

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

На правах рукописи

УСМАНОВА АЙГУЛЬ ФАРИТОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ,
КОДИРУЮЩИХ СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА, У ПАЦИЕНТОВ С
ИНФАРКТМ МИОКАРДА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Маянская Светлана Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Сердечно-сосудистые заболевания как ведущая проблема общественного здравоохранения в мире и в Российской Федерации	14
1.2 Категория очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска: клиническая значимость и методологические аспекты выделения.....	15
1.3 От клинической стратификации к молекулярному прогнозированию: гемостаз как ключевая мишень для оценки индивидуального тромботического потенциала	17
1.4 Тромбоциты и их интегрины.....	19
1.5 Современные представления о механизмах свертывания крови	20
1.6 Персонализированный подход к тромботическим осложнениям: от стандартной коагулограммы к комплексной оценке молекулярно-генетических тестов	22
1.6.1 Полиморфизм генов системы гемостаза	23
1.6.2 Процесс экспрессии генов как маркер оценки активности генов при сердечно-сосудистых катастрофах	31
1.7 Заключение.....	34
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Общая клиническая характеристика обследованных пациентов.....	37
2.2 Клинические методы исследования.....	46
2.3 Молекулярно-генетическое исследование	48
2.4 Статистическая обработка результатов.....	53
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	57

3.1 Особенности экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда	57
3.1.1 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от возраста.....	59
3.1.2 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от гендерного признака	62
3.1.3 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от фракции выброса левого желудочка	66
3.1.4 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема поражения миокарда	69
3.1.5 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема и локализации поражения коронарных артерий	71
3.2 Клинико-инструментальные особенности и активность исследуемых генов у пациентов с единственным и повторным инфарктом миокарда в течение двух лет наблюдения	80
3.3 Клинико-инструментальные особенности и активность исследуемых генов у пациентов с летальным исходом в течение двухлетнего наблюдения.....	84
3.4 Прогностическая значимость экспрессии генов в отношении неблагоприятного течения инфаркта миокарда в целом	86
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	130
Приложение А (обязательное) Опросник количественной оценки приверженности к лечению – КОП-25	134
Приложение Б (обязательное) Шкала SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery)	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительный прогресс в области диагностики, медикаментозной терапии и методов реваскуляризации, ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет ведущее место в структуре преждевременной смертности и утраты трудоспособности. Пациенты с установленной ИБС характеризуются высоким риском последующих сердечно-сосудистых осложнений, что определяет необходимость проведения комплексной вторичной профилактики и длительной оптимальной медикаментозной терапии [6].

Особую клиническую значимость представляют пациенты очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска. У данной категории пациентов наиболее часто наблюдаются повторные инфаркты миокарда (ИМ), рецидивирующие тромбозы и тромбоэмболии, прогрессирующее развитие сердечной недостаточности, рестенозы после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и летальные исходы [17]. При этом клиническая практика демонстрирует существенную неоднородность заболевания. Так, у ряда пациентов даже при сопоставимом профиле факторов риска (ФР) и одинаковом объеме проводимой терапии заболевание протекает относительно стабильно, тогда как у других, несмотря на проводимую терапию согласно современным клиническим рекомендациям, развиваются повторные сердечно-сосудистые события (ССС). Данный факт свидетельствует о необходимости поиска дополнительных маркеров неблагоприятного прогноза у этой группы пациентов [65; 130].

Одним из таких направлений является изучение генетических полиморфизмов. Все больше исследований посвящено изучению полиморфных вариантов генов, кодирующих систему гемостаза [9]. Так, SERPINE-1 кодирует ингибитор активатора плазминогена-1, FGB отвечает за образование бета-полипептидной цепи фибриногена, ITGA2 и ITGB3 – гены, отвечающие за адгезию и агрегацию тромбоцитов.

В ряде исследований показано, что отдельные полиморфные варианты генов SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3 могут быть ассоциированы с изменениями функциональной активности системы гемостаза и индивидуальной предрасположенностью к атеротромботическим событиям. Вместе с тем результаты клинических исследований остаются неоднозначными, а выраженность выявляемых ассоциаций может зависеть от исследуемой популяции, сопутствующих ФР и клинических характеристик пациентов [7].

В связи с этим наряду с изучением статичных генетических вариантов особый интерес представляет исследование транскрипционной активности генов. В отличие от наследуемых полиморфизмов, показатели экспрессии генов характеризуются динамичностью и способны отражать изменение функционального состояния клеток и молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие заболевания [110]. Такой подход расширяет возможности молекулярного фенотипирования пациентов и поиска дополнительных диагностических и прогностических маркеров сердечно-сосудистой патологии.

Повышенная экспрессия исследуемых генов потенциально может быть связана с мультифокальным атеросклерозом [18], а изменения активности отдельных компонентов системы гемостаза – с рецидивирующими тромботическими и сердечно-сосудистыми событиями [34].

Несмотря на активное развитие молекулярной медицины, в литературе представлено ограниченное количество исследований, посвященных комплексному анализу экспрессии генов, регулирующих систему гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Недостаточно изученной остается взаимосвязь между экспрессией вышеперечисленных генов и тяжестью клинических проявлений ИБС, включая выраженность атеросклеротического поражения, частоту повторных тромботических осложнений и степень дисфункции миокарда. Кроме того, отсутствуют четкие критерии использования молекулярно-генетических маркеров для персонализированной стратификации риска и прогнозирования ССС.

Таким образом, изучение транскрипционной активности генов системы гемостаза SERPINE-1, FGB, ITGA2, ITGB3 у пациентов с ИМ является одним из важнейших направлений современной кардиологии. В ходе исследования были получены результаты, которые расширяют представления о молекулярно-генетических механизмах атеротромбоза и создают предпосылки для совершенствования методов индивидуальной стратификации сердечно-сосудистого риска и персонализированных подходов к лечению и профилактике кардиоваскулярных событий.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время большинство исследований подтверждает весомую роль в развитии и прогрессировании атеротромбоза нарушений системы гемостаза. Особое внимание отводится изучению полиморфных вариантов генов, кодирующих систему гемостаза, отражающих лишь предрасположенность к развитию и прогрессированию ССС [7]. Однако на протяжении последних лет вектор интересов исследователей сместился от анализа статичных генетических полиморфизмов к изучению функциональной активности генов, позволяющей оценить тромботический потенциал и остаточный сердечно-сосудистый риск [110].

