

ЕРЁМЕНКО АЛЕКСЕЙ МИХАЙЛОВИЧ

**МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

3.1.18. – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой

Официальные оппоненты:

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, заведующий кафедрой

Хаишева Лариса Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.070.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310 и на сайте www.stgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

И.о. ученого секретаря диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Климов Леонид Яковлевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Несмотря на оптимизацию лечебных подходов, острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) продолжает оставаться важной медико-социальной проблемой, особенно у людей молодого возраста (Новикова И. А. и др., 2020; Якушин С. С., 2022; Зыков М. В. и др., 2024; Sawada H. et al., 2020). Одной из причин «омоложения» ИБС может быть распространенность в когорте молодых людей таких факторов риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение (Новикова И. А. и др., 2020; Гладких Н.Н. и др., 2022). В этой связи вполне очевидна определенная схожесть патогенетических процессов в развитии острого коронарного синдрома в разных возрастных группах. Вместе с тем больные, у которых ИБС манифестировала в молодом возрасте, отличаются от лиц старших возрастных групп по структуре факторов риска, клиническим проявлениям и прогнозу (Андреев Е. Ю. и др., 2018). Следует также отметить, что количество исследований, посвященных патогенезу острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста, весьма ограничено.

Доказано, что одним из наиболее значимых механизмов атерогенеза и развития острого коронарного синдрома, в частности, является нарушение адгезивной функции эндотелия (Клименко А. А. и др., 2024; Mangoni A. A. et al., 2024). В ряде исследований показано, что уровень отдельных молекул адгезии зависит от формы коронарного синдрома, его клинического течения, тяжести поражения коронарного русла, сопутствующих заболеваний (Басалай О. Н. и др., 2020; Santos J. C. D. et al., 2018; Opincariu D. et al., 2021). Однако, абсолютное большинство этих исследований проведено на выборках пациентов среднего и пожилого возрастов. Подобная информация для пациентов 25-44 лет единична (Kale K. et al., 2024). Прогностическое значение молекул адгезии у молодых больных остается практически не изученным.

Вполне очевидно, что оценка профиля молекул адгезии у молодых больных острым коронарным синдромом может быть полезной не только для получения информативных дополнительных маркеров воспалительного и тромботического рисков, но и для стратификации больных по тяжести клинического течения, прогнозу, что в целом будет иметь не только медицинское, но и немаловажное социально-экономическое значение.

Степень разработанности темы исследования. Исследования, посвященные клиническому и диагностическому значению молекул адгезии у молодых больных острым коронарным синдромом, единичны. Представлены данные, что острый коронарный синдром в когорте больных преимущественно молодого возраста (18-50 лет) характеризуется повышением экспрессии VCAM-1, ICAM-1, E-селектина при максимальном их увеличении в случаях инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, многососудистого поражения коронарного русла и тяжелого течения заболевания (Kale K. et al., 2024).

Возможность краткосрочного и долгосрочного прогнозирования у больных, перенесших острый коронарный синдром в молодом возрасте, с учетом молекул адгезии не определена. Предпринимались попытки определения роли в прогнозе ИБС отдельных молекул (ICAM-1, VCAM-1) у пациентов старших возрастных

групп (Раичевич Н., 2014). При этом имеющиеся данные о прогностической значимости отдельных молекул адгезии в целом в когорте больных острым коронарным синдромом среднего и пожилого возраста весьма противоречивы. В ряде исследований установлена роль повышенных уровней ICAM-1, VCAM-1, P-селектина в неблагоприятных клинических событиях в течение следующих за острым коронарным процессом 12-ти месяцев (Мальцева А. Н. и др., 2020; Nayek A. et al., 2021; Yu J. et al., 2022). Другими авторами, наоборот, показано отсутствие связи повышенных уровней ICAM-1, E- и P-селектинов с риском повторных сердечно-сосудистых событий (Zamani P. et al., 2013; Men M. et al., 2015). Можно предположить, что подобное разнообразие результатов исследований обусловлено множественностью механизмов развития острого коронарного синдрома, например, обструктивным и необструктивным атеросклерозом коронарных артерий либо наличием интактных коронарных артерий, а также различиями в возрасте больных, присутствием коморбидной патологии, – то есть факторами, во многом определяющими концентрацию биомаркеров.

Цель исследования: определить диагностическое и прогностическое значение селектинов, молекул межклеточной и сосудистой адгезии 1 типа у больных молодого возраста с острым коронарным синдромом.

Задачи исследования:

1. Изучить содержание селектинов и молекул адгезии в крови молодых больных острым коронарным синдромом в острой фазе болезни и через 7 дней после чрескожного коронарного вмешательства.

2. Установить взаимосвязь изучаемых регуляторов функции эндотелия в различные временные интервалы с наличием у больных традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

3. Определить наличие связи изучаемых эндотелиальных маркеров в 1-е и на 7-е сутки с лабораторными показателями воспаления, особенностями электрокардиографической динамики, объёмом поражения коронарного русла и основными исходами острого коронарного синдрома.

4. Охарактеризовать фенотипические особенности дисплазии соединительной ткани у больных острым коронарным синдромом молодого возраста во взаимосвязи с профилем и семидневной динамикой селектинов и молекул адгезии.

5. С учётом вариантов исхода острого коронарного синдрома оценить у молодых больных предиктивные возможности селектинов и молекул адгезии в совокупности с традиционными факторами риска в оценке годового и долгосрочного прогнозов.

Научная новизна исследования. В работе впервые изучен широкий спектр регуляторов клеточной и сосудистой адгезии – L-, E-, P-селектинов, а также ICAM-1 и VCAM-1 у больных острым коронарным синдромом в возрастной группе 25-44 лет в два временных периода – острой фазе процесса и на 7-е сутки после ЧКВ.

Впервые у молодых больных установлено повышение концентраций в плазме P-селектина и ICAM-1 в первые и на седьмые сутки, а также рост уровня VCAM-1 от исходно нормальных значений к седьмым суткам (после ЧКВ).

Впервые охарактеризованы особенности плазменных уровней Е-селектина и, особенно, L-селектина во взаимосвязи с «традиционными» факторами риска: курением, избыточной массой тела, дислипидемией, отягощённым семейным анамнезом, а также с особенностями диспластических фенотипов молодых пациентов с острым коронарным синдромом.

Впервые установлены наличие максимально высоких уровней ICAM-1 у больных с лейкоцитозом первого дня болезни и снижение уровня L-селектина при высоких показателях С-реактивного белка к седьмому дню после ЧКВ при наличии общей тенденции динамики адгезивных молекул после ЧКВ в виде повышения L-селектина (за исключением случаев, сопряженных с высоким С-реактивным белком) и концентраций ICAM-1 и VCAM-1 в плазме.

Впервые у молодых больных с острым коронарным синдромом осуществлена попытка прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений с использованием комплекса, включающего некоторые клинико-лабораторные признаки и определение адгезивных молекул до и после ЧКВ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Изучение молекул адгезии в контексте прогнозирования развития сердечно-сосудистых событий представляет собой новый подход к пациентам молодого возраста, перенесшим острый коронарный синдром.

