диабет 2 типа ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 9,307, $\phi = 0,235$, $p = 0,010$), ожирение ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 28,474, $\phi = 0,412$, $p = 0,00007$) и дислипидемия ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона = 35,970, $\phi = 0,463$, $p = 1,5E-08$).

3. Показано, что у коморбидных больных стабильной ИБС с индексом Gensini > 15 достоверно выше значения показателей эндотелиальной дисфункции, окислительной модификации белков и ниже значения активности супероксиддисмутазы и маркеров клеточного стресса ($p < 0,001$).

4. Доказано, что повреждение ДНК лимфоцитов, количество свободных нуклеиновых кислот и изменение состава адениловых нуклеотидов в плазме достоверно определяют тяжесть коронарного атеросклероза ($r = 0,752$, $p = 0,00001$, $r = 0,584$, $p = 0,0001$ и $r = 0,562$, $p = 0,0002$ соответственно).

5. Определены профили наиболее значимых биомаркеров (гомоцистеин, БТШ70, КДФГо) в качестве дополнительных факторов риска коронарного атеросклероза у больных ИБС с коморбидной патологией.

6. У больных, перенесших инфаркт миокарда уровни маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительной модификации белков выше, активность супероксиддисмутазы и маркеров клеточного стресса ниже, что определяет риск инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

7. Разработанные модели догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска сердечно-сосудистых осложнений, составившие основу алгоритма, позволяют осуществлять персонализированный подход в профилактике

ИБС и сердечно-сосудистых событий и обладают высокой чувствительностью (70,9% и 71%) и специфичностью (90% и 95% соответственно).

8. Проспективный среднесрочный анализ развития сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах показал, что высокий уровень маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса и низкий уровень маркеров клеточного стресса ассоциирован с более высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Биохимическое определение сывороточных концентраций изученных маркеров (гомоцистеина, БТШ70 и КДФГо) в сочетании с стандартными факторами риска (пол, статус курения, уровень ХС ЛПНП) рекомендовано для догоспитального скрининга коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.

2. Определение в сыворотке крови вчСРБ и БТШ70 рекомендовано в качестве прогностического маркера риска развития острого инфаркта миокарда у больных стабильной ИБС.

3. Разработанную компьютерную программу «Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза» предложено включить в систему амбулаторного мониторинга оценки выраженности коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.

4. Разработанный суммарный алгоритм, позволяющего провести маршрутизацию больного и дать соответствующие рекомендации в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда в ближайший год, рекомендован для использования в клинической практике.

5. Сформированную базу данных «Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при коронарном атеросклерозе» рекомендуется использовать для создания единого реестра таких пациентов и дальнейшего использования в проспективных когортных исследованиях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- GuSCN – гуанидина тиоцианата
- АДФГн – альдегиддинитрофенилгидразон нейтральный
- АДФГо – альдегиддинитрофенилгидразон основной
- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АДФ – аденозиндифосфат
- АМФ – аденозинмонофосфат
- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
- БТШ – белки теплового шока
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- вчСРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок
- Гц – гомоцистеин
- Ггц – гипергомоцистеинемия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДЛП – дислипидемия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМБОКА – инфаркт миокарда на фоне необструктивного коронарного атеросклероза
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- КА – коронарные артерии
- КАГ – коронароангиография
- КДФГн – кетондинитрофенилгидразон нейтральный
- КДФГо – кетондинитрофенилгидразон основной
- ММС – микшированное мелкодисперсное стекло

ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОМБ – окисленные модифицированные белки
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОХС – общий холестерин
СД – сахарный диабет
САД – систолическое артериальное давление
СОД – супероксиддисмутаза
СРБ – С-реактивный белок
СРО – свободно радикальное окисление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФК – функциональный класс
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений
ША – шаперонная активность
ЭКГ – электрокардиография
GS – индекс Gensini

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаленихина Ю.В. Окислительная модификация белков лизосомальный цистеиновый протеолиз иммунокомпетентных органов крыс в условиях модулирования синтеза оксида азота : дисс.... канд. мед. наук. – Рязань, 2014. – 139 с.
2. Абдрахманова А.И. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме крови и прогностическое значение / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, З.Ф. Ким [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 79-85.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019. – 212 с.
4. Аметов А.С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-ого типа и пути его коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 6. – С. 52-56.
5. Аметов А.С. Сахарный диабет второго типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновения двух неинфекционных эпидемий / А.С. Аметов, М.А. Лысенко // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 13. – С. 802-810.
6. Аметов А.С. Эффективность препаратов метформина в лечение сахарного диабета 2-ого типа / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, И.И. Кочергина // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 30-37.
7. Ахмедов В.А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В.А. Ахмедов, А.С. Шевченко, А.С. Исаева // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2019. – № 1 (II). – С. 57-62.
8. Баврина А.П. Широкополосный красный свет как фактор, регулирующий свободнорадикальное окисление после облучения мышечной ткани крыс мощным лазером / А.П. Баврина, В.А. Монич, С.Л. Малиновская [и др.] // Вестник нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 112-115.

9. Баланова Ю.А. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 123-130.

10. Баланова Ю.А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 6. – С. 47-52.

11. Баранова И.Е. Клиническое значение гомоцистеинемии / И.Е. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т.10, №1. – С.45-50.

12. Безбабичева Т.С. Окислительные стресс как триггер развития атеросклеротической бляшки / Т.С. Бабичева // Молодежь в науке: новые аргументы сборник научных работ X Международного молодежного конкурса, Липецк, 1 марта, 2019 г. – С. 143-147.

13. Бекенова Д.З. Сравнительная характеристика активности маркеров иммунного воспаления при неблагоприятном исходе острого Q-образующего инфаркта миокарда / Д.З. Бекенова, А.А. Демидов, Г.Р. Сагитова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 4. – С.288.

14. Беленичев И.Ф. Нарушение шаперонной активности HSP-70 – возможный механизм формирования митохондриальной дисфункции / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Е.П. Соколик // Нейрохимия. – 2011. – Т.28, №4. – С.1-7.

15. Белоногов Р.Н. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легких / Р.Н. Белоногов, Н.М. Титова, Ю.А. Дыхно [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Т. 34, № 4. – С. 48-51.

16. Бодиенкова Г.М. Оценка цитокинов и белка теплового шока при вибрационной болезни / Г.М. Бодиенкова, С.И. Курчивенко // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 895-898.

17. Бойцов С.А. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 7-122 с.

18. Бойцов С.А. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США / С.А. Бойцов, О.В. Зайратьянц, Е.М. Андреев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 146, № 6. – С. 100-107.

19. Болотова Е.В. Гендерно-возрастные ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Болотова, И.М. Комиссарова // Профилактическая медицина. – 2017. – № 6. – С. 68-75.

20. Бондаренко И.З. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? / И.З. Бондаренко, И.А. Ширшина // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 58-63.

21. Бритов А.Н. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации / А.Н. Бритов, Ю.М. Поздняков, Э.Г. Волкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.6, приложение 2. – С. 1-64.

22. Вильчук К.У. Роль гомоцистеина и окислительного стресса в патогенезе дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами / К.У. Вильчук // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 1. – С. 78-82.

23. ВОЗ. Первый глобальный доклад ВОЗ по проблеме сахарного диабета. 2016. – 88 с. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1> (Дата обращения 04.03.2021)

24. Волкова Н.И. Метаболически здоровое ожирение, что мы о нем знаем? / Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко, М.И. Поркшеян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 6-16.

25. Воробьева Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева [и др.] // Acta biologica sibirica. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 21-40.

26. Воробьева Е.Н. Свободно-радикальное окисление и атеросклероз / Е.Н. Воробьева, Г.И. Симонова, Р.И. Воробьев [и др.] // Атеросклероз. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 20-27.
27. Ворожцова И.Н. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Н. Ворожцова, О.В. Будникова, С.А. Афанасьев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 1. – С. 14-20.
28. Воронкина А.В. Связь тяжести коронарного и каротидного атеросклероза у мужчин с ишемической болезнью сердца с минеральной плотностью костной ткани и риском остеопоротических переломов / А.В. Воронкина, Т.А. Раскина, М.В. Летаева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 51-62.
29. Гаврилова Н.Е. Интегрированные биомаркеры неинвазивной оценки коронарного атеросклероза : дисс.... док. мед. наук / Н.Е. Гаврилова. – Москва, 2016. – 190 с.
30. Гаврилова Н.Е. Особенности субфракционного спектра аполипопротеин В-содержащих липопротеинов у больных с каротидным и/или коронарным атеросклерозом / Н.Е. Гаврилова, В.А. Метельская, И.Н. Озерова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 10, № 138. – С. 64-70.
31. Гаврилова Н.Е. Оценка липидного профиля при использовании липид-снижающей терапии (статинов) у лиц с коронарным атеросклерозом / Н.Е. Гаврилова, В.А. Метельская, Е.Б. Яровая [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 459-463.
32. Гайсенок О.В. Выявление распространенности ожирения и оценка его взаимосвязи с сердечно-сосудистым риском по данным скрининговых программ обследования населения / О.В. Гайсенок, А.А. Александрова, Н.М. Савина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – Т. 66, № 2. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1145/30/lang,ru/> (Дата обращения 20.02.2021)

33. Ганковская Л.В. Роль белка теплового шока 70 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии / Л.В. Ганковская, О.А. Панасенко, О.А. Свитич // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 201-208.
34. Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, К.Н. Борель [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 105-112.
35. Генов П.Г. Прогностические модели выраженности острой динамической боли в первые сутки после операции и вероятности возникновения хронической послеоперационной боли в хирургии позвоночника / П.Г. Генов, В.Х. Тимербаев, Н.С. Долгашева [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 2018. – Т. 82, № 3. – С. 29-35.
36. Герасимчук П.А. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы / П.А. Герасимчук, П.В. Кисиль, В.Г. Власенко [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – № 5-6. – С. 107-110.
37. Давыдов И.В. Значение уровня С-реактивного белка в генезе осложнений у плановых кардиохирургических больных / И.В. Давыдов, И.А. Андриевских, Е.Н. Шопова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28881> (Дата обращения 20.02.2021)
38. Давыдчик Э.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца / Э.В. Давыдчик, В.А. Снежицкий, Л.В. Никонова // Журнал гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 9-13.
39. Дайбонырова Л.В. Клиническое значение С-реактивного белка и церулоплазмينا у больных ишемической болезнью сердца : дисс.... канд. мед. наук / Л.В. Дайбонырова. – Москва, 2007. – 126 с.
40. Датиева А.Ю. Распространенность основных контролируемых факторов риска ишемической болезни сердца у женщин, проживающих в

республике Северная Осетия – Алания / А.Ю. Датиева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 156, № 1. – С. 27-30.

41. Дедов И.И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S2. – С. 4-102.

42. Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41.

43. Денисенко А.Д. Ожирение и атеросклероз: роль адипокинов / А.Д. Денисенко // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 45-49.

44. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов и национального общества по изучению атеросклероза. – Москва, 2020. – 61 с.

45. Дотдаева А.А. Некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у горцев Северного Кавказа, больных ишемической болезнью сердца (на примере карачаевцев Карачаево-Черкессии) / А.А. Дотдаева, С.А. Бойцов, Х.А. Курданов // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 33-39.

46. Дотдаева А.А. Частота факторов риска и биологических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний у больных ишемической болезнью сердца, проживающих в горной местности (на примере этнических карачаевцев республики Карачаево-Черкессия) : дисс.... канд. мед. наук / А.А. Дотдаева. – Москва, 2018. – 129 с.

47. Дружилов М.А. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Ю.Е. Бетелева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 120, № 4. – С. 111-117.

48. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.
49. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Издательство «Медицинская пресса», 2006. – 400 с.
50. Евдонин А.Л. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции / А.Л. Евдонин, Н.Д. Медведева // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 2. – С. 130-137.
51. Енисеева Е.С. Оценка уровня гомоцистеина у женщин с перенесенным инфарктом миокарда / Е.С. Енисеева, С.Д. Ежикеева, М.Н. Тен [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 35-37.
52. Есина Е.Ю. Факторы риска в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста : дисс....док. мед. наук / Е.Ю. Есина. – Санкт-Петербург, 2016. – 342 с.
53. Женило В.М. Повышение эффективности терапии больных инфарктом миокарда / В.М. Женило, А.З. Авсарагова, З.Т. Астахова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 3. – С. 13-17.
54. Жуйкова Т.А. Факторы воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных стабильной стенокардией и их динамика в периоперационном периоде коронарного шунтирования : дисс.... канд. мед. наук / Т.А. Жуйкова. – Пермь, 2014. – 112 с.
55. Занозина О.В. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 30, № 6. – С. 167-170.
56. Занозина О.В. Окисленные модифицированные белки в генезе атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2009. – № 2. – С. 72-75.

57. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2 типа. Возможности антиоксидантной терапии : дисс.... док. мед. наук / О.В. Занозина. – Нижний Новгород, 2010. – 360 с.

58. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С. 104-112.

59. Зверева М.Д. Современные возможности определения и применения в клинике мономера С-реактивного белка / М.Д. Зверева, О.С. Сабурова, И.С. Мельников [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 45-52.

60. Зотова Д.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д.А. Зотова, С.А. Козлова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3 (39). – С. 132–144.

61. Иванов В.В. Влияние аллоксана на систему глутатиона и окислительную модификацию белков в адипоцитах при экспериментальном диабете / В.В. Иванов, Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 44-47.

62. Игнатьева О.И. Показатели липидного спектра и риск развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста носителей различных генотипов гена аполипопротеина AV / О.И. Игнатьева, Н.В. Морошкина, В.Л. Степанова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2014. – № 2. – С.39-46.

63. Ильичева А.С. Влияние гипергомоцистеинемии на окислительную модификацию белков и активность катепсинов L и H мышечной ткани : дисс.... канд. мед. наук / А.С. Ильичева. – Рязань, 2017. – 150 с.

64. Имаева А.Э. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста / А.Э. Имаева, Е.М. Туаева, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 93-99.

65. Исаков Е.Б. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Б. Исаков // Медицина и экология. – 2017. – № 3. – С. 17-24.
66. Каштанова Е.В. Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом / Е.В. Каштанова, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 2 (130). – С. 60-64.
67. Клинические рекомендации по ожирению / Российская ассоциация эндокринологов. – 2019. – 36 с.
68. Козупаева Д.А. Метаболически здоровое ожирение и атеросклероз-ассоциированные заболевания / Д.А. Козупаева, С.В. Мустафина // Атеросклероз. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 42-47.
69. Кологривова И.В. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции / И.В. Кологривова, И.В. Винницкая, О.А. Кощельская [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 3-10.
70. Костенко В.А. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и особенностей клинического течения инфаркта миокарда на госпитальном этапе / В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 37-40.
71. Кошкарбаева А.К. Инсулинорезистентность как ведущий фактор риска ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа / А.К. Кошкарбаева, С.Н. Афанасьева // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 5. – С. 35-39.
72. Кошля В.И. Безболевого ишемия миокарда при сахарном диабете 2 типа / В.И. Кошля, А.В. Мартыненко // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – Т. 1, № 37. – С. 88-92.
73. Кудрявцев В.А. Термостабилизация опухолевых клеток ингибиторами активности и экспрессии шаперонов / В.А. Кудрявцев, Ю.М. Макарова, А.Е. Кабаков // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 6. – С. 662-672.

74. Кузьмичев Б.Ю. Частота осложнений инфаркта миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня гомоцистеина // Б.Ю. Кузьмичев, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 39-43.

75. Курашова Н.А. Экспрессия белков теплового шока HSP70 в условиях окислительного стресса / Н.А. Курашова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 4. – С. 502-508.

76. Курганов Б.И. Оценка активности молекулярных шаперонов в тест-системах, основанных на подавлении агрегации белков / Б.И. Курганов // Успехи биологической химии. – 2002. – № 42. – С.89-138

77. Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. - № 1. – С. 7-40.

78. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) / М.В. Лебеденкова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т.8, №4. – С.329-335.

79. Лупанов В.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: вопросы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения, прогноз (обзор литературы) / В.П. Лупанов // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С. 52-61.

80. Львовская Е.И. Соотношение уровней липидной пероксидации и окислительной модификации белков у студентов 17-23 лет (г. Кунгур) / Е.И. Львовская, Е.Н. Саханкова // Вестник ЮрГУ. – 2012. – № 2. – С. 112-116.

81. Лютова Е.М. Шапероноподобная активность цитоплазматического рецептора иммуносупрессора FK-506 – иммунофилина FKBP12 из мозга быка / Е.М. Дютова, А.С. Казаков, Б.Я. Гурвиц // Нейрохимия. – 2007. – Т.24, № 3. – С. 197-205.

82. Максимов С.А. Популяционный риск развития ишемической болезни сердца в зависимости от объемов потребления алкоголя населением (исследование

ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С.А. Максимов, Д.П. Цыганкова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1. – С. 62-68.

83. Маргулис Б.А. Двойная роль шаперонов в ответе клетки и всего организма на стресс / Б.А. Маргулис, И.В. Гужова // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 3. – С. 220-228.

84. Матвеева С.А. Взаимосвязи между показателями липидного спектра и глюкозы крови у мужчин с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа / С.А. Матвеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 29-33.

85. Мелехов А.В. Сочетания артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: улучшение прогноза возможно / А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 49-54.

86. Меньшикова Л.В. Половозрастная эпидемиология ожирения / Л.В. Меньшикова, Е.Б. Бабанская // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 17-22.

87. Метельская В.А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели / В.А. Метельская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 8 (23). – С. 65-72.

88. Милютина О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии кардиальных событий / О.В. Милютина, Е.Н. Чечерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 87, № 1. – С. 71-73.

89. Михайлов А.О. Исследование поврежденной ДНК лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом В методом ДНК-комет / А.О. Михайлов, А.Ф. Попов, Н.С. Иванова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 64-68.

90. Михалина Е.В. Факторы риска ишемической болезни сердца среди городского и сельского населения Горной Шории / Е.В. Михалина, Т.А. Мулерова, А.А. Кузьмина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 2. – С. 79-86.

91. Муравлева Л.Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 74-78.

92. Мурданов Б.У. Влияние сахарного диабета на течение и исход инфаркта миокарда у больных, подвергнутых чрескожным вмешательствам / Б.У. Марданов, В.Е. Пяк, М.Н. Корнеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 13-18.

93. Нагаева Г.А. Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования РОКСИМ-УЗ) / Г.А. Нагаева, Р.Ш. Мамутов // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 48-56.

94. Наумов А.В. Клинико-патогенетическое значение белка теплового шока HSP70 при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А.В. Наумов, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 1. – С. 38-45.

95. Невская Т.А. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии / Т.А. Невская, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова [и др.] // Клиническая ревматология. – 2005. – Т. 45, № 4. – С. 10-17.

96. Николаев К.Ю. Эндотелий-зависимая сосудистая реактивность при сахарном диабете 2 типа / К.Ю. Николаев, С.С. Байрамова, О.В. Цыганкова [и др.] // Клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 61-65.

97. Никоненко А.С. Прогностическое значение уровней гомоцистеина и витамина Д у больных ИБС с мультифокальным атеросклерозом / А.С. Никоненко, К.О. Хмуль, А.О. Никоненко [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1 (106). – С. 31-35.

98. Одинак М.М. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В / М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, И.А. Вознюк // Медлайин-Экспресс. – 2008. – №1. – С.20-23.

99. Озерова И.Н. Связь субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов

коронарных артерий / И.Н. Озерова, В.А. Метельская, Н.В. Перова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 2. – С. 33-37.

100. Озерова И.Н. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов у пациентов с коронарным атеросклерозом / И.Н. Озерова, В.А. Метельская, Н.Е. Гаврилова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 794-799.

101. Осочук С.С. Окислительная модификация белков и липидов мембран эритроцитов спортсменов циклических видов спорта / С.С. Осочук, А.Ф. Марцинкевич // Вестник БГУ. Серия 2. – 2015. – № 2. – С. 47-51.

102. Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: как правильно выбрать лекарственные препараты / О.Д. Остроумова, В.А. Дудаев, В.М. Фомина // Лечебное дело. – 2014. – №. 4. – С. 42-49.

103. Отт А.В. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза // А.В. Отт, Г.А. Чумакова. – Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 21-28.

104. Пардо П.Г. Прооксидантный и антиоксидантный статус крови мужчин, перенесших инфаркт миокарда / П.Г. Пардо, О.Р. Венникас, Н.В. Кириллова // Клинические и экспериментальные исследования. – 2009. – Т. 30, № 1. – С. 87-89.

105. Пастухов Ю.Ф. Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа / Ю.Ф. Пастухов, И.В. Екимова // Нейронауки. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 3-25.

106. Пашков А.Н. Нуклеиновые кислоты, адениловые нуклеотиды и активность индикаторных ферментов в субклеточных структурах миокарда при его гипертрофии и введении рибонуклеионовой кислоты : дисс....канд. биолог. наук. – Воронеж, 1974. – 176 с.

107. Петелина Т.И. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа / Т.И. Петелина,

Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 194-200.

108. Петриков А.С. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка в остром периоде / А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Л.Н. Попкова [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 63-68.

109. Печерина Т.Б. Матриксные металлопротеиназы, клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда // Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 89-94.

110. Пинелис Ю.И. Триггерная роль белков теплового шока в иммуногенных реакциях при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста / Ю.И. Пинелис, Н.Н. Цыбиков, М.С. Малезик [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 33-38.

111. Погосова Н.В. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА) / Н.В. Погосова, О.Ю. Соколова, Ю.М. Юферева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 54-63.

112. Полунина О.С. Активность супероксиддисмутазы при фибрилляции предсердий / О.С. Полунина, О.М. Филиппова, И.В. Севостьянова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25640> (дата обращения: 28.12.2020)

113. Попов С.С. Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени: дисс. ...док. мед. наук. – Воронеж, 2015. – 451 с.

114. Реброва А.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – Москва: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

115. Романцова Т.И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т.И. Романцова, Е.В. Островская // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 75-86.

116. Рябов В.В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза – актуальная проблема неотложной кардиологии / В.В. Рябов, С.Б. Федоров, Е.В. Вышлов // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 10-18.

117. Самородская И.В. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение / И.В. Самородская, Е.Д. Баздырев, О.Л. Барбараш // Комплексный проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, №. 1. – С. 90-99.

118. Сидорин Е.В. Шаперонная активность иммуноглобулинсвязывающего белка *Yersinia pseudotuberculosis* / Е.В. Сидорин, О.В. Сидорова, Н.М. Тищенко [и др.] // Биологические мембраны. – 2015. – Т.32, № 3. – С. 217-220.

119. Сорочинская У.Б. Применение метода ДНК-комет для оценки повреждений ДНК, вызванных различными агентами окружающей среды // У.Б. Сорочинская, В.М. Михайленко // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 303-309.

120. Тамкович С.Н. Циркулирующие внеклеточные нуклеиновые кислоты в крови здоровых доноров и онкобольных : автореферат дисс....канд. биолог. наук. – Новосибирск, 2005. – 16 с.

121. Тарасов С.С. Влияние разных типов питания на степень окислительной модификации белков плазмы крови кролика (*Oryctolagus cuniculus*) / С.С. Тарасов // Молодой ученый. – 2011. – Т. 1, № 12. – С. 116-120.