В литературе представлены лишь фрагментарные данные о возможном повышении транскрипционной активности генов, контролирующих разные ступени коагуляции у пациентов с неблагоприятным течением ИМ. Однако до сих пор недостаточно изучены связи между уровнем экспрессии данных генов, тяжестью атеросклеротического поражения и риском повторных событий, что определяет необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования

Оценить транскрипционную активность генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов с инфарктом миокарда для определения вероятности сердечно-сосудистых событий.

Задачи исследования

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда определить транскрипционную активность генов SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3, кодирующих систему гемостаза.
2. Оценить экспрессию данных генов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от клинико-демографических особенностей и сократительной способности левого желудочка.
3. Установить транскрипционную активность исследуемых генов в зависимости от распространенности поражения коронарного русла, особенностей миокардиального повреждения и локализации инфаркт-ассоциированного поражения коронарных артерий.
4. Выявить связь уровня экспрессии генов, кодирующих компоненты системы гемостаза, с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов в течение двухлетнего периода наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда.
5. Определить вклад факторов сердечно-сосудистого риска, распространённости поражения коронарного русла и уровня экспрессии исследуемых генов в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Научная новизна

Выявлена диагностическая и прогностическая значимость исследуемых молекулярно-генетических маркеров у пациентов с инфарктом миокарда. Установлено, что наибольшей прогностической ценностью обладают показатели экспрессии генов ITGB3, SERPINE-1 и ITGA2.

Впервые показано, что гиперэкспрессия SERPINE-1 у пациентов с инфарктом миокарда ассоциирована с возрастом моложе 60 лет, женским полом, однососудистым поражением коронарного русла, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, связана с поражением правой коронарной артерии (ПКА).

Впервые выявлена связь между преимущественной локализацией и транскрипционной активностью разных генов, контролирующих гемостаз. Так,

повреждение ПКА при остром инфаркте миокарда ассоциировано с повышением экспрессии генов SERPINE-1 и ITGA2, тогда как активность гена ITGB3 была выше у пациентов с преимущественным поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА).

Показано, что высокая экспрессия гена ITGB3 у пациентов с инфарктом миокарда связана с низкой и умеренно сниженной сократительной способностью левого желудочка, многососудистым поражением коронарных артерий, преимущественно ПМЖВ ЛКА, инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Более высокая экспрессия ITGB3 также отмечалась у мужчин и была связана с развитием повторных сердечно-сосудистых событий и летальным исходом от сердечно-сосудистых причин в течение двух лет после перенесенного инфаркта миокарда.

Впервые продемонстрировано, что гиперэкспрессия ITGB3, наряду с высокой выраженностью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, статистически значимо ассоциирована с неблагоприятным течением инфаркта миокарда, включая повторные сердечно-сосудистые события и летальный исход от сердечно-сосудистых причин, в течение двух лет наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Расширены современные представления о роли транскрипционной активности генов системы гемостаза в патогенезе атеротромбоза у пациентов с инфарктом миокарда.

2. Установлены связи уровней экспрессии генов SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3 с особенностями клинического течения инфаркта миокарда, фракцией выброса левого желудочка, распространенностью коронарного атеросклероза, развитием повторных сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после перенесенного инфаркта миокарда и летальным исходом от сердечно-сосудистых причин.

3. Дополнены существующие данные о молекулярно-генетических аспектах, связанных с особенностями поражения коронарного русла, развитием повторных

сердечно-сосудистых событий и вероятностью двухлетнего летального исхода от сердечно-сосудистых причин.

4. Установлено, что гиперэкспрессия гена ITGB3 может рассматриваться как дополнительный молекулярно-генетический маркер неблагоприятного течения заболевания и повторных сердечно-сосудистых событий, а транскрипционная активность гена SERPINE-1 ассоциирована с более благоприятным течением заболевания и инфарктом миокарда до 60 лет.

5. Установлена статистически значимая ассоциация повышенной транскрипционной активности гена ITGB3 и выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX с неблагоприятным течением инфаркта миокарда.

6. Полученные результаты расширяют современные представления о роли транскрипционной активности генов системы гемостаза в патогенезе атеротромбоза и обосновывают возможность использования молекулярно-генетических маркеров для персонализированной стратификации риска у пациентов с ишемической болезнью сердца.

7. Выявленные молекулярно-генетические маркеры могут быть использованы для совершенствования методов вторичной профилактики, динамического наблюдения и индивидуализации лечебно-диагностической тактики у пациентов с инфарктом миокарда.

Методология и методы исследования

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методология диссертационного исследования соответствует поставленным цели и задачам, а также современным принципам проведения медицинских научных исследований. При выполнении работы были применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Транскрипционная активность генов SERPINE-1, ITGB3 и ITGA2 ассоциирована с фенотипическими особенностями и исходами острого инфаркта миокарда.

2. Гиперэкспрессия гена ITGB3 ассоциирована с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и с поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, мультифокальным атеросклерозом коронарного русла и снижением сократительной способности левого желудочка, тогда как повышенная активность гена SERPINE-1 выявлена у пациентов с инфарктом миокарда моложе 60 лет, с однососудистым поражением преимущественно правой коронарной артерии.

3. Гиперэкспрессия гена ITGB3 и выраженность поражения коронарного русла по шкале SYNTAX статистически значимо ассоциированы с повторным инфарктом миокарда и летальными исходами от сердечно-сосудистых причин в течение двух лет после перенесённого инфаркта миокарда.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена рационально разработанным дизайном исследования, достаточным для выполнения поставленных задач объемом выборки и использованием современных клинико-лабораторных и генетических методов исследования.

Основные положения, результаты и материалы исследования изложены на российских и международных медицинских конференциях и форумах:

- 13-я Всероссийская конференция «ПРОТИВОРЕЧИЯ. Современная кардиология: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2024);
- 31-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Белые цветы» (Казань, 2025);
- XIX Международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков «Сова-2025» (Казань, 2025);

- Российский национальный конгресс кардиологов в рамках конкурса молодых ученых (Казань, 2025);
- Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2026» в рамках конкурса молодых ученых (Москва, 2026);
- 66-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, секция «Кардиогенетика» (Москва, 2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Основные положения и результаты работы используются в образовательном процессе кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при подготовке студентов, ординаторов и врачей.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 статьи в журналах из перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, в том числе 2 публикации в изданиях, индексируемых в базе данных SCOPUS. В дополнение к этому 1 статья опубликована в журнале, индексируемом в базе данных GeoRef. Получен 1 патент на изобретение (Патент РФ № RU 2860108).