Выявление в возрастной группе больных 25-44 лет, перенесших острый коронарный синдром, множественных сердечно-сосудистых факторов риска, большая часть которых связана со сдвигами показателей селектинов и молекул адгезии, характеризует причастность последних к формированию острой коронарной патологии.

Закономерным для динамики адгезивных молекул к 7-м суткам после ЧКВ у молодых больных с множественными (три и более) факторами риска и по отдельности с каждым из них (курением, дислипидемией, избыточной массой тела, отягощённым семейным анамнезом) можно считать достоверный рост уровня L-селектина в плазме.

Теоретический интерес представляют также ассоциация протекающего с лейкоцитозом острого коронарного синдрома с исходно высоким уровнем ICAM-1 и значительное снижение после ЧКВ плазменного L-селектина в случаях с высоким уровнем С-реактивного белка.

В работе показана возможность выделения на ранних этапах болезни группы молодых пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в течение первого года после острого коронарного синдрома и в интервале от 1 до 9 лет на основе специально созданных регрессионных моделей.

Методология и методы исследования. Работа представляет собой прикладное научное исследование, методологическую основу которого составляют труды отечественных и зарубежных авторов, включающие вопросы патогенеза обострений ИБС и прогнозирования её возможных осложнений. Исследование включило 100 больных в возрастной группе 25-44 лет с острым коронарным синдромом и 40 добровольцев аналогичного возраста с исключённой на основании результатов обследования ИБС. Предметом исследования служили регуляторы адгезии – L-, E-,

P-селектины, а также молекулы межклеточной адгезии и адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (ICAM-1, VCAM-1), концентрация которых в крови определялась методом иммуноферментного анализа у лиц контрольной группы, а также у больных в острой фазе ОКС и через 7 дней после чрескожного коронарного вмешательства и была в дальнейшем использована для решения задач прогнозирования повторных ишемических событий. В работе использовались методы эмпирического исследования – клиничко-anamнестический (опрос, анкетирование), другие специальные лабораторные и инструментальные методы. Были использованы методы статистической обработки: описательная статистика, сравнительный и логистический регрессионный анализы с построением математических моделей прогноза.

Диссертационная работа получила одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, при её выполнении соблюдались принципы декларации о биоэтике и правах человека.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- Высокая частота встречаемости «традиционных» сердечно-сосудистых факторов риска у больных с острым коронарным синдромом в возрастной группе 25-44 лет.

- Наличие взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска, результатов лабораторных и инструментальных исследований (электрокардиографии, коронароангиографии) и фенотипических особенностей соединительнотканной дисплазии с изменениями показателей селектинов и молекул адгезии в острой фазе коронарного синдрома и через неделю после выполнения чрескожного коронарного вмешательства.

- Динамика плазменного уровня адгезивных молекул после чрескожного коронарного вмешательства у больных с множественными факторами риска и значительными отклонениями лабораторно-инструментальных показателей в виде повышения L-селектина и ICAM-1.

- Математическая модель неблагоприятного годового прогноза у молодых больных с острым коронарным синдромом при использовании данных определения лейкоцитов, ICAM-1 в первые сутки и L-селектина на седьмые сутки после коронарного вмешательства.

- Математическая модель неблагоприятного долгосрочного (в интервале от 1 года до 9 лет) прогноза у молодых больных с профилем предикторов в виде курения, ожирения, а также с повышенной концентрацией на седьмой день от начала ОКС уровня L-селектина в плазме.

Степень достоверности и апробация результатов. Валидность результатов подкреплена достаточным размером выборок: 100 больных острым коронарным синдромом и 40 человек контрольной группы (здоровые лица). При формировании групп соблюдался принцип сопоставимости по возрасту и полу. Достоверность результатов обусловлена применением сертифицированного современного оборудования и использованием стандартизированных методов лабораторной диагностики и инструментальных методик с высокой информативной ценностью. Согласованность применяемых диагностических и лечебных подходов с клиническими реко-

мендациями выступает ключевым фактором, обуславливающим воспроизводимость результатов. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением специализированного программного пакета StatTech (v. 4.7.3; ООО «Статтех», Россия), включающего необходимые алгоритмы и методы анализа.

Личный вклад автора в получение научных результатов. Автором самостоятельно проведен литературный поиск с анализом современных литературных источников, включая русские и иностранные публикации по теме выполняемой работы, определены цель и задачи, дизайн работы, критерии включения и исключения, материал и методы исследования. Был осуществлён набор участников исследования и организовано их наблюдение. В процессе работы фиксировались анамнестические, клинико-демографические и лабораторно-инструментальные показатели. Дополнительно проведён анализ имеющейся медицинской документации, обследованы участники контрольной группы. Для систематизации данных разработаны индивидуальные регистрационные карты, информация из которых была внесена в электронную базу. Автор выполнил статистическую обработку данных, подготовил разделы диссертации, представил результаты проведённого исследования, а также сформулировал выводы и практические рекомендации. Полученные результаты были представлены в научных докладах и опубликованы в печатных работах.

Практическое использование результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику работы кардиологических отделений ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» (г. Ставрополь) и ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» (г. Ставрополь)

Теоретические положения и практические рекомендации используются в программах обучения студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета, ординаторов-кардиологов, аспирантов на кафедрах госпитальной терапии и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Медицинский вестник Северного Кавказа, 2024; Терапия, 2024; Архивъ внутренней медицины, 2025; Медицинский вестник Северного Кавказа, 2025). Материалы исследования доложены и обсуждены на 2-й научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской республики с международным участием «Современные проблемы клинической медицины» (Черкесск, 2016), 54-й Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Пятигорск, 2019), 73-й Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Пятигорск, 2021), Итоговой научно-практической конференции терапевтов Ставропольского края «Рождественские встречи» (Ставрополь, 2023), Всероссийской научно-практической конференции врачей терапевтических специальностей с международным участием «Рождественские встречи» (Ставрополь, 2025), межкафедральной конференции кафедр госпитальной терапии и факультетской терапии

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 2025).

Работа была поддержана научными грантами для молодых учёных ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России: «Методы прогнозирования обострения ИБС у больных молодого возраста после операции коронарного стентирования посредством измерения селективных» (2014), «Разработка системы скрининга обострений ишемической болезни сердца после операции коронарного стентирования» (2016).

Соответствие паспорту специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 161 странице, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы, 1 приложения. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 28 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 202 источника, из них 94 отечественных и 108 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на базе регионального сосудистого центра ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница».

Схема исследования представлена на рисунке 1.