122. Тихомирова Ю.Р. Показатели липидного обмена и окислительной модификации белков при метаболических нарушениях / Ю.Р. Тихомирова, К.Н. Конторщикова // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2015. – Т. 2, № 1. – С. 62-66.

123. Тополянская С.В. Особенности липидного состава крови у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста / С.В. Тополянская, О.Н. Вакуленко, Т.А. Елисеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 58, № 3. – С. 28-36.

124. Унанян Л.С. Окислительная модификация белков сыворотки крови белых крыс под влиянием шума и альфа2-адреноблокаторов / Л.С. Унанян, О.П. Соцкий, Л.Г. Хачатрян [и др.] // Биологический журнал Армении. – 2010. – Т. 62, № 1. – С. 79-83.

125. Уразовская И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И.Л. Уразовская // Креативная кардиология. – 2010. – № 2. – С. 5-24.

126. Усенко Е.В. Микроваскулярная стенокардия: определение, клинические проявления, диагностика и лечение / Е.В. Усенко, О.В. Терешина, Е.Н. Рябова [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 48-54.

127. Филиппова М.О. Свободно-радикальная модификация белков и липидов при фибрилляции предсердий / М.О. Филиппова, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6 (161). – С. 131-135.

128. Фитилев С.Б. Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование) / С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева, А.В. Возжаев[и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, №1. – С. 88-92.

129. Фролов А.В. С-реактивный белок как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся каротидной эндартерэктомии / А.В. Фролов, О.Л. Барбараш // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 34-39.

130. Хайридинов М.Т. Распространенность основных факторов риска ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в различных регионах Таджикистана: дисс.... канд. мед. наук / М.Т. Хайридинов. – Санкт-Петербург, 2005. – 124 с.

131. Хромылев А.В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии / А.В. Хромылев // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 45-52.

132. Царенок С.Ю. Частота аллелей и генотипов полиморфизма генов С-реактивного белка у женщин с ишемической болезнью сердца и постменопаузальном остеопорозом / С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов, А.А. Дутова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 65-68.

133. Цыганкова Д.П. Развитие сердечно-сосудистых событий в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска в проспективном исследовании (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / Д.П. Цыганкова, Э.Б. Шаповалова, С.А. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 141-146.

134. Чеботарева Н.В. Клиническое значение определения сывороточного и мочевого показателей белка теплового шока-70 у больных хроническим гломерулонефритом / Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Н.И. Непринцева [и др.] // альманах клинической медицины. – 2014. – № 30. – С. 18-24.

135. Черепкова О.А. Ускорение агрегации белков в условиях теплового стресса под влиянием фактора ингибирования миграции макрофагов / О.А. Черепкова, Е.М. Лютова, Т.Б. Еронина [и др.] // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 2. – С. 182-189.

136. Чернигина И.А. Новая версия метода ДНК-комет / И.А. Чернигина, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 20-27.

137. Черняева М.С. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / М.С. Черняева, О.Д. Остроумова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 15-26.

138. Чичкова М.А. Коронарный атеросклероз: современные аспекты диагностики и прогнозирования неблагоприятного течения / М.А. Чичкова, О.С. Козлова // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 10 (1). – С. 99-100.

139. Чукаева И.И. Особенности динамики С-реактивного белка и цитокиновой активности у больных инфарктом миокарда и ее влияние на исходы и прогноз заболевания / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, Я.Г. Спирякина [и др.] // Вестник РГМУ. – 2013. – № 2. – С. 14-18.

140. Чукаева И.И. Оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией на фоне достижения целевого уровня артериального давления / И.И. Чукаева, Я.Г. Спирякина, Н.В. Орлова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 337-340.

141. Чумакова Г.А. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением / Г.А. Чумакова, А.П. Покутнев, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 144, № 4. – С. 75-80.

142. Шахнович П.Г. Клиническое значение оценки микроциркуляции у больных острым коронарным синдромом : дисс. ... док. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2016. – 221 с.

143. Шерашов А.В. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий / А.В. Шерашов, А.С. Шилова, Е.С. Першина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 89-95.

144. Шилова А.С. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике / А.С. Шилова, А.В. Шерашов, Е.С. Першина [и др.] // Клиницист. – 2018. – Т. 12, № 3-4. – С. 10-14.

145. Шмелева В.М. Состояние окислительной и антиокислительной систем у больных с атеросклерозом при наличии и отсутствии гипергомоцистеинемии / В.М. Шмелева, Л.П. Рыбакова // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т.89, №3. – С.281-285.

146. Шувалова Ю.А. Ассоциация классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний со степенью выраженности коронарного атеросклероза / Ю.А. Шувалова, В.И. Каминная, С.А. Москаленко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 1. – С. 35-40.

147. Abid L. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / L. Abid [et al.] // Archives of cardiovascular diseases. – 2019. – V. 11, № 1, p. 2. – P. e287.

148. Adams B. Higher BMI is linked to an increased risk of heart attacks in European adults: a Mendelian randomisation study / B. Adams, L. Jacocks, H. Guo // BMC Cardiovascular disorders. – 2020. – № 20. – P. 228.

149. Agarwala A. Biomarkers and degree of atherosclerosis are independently associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease in a primary prevention cohort: The ARIC study / A. Agarwala, S. Virani, D. Couper [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – V. 253. – P. 156-163.

150. Al Nozha M.M. Coronary artery disease and diabetes mellitus / M.M. Al Nozha, H.M. Ismail, O.M. Al Nozha [et al.] // Journal of Taibah University Medical Sciences. – 2016. – V.11, № 4. – P. 330-338.

151. Al-Benna S. Low-density lipoprotein cholesterol determines oxidative stress and endothelial dysfunction in saphenous veins from patients with coronary artery disease / S. Al-Benna, C.A. Hamilton, J.D. McClure [et al.] // Arteriosclerosis and thrombosis Vascular biology. – 2006. – № 26. – P. 218–223.

152. Alam S.F. Measurement of homocysteine: a historical perspective / S.F. Alam, S. Kumar, P. Ganguly // Journal of clinical biochemistry and nutrition. – 2019. – V. 65, № 3. – P. 171-177.

153. Alemi H. Association of extracellular heat shock protein 70 and insulin resistance in type 2 diabetes; independent of obesity and C-reactive protein / H. Alemi, P. Khaloo, S. Rabizadeh [et al.] // Cell stress and chaperones. – 2018. – V. 24, № 1. – P. 69-75.

154. Alpert M.A. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function / M.A. Alpert, J. Omran, B.P. Bostick // Current obesity report. – 2016. – V. 5, № 4. – P. 424-434.

155. Alsaidan M. Incidence of cardiovascular complications and nephropathy in patients with type 2 diabetes in a primary care setting in Riyadh, Saudi Arabia / M. Alsaidan, A. Alkhenizan, S.T. Amber [et al.] // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2021. – V. 14. – P. 1663-1667.

156. Amezcua-Guerra L.M. C-reactive protein: cardiovascular issues of an acute-phase protein / L.M. Amezcua-Guerra, R.S. del Villar, P.B. Parra // Archivos de cardiologia de Mexico. – 2007. – V. 77, № 1. – P. 58-66.
157. Amrock S.M. Multiple biomarkers for mortality prediction in peripheral arterial disease / S.M. Amrock, M. Weitzman // Vascular medicine. – 2016. – V. 21, № 2. – P. 105-112.
158. Antoniades A. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials / C. Antoniades, A.S. Antonopoulos, D. Tousoulis [et al.] // European heart journal. – 2009. – V. 30, № 1. – P. 6-15.
159. Apostolova N. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions / N. Apostolova, F. Iannantuoni, A. Gruevska [et al.] // Redox biology. – 2020. – V. 34. – P. 101517.
160. Arafat E.S. Circulating cell-free DNA as a sensitive biomarker in patients with acute myocardial infarction / E.S. Arafat, I. Elmadbouha, E-E.I. Radwan [et al.] // Menoufia medical journal. – 2017. – V. 31, № 3. – P. 772-779.
161. Arnold S.V. Clinical Management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association / S.V. Arnold, D.L. Bhatt, G.W. Barsness [et al.] // Circulation. – 2020. – № 141. – P. e779-e806.
162. Avanvermez R. Hsp 70, hsCRP and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes / R. Avanvermez, E. Acar, M. Gunay [et al.] // Bosnian journal of basic medical sciences. – 2012. – V. 12, № 2. – P. 102-107.
163. Bacha F. Coronary artery calcification in obese youth: what are phenotypic and metabolic determinants? / F. Bacha, D. Edmundowicz, K. Sutton-Tyrell [et al.] // Diabetes care. – 2014. – V. 37, № 9. – P. 2632-2639.
164. Bachmann K.N. Biomarkers of cardiovascular disease: contributions to risk prediction in individuals with diabetes / K.N. Bachmann, T.J. Wang // Diabetologia. – 2018. – V. 61, № 5. – P. 987-995.
165. Backhoum S.W.G. Impact of waist circumference on hospital outcome and coronary angiographic findings in patients with acute ST-segment elevation myocardial

infarction / S.W.G. Backhoum, S.M. Sorour, M.Z. Elramly [et al.] // The Egyptian heart journal. – 2015. – № 67. – P. 159-165.

166. Badimon L. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis / L. Badimon, E. Pena, G. Arderiu [et al.] // Frontiers in immunology. – 2018. – V. 9, № 430. – 7 p.

167. Bagi Z. Xanthine oxidase-derived reactive oxygen species convert flow-induced arteriolar dilation to constriction in hyperhomocysteinemia / Z. Bagi, Z. Ungvari, A. Koller // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2002. – № 22. – P. 28–33

168. Bain A.R. Insufficient sleep is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation / A.R. Bain, B.R. Weil, K.J. Diel [et al.] // Atherosclerosis. – 2017. – V. 265. – P. 41-46.

169. Bararu-Borjan I. The role of antithrombin III in the pathogenesis of the thrombotic status in type 2 diabetes mellitus / I. Bararu-Bojan, M.C. Vladeanu, A. Bojan [et al.] // Revista de Chimie. – 2019. – V. 70, № 3. – P. 1047-1052.

170. Bastani A. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease / A. Bastani, S. Rajabi, A. Daliran [et al.] // Biomedical reports. – 2018. – V. 9, № 4. – P. 327-332.

171. Batulan Z. Extracellular release and signaling by heat shock protein 27; role of modifying vascular inflammation / Z. Batulan, V.K.P. Venu, Y. Li [et al.] // Frontiers in immunology. – 2016. – V. 7, № 7. – P. 1-16. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00285/full> (дата обращения 21.04.2021)

172. Bautista-Nino P.K. DNA-damage: a main determinant of vascular aging / P.K. Bautista-Nino, E. Portilla-Fernandez, D.E. Vaughan [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2016. – V. 17, № 5. – P. 748. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881569/pdf/ijms-17-00748.pdf> (Дата обращения: 25.12.2020)

173. Bayamliglou H. Evaluation of the relationship between serum adiponectin levels and oxidative stress, proinflammatory cytokines in hyperlipidemia / H.

Bayamlıglou, A. Gonenc, E. Duru [et al.] // Turkish journal of pharmaceutical sciences. – 2012. – V. 9, № 3. – P. 359-370.

174. Bendini M.G. Fattori di rischio delle malattie cardiovascolari: esista ancora un ruolo per l'omocisteina / M.G. Bendini, G.A. Lanza, A. Mazza [et al.] // Giornale italiano di cardiologia. – 2007. – V.8, № 3. – P. 148-160.

175. Bernardo B.C. HSP70: therapeutic potential in acute and chronic cardiac disease settings / B.C. Bernardo, K.L. Weeks, N.L. Patterson [et al.] // Future medicinal chemistry. – 2016. – V. 8, № 18. – P. 2177-2183.

176. Bhat M.A. Assessment of DNA damage in leukocytes of patients with coronary artery disease by comet assay / M.A. Bhat, G. Gandhi // International heart journal. – 2017. – V. 58, № 2. – P. 271-274.