Личный вклад диссертанта

Автором самостоятельно проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, определен дизайн исследования. В соответствии с дизайном исследования сформированы исследуемая и контрольная группы, проведено полное клиническое обследование пациентов, осуществлен сбор данных

анамнеза, результатов клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования, создана и структурирована база данных. Автор принимал непосредственное участие в заборе биологического материала и оценке экспрессии генов, ассоциированных с нарушением гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда – SERPINE-1, FGB, ITGA2, ITGB3.

Проведена статистическая обработка данных с последующей интерпретацией результатов исследования, выполнена оценка диагностической и прогностической значимости исследуемых молекулярно-генетических маркеров.

Объём и структура диссертации

Объём диссертации составляет 139 страниц. Диссертационная работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 147 источников, из них 18 отечественных и 129 зарубежных. Диссертационное исследование содержит 29 таблиц, 15 рисунков и 2 приложения.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сердечно-сосудистые заболевания как ведущая проблема общественного здравоохранения в мире и в Российской Федерации

Согласно данным официальной статистики, болезни системы кровообращения (БСК) на протяжении многих лет сохраняют за собой статус ведущей причины смерти среди взрослого населения Российской Федерации [66]. В структуре общей смертности на их долю стабильно приходится более 40% всех случаев: 46% - в 2019 году, 45% – в 2020 году, 44% – в 2022 году. Относительное снижение до 38% в 2021 носит искусственный характер и объясняется значительным вкладом (17%) летальных исходов от инфекции COVID-19, что временно изменило пропорции, но не отменило абсолютного лидерства БСК [5]. В структуре смертности непосредственно от БСК ведущее место занимает ИБС, на которую в 2022 году пришлось 42,3% случаев, что коррелирует с общемировыми тенденциями. Важнейшим и наиболее фатальным проявлением ИБС остается острый инфаркт миокарда (ОИМ), ставший в том же году непосредственной причиной смерти для 48 911 человек (5,9% в структуре смертности от БСК) [5].

Эта устойчивая эпидемиологическая картина существует в парадоксальном контрасте с беспрецедентными достижениями начала XXI века в области кардиологии: революцией в интервенционных методах реваскуляризации, появлением высокоэффективных классов лекарственных препаратов и оптимизацией систем оказания неотложной и экстренной помощи. Несмотря на доступность этих высокотехнологичных инструментов, общее бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), измеряемое показателями преждевременной смертности и инвалидизации, демонстрирует тревожную устойчивость как в глобальном масштабе [67], так и в рамках Российской Федерации.

При этом достигнутые успехи в коррекции традиционных ФР не обеспечивают полного предотвращения неблагоприятных ССС. Доказано, что применение современных методов медикаментозной профилактики существенно снижает

вероятность сердечно-сосудистых осложнений, однако не позволяет полностью предотвратить их развитие у значительной части пациентов [94]. Статистика свидетельствует о существовании значительной внутригрупповой гетерогенности среди пациентов, особенно в категориях очень высокого сердечно-сосудистого риска, чей ответ на стандартное лечение и общий прогноз варьирует в широких пределах. Следовательно, для преодоления эпидемиологического плато необходим стратегический переход от общих подходов к парадигме индивидуализированного прогнозирования риска и ранней профилактики [14]. Реализация этой задачи невозможна без поиска и валидации новых, более тонких детерминант риска, способных выявить индивидуумов с наибольшей предрасположенностью к прогрессирующему течению болезни и развитию фатальных осложнений, несмотря на формальное соблюдение современных стандартов лечения.

1.2 Категория очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска:

клиническая значимость и методологические аспекты выделения

Пациенты категории очень высокого сердечно-сосудистого риска характеризуются наличием установленных кардиоваскулярных патологий, таких как ИБС или цереброваскулярные заболевания (ЦВБ), либо сахарный диабет (СД) с поражением органов мишеней и хроническая болезнь почек (ХБП), достигшая 4-5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73м²), для которых целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) составляет менее 1,4 ммоль/л при одновременном снижении его концентрации не менее чем на 50% от исходного уровня [8].

Ключевым вызовом современной кардиологии является когорта пациентов, стратифицированных как лица очень высокого сердечно-сосудистого риска, формирующая основной вклад в показатели летальности от БСК. Принципиальной проблемой в работе с данной группой является ее значительная клиническая и прогностическая гетерогенность, проявляющаяся в вариабельности скорости прогрессирования атеросклероза, частоты рецидивирующих сосудистых событий и ответа на стандартную медикаментозную терапию [94]. Осознание этой

неоднородности стало методологической основой для дальнейшего совершенствования подходов к стратификации и побудило экспертов Российского кардиологического общества ввести в клинические рекомендации 2023 года новую градацию – категорию экстремального сердечно-сосудистого риска [11].

Согласно действующим рекомендациям по дислипидемии, категория экстремального риска диагностируется при наличии у пациентов двух и более ССС, несмотря на проводимую оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛПНП ниже 1,4 ммоль/л. Для данной группы критерии контроля липидного обмена были ужесточены: оптимальным уровнем ХС ЛПНП установлено значение менее 1,0 ммоль/л. Эти параметры существенно отличаются от предыдущих версий рекомендаций, отражая новый уровень доказательных требований [10].

Выделение категории экстремального сердечно-сосудистого риска обусловлено необходимостью идентифицировать пациентов с особенно высокой вероятностью повторных ССС. Во-первых, пациенты с повторными событиями представляют собой наиболее уязвимую подгруппу с катастрофически высоким остаточным риском. Во-вторых, данная когорта характеризуется несколькими сопутствующими патологиями, прежде всего – СД, что отягощает прогноз заболевания. В-третьих, именно у этих пациентов агрессивная гиполипидемическая терапия демонстрирует максимальную абсолютную клиническую пользу в профилактике последующих фатальных и нефатальных осложнений. Таким образом, выделение категории экстремального риска является не просто семантическим уточнением, а стратегическим инструментом для идентификации пациентов, требующих наиболее интенсивного, многофакторного и персонализированного терапевтического подхода [11; 23; 24; 28].

1.3 От клинической стратификации к молекулярному прогнозированию: гемостаз как ключевая мишень для оценки индивидуального тромботического потенциала

В позиции Европейской ассоциации сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации подчеркивается ведущая роль контроля традиционных ФР – артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена – как основы вторичной профилактики и кардиореабилитации. Одновременно акцентируется необходимость комплексного вмешательства, включающего модификацию образа жизни, физическую активность и повышение приверженности терапии [129], что позволяет существенно уменьшить, но не полностью устранить риск неблагоприятных исходов.