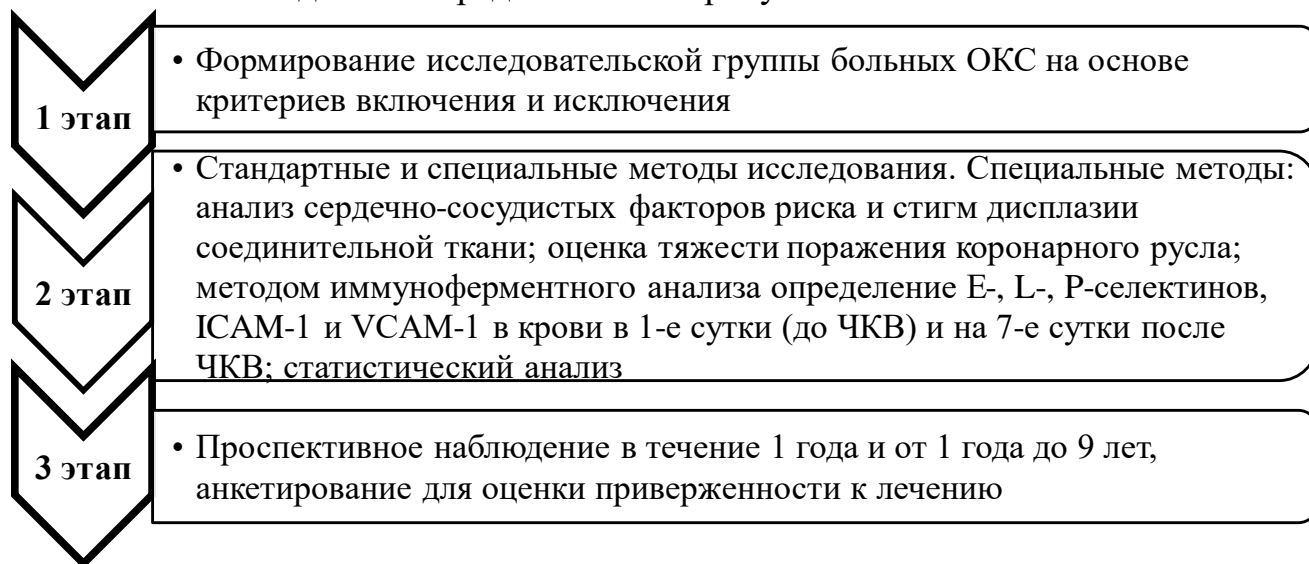


Рисунок 1 – Схема исследования

Критерии включения в основную группу: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 25-44 лет; ОКС с давностью менее 24 часов до госпитализации; стенозирующий атеросклероз, по крайней мере, одной коронарной артерии, требующий проведения ЧКВ.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда 2-5 типов, нестабильная стенокардия А, С и II В классов (по E. Braunwald); сердечно-легочная реанимация

или электроимпульсная терапия в дебюте заболевания; острые и хронические в периоде обострения воспалительные заболевания; клинически значимая сопутствующая патология (с печеночной, почечной, сердечной и дыхательной недостаточностью); аутоиммунные и онкологические заболевания; отказ от участия на любом этапе исследования.

Было последовательно отобрано 100 больных ОКС. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика молодых больных ОКС

Показатель	Общая группа (n=100)
Мужчины, %	93,00
Женщины, %	7,00
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	41,00 [39,00; 43,00]
ОКС с подъемом ST, %	43,00
ОКС без подъема ST, %	57,00
Нестабильная стенокардия, %	43,00
Острый инфаркт миокарда, %	57,00
Q-позитивный, %	32,00
Q-негативный, %	25,00
Однососудистое поражение коронарного русла, %	50,00
Двухсосудистое поражение коронарного русла, %	31,00
Многососудистое поражение коронарного русла, %	19,00
Стенокардия в анамнезе, %	45,00
Инфаркт миокарда в анамнезе, в том числе с ЧКВ, %	35,00 14,00
Отягощенный наследственный анамнез, %	59,00
Курение, %	71,00
Избыточная масса тела, %	41,00
Ожирение, %	39,00
Артериальная гипертензия, %	31,00
Сахарный диабет 2 типа, %	10,00

Выполняли стандартные лабораторные анализы, включающие в том числе определение в день поступления сывороточных липидов (общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов) и маркеров острого воспаления (лейкоцитов, фибриногена, С-реактивного белка – до и после ЧКВ). По разнице между общим холестерином и ЛПВП определяли липопротеиды невысокой плотности (неЛПВП). По формуле (общий холестерин – ЛПВП) / ЛПВП рассчитывали коэффициент атерогенности.

Молодые больные ОКС характеризовались проатерогенной направленностью липидного профиля в виде повышения уровней общего холестерина ($4,99 \pm 1,38$ ммоль/л), ЛПНП ($3,38 \pm 1,14$ ммоль/л), триглицеридов ($1,87$ [1,23; 2,76] ммоль/л), неЛПВП ($4,03 \pm 1,44$ ммоль/л) и снижения – ЛПВП ($0,90$ [0,78; 1,06]

ммоль/л). Повышенный коэффициент атерогенности был верифицирован у 42 больных. При этом клинический диагноз семейной гиперхолестеринемии по критериям Dutch Lipid Clinic Network во всех наблюдениях был исключен.

Среди рутинно определяемых маркеров воспаления у молодых больных ОКС в среднем только количество лейкоцитов до ЧКВ и уровень фибриногена в 1-е сутки после ЧКВ превышали нормативные значения (табл. 2).

Таблица 2 – Рутинно определяемые в клинической практике маркеры воспаления у молодых больных ОКС

Показатель	Значение	Норма
Лейкоциты крови до ЧКВ, $\times 10^9/\text{л}$	10,71 \pm 3,42	4-9
Лейкоциты крови после ЧКВ, $\times 10^9/\text{л}$	8,90 \pm 2,45	
Фибриноген до ЧКВ, г/л, Ме [Q25; Q75]	3,75 [3,20; 5,10]	2-4
Фибриноген после ЧКВ, г/л, Ме [Q25; Q75]	4,50 [3,70; 5,43]	
С-реактивный белок до ЧКВ, мг/л, Ме [Q25; Q75]	4,84 [3,32; 9,50]	0-5
С-реактивный белок после ЧКВ, мг/л, Ме [Q25; Q75]	4,68 [3,30; 8,49]	

Инструментальное исследование включало ЭКГ в 12 отведениях, эхо-доплеркардиографию, коронароангиографию. Фракция выброса левого желудочка у 65% больных была $\geq 50\%$, у 35% – в диапазоне 48-49%

Осуществлен анализ факторов риска атеросклероза: курение; артериальная гипертензия; сахарный диабет 2 типа; отягощенная наследственность по ранней ИБС; избыточная масса тела или ожирение; хроническое заболевание почек (снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин); нарушение липидного обмена. Проводили поиск внешних и кардиальных стигм дисплазии соединительной ткани с последующим определением конкретных диспластических фенотипов (Российские рекомендации, 2013).

Поражение коронарных артерий оценивали согласно протоколу стандартной полипроекционной коронароангиографии (аппарат Phillips AZURION 7 M20). Всем больным было выполнено ЧКВ со стентированием симптом-зависимой артерии.

У больных в 1-е сутки (до ЧКВ) и на 7-е сутки госпитализации методом иммуноферментного анализа определяли концентрации в плазме L-, E-, P-селектинов, в сыворотке – ICAM-1, VCAM-1 с использованием стандартных тест-наборов («Cloud-Clone Corp.», Китай).

Все пациенты получали оптимальное, по существующим клиническим рекомендациям, медикаментозное лечение, включающее двойную антитромботическую терапию, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, β -блокаторы. Для оценки приверженности к лечению использовали «Опросник количественной оценки приверженности к лечению» (КОП-25).