177. Bhat M.A. DNA and chromosomal damage in coronary artery disease patients / M.A. Bhat, N. Mahajan, G. Gandhi // EXCLI Journal. – 2013. – V. 12. – P. 872-884.

178. Bhat M.A. Elevated oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease and its association with oxidative stress biomarkers / M.A. Bhat, G. Gandhi // Acta cardiologica. – 2019. – V. 74, № 2. – P. 154-160.

179. Bilden K.P. Thrombogenicity and central pulse pressure to enhance prediction of ischemic event occurrence in patients with established coronary artery disease: The MAGMA-ischemia score / K.P. Bilden, R. Chaudhary, E.P. Navarese [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – № 268. – P. 55-62.

180. Biswas S. Association of body mass index and extreme obesity with long-term outcomes following percutaneous coronary intervention / S. Biswas, M. Andrianopoulos, D. Dinh [et al.] // Journal of the American heart association. – 2019. – V. 8, № 21. – 10 p.

181. Bjornestadt E.O. Neopterin as an Effect Modifier of the Cardiovascular Risk Predicted by Total Homocysteine: A Prospective 2-Cohort Study / E.O. Bjornestadt, R.A. Borsholm, G.F.T. Svingen [et al.] // Journal of the American heart association. – 2017. – V. 6, № 11. – V. e006500.

182. Blinc L. High-sensitivity C-reactive protein and carotid intima media thickness as markers of subclinical inflammation and atherosclerosis in pediatric patients with hypercholesterolemia / L. Blinc, M. Milinaric, T. Batellino [et al.] // *Molecules*. – 2020. – V. 25, № 21. – P. 5118.

183. Bobryshev Yu.V. Expression of heat shock protein-70 by dendritic cells in artery intima and its potential significance in atherogenesis / Yu.V. Bobryshev, R.S.A. Lord // *Journal of vascular surgery*. – 2002. – V. 32, № 2. – P. 368-375.

184. Bochaton T. Circulating heat shock protein 70 as a prognosis marker of stemi / T. Bochaton, A. Paccalet, P. Jeantet [et al.] // *Circulation*. – 2019. – V. 140, № S1. – P. 140.

185. Bock C. C-reactive protein causes blood pressure drop in rabbits and induces intracellular calcium signaling / C. Bock, B. Vogt, S. Mattheck [et al.] // *Frontiers of immunologies*. – 2020. – V. 11. – P. 1978.

186. Bonanad C. Serum heat shock proteins as novel biomarker for heart failure and cardiovascular disease / C. Bonanad, S. Garcia-Blas, P. Racugno [et al.] // *General methods in biomarker research and their applications*. – 2015. – P. 757-781.

187. Boncler M. Modified C-reactive protein interacts with platelet glycoprotein Iba / M. Boncler, J. Rywaniak, J. Szymanski [et al.] // *Pharmacological reports*. – 2011. – V. 63, № 2. – P. 464-475.

188. Boncler M. The multiple faces of C-reactive protein – physiological and pathophysiological implications in cardiovascular disease/ M. Boncler, Y. Wu, C. Watala // *Molecules*. – 2019. – V. 24, № 1. – 18 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600390/pdf/molecules-24-02062.pdf> (Дата обращения: 25.12.2020)

189. Bostom A.G. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham study // A.G. Bostom [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 1999. – V. 131, № 5. – P.352-355.

190. Brown D. Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system / D. Brown, K.K. Griendling // *Circulation research*. – 2015. – V. 116, № 3. – P. 531-549.

191. Bucholz E.M. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients / E.M. Bucholz, S.S. Rathore, K.J. Reid [et al.] // The American journal of medicine. – 2012. – V. 125, № 5. – P. 796-803.
192. Cattafesta M. Metabolic syndrome and C-reactive protein in bankemployees / M. Cattafesta, N.S. Bissoli, L.B. Salaroli // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2016. – № 9. – P. 137-144.
193. Cervelli T. DNA damage and repair in atherosclerosis: current insights and future perspectives / T. Cervelli, A. Borghini, A. Galli [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2012. – V. 13, № 12. – P. 16929-16944.
194. Chen C.H. High homocysteine, low vitamin B-6, and increased oxidative stress are independently associated with the risk of chronic kidney disease / C.H. Chen, W-C. Yang, Y-H Hsiao [et al.] // Nutrition. – 2016.- V. 32, № 2. – P. 236-241.
195. Chen S. Association between leukocyte mitochondrial DNA content and risk of coronary heart disease: a case-control study / S. Chen, X. Xie, Y. Wang [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – V. 236, № 1. – P. 220-226.
196. Cheng J.M. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristic on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study) / J.M. Cheng, R.M. Oemrawsingh, H.M. Garcia-Garcia [et al.] // The American journal of cardiology. – 2014. – V. 114, № 10. – P. 1497-1503.
197. Cho H. Secular trends in hypertension and elevated blood pressure among Korean children and adolescents in the Korea national health and nutrition examination survey 2007-2015 / H. Cho, J.H. Kim // The journal of clinical hypertension. – 2020. – V. 22, № 4. – P. 590-597.
198. Choi M.S. Activation of the complement system on human endothelial cells by urban particulate matter triggers inflammation-related protein production / M.S. Choi, H. Jeon, S-M. Yoo [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. – V. 22, № 7. – P. 3336.
199. Choromanska B. A longitudinal study of the antioxidant barrier and oxidative stress in morbidly obese patients after bariatric surgery. does the metabolic

syndrome affect the redox homeostasis of obese people? / B. Choromanska, P. Mysliwiec, M. Luba [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – V. 9, № 4. – P. 976.

200. Chrysant S.G. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk / S.G. Chrysant, G.G. Chrysant // Journal of the American society of hypertension: JASG. – 2013. – V. 7, № 1. – P. 85-94.

201. Chrysant S.G. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini-review / S.G. Chrysant, G.S. Chrysant // Expert review of cardiovascular therapy. – 2018. – V. 16, № 8. – P. 559-565.

202. Cimmino G. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: as possible link between inflammation and plaque rupture / G. Cimmino, M. Ragni, P. Cirillo [et al.] // International journal of cardiology. – 2013. – V. 168, № 2. – P. 981-986.

203. Climent C.R. Extracellular superoxide dismutase regulates cardiac function and fibrosis / C.R. Climent, H.B. Suliman, J.M. Tobolevski [et al.] // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2009. – V. 47, № 5. – P. 730-742.

204. Conti G. Association of Higher Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs) Levels in Patients with Diabetic and Hypertensive Nephropathy / G. Conti, D. Caccamo, R. Silligato [et al.] // Medicina. – 2019. – V. 55, № 10. – P. 675.

205. Cook N.R. Clinical risk reclassification at 10 years / N.R. Cook, O.V. Demler, N.N. Paynter // Statistics in medicine. – 2017. – V. 36, № 28. – P. 4498-4502.

206. Cook N.R. Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not / N.R. Cook // Diagnostic and prognostic research. – 2018. – V. 2, № 14. – 7 p.

207. Crawford J.R. Plasma levels of endothelial microparticles bearing monomeric c-reactive protein are increased in peripheral artery disease / J.R. Crawford, J. Trial, V. Nambi [et al.] // Journal of cardiovascular translational research. – 2016. – V. 9, № 3. – P. 184-193.

208. Csige I. The impact of obesity on the cardiovascular system / I. Csige, D. Ujvarosy, Z. Szabo [et al.] // Journal of diabetes research. – 2018. – V. 2018. – 12 p.

209. Cziraky M.J. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting / M.J. Cziraky, K.E. Watson, R.L. Talbert // *Journal of managed care pharmacy*. – 2008. – № 14 (S1). – P. 3-28.

210. Dadu R.T. Developing and assessing cardiovascular biomarkers / R.T. Dadu, V. Nambi, C.M. Ballantyne // *Translation research*. – 2012. – V. 159, № 4. – P. 265-276.

211. Daigo K. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity / K. Daigo, A. Inforzato, I. Barajon [et al.] // *Immunologic review*. – 2016. – V. 274, № 1. – P. 202-217.

212. Dhoot J. Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization outcomes after acute myocardial infarction in the United States / J. Dhoot, S. Tariq, A. Erande [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2013. – V. 111, № 8. – P. 1104-1110.

213. Duerschmiedt D. Hsp70 preventing thrombosis: benefit without burden? / D. Duerschmiedt, C. Bode // *Cardiovascular research*. – 2016. – V. 110, № 3. – P. 291-292.

214. Dulin E. Extracellular heat shock protein 70 (HSPA1A) and classical vascular risk factors in a general population / E. Dulin, P. Garcia-Barreno, M.C. Guisalola // *Cell stress and chaperones*. – 2010. – V. 15, № 6. – P. 929-937.

215. Dwivedi M.K. Homocysteine and cardiovascular disease / M.K. Dwivedi, A.K. Tripathi, S. Shukla [et al.] // *Biotechnology and molecular biology review*. – 2011. – V. 5, № 5. – P. 101-107.

216. Eapen D.J. Aggregate Risk Score Based on Markers of Inflammation, Cell Stress, and Coagulation Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes / D.J. Eapen, P. Manocha, R.S. Patel [et al.] // *The journal of American college of cardiology*. – 2013. – V. 62, № 4. – P. 329-337.

217. Eaton S.A. Immunometabolic links between estrogen, adipose tissue and female reproductive metabolism / S.A. Eaton, J.K. Sethi // *Biology (Basel)*. – 2019. – V. 8, № 1. – P. 8.

218. Ebrahimi-Mamaghani M. Association of insulin resistance with lipid profile, metabolic syndrome, and hormonal aberrations in overweight or obese women with

polycystic ovary syndrome / M. Ebrahimi-Mamaghani, M. Saghafi-Asl, S. Pirouzpanah [et al.] // Journal of health, population and nutrition. – 2015. – V. 33, № 1. – P. 157-167.

219. Eren E. Functionally defective highdensity lipoprotein and paraoxanase: a couple endothelial disfunction in atherosclerosis / E. Eren, N. Yilmaz, O. Aydin // Cholesterol. – 2013. – V.2013. – P. 792090. URL: <http://downloads.hindawi.com/archive/2013/792090.pdf> (дата обращения 21.04.2021)

220. Eren E. High density lipoprotein and it's dysfunction / E. Eren, N. Yilmaz, O. Aydin // The open biochemistry journal. – 2012. – V. 6. – P. 78-93.

221. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – V.285. – P.2486-97.

222. Fedorova M. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytics strategies / M. Fedorova, R.C. Bollineni, R. Hoffmann // Mass spectrometry reviews. – 2013. – V.33, № 2. – P.79–97.

223. Feng Y. Value of plasma homocysteine to predict stroke, cardiovascular diseases, and new-onset hypertension / Y. Feng, K. Kang, Q. Xue [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – V. 99, № 34. – P. e21541.

224. Fernando N. Protein carbonyl as a biomarker of oxidative stress in sever leptospirosis, and its usefulness in differentiating leptospirosis from dengue infection / N. Fernando, S. Wickremesinghe, R. Niloofa [et al.] // PLoS one. – 2016. – V. 11, № 6. – 15 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900524/pdf/pone.0156085.pdf> (Дата обращения 07.05.2021)

225. Flegal K.M. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana [et al.] // JAMA. – 2013. – V. 309, № 1. – P. 71-82.

226. Ford I. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study / I. Ford, H. Murray, C.J. Packard // New England journal of medicine. – 2007. – V. 357, № 15. – P. 1477–1486.

227. Formentini F.S. Coronary artery disease and body mass index: what is relationship? / F.S. Formentini, F.E.Z. Nagano, F.D.N. Lopes Neto [et al.] // *Clinical nutrition. Espen.* – 2019. – V. 34. – P. 87-93.