Сохранение вероятности ССС даже при достижении целевых клинических показателей указывает на наличие остаточного риска, не полностью объясняемого традиционными факторами. Его формирование имеет многофакторный характер и может быть связано с сохраняющимися нарушениями липидного обмена, воспалением, метаболическими нарушениями и протромботическими механизмами [126]. В этом контексте особое значение приобретает углубленное понимание патогенетических механизмов развития острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно современным представлениям, ОКС развивается как следствие активного атеротромбоза – динамического процесса, инициируемого повреждением атеросклеротической бляшки и сопровождающегося активацией тромбоцитарно-коагуляционных механизмов с формированием интракоронарного тромба [3; 39; 93]. Любопытно, что согласно исследованию CANTOS подавление IL-1 β -зависимого воспалительного пути у пациентов с перенесенным ИМ и сохраняющимся повышением высокочувствительного С-реактивного белка сопровождалось снижением частоты повторных ССС независимо от снижения уровня липидов [29]. Сохраняющаяся воспалительная активность ассоциирована с неблагоприятным течением атеросклеротического процесса и повторными ССС [137].

Вместе с тем, несмотря на детальную характеристику отдельных звеньев тромбообразования, межиндивидуальная вариабельность их реализации остается недостаточно изученной. В этой связи представляется обоснованным выделение индивидуального тромботического потенциала крови как интегральной характеристики, отражающей совокупную активность коагуляционного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза. Нарушение баланса между интенсивностью тромбообразования и эффективностью эндогенного фибринолиза может определять устойчивость формирующегося тромба и способствовать сохранению повышенного риска последующих атеротромботических событий [59].

Таким образом, изучение индивидуального тромботического потенциала является перспективным направлением персонифицированной медицины, в том числе для терапии и стратификации риска у пациентов с ИБС [4], что обуславливает смещение интереса к изучению функционального состояния системы гемостаза и определяет разнообразие клинических исходов.

В контексте ССЗ, в частности ИБС, этот механизм приобретает патологический характер: повреждение сосудистой стенки и экспозиция тканевого фактора инициируют коагуляционный каскад с последующей генерацией тромбина и формированием фибринового тромба, что лежит в основе развития острых ССС [43; 108]. Каждый из звеньев гемостаза рассматривается современной кардиологией не только как компонент патофизиологии, но и как источник потенциальных биомаркеров, позволяющих оценить индивидуальный тромботический потенциал пациента, особенно в группах очень высокого и экстремального риска, где традиционные методы стратификации демонстрируют ограниченную эффективность [59; 68].

Среди компонентов системы гемостаза особое значение в реализации артериального тромбоза принадлежит тромбоцитарному звену. Тромбоциты не только непосредственно участвуют в формировании первичного тромба, но и обеспечивают тесное взаимодействие клеточных и плазменных механизмов гемостаза. Ключевая роль в реализации адгезивной и агрегационной функции

тромбоцитов принадлежит мембранным рецепторам, среди которых особое место занимают интегрины, обеспечивающие взаимодействие тромбоцитов с компонентами субэндотелиального матрикса и растворимыми лигандами. В связи с этим изучение механизмов активации тромбоцитов и функциональной роли их интегриновых рецепторов представляет особый интерес для понимания молекулярных механизмов атеротромбоза [84; 101]

1.4 Тромбоциты и их интегрины

Активация тромбоцитов *in vivo* представляет собой многоэтапный процесс, включающий последовательные стадии адгезии, активации и агрегации, реализуемые в условиях артериального кровотока и регулируемые взаимодействием различных рецепторных систем [62; 71; 83; 99; 101; 104; 122; 136]. Существенную роль на этапе активации играет реакция высвобождения (*release reaction*), индуцируемая агонистами, такими как аденозиндифосфат (АДФ), сопровождающаяся секрецией содержимого гранул и усилением тромбоцитарного ответа [62]. Дальнейшая активация тромбоцитов реализуется с участием рецепторов, сопряженных с G-белками, что обеспечивает амплификацию сигнала и рекрутирование дополнительных клеток в зону повреждения [104].

Центральным этапом формирования стабильного тромба является интегрин-зависимая агрегация и последующее ремоделирование тромбоцитарной массы, обеспечивающее ее механическую прочность [47; 76]. Интегрины представляют собой трансмембранные $\alpha\beta$ -гетеродимерные рецепторы, осуществляющие двунаправленную передачу сигналов между внеклеточным матриксом и внутриклеточными сигнальными путями, что определяет их ключевую роль в регуляции адгезии, активации и агрегации клеток [47; 76]. Их способность к аллостерической конформационной перестройке лежит в основе механизмов «inside-out» и «outside-in» сигналинга, обеспечивающих переход тромбоцитов в высокоаффинное состояние и стабилизацию межклеточных взаимодействий [76].

В контексте тромбоцитарного гемостаза особое значение имеют две основные интегриновые системы. Во-первых, β_1 -интегрины, в частности $\alpha_2\beta_1$ (GP

Ia/IIa), кодируемый генами ITGA2 и ITGB1, обеспечивают прочную адгезию тромбоцитов к коллагену субэндотелия после первичного контакта, опосредованного рецепторным комплексом GPIb-IX-V [71; 88; 122]. Полиморфизмы рецепторов коллагена могут влиять на индивидуальную предрасположенность к тромботическим осложнениям [88]. Во-вторых, β_3 -интегрины, прежде всего $\alpha IIb\beta_3$ (GP IIb/IIIa), играют ключевую роль в агрегации тромбоцитов, обеспечивая связывание фибриногена и формирование межклеточных мостиков, лежащих в основе необратимой агрегации и стабилизации тромба [76; 122; 136].

Таким образом, формирование тромба представляет собой результат координированного взаимодействия различных рецепторных систем тромбоцитов, среди которых интегрины занимают центральное место как универсальные эффекторные элементы, обеспечивающие переход от первичной адгезии к формированию стабильной тромботической структуры. Вместе с тем формирование полноценной и устойчивой тромботической структуры не ограничивается активацией тромбоцитарного звена. Дальнейшая стабилизация обеспечивается тесно взаимосвязанной активацией плазменного гемостаза, сопровождающейся генерацией тромбина и образованием фибриновой сети. В связи с этим рассмотрение механизмов тромбоцитарной активации закономерно требует перехода к современным представлениям о процессах свертывания крови.