Через 1 год наблюдения отклик пациентов составил 95% (n=95), через 9 лет – 66% (n=66). Соответственно, с 5% (n=5) и 34% (n=34) больных контакт установить не удалось. Оценивали следующие конечные точки: первичные – смерть от сердечно-сосудистой патологии; вторичные – нефатальные острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, экстренные госпитализации

ввиду сердечно-сосудистых причин (нестабильная стенокардия, аритмии, сердечная недостаточность).

Группу сравнения (контрольную) сформировали из 40 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу (38 мужчин и 2 женщины) и возрасту (средний возраст 40 [36,75; 41,00] лет), у которых диагноз ИБС был исключен на основании данных обследования.

Статистический анализ выполняли с помощью программы StatTech версия 4.2.7 (Россия). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных частот (%), количественные показатели при нормальном распределении – как среднее и стандартная ошибка ($M \pm m$), при отсутствии нормального распределения – медиана, 25-й и 75-й квартили ($Me [Q25; Q75]$). Использовали критерии Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона, χ^2 (или точный критерий Фишера), логистический регрессионный анализ, ROC-анализ. Рассчитывали отношение шансов и его 95% ДИ, чувствительность и специфичность признаков. Порог отсека (точка cut-off) для количественных признаков определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия величин оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. При анализе более двух независимых групп вводился новый уровень значимости «р», определяемый как $p = 0,05/n$, где n – количество сравниваемых групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы сердечно-сосудистого риска, показатели воспаления и адгезивной дисфункции эндотелия в общей группе молодых больных ОКС. Одним из ключевых объяснений развития ОКС в молодом возрасте считают высокую частоту сердечно-сосудистых факторов риска. Отмечено, что их распространенность увеличилась за последние два десятилетия именно в возрастной когорте 18-45 лет (Драпкина О. М. и др., 2022). Действительно, в нашем исследовании «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска (курение, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, отягощенная наследственность по ранней ИБС, дислипидемия) выявлены у абсолютного большинства (98%) молодых больных ОКС, причем в 65% наблюдений они были множественными (3 и более).

На современном этапе факторами сердечно-сосудистого риска признаны также показатели неспецифического воспаления, среди которых – рутинно определяемые в реальной клинической практике лейкоциты крови, фибриноген, С-реактивный белок (Скопец И. С. и др., 2016; Басалай О. Н. и др., 2020). Повышенное содержание лейкоцитов выявлено нами у 45%, фибриногена – у 46% и С-реактивного белка – у 47% молодых больных ОКС.

Воспалительную реакцию при ОКС отражают и ряд других маркёров, в частности молекулы адгезии (Басалай О. Н. и др., 2020; Singh V. et al., 2023). Полученные в нашем исследовании данные о повышенных концентрациях P-селектина и ICAM-1 в 1-е и 7-е сутки, а также VCAM-1 на 7-е сутки заболевания свидетельствуют о формировании провоспалительного и протромботического фенотипа эндотелия (табл. 3).

Таблица 3 – Концентрации молекул адгезии у молодых больных ОКС и в контроле (Ме [Q25; Q75])

Показатель (нг/мл)	Время забора	Пациенты с ОКС (n=100)	Контроль (n=40)	p
E-селектин	1 сутки	29,50 [20,35; 43,20]	33,50 [30,50; 38,50]	0,082
	7 сутки	30,20 [20,50; 42,32]		0,229
L-селектин	1 сутки	247,00 [116,50; 473,00]	286,00 [219,00; 386,50]	0,266
	7 сутки	271,00 [110,00; 587,00]		0,854
P-селектин	1 сутки	278,00 [148,65; 449,40]	100,00 [74,00; 112,00]	0,001
	7 сутки	223,95 [171,75; 409,85]		0,001
ICAM-1	1 сутки	926,85 [720,05; 1662,10]	570,50 [408,50; 625,25]	0,001
	7 сутки	1053,40 [837,25; 1787,25]		0,001
VCAM-1	1 сутки	470,00 [396,50; 560,00]	454,50 [401,00; 643,75]	0,705
	7 сутки	1170,00 [800,00; 1353,75] [#]		0,001

Примечание: # – $p < 0,05$ в сравнении с первыми сутками в динамике.

Как известно, ICAM-1 является важным медиатором процесса воспаления, а P-селектин – маркёром активированных тромбоцитов (Singh V. et al., 2023; Mangoni A. A. et al., 2024). Динамическое увеличение в течение недели концентрации VCAM-1 также указывает на снижение тромборезистентности эндотелия (Логаткина А. В. и др., 2019). В этой связи интересна информация о тромбофилическом статусе у молодых больных с инфарктом миокарда 1 типа (Шушанова А. С. и др., 2023).

Взаимосвязь молекул адгезии с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками молодых больных ОКС. Наряду со свойственным для общей группы молодых больных ОКС повышенным содержанием P-селектина, ICAM-1 в 1-е и 7-е сутки заболевания и VCAM-1 – на 7-е сутки, установлены дополнительные изменения в уровнях ICAM-1, L-, E- и P-селектинов в зависимости от количества и характера сердечно-сосудистых факторов риска, варианта трансформации ОКС и тяжести поражения коронарного русла.

Так, рост исходно сниженного/нормального уровня L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ зарегистрирован у больных ОКС с множественными факторами риска (249,50 [115,75; 428,75] и 273,00 [140,00; 609,00] нг/мл, $p=0,007$), курильщиков (252,00 [118,50; 412,50] и 273,00 [117,00; 610,50] нг/мл, $p=0,022$), при избыточной массе тела (264,00 [120,00; 489,00] и 414,00 [201,00; 616,00] нг/мл, $p=0,005$), отягощенном наследственном анамнезе по ранней ИБС (215,00 [91,00; 390,50] и 269,00 [122,00; 594,50] нг/мл, $p=0,004$).

Отличительной особенностью больных ОКС с повышенным коэффициентом атерогенности был более низкий, чем в контроле, уровень L-селектина в 1-е сутки заболевания без значимого увеличения в динамике (206,50 [90,50; 352,75] и 232,00 [113,50; 429,50] нг/мл, $p > 0,05$).

У больных без отягощённого семейного анамнеза (1-е сутки), с нормальной массой тела (7-е сутки) и при единичных факторах риска в обе временные точки отмечена более низкая концентрация E-селектина. У больных с нормальным АД

зафиксировано снижение в динамике Р-селектина (311,50 [150,60; 450,00] и 229,80 [171,30; 396,85] нг/мл, $p=0,044$), в то время как при артериальной гипертензии такового не наблюдалось ($p=0,0885$).

У больных ОКС с лейкоцитозом закономерно определялись максимально высокая концентрация ICAM-1 в 1-е сутки (1358,40 [857,60; 2216,80] нг/мл) и значимое нарастание L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ (261,00 [121,00; 473,00] и 314,00 [93,00; 798,00] нг/мл, $p=0,012$). Сдвиг в сторону повышения уровня L-селектина в семидневной динамике оказался характерным и для больных ОКС с гиперфибриногенемией (191,50 [91,75; 398,00] и 289,50 [150,00; 611,00] нг/мл, $p=0,001$).