228. Galivic R. Heat shock protein 70 and antibodies to heat shock protein 60 are associated with cerebrovascular atherosclerosis / R. Galivic, Z. Flegar-Mestric, V. Vidjak [et al.] // *Clinical biochemistry.* – 2016. – V. 49, № 1-2. – P. 66-69.

229. Ganguly P. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease / P. Ganguly, S.F. Alam // *Nutrition journal.* – 2015. – № 14. – P. 6.

230. Gasparini S.J. Androgens sensitise mice to glucocorticoid-induced insulin resistance and fat accumulation / S.J. Gasparini, M.M. Swarbrick, S. Kim [et al.] // *Diabetologia.* – 2019. – V. 62, № 8. – P. 1463-1477.

231. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease / G.G. Gensini // *American Journal of Cardiology.* – 1983. – № 51. – P. 606.

232. Georgoulis M. A weight-loss Mediterranean diet/lifestyle intervention ameliorates inflammation and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea: results of the "MIMOSA" randomized clinical trial / M. Georgoulis, N. Yiannakouris, R. Tenta [et al.] // *European journal of nutrition.* – 2021.

233. Ghantous C.M. Advances in cardiovascular biomarker discovery / C.M. Ghantous, L. Kamareddine, R. Farhat [et al.] // *Biomedicines.* – 2020. – № 8. – P. 552.

234. Ghasemzadeh N. An aggregate biomarker risk score predicts high risk of near-term myocardial infarction and death: findings from BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) / N. Ghasemzadeh, M.M. Brooks, H. Vlachos [et al.] // *Journal of American heart association.* – 2017. – V. 6, № 7. – 15 p.

235. Ghasemzadeh N. Pathway-specific aggregate biomarker risk score is associated with burden of coronary artery disease and predicts near-term risk of myocardial infarction and death / N. Ghasemzadeh, S.S. Hayek, Y-A Ko [et al.] // *Circulation: cardiovascular quality and outcomes.* – 2017. – V. 10, № 3. – 20 p.

236. Gheddouchi S. Intracellular redox status during acute coronary syndrome / S. Gheddouchi, N. Mokhtari-Soulimane, H. Merzouk [et al.] // Archives of cardiovascular diseases. – 2019. – V. 11, № 3, S.1. – P. e358.
237. Gheddouchi S. Low SOD activity is associated with overproduction of peroxynitrite and nitric oxide in patients with acute coronary syndrome / S. Gheddouchi, N. Mokhtari-Soulimane, H. Merzouk [et al.] // Nitric oxide. – 2015. – V. 49. – P. 40-46.
238. Gilstrap L.G. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update / L.G. Gilstrap, T.J. Wang // Clinical chemistry. – 2012. – V. 58, № 1. – P. 72-82.
239. Giurgea G-A. Multimarker approach to identify patients with coronary artery disease at high risk subsequent cardiac adverse events: the multi-biomarker study / G-A. Giurgea, K. Zlabinger, A. Gugerell [et al.] // Biomolecules. – 2020. – V. 10, № 6. – P. 909.
240. González-Montero J. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities / J. González-Montero, R. Brito, A. IJ Gajardo [et al.] // World journal of cardiology. – 2018. – V. 10, № 9. – P. 74-86.
241. Goodman M. Pathway-Specific Polygenic Risk Scores (PS-PGRS) Identify OSARelated Pathways That Moderate Susceptibility to CVD / M. Goodman, B.E. Cade, R. Saxena [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – V. 201, № A6254.
242. Gravina S. The dark side of circulating nucleic acids / S. Gravina, J.M. Sedivy, J. Vijg // Aging cell. – 2016. – V. 15, № 3. – P. 398-399.
243. Gray K. Effects of DNA damage in smooth muscle cells in atherosclerosis / K. Gray, S. Kumar, N. Figg [et al.] // Circulation research. – 2015. – V. 116, № 5. – P. 816-826.
244. Gray K. Role of DNA damage in atherosclerosis – bystander or participant? / K. Gray, M. Bennett // Biochemical pharmacology. – 2011. – V. 82, № 7. – P. 693-700.
245. Gruden G. Serum levels of anti-heat shock protein 27 in patients with acute ischemic stroke / G. Gruden, F. Barutta, I. Catto [et al.] // Cell stress and shaperones. – 2013. – V. 18, № 4. – P. 531-533.

246. Grufman H. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques / H. Grufman, I. Goncalves, A. Edsfelt [et al.] // Journal of internal medicine. – 2014. – V. 275, № 2. – P. 127-133.

247. Gryszczynska B. Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases / B. Gryszczynska, D. Formovicz, M. Budzyn [et al.] // BioMed international research. – 2017. – V. 2017. – 9 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572583/pdf/BMRI2017-4975264.pdf> (дата обращения 21.08.2020)

248. Gryszczynska B. Selected atherosclerosis-related diseases may differentially affect the relationship between plasma advanced glycation end products, receptor stage, and uric acid / B. Gryszczynska, M. Budzyn, D. Formanovicz [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – V. 9, № 5. – 17 p.

249. Guariguata L. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2014. – V. 103, № 2. – P. 137-149.

250. Gulati R. Acute myocardial infarction in young individuals / R. Gulati, A. Behfar, J. Narula [et al.] // Mayo clinic proceedings. – 2019. – V. 95, № 1. – P. 136-156.

251. Gungor B. HSP70 induces liver X receptor pathway activation and cholesterol reduction in vitro and in vivo / B. Gungor, L. Vanharanta, M. Holtta-Vuori [et al.] // Molecular metabolism. – 2019. – №. 28. – P. 135-143.

252. Gupta S. Correlation of antioxidants with lipid peroxidation and lipid profile in patients suffering from coronary artery disease / S. Gupta, S. Sodhi, V. Mahajan // Expert opinion on therapeutic targets. – 2009. – V. 13, № 8. – P. 889-894.

253. Habib S.S. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease / S.S. Habib, A.A. Al Masri // Pakistan journal of medical sciences. – 2013. – V. 29, № 6. – P. 1425-1429.

254. Haghighat N. Correlation of anti-heat shock protein 70 antibodies serum level with malnutrition-inflammation score in hemodialysis patients / N. Haghighat // International urology and nephrology. – 2019. – V. 51, № 10. – P. 1849-1854.

255. Hamer M. Overweight and obese cardiac patients have better prognosis despite reporting worse perceived health and more conventional risk factors // M. Hamer, E. Stamatakis // Preventive medicine. – 2013. – V. 57, № 1. – P. 12-16.

256. Hashikawa N. Effects from the induction of heat shock proteins in a murine model due to progression of aortic atherosclerosis / N. Hashikawa, M. Ido, Y. Morita [et al.] // Scientific report. – 2021. – V. 11, № 1. – P. 7025.

257. Hazukova R. Comet assay in evaluating deoxyribonucleic acid damage after out-of-hospital cardiac arrest / R. Hazukova, M. Rezacova, R. Kohlerova [et al.] // Anatolian journal of cardiology. – 2017. – V. 18, № 1. – P. 31-38.

258. Henein M.Y. Coronary atherosclerosis imaging / M.Y. Henein, S. Vancheri, G. Bajrakatari [et al.] // Diagnostics (Basil). -2020. – 10 (2). – P. 65.

259. Holroyd E.W. The relationship of body mass index to percutaneous coronary intervention outcomes: does the obesity paradox exist in contemporary percutaneous coronary intervention cohorts? insights from the british cardiovascular intervention society registry / E.W. Holroyd, A. Sirker, C.S. Kwok [et al.] // JACC. Cardiovascular intervention. – 2017. – V. 10, № 13. – P. 1283-1292.

260. Hu H. The alterations of mitochondrial DNA in coronary heart disease / H. Hu, Y. Ling, X. Xu [et al.] // Experimental and molecular pathology. – 2020. – V. 114. URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014480019310160?via%3Dihub> (Дата обращения 04.04.2021)

261. Ijaz R. Homocysteine as a risk factor for coronary artery disease in Pakistan / R. Ijaz, S. Bhati // Annals of King Edward medical university. – 2012. – V. 18, № 4. – P. 351-354.

262. Ipek E. The relationship of micronucleus frequency and nuclear division index with coronary artery disease SYNTAX and Gensini score / E. Ipek, E. Ermis, H. Uysal [et al.] // The Anatolian journal of cardiology. – 2017. – V. 17, № 6. – P. 483-486.

263. Ishida T. Role of DNA damage in cardiovascular disease / T. Ishida, M. Ishida, S. Tashiro [et al.] // *Circulation journal*. – 2014. – V. 78. – P. 42-50.
264. Islam K.N. Effects of serum homocysteine on coronary artery disease in younger and older ischaemic heart disease patients / K.N. Islam, A.W. Chowdhury, A.H. Khondoker [et al.] // *Cardiovascular journal*. – 2016. – V.8, № 2. – P. 138-142.
265. Jacinto T.A. Increased ROS production and DNA damage in monocytes are biomarkers of aging and atherosclerosis / T.A. Jacinto, G.S. Meireles, A.T. Dias [et al.] // *Biological research*. – 2018. – V. 51, № 33. – 13 p.
266. Jahangir E. The relationship between obesity and coronary artery disease / E. Jahangir, A. De Schutter, C.J. Lavie // *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. – 2014. – V. 164, № 4. – P. 336-344.
267. Jampilek J. Potential of Nanonutraceuticals in Increasing Immunity / J. Jampilek, K. Kralova // *Nanomaterials*. – 2020. – V. 10, № 11. – P. 2224.
268. Jax T.W. Hemostatic risk factors in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes – a two year follow-up of 243 patients / T.W. Jax, A.J. Peters, G. Plehn [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2009. – № 8. – P. 48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743654/pdf/1475-2840-8-48.pdf> (дата обращения 21.04.2021)
269. Jenei Z.M. Persistently elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker in post-cardiac-arrest patients / Z.M. Jenei, G. Szeplaki, B. Merkely [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2013. – V. 18. – P. 447–454.
270. Jimenez R.V. Therapeutic lowering of C-reactive protein / R.V. Jimenez, A.J. Szalai // *Frontiers of immunology*. – 2021. – V. 11. – P. 619564.
271. Joyce E. Relationship Between Myocardial Function, Body Mass Index, and Outcome After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction/ E. Joyce, G.E. Hoogslag, V. Kamperidis [et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2017. – V. 10, № 7. – P. e005670.
272. Kaga E. Identification of differentially expressed proteins in atherosclerotic aorta and effect of vitamin E / E. Kaga, B. Karademir, A.T. Baykal [et al.] // *Journal of proteomics*. – 2013. – №. 92. – P. 260-273.

273. Kaptoge S. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // The new England journal of medicine. – 2012. – V. 367, № 14. – P. 1310-1320.

274. Kashima S. White blood cell count and c-reactive protein independently predicted incident diabetes: yuport medical checkup center study / S. Kashima, K. Inoue, M. Matsumoto [et al.] // Endocrine research. – 2019. – V. 44, № 4. – P. 127-137.

275. Kassab A. Homocysteine enhances LDL fatty acid peroxidation promotion microalbuminuria in type 2 diabetes / A. Kassab, T. Ajmi, M. Issaoui [et al.] // Annals of clinical biochemistry. – 2008. – №. 45. – P. 476-480.

276. Kastner M. Liquid chromatography / M. Kastner // Journal of chromatography library. – 2000. – V.61. – P. 345-338.

277. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus / N. Katakami // Journal of atherosclerosis and atherothrombosis. – 2018. – V. 25, № 1. – P. 27-39.

278. Kaur R. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies / R. Kaur, M. Kaur, J. Singh // Cardiovascular diabetology. – 2018. – V. 17, № 1. – P. 121.