1.5 Современные представления о механизмах свертывания крови

Свертывание крови (вторичный гемостаз) представляет собой многоэтапный ферментативный процесс, в рамках которого происходит последовательная активация плазменных факторов с формированием тромбина и последующим образованием фибрина [16; 98; 108]. В классической схеме выделяют внешний путь, инициируемый экспозицией тканевого фактора при повреждении сосудистой стенки, и внутренний путь, связанный с контактной активацией факторов свертывания; оба пути сходятся на уровне активации фактора Ха [108].

Образующийся фактор Ха в сочетании с фактором Va на фосфолипидной поверхности формирует протромбиназный комплекс, обеспечивающий превращение протромбина в тромбин. Последний катализирует превращение фибриногена в фибрин и обеспечивает амплификацию коагуляционного процесса посредством активации факторов V, VIII и XI [142]. Параллельно реализуются реакции, приводящие к стабилизации фибринового сгустка. Вместе с тем последовательность указанных реакций не отражает в полной мере пространственную и клеточную организацию коагуляционного процесса *in vivo*, что послужило основанием для формирования современных представлений о клеточной модели гемостаза.

Согласно клеточной теории гемостаза процесс коагуляции рассматривается как процесс, протекающий на клеточных поверхностях с обязательным участием тромбоцитов и эндотелия сосудов [16; 74; 98]. При этом формирование сгустка является строго регулируемым процессом и уравнивается активностью естественных антикоагулянтных механизмов. В то же время система свертывания находится под контролем противосвертывающей системы, включая антитромбин, протеины С и S, предотвращающие избыточное тромбообразование [74].

Современное понимание коагуляции дополняется количественными системными моделями, позволяющими рассматривать свертывание крови как динамическую сеть связанных биохимических реакций и оценивать вклад отдельных компонентов в формирование тромбина и фибрина [145].

Рутинные показатели коагулограммы, такие как протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), отражают лишь отдельные звенья коагуляционного каскада, однако не всегда позволяют адекватно оценить клинический гемостатический потенциал и индивидуальный риск тромботических или геморрагических событий [142; 147], что ограничивает их прогностическую и диагностическую ценность.

1.6 Персонализированный подход к тромботическим осложнениям: от стандартной коагулограммы к комплексной оценке молекулярно-генетических тестов

Несмотря на скорость получения результатов, стандартная коагулограмма демонстрирует ограниченность в диагностике ССЗ. Традиционные лабораторные показатели коагулограммы, включая ПТВ, АЧТВ и международное нормализованное отношение (МНО), имеют определенные ограничения. Данные параметры характеризуют главным образом состояние плазменного звена коагуляции в конкретный момент времени [107; 127; 143].

Одним из наиболее перспективных направлений современной медицины является молекулярно-генетический анализ. Его основу составляет исследование вариабельности генома человека, прежде всего, однонуклеотидных полиморфизмов.

Изучение полиморфизма генов определяет предрасположенность к тому или иному заболеванию, однако в то же время может существенно влиять на активность, стабильность или количество синтезируемого белка. При этом поиск и изучение ассоциаций между конкретными полиморфными вариантами и предрасположенностью к заболеваниям, таким как ИБС, позволяет выявить наследственно обусловленные «уязвимые звенья» в физиологических процессах [70; 75]. В то же время реализация генетического потенциала проводится через сложное взаимодействие множества генов между собой и с факторами внешней среды [90]. В настоящее время современный подход выходит далеко за пределы изучения генетических вариантов, а направлен на исследование их влияния на функциональную активность генов в условиях организма. Такой подход позволяет более точно оценивать индивидуальные риски и создает предпосылки для совершенствования персонализированной оценки риска [70; 75].

Среди генов, участвующих в регуляции гемостаза, особое внимание уделяется изучению генов, которые согласно данным мировой литературы в наибольшей степени ассоциированы с высоким риском развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений:

1. SERPINE-1 – ген, кодирующий ингибитор активатора плазминогена-1, PAI-1 – физиологический ингибитор фибринолиза. Повышение его экспрессии способствует снижению активности фибринолитической системы, что, в свою очередь замедляет процессы растворения тромба [26; 86; 116].

2. FGB – ген, кодирующий бета-полипептидную цепь фибриногена, являющегося одним из ключевых компонентов системы свертывания крови. Фибриноген служит предшественником фибрина, участвует в процессах формирования тромба, а также является острофазовым белком [96; 112; 113].

3. ITGA2 – ген, кодирующий субъединицу тромбоцитарного интегрина $\alpha 2\beta 1$, обеспечивающий адгезию тромбоцитов к коллагену поврежденной сосудистой стенки [87; 131; 144].

4. ITGB3 – ген, кодирующий субъединицу тромбоцитарного интегрина $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb/IIIa), участвующий в межтромбоцитарных взаимодействиях посредством связывания фибриногена и играющий центральную роль в формировании тромбоцитарного агрегата [87; 131; 144]. Гиперэкспрессия данных генов может напрямую коррелировать с повышенной реактивностью тромбоцитов.

1.6.1 Полиморфизм генов системы гемостаза

А Ген FGB

Ген FGB кодирует β -цепь фибриногена – гликопротеина плазмы, являющегося не только ключевым субстратом для образования фибрина в процессе свертывания, но и самостоятельным ФР атерогенеза. Фибриноген выступает медиатором воспаления, усиливая адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, а также модулируя процессы фибринолиза. Мета-анализы крупных когортных исследований демонстрируют, что повышение концентрации фибриногена в плазме на 1 г/л ассоциировано с увеличением относительного риска ИБС и ИМ более чем в два раза. Генетическая регуляция уровня фибриногена осуществляется через полиморфизмы в промоторных областях его генов. Наиболее изученным является SNP – 455G>A (rs1800790) в гене FGB. Минорный аллель - 455A нарушает связывание транскрипционного репрессора, что приводит к

усилению базальной транскрипции гена и, как следствие, к повышению уровня циркулирующего фибриногена. Данный аллель независимо ассоциирован с повышенным риском развития ОКС, заболеваний периферических артерий и ишемического инсульта (ИИ), что подтверждает его роль как значимого генетического детерминанта протромботического состояния [41; 48; 49].