В случаях с повышением С-реактивного белка уровень L-селектина к 7-му дню (184,00 [108,00; 402,50] нг/мл), наоборот, оказался ниже величин контроля и группы с нормальным содержанием С-реактивного белка (443,00 [170,00; 798,00] нг/мл, $p=0,001$). Увеличенный С-реактивный белок некоторые исследователи признают показателем воспалительного фона, на котором развивается ОКС (Абдрахманова А. И. и др., 2019). В этой связи низкий уровень L-селектина у больных с повышенным содержанием С-реактивного белка можно рассмотреть с позиции длительного воспалительного состояния, характерного для атеросклероза. Хроническое субклиническое воспаление приводит, в том числе к «истощению» функциональной активности лейкоцитов, уменьшая концентрацию L-селектина (Логаткина А. В. и др., 2019). Вполне очевиден подобный механизм снижения L-селектина и для случаев ОКС с повышенным коэффициентом атерогенности.

Примечательно, что содержание молекул адгезии у молодых больных ОКС не зависело от наличия подъема сегмента ST (табл. 4). Однако в группе ОКС с подъемом сегмента ST отмечалось существенное нарастание в динамике исходно высокого уровня ICAM-1 ($p=0,001$), тогда как в группе ОКС без подъема сегмента ST такое изменение не было статистически значимым ($p=0,990$).

Таблица 4 – Концентрации молекул адгезии у молодых больных ОКС с учетом подъема сегмента ST (Ме [Q25; Q75])

Показатель (нг/мл)	День	Больные ОКС		P
		с подъемом ST (n=43)	без подъема ST (n=57)	
E-селектин	1	31,20 [23,10; 36,25]	25,40 [19,40; 46,90]	0,386
	7	30,30 [20,80; 42,65]	30,10 [20,40; 39,40]	0,614
L-селектин	1	258,00 [118,00; 484,50]	215,00 [98,00; 401,00]	0,438
	7	209,00 [101,00; 813,50]	289,00 [143,00; 577,00]	0,843
P-селектин	1	253,90 [150,30; 535,75]*	303,50 [143,50; 411,30]*	0,992
	7	215,10 [172,75; 547,90]*	230,60 [166,50; 314,60]*	0,403
ICAM-1	1	912,50 [700,65; 1360,25]*	969,10 [754,70; 2511,80]*	0,091
	7	1142,10 [831,70; 1571,55]*/#	1049,50 [838,20; 2016,40]*	0,599
VCAM-1	1	490,00 [390,00; 571,00]	470,00 [400,00; 560,00]	0,956
	7	1210,00 [965,00; 1372,50]*/#	1090,00 [730,00; 1312,00]*/#	0,107

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с контролем; # – $p<0,05$ в сравнении с первыми сутками в динамике.

Плазменные концентрации молекул адгезии в зависимости от варианта трансформации ОКС представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Концентрации молекул адгезии с учетом варианта трансформации ОКС (Ме [Q25; Q75])

Показатель (нг/мл)	День	Группы больных		
		Нестабильная стенокардия (n=43)	Q-позитивный инфаркт (n=32)	Q-негативный инфаркт (n=25)
E-селектин	1	27,20 [20,65; 44,35]	31,10 [22,93; 36,23]	25,70 [18,40; 43,10]
	7	31,00 [21,15; 41,75]	29,35 [20,50; 42,65]	30,10 [20,20; 39,40]
L-селектин	1	242,00 [116,00; 397,00]	281,00 [116,50; 506,75]	186,00 [118,00; 370,00]
	7	269,00 [117,00; 472,50]	365,00 [#] [130,00; 842,25]	258,00 [98,00; 554,00]
P-селектин	1	323,20* [250,55; 416,35]	327,55* [162,75; 668,00]	150,60* [131,90; 251,00]
	7	225,90* / # [174,30; 315,75]	218,55* [172,25; 601,17]	230,60* [165,70; 408,00]
ICAM-1	1	968,20* [778,90; 2555,90]	918,20* [766,48; 1362,40]	925,30* [582,30; 1831,20]
	7	950,00* [836,20; 1639,40]	1142,20* / # [840,70; 1674,90]	1301,60* [913,20; 1985,70]
VCAM-1	1	468,00 [401,00; 565,00]	440,00 [389,25; 552,50]	500,00 [401,00; 582,10]
	7	1154,00* / # [757,50; 1371,00]	1180,00* / # [900,00; 1374,75]	1160,00* / # [800,00; 1312,00]

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – $p < 0,05$ в сравнении в динамике с первыми сутками.

Очевидно, что более выраженная интенсивность воспалительного ответа в виде динамического нарастания уровня ICAM-1 в течение недели отмечена для случаев Q-позитивного инфаркта миокарда ($p=0,004$). Формирование Q-позитивного инфаркта было также сопряжено с повышением концентрации L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ ($p=0,036$). При трансформации ОКС в нестабильную стенокардию отмечен в динамике сдвиг P-селектина в сторону уменьшения ($p=0,004$).

У больных с однососудистым поражением коронарного русла выявлено нарастание концентрации L-селектина с первых по 7-е сутки (244,50 [100,75; 486,75] и 289,50 [136,00; 789,75] нг/мл, $p=0,023$), тогда как при многососудистом поражении таковое отсутствовало (252,00 [120,00; 400,75] и 245,00 [93,00; 487,25] нг/мл, $p=0,913$).

Динамическое повышение уровня L-селектина у наблюдаемых нами больных ОКС с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, а также при наличии факта курения, избыточной массы тела, отягощённого наследственного анамнеза по ранней ИБС, лейкоцитоза, гиперфибриногенемии, формировании Q-

позитивного инфаркта, однососудистом коронарном поражении, является отражением усиления адгезивной дисфункции эндотелия и, по-видимому, в большей степени характерно именно для пациентов молодого возраста, поскольку ранее обсуждался вопрос о снижении экспрессии L-селектина в условиях длительной провоспалительной стимуляции у пожилых пациентов с ИБС и острым инфарктом миокарда, в частности, преимущественно при многососудистом характере поражения коронарного русла (Логаткина А. В. и др., 2019).

Более низкая концентрация E-селектина у молодых больных ОКС с единичными факторами сердечно-сосудистого риска, отсутствием отягощённого семейного анамнеза и при нормальной массе тела может свидетельствовать о менее выраженном нарушении адгезивной функции эндотелия.

Динамический сдвиг P-селектина в сторону уменьшения в случаях трансформации ОКС в нестабильную стенокардию и при отсутствии артериальной гипертензии, скорее всего, является результатом более эффективного воздействия двойной антиагрегантной терапии у данных подгрупп пациентов.

Становится очевидным, что дополнительное определение к рутинным маркерам воспаления – лейкоцитам, С-реактивному белку, фибриногену – концентрации молекул адгезии позволит уточнить некоторые патологические механизмы развития ОКС и в перспективе обосновать новые точки приложения терапевтического вмешательства.

Молодые больные ОКС и дисплазия соединительной ткани. Заслуживает внимания высокая частота (74%) признаков врожденной ДСТ в когорте наблюдаемых нами молодых больных ОКС. Ранее сообщалось о 42% встречаемости ДСТ у больных ОКС среднего возраста (Султанова О. Э., 2014). Полученные данные вполне объяснимы с позиции факта бóльшей частоты выявления ДСТ у подростков и молодых людей по сравнению с пациентами среднего и пожилого возрастов (Российские рекомендации, 2018).