279. Kay P. Modification of peptide and protein cysteine thiol groups by conjugation with a degradation product of ascorbate / P. Kay, J.R. Wagner, H. Gagnon [et al.] // Chemical Research in toxicology. – 2013. – V.26, № 9. – P.1333-1339

280. Kibel A. Oxidative Stress in Ischemic Heart Disease / A. Kibel, A.M. Lukinac, V. Dambic [et al.] // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2020. – V. 2020. – P. 6627144.

281. Kilik A. Heat shock proteins: pathogenic role in atherosclerosis and potential therapeutic implications / A. Kilik, K. Mandal // Autoimmune diseases. – 2012. – V. 2012. – 9 p.

282. Kim B.H. High brachial ankle pulse wave velocity as a marker for predicting coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes / B.H. Kim, J.S. Jang, Y.S. Kwon [et al.] // Endocrinology and metabolism (Seoul). – 2018. – V. 33, № 1. – P. 88-96.

283. Kim J-Y. Anti-Atherosclerotic Activity of (3R)-5-Hydroxymellein from an Endophytic Fungus *Neofusicoccum parvum* JS-0968 Derived from *Vitex rotundifolia* through the Inhibition of Lipoproteins Oxidation and Foam Cell Formation // J-Y. Kim, S. Kim, H. Sheem // *Biomolecules*. – 2020. – V. 10, № 5. – 15 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277969/pdf/biomolecules-10-00715.pdf> (дата обращения 25.04.2021)

284. Kim S.H. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? / S.H. Kim, J-P. Despres, K.K. Koh / *European heart journal*. – 2017. – V. 37, № 48. – P. 3560-3568.

285. Kothari V. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity / V. Kothari, J.A. Galdo, S.T. Mathews // *Journal of inflammation effect*. – 2016. – V. 9. – P. 27-38.

286. Krepuska M. Serum level of soluble HSP70 is associated with vascular calcification / M. Krepuska, Z. Sceberin, P. Sotoni [et al.] // *Cell stress and chaperones*. – 2011. – V. 16, № 3. – P. 257-265.

287. Krintus M. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification / M. Krintus, M. Kozinski, J. Kubica [et al.] // *Critical reviews in clinical laboratory science*. – 2014. – V. 51, № 5. – P. 263-279.

288. Krzystek-Korpacka M. Oxidative stress markers in inflammatory bowel diseases: systematic review / M. Krzystek-Korpacka, R. Kempinski, M.A. Bromke [et al.] // *Diagnostics*. – 2020. – V. 10, № 8. – P. 601.

289. Kumar A. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health / A. Kumar, H.A. Palfrey, R. Pathak [et al.] // *Nutrition and metabolism*. – 2014. – № 14. – P. 78.

290. Lee M-H. Impact of overweight/obesity on clinical outcomes of patient with vasospastic angina: from vasospastic angina in Korea registry / M-H. Lee, S-H. Jo, S. Kwon [et al.] // *Scientific report*. – 2020. – № 10. – P. 4954.

291. Legein L. Inflammation and immune system interactions un atherosclerosis / B. Legein, L. Temmerman, E.A. Biessen [et al.] // *Cellular and molecular life sciences*. – 2013. – V. 70, № 20. – P. 3847-3869.

292. Lelj-Garolla B. Self-association and chaperone activity of hsp27 are thermally activated / B. Llej-Garolla, A. Grant Mauk // The journal of biological chemistry. – 2006. – V.281, № 12. – P. 8169-8174.

293. Levine R.L. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R.L. Levine, D. Garland, C.N. Oliver [et al.] // Methods in enzymology. – 1990. – V. 186. – P. 464–478

294. Li T. Age-related differences in the association between plasma high-sensitivity C-reactive protein and noncalcified or mixed coronary atherosclerotic plaques / T. Li, N. Chen, Z. Liu [et al.] // Mediators of inflammation. – 2020. – V. 2020. – 9 p.
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204134/pdf/MI2020-5938957.pdf> (дата обращения 17.08.2020)

295. Li Z. Heat Shock Protein 70 acts as a potential biomarker for early diagnosis of heart failure / Z. Li, Y. Song, R. Xing [et al.] // Plos one. – 2013. – V. 8, № 7. – P. e67964.

296. Liao C. Associations of Metabolic/Obesity Phenotypes with Insulin Resistance and C-Reactive Protein: Results from the CNTR Study / C. Liao, W. Gao, W. Cao [et al.] // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2021. – V. 14. – P. 1141-1151.

297. Lin J.S. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment / J.S. Lin, C.V. Evens, E. Johnson [et al.] // JAMA. – 2018. – V. 320, № 3. – P. 281-297.

298. Lindberg S. Low adiponectin levels and increased risk of T2DM in patients with myocardial infarction / S. Lindberg [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – V.37, № 11. – P.3003-3008.

299. Liu L-P. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease / L-P. Liu, K. Cheng, M-A. Ning [et al.] // Atherosclerosis. – 2017. – V. 261. – P. 105-110.

300. Livingston S.J. Estimated life expectancy in a scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010 / S.J. Livingston, D. Levin, H.C. Looker [et al.] // JAMA. – 2015. – V. 313, № 1. – P. 37-44.

301. Lowenstern A. Beliefs, risks perceptions, and lipid management among patients with and without diabetes: results from the PALM registry / A. Lowenstern, S. Li, S.S. Virani [et al.] // American heart journal. – 2020. – V. 225. – P. 88-96.

302. Lubrano V. Emerging biomarkers of oxidative stress in acute and stable coronary artery disease: levels and determination / V. Lubrano, A. Pingitori, I. Traghella [et al.] // Antioxidants. – 2019. – V. 8, № 5. – 12 p.

303. Ma W-Q. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis / W-Q. Ma, X-J Sun, Y. Wang [et al.] // Obesity reviews. – 2018. – V. 19, № 9. – P. 1236-1247.

304. Madrigal-Matute J. Heat shock protein 90 inhibitors attenuate inflammatory responses in atherosclerosis / J. Madrigal-Matute, O. Lopez-Franco, L.M. Blanco-Colio [et al.] // Cardiovascular research. – 2010. – V.86, № 2. – P. 330-337.

305. Magallon M. Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in Rare Respiratory Diseases / M. Magallon, A.E. Carrion, L. Banuls [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2021. – V. 10, № 6. – P. 1268.

306. Mahalle N. Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease / N. Mahalle, M.K. Garg, S.S. Naik [et al.] // Indian journal of endocrinology and metabolism. – 2014. – V. 18, № 1. – P. 48-55.

307. Mahmoudi M. DNA damage and repair in atherosclerosis / M. Mahmoudi, J. Mercer, M. Bennett // Cardiovascular research. – 2006. – V. 71, № 2. – P. 259-268.

308. Mansilla M.J. Heat Shock Protein 70: roles in multiple sclerosis / M.J. Mansilla, X. Montalban, C. Espejo // Molecular medicine. – 2012. – V. 18, № 1. – P. 1018-1028.

309. Marini A. Extent of coronary artery disease in patients undergoing angiography for stable or acute coronary syndromes / A. Marini, K.K. Naka, K. Vakalis [et al.] // Hellenic journal of cardiology. – 2017. – V. 58, I. 2. – P. 115-121.

310. Marti-Carvajal A.J. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events / A.J. Marti-Carvajal, I. Sola, D. Lathyris [et al.] // The Cochrane database systematic review. – 2013. – V. 1. – P. CD006612.

311. Martin-Ventura J.L. Low plasma levels of HSP70 in patients with carotid atherosclerosis are associated with increased levels of proteolytic markers of neutrophil activation / J.L. Martin-Ventura, A. Leclercq, L.M. Blanco-Colio [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – V. 194, № 2. – P. 334-341.

312. Marunouchi T. Possible involvement of phosphorylated heat-shock factor-1 in changes in heat shock protein 72 induction in the falling rat heart following myocardial infarction / T. Marunouchi, M. Mourata, N. Takagari [et al.] // Journal of pharmacological sciences. – 2013. – V.36, № 8. – P. 1332-1340.

313. McCarthy C.P. Biomarkers in stable coronary artery disease / C.P. McCarthy, J.W. McEvoy, J.L. Januzzi Jr // American heart journal. – 2018. – №. 196. – P. 82-96.

314. McMahan C.A. Coronary heart disease risk factors and atherosclerosis in young people / C.A. McMahan, S.S. Gidding, H.C. McGill Jr. // Journal of clinical lipidology. – 2008. – V. 2, № 3. – P. 118-126.

315. Melnikov I. CRP is transported by monocytes and monocyte-derived exosomes in the blood of patients with coronary artery disease / I. Melnikov, S. Kozlov, O. Saburova [et al.] // Biomedicines. – 2020. – V. 8, № 10. – P. 435.

316. Melnikov I.S. Current position on the role of monomeric c-reactive protein in vascular pathology and atherothrombosis / I.S. Melnikov, S.G. Kozlov, O.S. Saburova [et al.] // Current pharmaceutical design. – 2020. – V. 26, № 1. – P. 37-43.

317. Merchant S. Heat shock protein 70 is acute phase reactant: response elicited by tumor treatment with photodynamic therapy / S. Merchant, M. Korbelik // Cell stress and chaperones. – 2011. – V. 16, № 2. – P. 153-162.

318. Michaylova V.V. Effect of arginine on chaperone-like activity of HSPB6 and monomeric 14-3-3ζ / V.V. Michaylova, T.B. Eronina, N.A. Chebotareva [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – № 21 (6). – P. 2039. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139691/> (дата обращения 21.11.2020)

319. Mo J. The impact of the cumulative burden of LDL-c and hs-CRP on cardiovascular risk: a prospective, population-based study / J. Mo, Z. Chen, J. Xu [et al.] // Aging (Albany NY). – 2020. – V. 12, № 12. – P. 11990-12001.

320. Molins B. Monomeric C-reactive protein is prothrombotic and dissociates from circulating pentameric C-reactive protein on adhered activated platelets under flow / B. Molins, E. Pena, R. de la Torre [et al.] // Cardiovascular research. – 2011. – V. 92, № 2. – P. 328-337.

321. Moller P. Measurement DNA damage with the comet assay in high prevalence disease: current status and future directions / P. Moller, H. Stopper, A.R. Collins // Mutagenesis. – 2020. – V. 35, № 1. – P. 5-18.

322. Mousa S.A. Inhibitory effect of C-reactive protein on the release of tissue factor pathway inhibitor from human endothelial cells: reversal by low molecular weight heparin / S.A. Mousa // International angiology. – 2006. – V. 25, № 1. – P. 10-13.

323. Nahas E.A. The 60- and 70-kDa heat-shock proteins and their correlation with cardiovascular risk factors in postmenopausal women with metabolic syndrome/ E.A. Nahas, J. Nahas-Neto, C.L. Orsatti [et al.] // Cell stress and shaperones. – 2014. – V. 19, № 4. – P. 559-568.

324. Nair A.K. Assessment of established HDL-C loci for association with HDL-C levels and type 2 diabetes in Pima Indians / A.K. Nair, P. Piaggi, N.A. McLean [et al.] // Diabetologia. – 2016. – V. 59, № 3. – P. 481-491.

325. Nedelcu C. Correlation between plasma homocysteine and first myocardial infarction in young patients: Case-control study in Constanta County, Romania / C. Nedelcu, M. Ionescu, A. Pantea-Stoian [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2021. – V. 21, № 1. – P. 101.

326. Neeland I.J. The obesity paradox, extreme obesity, and long-term outcomes in older adults with ST-segment elevation myocardial infarction: results from NCDR / I.J. Neeland, S.D. Das, D.N. Simon [et al.] // European heart journal. Quality of care and clinical outcomes. – 2017. – V. 3, № 3. – P. 183-191.

327. Nidziela J. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis / J. Nidziela, B. Hudzik, N. Nidziela [et al.] // *European journal of epidemiology*. – 2014. – V. 29, № 1. – P. 801-812.