Наряду с предрасположенностью к первичным ССС, генетическая вариабельность FGB может иметь значение и в отношении риска их рецидивирования. Так, носительство редкого аллеля -249T (rs1800788) гена FGB было ассоциировано с повышенной вероятностью повторного инфаркта (ОШ 1,91; 95%-й ДИ 1,15–3,17; $p=0,01$) [14], что указывает на потенциальную роль данного гена в формировании неблагоприятного течения ИБС. По данным мета-анализа китайских исследователей, объединившего результаты 45 исследований (7238 пациентов с ИИ и 7395 лиц контрольной группы), полиморфизм -455G/A гена FGB был достоверно связан с повышенным риском развития ИИ в доминантной модели наследования [80]. Аналогичные результаты были получены в другом мета-анализе, который включал 49 исследований, подтверждающих связь двух полиморфизмов -455G/A и -148C/T гена FGB с риском атеротромботического подтипа ИИ. Авторы обоих анализов отмечают связь этнических различий в характере ассоциаций. Так, у представителей азиатской популяции носительство аллеля А полиморфизма -455G/A сопровождалось увеличением риска ССС, тогда как среди лиц европеоидного происхождения статистически значимой связи выявлено не было. В отличие от этого, полиморфизм -148 C/T показал значимую ассоциацию с риском ИИ как у азиатов, так и у европеоидов. Помимо инсульта полиморфизм -455G/A также продемонстрировал связь с риском ИБС (отношение шансов (odds Ratio (OR))=1,802; 95%-й ДИ 1,445–2,246). В совокупности это позволяет рассматривать аллель -455A в качестве значимого генетического ФР ССЗ с популяционно-зависимым эффектом, тогда как полиморфизм -148C/T может служить потенциальным биомаркером ИИ для более широкого круга популяций [38]. Повышенная концентрация фибриногена в плазме ассоциирована с увеличением риска инсульта, включая ишемический его подтип [92].

Вместе с тем о прогностическом значении полиморфизмов FGB у пациентов с уже развившейся коронарной патологией данные остаются неоднозначными. В отечественных исследованиях также изучалась роль полиморфизма FGB -455G>A (rs1800790) в формировании предрасположенности к тромботическим осложнениям, однако полученные результаты не позволяют однозначно определить его самостоятельное прогностическое значение [15]. В проспективном исследовании пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST, статистически значимой ассоциации полиморфизма FGB -455G/A с сердечно-сосудистой смертностью, развитием повторного ОКС и повторного ИМ выявлено не было [1]. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения функционального и прогностического значения FGB с учетом клинических и популяционных особенностей пациентов.

Замена нуклеотида G на A в регуляторном участке гена FGB, кодирующего бета-цепь фибриногена, ассоциирована с:

1. Повышением концентрации фибриногена в плазме крови;
2. Увеличением риска развития ИИ у носителей A-аллеля (генотипы G/A, A/A). Наличие данного аллеля считается прогностическим ФР, в особенности для пациентов с артериальной гипертензией, ожирением, нарушениями углеводного обмена и курильщиков [80].

Ключевым открытием стало установление патогенетической триады: A-аллель гена FGB → стойкая гиперфибриногенемия → церебральный атеросклероз → инсульт. Этот механизм объясняет, каким образом генетический вариант трансформируется в конкретный структурный дефект сосудов мозга, напрямую угрожающий ишемией [125]. При этом у пациентов с генотипом A/A ассоциирован с более распространенным поражением сосудов, чем генотип G/A, что свидетельствует о дозозависимом влиянии аллеля A на развитие патологического процесса [132]. В ретроспективном исследовании, включавшем 1428 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, была выявлена связь с концентрацией фибриногена и длительностью госпитализации. Даже после корректировки на клинико-демографические характеристики, индекс

коморбидности, параметры системы гемостаза, показатели липидного профиля, уровень фибриногена сохранял значение независимого предиктора продолжительной госпитализации. Полученные результаты позволяют рассматривать фибриноген как доступный лабораторный маркер для оценки риска длительного стационарного лечения у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей [33].

Генетическая вариабельность FGB может вносить вклад в формирование протромботического фенотипа и предрасположенность к ССС. При этом существующая неоднозначность данных об их прогностическом значении обосновывает необходимость дальнейшего изучения функциональной активности FGB при сердечно-сосудистой патологии.

Б Гены ITGA2 и ITGB3

Ген ITGA2 кодирует $\alpha 2$ -субъединицу интегрина $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa) – основного коллагенового рецептора тромбоцитов, опосредующего их первичную адгезию к поврежденному субэндотелию. Генетический маркер С807Т представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (замену) в гене ITGA2, при котором в позиции 807 нуклеотид цитозин (С) замещается тимин (Т) [72]. Функциональный полиморфизм С807Т (rs1126643) в данном гене влияет на плотность экспрессии рецептора на мембране тромбоцитов. Носители аллеля 807Т характеризуются высокой плотностью GPIa/IIa, что приводит к усиленному взаимодействию с коллагеном I типа, ускоренной активации тромбоцитов и, в конечном итоге, может способствовать формированию более обширных и стабильных тромбов. Носители гомозиготного генотипа Т/Т демонстрируют повышенный уровень экспрессии рецепторов GPIa/IIa на мембране тромбоцитов. В отличие от них, у лиц с генотипом С/С экспрессия этих рецепторов снижена [46; 58]. Среди генетических факторов, способных влиять на функциональную активность тромбоцитов, особое место занимает полиморфизм С807Т гена ITGA2. Носительство Т-аллеля связывают с усилением адгезивных свойств тромбоцитов, что создает предпосылки для более интенсивного тромбообразования и может способствовать формированию

протромботического состояния [119]. По этой причине данный генетический вариант рассматривается как один из возможных маркеров индивидуальной предрасположенности к артериальным тромбозам.

Не меньший интерес представляет ген ITGB3, кодирующий $\beta 3$ -субъединицу интегрина $\alpha \text{IIb}\beta 3$ – рецепторного комплекса GPIIb/IIIa, который играет центральную роль в завершающей стадии тромбоцитарной агрегации. Активированный рецептор $\alpha \text{IIb}\beta 3$ связывает фибриноген, фактор Виллебранда и другие лиганды, обеспечивая взаимодействие тромбоцитов между собой и способствуя формированию тромбоцитарного агрегата [85]. В результате между соседними клетками формируются своеобразные молекулярные мостики, обеспечивающие рост и стабилизацию тромбоцитарного агрегата. Фактически GPIIb/IIIa является одной из ключевых точек регуляции тромбообразования, поэтому изменения его структуры способны отражаться на риске развития сосудистых осложнений. В частности, для полиморфизма rs5918 (Leu33Pro) продемонстрирована ассоциация с повышенной экспрессией маркеров активации тромбоцитов и меньшей толщиной фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки [37].