Наиболее типичным для молодых больных ОКС с ДСТ оказался фенотип «повышенной диспластической стигматизации» (n=39). Несколько реже определялись «доброкачественная гипермобильность суставов» (n=15) и «марфаноидная внешность» (n=13); в единичных случаях – «MASS-подобный» (n=5), «неклассифицируемый» (n=2) фенотипы.

Больным ОКС с марфаноидной внешностью был свойственен низкий уровень L-селектина в 1-е сутки заболевания (137,00 [92,00; 247,00] нг/мл) и высокий E-селектина в 1-е и 7-е сутки (47,50 [42,10; 59,40] и 47,30 [39,10; 57,00] нг/мл). При этом уровень последнего превышал не только показатели контроля и ОКС без ДСТ, но и таковые в группе ОКС с доброкачественной гипермобильностью суставов и повышенной диспластической стигматизацией (p<0,05). Ранее сообщалось о повышенной экспрессии E-селектина у больных ДСТ в случаях классифицируемого наследственного синдрома, в частности синдрома ПМК, и об отсутствии таковой при повышенной диспластической стигматизации (Ягода А. В. и др., 2016).

У больных ОКС с повышенной диспластической стигматизацией зарегистрировано значимое нарастание L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ (252,00 [114,50; 470,00] и 289,00 [134,50; 594,50] нг/мл, p=0,046).

Больные ОКС с доброкачественной гипермобильностью суставов отличались сниженным уровнем L-селектина в течение всего недельного периода наблюдения (121,00 [91,00; 270,00] и 93,00 [38,50; 216,50] нг/мл). При этом L-селектин, зарегистрированный на 7-е сутки после ЧКВ, был значительно ниже не только значений контрольной группы и ОКС без ДСТ ($p < 0,05$), но и показателей в группах с марфаноидной внешностью ($p = 0,048$) и повышенной диспластической стигматизацией ($p = 0,004$).

Низкий уровень L-селектина, зафиксированный у больных ОКС с марфаноидной внешностью и доброкачественной гипермобильностью суставов, можно трактовать в аспекте раннего «сосудистого старения». Как известно, одним из главных биологических маркеров старения считается хроническое воспаление (Sanada F. et al., 2018). У пожилых больных ИБС сниженный уровень L-селектина рассматривают в качестве фактора риска ОКС (Логаткина А. В. и др., 2019). В литературе имеются данные о раннем «сосудистом старении» у пациентов с ДСТ, особенно при наличии арахнодактилии – одного из диагностических критериев марфаноидной внешности, и в когорте больных с гипермобильностью суставов (Евсевьева М. Е. и др., 2020; Карпович Ю. Л. и др., 2024).

Принимая во внимание генетическую детерминированность ДСТ и, следовательно, возможность ее диагностики в сроки до появления большинства традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, можно рассматривать фенотипы «марфаноидная внешность», «доброкачественная гипермобильность суставов» и «повышенная диспластическая стигматизация» как дополнительные маркеры в спектре признаков, ассоциированных с ранним развитием ИБС.

Годовой и долгосрочный прогнозы у молодых больных ОКС. Отсутствие в нашем исследовании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на госпитальном этапе, по-видимому, было обусловлено применением эндоваскулярных методик у всех наблюдаемых пациентов. Вместе с тем больные, перенесшие ОКС, продолжают оставаться группой риска повторных сердечно-сосудистых событий (Шальнев В. И. и др., 2020; Марцевич С. Ю. и др., 2024). Частота и структура повторных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года и 9 лет у больных, перенесших ОКС в молодом возрасте, представлены на рисунке 2.

Принимая во внимание небольшое количество событий по каждой из конечных точек, было принято решение для повышения статистической мощности прогноза ввести в исследование комбинированную конечную точку, включающую летальный исход, острый инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. Комбинированной конечной точки в годовом наблюдении достигли 23,16% больных (22 из 95 наблюдений), в периоде от 1 года до 9 лет – еще 43,94% (29 из 66). Полученные результаты вполне сопоставимы с данными ряда исследователей о развитии повторных сердечно-сосудистых событий у молодых пациентов, перенесших, в частности, инфаркт миокарда, в течение 1 года в 6,3-24% случаев и почти у половины больных – в течение последующих 10 лет (Новикова И. А. и др., 2020; Щинова А. М. и др., 2021; Zeitouni M. et al., 2020). Очевидно, что остаточный риск повторных сердечно-сосудистых событий в течение первого года и последующего долгосрочного периода наблюдения после ОКС остается достаточно высоким и даже современная терапия не может полностью его компенсировать.

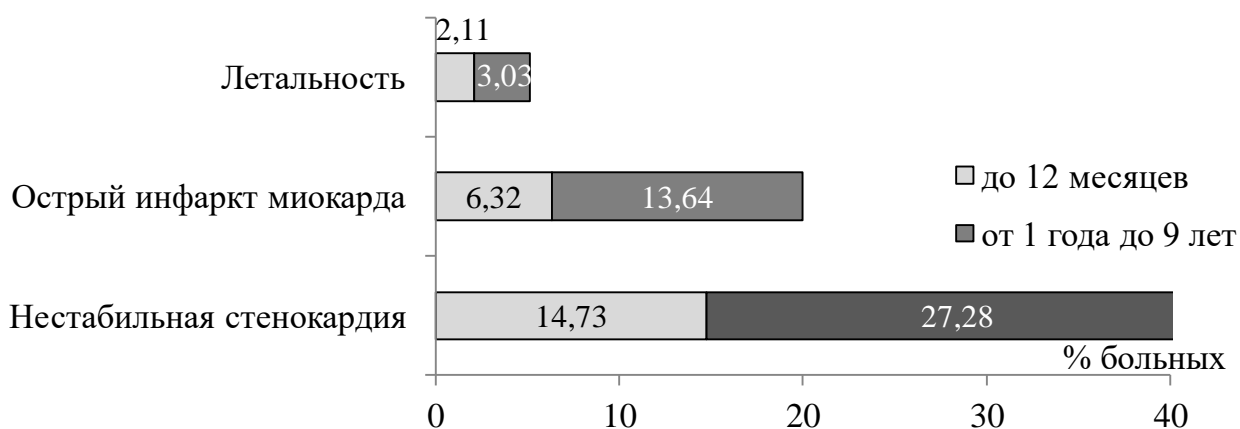


Рисунок 2 – Клинические исходы у молодых больных ОКС

Отметим, что доля больных, неприверженных к лечению (опросник КОП-25), была сопоставима в группах с неблагоприятным и благоприятным прогнозом как в течение годового (соответственно 4,54% и 2,74%, $p=0,206$), так и долгосрочного (37,93% и 37,84%, $p=0,196$) периодов наблюдения.

Считаем, что одним из определяющих показателей постгоспитального клинического исхода выступает интенсивность воспалительного процесса в первые сутки ОКС (Науек А. et al., 2021). По данным многофакторного анализа, установлен независимый вклад в формирование неблагоприятного годового прогноза повышенных уровней лейкоцитов и ICAM-1, определенных в 1 сутки (до ЧКВ), и L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ (табл. 6). При этом группы больных с неблагоприятным и благоприятным годовым прогнозом были сопоставимы по возрасту, полу, традиционным сердечно-сосудистым факторам риска, анамнезу, клиническому варианту индексного ОКС, наличию признаков врожденной ДСТ ($p>0,05$).