328. Nigwekar S.U. Interventions for lowering plasma homocysteine levels in dialysis patients / S.U. Nigwekar, A. Kang, S. Zoungas [et al.] // *The cochraine database of systemtic review*. – 2016. – V. 5. – P. CD004683.

329. Nikorowitsch J. Head-to-head comparison of the incremental predictive value of the three established risk markers, hs-troponin I, C-reactive protein, and NT-proBNP, in coronary artery disease / J. Nikorowitsch, F. Ojeda, K.J. Lackner [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – V. 10, № 3. – P. 394.

330. OBrien E.R. HSP27 and anti-HSP27 autoantibodies: novel CAD biomarkers that non-invasively stratified a medically underserved population / E.R. Obrien, C. Shi, Y-X. Cheng [et al.] // *Circulation*. – 2016. – V. 134, № 1. – P. 14071.

331. Ohlsson C. Increased adipose tissue aromatase activity improves insulin sensitivity and reduces adipose tissue inflammation in male mice / C. Ohlsson, A. Hammarstedt, L. Vandenput [et al.] // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2017. – V. 313, №4. – P. E450-E462.

332. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium / M. Packer // *Journal of the American college of the cardiology*. – 2018. – V. 71, № 20. – P. 2360-2372.

333. Paganelli F. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? / F. Paganelli, G. Motolla, J. Fromonot [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – V. 22, № 4. – P. 1690.

334. Palazhy S. Lipid Abnormalities in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Overt Nephropathy / S. Palazhy, V. Viswanathan // *Diabetes and metabolism journal*. – 2017. – V. 41, № 2. – P. 128-134.

335. Pan L. The association between high-sensitivity C-reactive protein and blood pressure in Yi people // L. Pan, G. Li, S. Wan [et al.] // *BMC public health*. – 2019. – V. 19. – P. 991. URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657064/pdf/12889_2019_Article_7324.pdf (Дата обращения 04.04.2021)

336. Pandey S. Vitamin D, C-reactive protein, and oxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease / S. Pandey, R. Garg, S. Kant [et al.] // Tzu chi medical journal. – 2019. – V. 33, № 1. – P. 80-86.

337. Pandolfi A. C-reactive protein: a potential new molecular link between inflammation, thrombosis and vascular cell proliferation? / A. Pandolfi // Cardiovascular research. – 2005. – V. 68, № 1. – P. 3-4.

338. Park G.M. Impact of diabetes control on subclinical atherosclerosis: analysis from coronary computed tomographic angiography registry / G.M. Park, C.H. Lee, S.W. Lee [et al.] // Diabetes and metabolism journal. – 2020. – V. 44, № 3. – P. 470-479.

339. Patel A.P. Completing the genetic spectrum influencing coronary artery disease: from germline to somatic variation / A.P. Patel, P. Natarajan // Cardiovascular research. – 2019. – V. 115, № 15. – P. 830-843.

340. Patel M.R. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. / M.R. Patel, J.H. Calhoon, G.H. Dehmer [et al.] // Journal of nuclear cardiology. – 2017. – V. 24, № 5. – P. 1759-1792.

341. Pena E. MCRP triggers angiogenesis by inducing F3 transcription and TF signalling in microvascular endothelial cells / E. Pena, R. de la Torre, G. Arderiu [et al.] // Thrombosis and hemostasis. – 2017. – V. 117, № 2. – P. 357-370.

342. Peng J-R. Elevated levels of plasma superoxide dismutases 1 and 2 in patients with coronary artery disease / J-R. Peng, T-T. Lu, H-T. Chang [et al.] // Biomed research international. – 2016. – V. 2016.

343. Penna C. Redox aspects of chaperones in cardiac function / C. Penna, M. Sorge, S. Femmino [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2019. – V. 9, № 216. – 15 p.

344. Petrie J.R. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J.R. Petrie, T.J. Guzik, R.M. Toyuz // *The Canadian journal of cardiology*. – 2018. – V. 34, № 5. – P. 575-584

345. Pickhardt P.J. Automated CT biomarkers for opportunistic prediction of future cardiovascular events and mortality in an asymptomatic screening population: a retrospective cohort study / P.J. Pickhardt, P.M. Graffy, R. Zea [et al.] // *Lancet digital health*. – 2020. – V.2, № 4. – P. e192-e200.

346. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in pathogenesis of type 2 diabetes / J.C. Pickup // *Diabetes care*. – 2004. – V.27, № 3. – P. 813-823.

347. Pirincioglu A.G. Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PCO) levels as biomarkers of oxidative stress in subjects with familial hypercholesterolemia / A.G. Pirincioglu, D. Gokalp, M. Pirinccioglu [et al.] // *Clinical biochemistry*. – 2010. – V. 43, № 15. – P.1220-1224.

348. Pirro M. Effects of a nutraceutical combination on lipids, inflammation and endothelial integrity in patients with subclinical inflammation: a randomized clinical trial / M. Pirro, M.R. Manarrino, S. Ministrini [et al.] // *Scientific report*. – 2016. – V. 6. – P. 23587.

349. Pockley A.G. Extracellular cell stress (heat shock) proteins-immune responses and disease: an overview / A.G. Pockley, B. Henderson. – *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 2018. – V. 373, № 1738. – P. 20160522.

350. Polari L. Weight gain and inflammation regulate aromatase expression in male adipose tissue, as evidenced by reporter gene activity / L. Polari, E. Yarkin, M.G. Marinez Chakon [et al.] // *Molecular and cell endocrinology*. – 2015. – V. 412. – P. 123-130.

351. Ponti G. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19 / G. Ponti, C. Ruini, A. Tomasi // *Medical hypotheses*. – 2020. – V. 143. – P. 109859.

352. Pytel E. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients / E. Pytel, M. Olszewska-Banaszczyk, M. Koter-Michalak [et al.] // *Biochemistry and cell biology*. – 2013. – V. 91, № 5. – P. 315-318.

353. Qao Q. Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk: a systematic review and meta-analysis / Q. Qao, S. Yu, W. Xiong [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – V. 97, № 30. – 8 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6078643/pdf/medi-97-e11639.pdf> (Дата обращения 04.04.2021)

354. Qu. B. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review / B. Qu, Y. Jia, Y. Liu [et al.] // *Cell stress and chaperones*. – 2015. – № 20. – P. 885-892.

355. Radman S. Searching for carbonylome biomarkers of aging – development and validation of the proteomic method for quantification of carbonylated protein in human plasma / S. Radman, S. Raic, I. Bucan [et al.] // *Croatian medical journal*. – 2020. – V. 61, № 2. – P.119-125.

356. Rajab I. M. How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression / I.M. Rajab, P.C. Hart, L.A. Potempa // *Frontiers in immunology*. – 2020. – V. 11. – P. 2126.

357. Ramirez-Carracedo R. Targeting TLR4 with ApTOLL Improves Heart Function in Response to Coronary Ischemia Reperfusion in Pigs Undergoing Acute Myocardial Infarction / R. Ramirez-Carracedo, L. Tesoro, I. Hernandez [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – V. 10, № 8. – P. 1167. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464507/> (дата обращения 21.11.2020)

358. Ranek M.J. The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure / M.J. Ranek, M.J. Stachowski, J.A. Kirk [et al.] // *Philosophical transactions of the royal society b: biological sciences*. – 2018. – V. 373, № 1738. – P. 1-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717530/pdf/rstb20160530.pdf> (Дата обращения 04.04.2021)

359. Rani N. Regulation of heat shock proteins 27 and 70, p-Akt/p-eNOS and MAPKs by naringin dampens myocardial injury and dysfunction in vivo after ischemia/reperfusion / N. Rani, S. Bharti, M. Manchanda [et al.] // Plos One. – 2013. – V. 8, № 12. – P. 1-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3855773/> (Дата обращения 07.02.2021)

360. Rastogi P. An autopsy study of coronary atherosclerosis and its relation to anthropometric measurements/indices of overweight and obesity in men / P. Rastogi, D.S. Pinto, M.R. Pai [et al.] // Journal of forensic and legal medicine. – 2012. – V. 12. – P. 12-17.

361. Razban M.M. The relationship between serum levels of hs-CRP and coronary lesion severity / M.M. Razban, M. Eslami, A. Bagherzadeh // Clujul Medical. – 2016. – V. 89, № 3. – P. 352-364.

362. Reilly M.P. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies / M.P. Reilly, M. Li, J. He [et al.] // Lancet. – 2011. – V. 377, № 9763. – P. 383-392.

363. Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus / P.M. Ridker // Journal of the American college of cardiology. – 2007. – V. 49, № 21. – P. 2129-2138.

364. Ridker P.M. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca [et al.] // Lancet. – 2009. – V. 373, № 9670. – P. 1175-1182.

365. Rizzo M. Heat shock protein-60 and risk for cardiovascular disease / M. Rizzo, A.J.L. Macario, E. Convay de Macario [et al.] // Current pharmaceutical design. – 2011. – V. 17, № 33. – P. 3662-3668.

366. Rodriguez-Iturbe B. Heat shock proteins and cardiovascular disease / B. Rodriguez-Iturbe, R.J. Jonson // Physiology international. – 2019. – V. 105, № 1. – P. 19-37.

367. Rosenson R.S. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease / R.S. Rosenson, H.B. Brewer, B.J. Ansell [et al.] // *Nature reviews cardiology*. – 2016. – V. 13, № 1. – P. 48-60.

368. Rutkowska M. Increased protein carbonyl groups in the serum of men with chronic arterial occlusion and the effect of postoperative treatment / M. Rutkowska, K. Strzyewski, M. Iskra [et al.] // *Medical science monitor*. – 2005. – V. 11, № 2. – P. CR79-82.

369. Salazar J. C-reactive protein: an in-depth look into structure, function, and regulation / J. Salazar, M.S. Martinez, M. Chavez-Castillo / *International scholar research notices*. – 2014. – V. 2014. – P. 653045.

370. Sanchez-Martin C. Dynamically Shaping Chaperones. Allosteric Modulators of HSP90 Family as Regulatory Tools of Cell Metabolism in Neoplastic Progression / C. Sanchez-Martin, S.A. Serapian, G. Colomboi [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2021. – V. 10. – P. 1177.

371. Sandhu P.K. Lipoprotein Biomarkers and Risk of Cardiovascular Disease: A Laboratory Medicine Best Practices (LMBP) Systematic Review / P.K. Sandhu, S.M.A. Musaad, A.T. Remaley [et al.] // *The journal of applied laboratory medicine*. – 2016. – V. 1, № 2. – P. 214-229.

372. Santos-Junior V. de A. Heat Shock Proteins: Protection and Potential Biomarkers for Ischemic Injury of Cardiomyocytes After Surgery / V. de A. Santos-Junior, P.C. Barboza Lolo, M.A. Cantero [et al.] // *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. – 2018. – V. 33, № 3. – P. 291-302.

373. Seabert T.A. Serum heat shock protein 27 levels represent a potential therapeutic target for atherosclerosis: observations from a human cohort and treatment of female mice / T.A. Seabert, B. Hibbert, Y-X. Chen [et al.] // *Journal of the American college of cardiology*. – 2013. – V. 62, № 16. – P. 1446-1454.

374. Secli L. Blocking extracellular chaperones to improve cardiac regeneration / L. Secli, M. Sorgi, A. Morotti [et al.] // *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. – 2020. – V. 8, № 411. – 8 p.

375. Seenivasan R. Nanotechnology for electroanalytical biosensors for reactive oxygen and nitrogen species / R. Seenivasan, C. Kolodziej, C. Karunakaran [et al.] // Chemical record. – 2017. – V. 17, № 9. – P. 886-901.

376. Seshasai S.R.K. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death / S.R.K. Seshasai, S. Kaptoge, A. Thompson [et al.] // New England journal of medicine. – 2011. – V. 364, № 9. – P. 829-841.