Наиболее изученным вариантом ITGB3 считается полиморфизм T1565C (rs5918), сопровождающийся заменой лейцина на пролин в 33-м положении белка. Эта аминокислотная замена лежит в основе формирования двух аллельных вариантов рецептора – P1A1 (Leu33) и P1A2 (Pro33). Наличие аллеля P1A2 ассоциируется с изменением функциональных характеристик рецепторного комплекса: повышением его сродства к фибриногену, увеличением чувствительности тромбоцитов к активации и особенностями ретракции тромба. В ряде исследований носительство данного варианта связывали с более высоким риском раннего ИМ, особенно у пациентов молодого возраста [120]. Вместе с тем результаты исследований остаются неоднозначными: самостоятельной связи P1A2 с ССС выявлено не всегда, однако показано его взаимодействие с повышенным уровнем фибриногена в определении сердечно-сосудистого риска [82]. Несмотря на существующую неоднородность полученных результатов, данные отдельных

исследований свидетельствуют о возможной связи данного генетического варианта с развитием коронарной патологии. В частности, была выявлена ассоциация аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена ITGB3 с повышенным риском развития ИБС [12].

Роль интегриновых полиморфизмов была дополнительно изучена в работе, выполненной на азербайджанской популяции пациентов с артериальной гипертензией. Авторы обнаружили, что носители гомозиготных генотипов C/C гена ITGA2 и T/T гена ITGB3 характеризовались более высокими значениями как количественных, так и морфофункциональных показателей тромбоцитов. Речь шла не только об увеличении их числа, но и о росте среднего объёма тромбоцитов (Mean Platelet Volume (MPV)), который традиционно рассматривается как косвенный признак повышенной функциональной активности клеток. Одновременно отмечались изменения параметров, отражающих неоднородность популяции тромбоцитов, включая такие показатели, как ширина распределения тромбоцитов по объёму (Platelet Distribution Width (PDW)), и коэффициент крупных тромбоцитов (Platelet Large Cell Ratio (P – LCR)). Подобная совокупность признаков может свидетельствовать о смещении гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции и повышенной готовности к агрегации [35].

Клиническое значение полиморфизма C807T гена ITGA2 подтверждается данными об ассоциации с ИИ. У носителей T-аллеля была выявлена более высокая вероятность развития ИИ (OR=1,455; 95%-й ДИ 1,134–1,866), а также более высокие показатели липидного обмена по сравнению с носителями C-аллеля. В то же время для полиморфизма T176C гена ITGB3 статистически значимой ассоциации с ИИ выявлено не было [36].

Совокупность представленных данных позволяет рассматривать ITGA2 и ITGB3 как важные генетические регуляторы тромбоцитарного звена гемостаза. Их влияние распространяется не только на особенности агрегации и адгезии тромбоцитов, но и, вероятно, на индивидуальную восприимчивость к сердечно-сосудистым и тромбоэмболическим осложнениям. Выявление подобных генетических вариантов открывает дополнительные возможности для ранней

стратификации риска и более точного определения групп пациентов, которым может потребоваться персонифицированный подход к профилактике сосудистых событий.

В Ген SERPINE-1

Важным компонентом индивидуального тромботического потенциала является состояние эндогенного фибринолиза. Нарушение равновесия между процессами тромбообразования и лизиса сформировавшегося тромба может способствовать сохранению протромботического состояния и ассоциироваться с риском последующих неблагоприятных ССС. Ген SERPINE-1 кодирует ключевой ингибитор фибринолитической системы – ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), подавляющий активность тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (tPA, uPA) и тем самым ограничивающий образование плазмينا и фибринолиз [32]. Регуляция экспрессии SERPINE-1 критически зависит от функционального полиморфизма 4G/5G (rs1799889) в промоторной области, которая определяется переменным числом гуаниновых повторов (4 или 5) в позиции -675. Неблагоприятный аллель 4G обладает повышенной аффинностью к активаторным транскрипционным факторам, что ведет к сверхэкспрессии гена и, как следствие, к высокой концентрации PAI-1 в плазме, особенно у гомозигот 4G/4G. Это состояние гипофибринолиза подавляет лизис фибриновых сгустков и замедляет растворение тромбов. Клиническая значимость данного полиморфизма подтверждается тем, что генотип 4G/4G является независимым ФР развития ИИ и ИМ, а также ассоциирован с рецидивами коронарных событий [54; 123].

Одним из наиболее изученных генетических вариантов SERPINE-1 является полиморфизм -675 4G/5G (rs1799889), способный влиять на его транскрипционную активность. Наличие аллеля 4G связывают с более высокой экспрессией SERPINE-1 и повышенной концентрацией PAI-1 в плазме, причем наиболее высокие уровни PAI-1 описаны у носителей генотипа 4G/4G. В исследовании пациентов с коронарной патологией также изучалась взаимосвязь полиморфизма 4G/5G с концентрацией PAI-1 и выраженностью коронарного атеросклероза [106].

Клиническое значение данного полиморфизма изучалось и при ИМ. В исследовании Onalan et al. генотип 4G/4G встречался чаще у пациентов с ИМ, тогда как аналогичной ассоциации со стабильной ИБС не было выявлено [115]. Эти результаты позволяют предполагать, что генетически обусловленные изменения регуляции фибринолиза могут иметь большее значение для развития острых атеротромботических событий, чем для наличия стабильного коронарного атеросклероза.

В клинических исследованиях изучаются ассоциации полиморфных вариантов ITGA2 и SERPINE-1 с развитием тромботических осложнений, что свидетельствует о потенциальном вкладе генетической вариабельности системы гемостаза в индивидуальный тромботический фенотип [2].

Клиническое значение полиморфизма 4G/5G SERPINE-1 подтверждается также его связью с состоянием инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) при STEMI. Показана ассоциация вариантов данного полиморфизма с ангиографической проходимостью инфаркт-связанной артерии после тромболитической терапии (ТЛТ), а генотип 5G/5G был связан с ранней спонтанной реканализацией инфаркт-связанной артерии [105; 117].

Вместе с тем результаты исследований остаются неоднозначными. Так, при изучении 376 пациентов с ИМ, которым выполнялось стентирование, генотип 4G/5G был выявлен у 49,5%, 4G/4G – у 32,4%, а 5G/5G – у 18,1% пациентов. При однофакторном и многофакторном анализе именно гетерозиготный генотип 4G/5G ассоциировался с повышенной вероятностью окклюзии КА (OR=1,656; 95%-й ДИ 1,009–2,718; $p=0,046$), тогда как статистически значимой ассоциации для 4G/4G обнаружено не было [138]. Полученные данные свидетельствуют о сложности взаимосвязи генетической вариабельности SERPINE-1 с клиническими проявлениями коронарного тромбоза и необходимости учитывать наряду с генотипом другие клинические и метаболические факторы.