Таблица 6 – Факторы, влияющие на годичный прогноз для молодых больных, перенесших ОКС (сводные данные логистической регрессии)

Показатель	Коэффициент (В)	Экспонента В	95% ДИ	p
Лейкоциты в 1-е сутки (до ЧКВ)	0,205	1,228	1,036-1,455	0,020
L-селектин (7-е сутки после ЧКВ)	0,002	1,002	1,001-1,003	0,040
ICAM-1 (1-е сутки до ЧКВ)	0,001	1,001	1,001-1,002	0,010
Константа	-5,888	-	-	-

Получена формула вероятности развития неблагоприятного годового прогноза у молодых больных, перенесших ОКС:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + 2,72^{-(5,888 + 0,205X_1 + 0,002X_2 + 0,001X_3)}},$$

где P – вероятность выявления неблагоприятного годового прогноза, 2,72 – значение основания натурального логарифма (e), -5,888 – константа; 0,205, 0,002 и 0,001 – коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – количество лейкоцитов в крови в 1-е сутки до ЧКВ, X_2 – уровень L-селектина на 7 сутки ЧКВ, X_3 – уровень

ICAM-1 в 1-е сутки до ЧКВ. X_1 принимает значение признака, выражаемого в $10^9/л$, X_2 и X_3 – значения признаков, выражаемых в нг/мл. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

Площадь под ROC-кривой оказалась равна 0,76 (95% ДИ 0,65-0,86) и свидетельствует о хорошем качестве модели ($p = 0,01$), состоящей из указанной совокупности признаков. Пороговая вероятность в точке cut-off составила 0,35 с чувствительностью 77,3% и специфичностью 72,6%. Следовательно, если расчетное значение P оказывается в диапазоне от 0,35 до 1, то высока вероятность неблагоприятного годового прогноза. При расчетном значении P в интервале от 0 до 0,35, наоборот, вероятность неблагоприятного годового прогноза низка.

Установлено, что количество лейкоцитов (до ЧКВ) более $10,6 \times 10^9/л$ ассоциируется с 4-5 кратным повышением риска повторных сердечно-сосудистых событий в течение последующего года (ОШ 4,64; 95% ДИ 1,55-13,84), уровни ICAM-1 (до ЧКВ) более 1240,0 нг/мл – с 5-6 кратным повышением риска (ОШ 5,82; 95% ДИ 2,08-16,25) и L-селектина более 314,0 нг/мл на 7-е сутки после ЧКВ – с 6-7 кратным повышением риска (ОШ 6,8; 95% ДИ 2,23-20,48).

На независимой выборке молодых больных ОКС ($n = 40$), соответствующих указанным выше критериям включения/исключения, была проведена проверка работоспособности модели годового прогноза. В результате проверки получены две группы риска: 1-я ($n = 7$) – с неблагоприятным годовым прогнозом и 2-я ($n = 33$) – с благоприятным годовым прогнозом. Из 7 человек, попавших в группу риска неблагоприятного годового прогноза, только у 1 больного не наблюдалось неблагоприятного годового прогноза, то есть предсказанный результат совпал с реальным исходом у 85,71% пациентов. Во второй группе у 4 (12,12%) больных в течение года отмечена экстренная госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, завершившейся ЧКВ, следовательно, предсказанный результат совпал с реальным исходом у 87,88% пациентов.

Обращает внимание, что факторы, которые оказывают максимальное влияние на прогноз в первый год после ОКС, преимущественно имеют отношение к одной из составляющих так называемого «остаточного риска» – воспалительной (Хазова Е. В. и др., 2023). В последующие годы роль данных факторов в прогнозе уменьшается, что отражает снижение воспалительного риска. Однако возрастает значимость традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (табл. 7).

Таблица 7 – Факторы, влияющие на 9-летний прогноз для молодых больных, перенесших ОКС (сводные данные логистической регрессии)

Показатель	Коэффициент (В)	Экспонента В	95% ДИ	p
Ожирение 1 степени	1,901	6,695	0,693-2,079	0,011
Курение	2,173	8,785	1,163-3,182	0,040
L-селектин (7-е сутки после ЧКВ)	0,003	1,003	0,998-1,008	0,010
Константа	3,646	-	-	-

Формула вероятности развития неблагоприятного 9-летнего прогноза у молодых больных, перенесших ОКС:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + 2,72^{-(3,646 + 1,901X_1 + 2,173X_2 + 0,003X_3)}},$$

где P – вероятность выявления неблагоприятного годового прогноза, 2,72 – значение основания натурального логарифма (e), 3,646 – математическая константа; 1,901, 2,173 и 0,003 – коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – ожирение 1 степени, X_2 – курение, X_3 – уровень L-селектина на 7 сутки после ЧКВ. X_1 и X_2 принимают значение 1 при наличии признака и 0 при отсутствии; X_3 – значение признака в нг/мл. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,01$).

Площадь под ROC-кривой составила $0,656 \pm 0,05$ (95% ДИ 0,53-0,79) и свидетельствует об удовлетворительном качестве модели ($p = 0,03$). Пороговая вероятность в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,427 с чувствительностью 86,5% и специфичностью 41,4%. Следовательно, если расчетное значение P оказывается в диапазоне от 0,427 до 1, то высока вероятность неблагоприятного 9-летнего прогноза. При расчетном значении P в интервал от 0 до 0,427, наоборот, вероятность неблагоприятного 9-летнего прогноза низка.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о важной роли P-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 в патогенезе ОКС у молодых пациентов. Растворимые формы этих молекул адгезии можно использовать в качестве лабораторных маркеров воспаления и дисфункции эндотелия в 1-е и 7-е сутки после ЧКВ. Более выраженная интенсивность воспалительного ответа в виде динамического нарастания уровня ICAM-1 в течение недели отмечена для случаев ОКС с лейкоцитозом, подъемом сегмента ST и при его развитии в Q-позитивный инфаркт миокарда. Наоборот, при исходе ОКС в нестабильную стенокардию отмечен в динамике сдвиг P-селектина в сторону уменьшения.

Для выявления более выраженной адгезивной дисфункции эндотелия в виде дополнительных изменений в содержании L- и E-селектинов представляется оправданным поиск множественных факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе курения, избыточной массы тела, отягощенного наследственного анамнеза по ранней ИБС, дислипидемии, а также диспластических фенотипов (марфаноидная внешность, доброкачественная гипермобильность суставов, повышенная диспластическая стигматизация), лейкоцитоза, гиперфибриногенемии и повышенного уровня С-реактивного белка в 1-е сутки заболевания, уточнение характера поражения коронарного русла и варианта трансформации ОКС.

Предикторами неблагоприятного годового прогноза у молодых больных ОКС определены повышенные уровни лейкоцитов и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ. В долгосрочном прогнозе (от 1 года до 9 лет) отрицательную роль играли курение, ожирение и повышенная концентрация L-селектина, определенная на 7-е сутки после ЧКВ. Полученные результаты могут не только способствовать более точной стратификации молодых пациентов по риску повторных сердечно-сосудистых событий, но и определять поиск новых путей воздействия на патогенетические факторы ОКС.