377. Sever P.S. Evaluation of C-reactive protein before and on-treatment as a predictor of benefit of atorvastatin: a cohort analysis from Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial lipid-lowering arm / P.S. Sever, N.R. Poulter, C.L. Chang [et al.] // Journal of the American college of cardiology. – 2013. – V. 62, № 8. – P. 717-729.

378. Shah N. Screening for asymptomatic coronary heart disease in the young 'at risk' population: Who and how? / N. Shah, K. Soon, C. Wong [et al.] // IJC Heart and Vasculature. – 2015. – V. 1, № 6. – P. 60-65.

379. Shah N.R. The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: a review / N.R. Shah, M. Mahmoudi // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2015. – V. 86. – P. 147-157.

380. Shenoy V. Correlation of serum homocysteine levels with severity of coronary artery disease / V. Shenoy, V. Mehendalee, K. Prabhu [et al.] // Indian journal of clinical biochemie. – 2014. – V. 29, № 3. – P. 339-344.

381. Shlipak M.G. Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease; the heart and soul study / M.G. Shlipak, J.H. Ix, K. Bibbins-Domingo [et al.] // American journal of medicine. – 2008. – V. 121, № 1. – P. 50-57.

382. Slevin M. Acetylcholine inhibits monomeric C-Reactive Protein Induced Inflammation, Endothelial Cell Adhesion, and Platelet Aggregation; A Potential Therapeutic? / M. Slevin, R.S. Iemma, Y. Zeinolabediny [et al.] // Frontiers in immunology. – 2018. – V. 9. – P. 2124.

383. Sobczak A.I.S. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes / A.I.S. Sobczak, A.J. Stewart // International journal of molecular sciences. – 2019. – № 20. – P. 6345. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940903/pdf/ijms-20-06345.pdf> (Дата обращения 05.04.2021)

384. Song C.J. C-reactive protein contributes to the hypercoagulable state in coronary artery disease / C.J. Song, A. Nakagomi, S. Chandar [et al.] // *The journal thrombosis and haemostasis*. – 2016. – V. 4, № 1. – P. 98-106.

385. Sproston N.R. The effect of C-reactive protein isoforms on nitric oxide production by U937 monocytes/macrophages / N.R. Sproston, M.E. Mohtadi, M. Slevin [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2018. – V. 9, № 1500. – 14 p.

386. Stocki P. Inducible heat shock protein 70 reduces T cell responses and stimulatory capacity of monocyte-derived dendritic cells / P. Stocki, X.N. Wang, A.M. Dickinson // *Journal of biological chemistry*. – 2012. – V. 285, № 15. – P. 12387-12394.

387. Strang F. C-reactive protein and coronary heart disease: all said – is not it? / F. Strang, H. Schunkert // *Mediators of inflammation*. – 2014. – V. 14. – 7 p.

388. Stumpf C. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty / C. Stumpf, A. Sheriff, S Zimmermann [et al.] // *Archive of medical sciences*. – 2017. – V. 13, № 5. – P. 1086-1093.

389. Su X. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol / X. Su, Y. Kong, D. Peng // *Lipids in health and disease*. – 2019. – V. 18, № 1. – P. 134.

390. Subirana I. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism / I. Subirana, M. Fito, O. Diaz [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – V. 8. – 7 p.

391. Sun H-J. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide / H-J. Sun, Z-U. Wu, X-W. Nie [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – V. 10, № 1568. – 15 p.

392. Sun W. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF-kb/TGF-b pathway in HL-1 cells / W. Sun, Y. Wu, M. Gao [et al.] // *Bioscience report*. – 2019. – V. 39, № 8. – 9 p.

393. Tanveer S. Clinical and angiographic correlation of high-sensitivity C-reactive protein with acute ST elevation myocardial infarction / S. Tanveer, S. Banu, N.R.

Jabir [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2016. – V. 12, № 6. – P. 4089-4098.

394. Telikani Z. Effect of sitagliptin on serum levels of TNF- α , IL-1 β and IL-10 in patients with type 2 diabetes mellitus / Z. Telikani, V. Sheikh, A. Zamani [et al.] / Koimesh. – 2020. – V.22, № 1. – P. 71-77.

395. Thile J.R. A conformational change in C-reactive protein enhances leukocyte recruitment and reactive oxygen species generation in ischemia/reperfusion injury / J.R. Thile, J. Zeller, J. Kiefer [et al.] // Frontiers in immunology. – 2018. – V. 9, № 675. – 15 p.

396. Tibaut M. Markers of atherosclerosis: part 2 – genetic and imaging markers / M. Tibaut, M. Caprnda, P. Kubatka [et al.] // Heart, lung and circulation. – 2018. – 12 p.

397. Tinelli C. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies / C. Tinelli, A. De Pino, E. Feccule [et al.]. // Frontiers in nutrition. – 2019. – V. 6, № 49. – P. 1-13.

398. Torre R. de la Monomerization of C-reactive protein requires glycoprotein IIb-IIIa activation: pentraxins and platelet deposition / R. de la Torre, E. Pena, G. Vilahur [et al.] // The journal thrombosis and haemostasis. – 2013. – V. 11, № 11. – P. 2048-2058.

399. Towfighi A. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke, myocardial infarction and death: the impact of age in the VISP trial / A. Towfighi, B. Arshi, D. Markovic [et al.] // Cerebrovascular diseases. – 2014. – V. 37, № 4. – P. 263-267.

400. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015 / N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough [et al.] // European heart journal. – 2015. – V. 36, № 40. – P. 2696-2705.

401. Vaes B. Biomarkers versus traditional risk factors to predict cardiovascular events in very old adults: cross-validated prospective cohort study / B. Vaes, P. Indestege, T. Serneels [et al.] // BMJ open. – 2020. – V. 10, № 6. – 10 p.

402. Vakonaki E. Complex interplay of DNA damage, DNA repair genes, and oxidative stress in coronary artery disease / E. Vakonaki, K. Tsarouhas, D.A. Spandidos [et al.] // *The Anatolian journal of cardiology*. – 2016. – V. 16, № 22. – P. 939.

403. Vassale C. Elevated levels of oxidative stress as a prognostic predictor of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease / C. Vassale, S. Bianchi, D. Battaglia [et al.] // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2012. – V. 19, № 8. – P. 712-717.

404. Vassalle C. Oxidative stress and cardiovascular risk prediction: The long way towards a “radical” perspective / C. Vassale // *International journal of cardiology*. – 2018. – V. 271. – P. 252-253.

405. Veeranki S. Interactions of hyperhomocysteinemia and T cell immunity in causation of hypertension / S. Veeranki, S.K. Gandhapudi, S.T. Tyagi // *Canadian journal of physiologi and pharmacology*. – 2017. – V. 95, № 3. – P. 239-246.

406. Verdoia M. Association between vitamin D deficiency and serum Homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease / M. Verdoia, M. Nardin, R. Gioscia [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2021. – V. 4. – P. 1-9.

407. Vezzoli A. Influence of dietary supplementation for hyperhomocysteinemia treatments / A. Vezzoli, C. Dellanoce, T.M. Caimi [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – V. 12, № 7. – P. 1957

408. Wang B. Association between baseline LDL-C and prognosis among patients with coronary artery disease and advanced kidney disease / B. Wang, S. Cheng, J. Liu [et al.] // *BMC nephrology*. – 2021. – V. 22, № 1. – P. 168.

409. Wang C-G. C-reactive protein as a predictor of malignant ventricular arrhythmias is non-ST elevation myocardial infarction / C-G. Wang, X-C. Qin, S-P. Nie [et al.] // *Journal of geriatric cardiology*. – 2019. – V. 16, № 8. – P. 614-620.

410. Wang Z.J. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / Z.J. Wang, Y.J. Zhou, B.Z. Galper [et al.] // *Heart*. – 2015. – V. 101, № 20. – P. 1631-1638.

411. Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function / N. Weiss // *Current drug metabolism*. – 2005. – V. 6, № 1. – P. 27-36.
412. Wick C. Tolerization against atherosclerosis using heat shock protein 60 / C. Wick // *Communications biology*. – 2016. – V. 21. – P. 201-211.
413. Wilson C.P. Postgraduate symposium the MTHFR C677TT polymorphism, B-vitamins and blood-pressure / C.P. Wilson, H. McNulty, J.M. Scott [et al.] // *Proceedings of the nutrition society*. – 2010. – V. 69, № 1. – P. 156-165.
414. Wischmeyer P.E. Role of the heat shock protein and cytokine expression as markers of clinical outcomes with glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients / P.E. Wischmeyer, R.A. Mintz-Cole, C.H. Baird [et al.] // *Clinical nutrition*. – 2020. – V. 39, № 2. – P. 563-573.
415. Xie F. Diet-induced elevation of circulating HSP70 may trigger cell adhesion and promote the development of atherosclerosis in rats / F. Xie, R. Zhan, L-C. Yan [et al.] // *Cell stress and chaperones*. – 2016. – V. 21. – P. 907-914.
416. Xie Y. Hsp90, Hsp60 and sHsp families of heat shock protein genes in channel catfish and their expression after bacterial infections / Y. Xie, L. Song, Z. Weng [et al.] // *Fish and shellfish immunology*. – 2015. – V. 44, № 2. – P. 642-651.
417. Xu Q. Molecular chaperones and heat shock proteins in atherosclerosis / Q. Xu, B. Metzler, M. Jahangiri [et al.] // *Heart and circulatory physiology*. – 2012. - V. 302, № 3. – P. H506-H514.
418. Yao Y. Heat shock protein 70 enhances vascular bone morphogenetic protein-4 signaling by binding matrix gla protein / Y. Yao, A. Watson, S. Ji [et al.] // *Circulation research*. – 2009. – V. 105, № 6. – P. 575-584.
419. Yao Z. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation / Z. Yao, Y. Zhang, H. Wu // *Inflammation research*. – 2019. – V. 68, № 10. – P. 815-823.
420. Yavuzer S. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension / S. Yavuzer, H. Yavuzer, M. Cengiz [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2016. – V. 28, № 4. – P. 625-632.

421. Yildirim E. The impact of protein oxidation on sustained and white coat hypertension / E. Yildirim, E. Ipek, I. Bavunoglu [et al.] // *The Anatolian journal of cardiology*. – 2017. – V. 17, № 3. – P. 210-216.
422. Yuan S. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a mendelian randomization study / S. Yuan, A.M. Mason, P. Carter [et al.] // *BMC Medicine*. – 2021. – V. 19, № 1. – P. 97.
423. Yuki H. Pathological assessment of very late bare metal stent thrombosis in the left main coronary artery: a case report / H. Yuki, T. Naganuma, G. Nakazawa [et al.] // *European heart journal. Case report*. – 2021. – V. 5, № 3. – P. ytaa572.
424. Yusuf S. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu // *Lancet*. – 2004. – V. 364. – P. 937-952.
425. Zhao Z-W. Heat shock protein 70 accelerates atherosclerosis by downregulating the expression of ABCA1 and ABCG1 through the JNK/Elk-1 pathway / Z-W. Zhao, M. Zhang, L-Y. Chen [et al.] // *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*. – 2018. – V. 1863, № 8. – P. 806-822.
426. Zhan H-P. Homocysteine inhibits endothelial progenitor cells proliferation via DNMT1-mediated hypomethylation of Cyclin A / H-P. Zhang, Y-H. Wang, S-C. Ma [et al.] // *Experimental cell research*. – 2018. – V. 362, № 1. – P. 217-226.
427. Zhang X. Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome / X. Zhang, Z. Xu, L. Zhou [et al.] // *Cell stress and chaperones*. – 2010. – V. 15, № 5. – P. 675-686.
428. Zhou Q. Accumulation of circulating advanced oxidation protein products is an independent risk factor for ischaemic heart disease in maintenance haemodialysis patients / Q. Zhou, S. Wu, J. Jiang [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2012. – V. 17, № 7. – P.642-649.