ВЫВОДЫ

1. У большинства больных с острым коронарным синдромом в возрастной группе 25–44 лет выявлены «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска, в основном множественные. Установлена взаимосвязь большей части факторов риска со сдвигами показателей селектинов и молекул адгезии, характеризующих адгезивную дисфункцию эндотелия – как в острой фазе синдрома (1-е сутки), так и через неделю (на 7-е сутки) после чрескожного коронарного вмешательства. Повышение концентрации P-селектина и ICAM-1 обнаруживалось в 1-е и на 7-е сутки, VCAM-1 – на 7-е сутки со значительным ростом показателя от исходных нормальных значений

2. Установлено, что в группах с множественными (три и более) факторами риска, у курящих, больных с избыточной массой тела уровень L-селектина в первые сутки острого коронарного синдрома был нормальным, при отягощённом семейном анамнезе и у пациентов с выраженной дислипидемией – сниженным. К 7-м суткам после коронарного вмешательства зарегистрирован рост содержания L-селектина в крови. У больных без отягощённого семейного анамнеза (1-е сутки), с нормальной массой тела (7-е сутки) и при единичных факторах риска в обе временные точки отмечена более низкая концентрация E-селектина. У больных с нормальным АД выявлено снижение в динамике P-селектина.

3. Доказано, что в случаях острого коронарного синдрома с лейкоцитозом и/или гиперфибриногенемией в семидневной динамике определялся рост уровня L-селектина. У больных с повышением C-реактивного белка исходно нормальный уровень L-селектина, наоборот, оказался к 7-му дню значительно сниженным. Элевация ST в дебюте болезни сопровождалась увеличением исходно повышенных уровней ICAM-1 к 7-му дню. Трансформация в нестабильную стенокардию характеризовалась снижением к концу недели P-селектина, а формирование Q-позитивного инфаркта – повышением концентраций L-селектина и ICAM-1 после чрескожного вмешательства. Установлена взаимосвязь 7-дневной динамики L-селектина с однососудистым поражением коронарного русла.

4. Доказано, что частота признаков врождённой соединительнотканной дисплазии у молодых больных составила 74%. Фенотипу марфаноидной внешности был свойственен высокий уровень E-селектина в 1-й и на 7-й дни болезни, а также низкие значения L-селектина в первые сутки. При доброкачественной гипермобильности суставов низким определялся уровень L-селектина в 1-й и особенно на 7-й день. Группу больных с повышенной диспластической стигматизацией (самым часто встречаемым фенотипом), наоборот, характеризовал существенный рост концентрации L-селектина с 1-го по 7-й день болезни.

5. Неблагоприятный годовой прогноз у молодых больных с острым коронарным синдромом отмечен в 23% наблюдений. По данным многофакторного анализа, независимое влияние на риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий в течение первого года оказывали повышенные уровни лейкоцитов периферической крови, показатели ICAM-1 в 1-е сутки (до чрескожного коронарного вмешательства) и содержание L-селектина, определённое на 7-е сутки. При долгосрочном наблюдении (от 1 года до 9 лет) неблагоприятный прогноз имели

44% больных, перенесших острый коронарный синдром в молодом возрасте. В долгосрочном прогнозе установлена предикторная значимость «традиционных» факторов риска – курения, ожирения, а также повышенной концентрации L-селектина на 7-е сутки после коронарного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать при остром коронарном синдроме в дополнение к общепринятому клиническому обследованию молодого больного определять в крови концентрацию ICAM-1 в первые сутки заболевания – до чрескожного коронарного вмешательства и концентрацию L-селектина на 7-е сутки после вмешательства на коронарных сосудах.

2. Рекомендовать для оценки неблагоприятного прогноза в течение 1 года определять маркеры воспаления: содержание лейкоцитов ($>10,6 \times 10^9/\text{л}$), ICAM-1 ($>1240,0$ нг/мл) до чрескожного коронарного вмешательства и L-селектина на 7-е сутки ($>314,0$ нг/мл), которые в случае превышения указанных значений имели прямую связь с вероятностью развития неблагоприятного годового прогноза.

3. Для оценки долгосрочного неблагоприятного прогноза (от 1 года до 9 лет) учитывать и определять: фактор ожирения 1 степени, фактор курения, показатель L-селектина на 7-е сутки, которые имели прямую связь с вероятностью развития такого варианта событий в срок от 1 года до 9 лет.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Анализ связи селектинов и иных молекул адгезии с клинико-лабораторными и инструментальными показателями ИБС у молодых пациентов с острым коронарным синдромом в динамике эндоваскулярного лечения (включая данные коронароангиографии) выявил маркеры неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для оценки годового и долгосрочного прогноза. Представляя собой законченное исследование, диссертация тем не менее не исчерпывает проблему актуального прогнозирования исходов этой формы ИБС, что особенно важно в группе лиц молодого возраста. Вариантами возможного продолжения работы является валидизация предложенных в работе методик расчёта прогноза для их использования в практике работы лечебных учреждений кардиологического профиля. Необходима дальнейшая разработка проблемы с охватом более широкого спектра известных адгезивных молекул, особенно во взаимосвязи с объективными и, предпочтительно, количественно измеряемыми, а также генетически детерминированными показателями профиля кардиологических признаков. Перспективным также представляется изучение молекул адгезии в несколько временных точек, более отдалённых от операции стентирования, в том числе в совокупности с количественно выраженными показателями стенозирования других коронарных артерий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ягода, А. В. Молекулы адгезии в оценке годового прогноза у молодых пациентов, перенесших острый коронарный синдром / А. В. Ягода, А. М. Ерёмченко, Н. Н. Гладких / Архивъ внутренней медицины. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 124-131.
2. Ерёмченко, А. М. Факторы годичного и долгосрочного прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром в молодом возрасте / А. М. Ерёмченко, А. В. Ягода, Н. Н. Гладких / Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 46-48.
3. Гладких, Н. Н. Клинико-патогенетическое значение молекул адгезии при остром коронарном синдроме у пациентов молодого возраста / Н. Н. Гладких, А. М. Ерёмченко, А. В. Ягода // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 10. – С. 78–84.
4. Ерёмченко, А. М. Связь молекул клеточной адгезии с внешними и висцеральными проявлениями дисплазии соединительной ткани у молодых пациентов с острым коронарным синдромом / А. М. Ерёмченко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 308-310.
5. Ерёмченко, А. М. Молекулы межклеточной адгезии при различных исходах острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста / А. М. Ерёмченко, А. В. Ягода // VI съезд терапевтов южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону 24-25 октября 2019 г.). – М: ООО «КСТ Интерфорум», 2019. – С. 101-102.
6. Ерёмченко, А. М. Клинико-демографические особенности больных острым коронарным синдромом молодого возраста с различными исходами чрескожных вмешательств на венечных артериях / А. М. Ерёмченко, И. А. Знаменская // Вестник молодого ученого. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 49-54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ОКС	– острый коронарный синдром
ОШ	– отношение шансов
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ICAM-1	– <i>inter-cellular adhesion molecule 1</i> (молекула межклеточной адгезии 1 типа)
VCAM-1	– <i>vascular cell adhesion molecule 1</i> (сосудистая молекула адгезии 1 типа)