Кроме регуляции фибринолиза, PAI-1 вовлечен в процессы сосудистого старения и ремоделирования сосудистой стенки, что расширяет представление о патофизиологической роли SERPINE-1 в сердечно-сосудистой системе [114].

1.6.2 Процесс экспрессии генов как маркер оценки активности генов при сердечно-сосудистых катастрофах

При попытке применения полиморфизма генов для прецизионного прогнозирования индивидуального исхода у конкретного пациента были выявлены фундаментальные ограничения, снижающие его клиническую трансляционную ценность [91].

Традиционный анализ генетических полиморфизмов характеризуется статичностью и отражает лишь конституциональную предрасположенность к нарушению отдельных звеньев гемостаза, не учитывая ее фактическую реализацию *in vivo*. Наличие аллеля риска ассоциировано с повышенной вероятностью тромботических событий, однако не определяет их неизбежность и степень выраженности в конкретных клинических условиях. Это обусловлено полигенной природой ССЗ, а также влиянием факторов внешней среды и образа жизни, способных модифицировать генетический эффект [60; 128].

Ключевую роль в этом взаимодействии играет эпигенетическая регуляция, включающая метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификацию гистонов и участие некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), которые динамически изменяют экспрессию генов без изменения их последовательности [42; 61; 135]. В совокупности взаимодействие генетических, эпигенетических и средовых факторов определяет межиндивидуальную вариабельность клинического фенотипа и может ограничивать прогностическую ценность оценки отдельных генетических вариантов вне контекста других молекулярных и клинических характеристик. В связи с этим перспективным представляется комплексный подход, объединяющий генетические и эпигенетические маркеры для более точной индивидуальной стратификации сердечно-сосудистого риска [56; 57].

Осознание этого концептуального и практического тупика обусловило закономерный и научно обоснованный переход к следующему, более релевантному для клинического прогнозирования уровню молекулярного анализа — количественной оценке экспрессии генов. Уровень матричной РНК (мРНК) в

биологически релевантной ткани (в данном контексте наиболее часто – в мононуклеарных клетках периферической крови, которые отражают системные воспалительные и прокоагулянтные процессы) является не промежуточным продуктом, а центральным функциональным интегральным показателем. Он представляет собой количественный снимок транскрипционной активности гена в реальном времени, являясь конечным результатом конвергенции всех упомянутых влияний: конституционального генетического фона (включая эффект как кодирующих, так и регуляторных полиморфизмов), накопленного эпигенетического ландшафта, сформированного под воздействием среды, и актуальных системных сигналов, таких как цитокиновый профиль, гормональный статус, уровень оксидативного стресса и гипоксии, напрямую связанных с активностью атеросклеротического процесса и декомпенсацией сопутствующих заболеваний [63; 69].

В контексте целенаправленного поиска предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов категории очень высокого риска анализ экспрессии избранных генов-кандидатов (SERPINE-1, FGB, ITGA2, ITGB3) приобретает стратегические преимущества. Изменение экспрессии генов, участвующих в процессах тромбообразования, агрегации тромбоцитов и фибринолиза, может отражать индивидуальные особенности тромбогенного потенциала и быть связано с характером течения заболевания и риском развития повторных сердечно-сосудистых событий [15]. В отличие от анализа отдельных генетических полиморфизмов, характеризующих преимущественно наследственную предрасположенность, оценка транскрипционной активности позволяет получить информацию о функциональном состоянии исследуемых молекулярных систем в конкретный момент времени. Экспрессионные профили периферической крови способны отражать динамические изменения, сопровождающие ССЗ, и рассматриваются в качестве потенциальных инструментов диагностики, стратификации риска, прогнозирования течения заболевания, оценки ответа на терапию и мониторинга его активности [40; 111]. Перспективность транскриптомного подхода подтверждается данными современных исследований,

в которых анализ экспрессии генов позволяет выявлять молекулярные особенности сердечно-сосудистой патологии. В частности, при комплексном анализе данных bulk RNA-seq и single-cell RNA-seq была показана особая роль SERPINE-1 в молекулярных процессах, ассоциированных с сердечной недостаточностью [77].

Эпидемиологические и клинико-лабораторные исследования последовательно демонстрируют, что именно такой специфический транскриптомный профиль теснее всего ассоциирован с формированием агрессивных, резистентных к стандартной терапии фенотипов ССЗ. К ним относятся мультифокальное и быстро прогрессирующее поражение коронарного русла, высокая частота рецидивирующих атеротромботических событий (включая тромбоз стента), а также более раннее и выраженное развитие постинфарктного ремоделирования сердца с формированием систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [52].

Патогенез ССЗ определяется сложным взаимодействием генетической предрасположенности и модифицируемых факторов среды, реализующихся, преимущественно, на уровне регуляции экспрессии генов. В связи с этим статистический анализ генетических полиморфизмов имеет ограниченную информативность. Вклад конкретного генетического варианта в индивидуальный риск определяется не столько его наличием, сколько уровнем функциональной активности, то есть степенью экспрессии соответствующего гена в условиях патологического гемостаза [42; 63]. Поэтому особый интерес представляет изучение функциональной реализации генетической предрасположенности на уровне транскрипционной активности, поскольку оценка экспрессии генов позволяет характеризовать их активность в конкретных патофизиологических условиях.

Таким образом, целенаправленное исследование уровня экспрессии генов SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3 представляет собой не просто альтернативный, а эволюционно следующий, логичный и методологически обоснованный шаг в развитии персонализированной кардиологии.

1.7 Заключение

За последние десятилетия кардиология достигла значительных успехов: существенно расширились возможности медикаментозной терапии, внедрены современные методы реваскуляризации, улучшились подходы к вторичной профилактике и реабилитации пациентов. Тем не менее ССЗ по-прежнему остаются одной из основных причин преждевременной смертности как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира. Особенно остро эта проблема проявляется среди пациентов, перенесших ИМ, у которых риск повторных сосудистых событий и неблагоприятных исходов остается высоким даже на фоне современного лечения.

Сохраняющееся бремя сердечно-сосудистой патологии позволяет предположить, что возможности универсальных схем диагностики и терапии во многом приближаются к пределу своей эффективности. Клиническая практика показывает, что пациенты со сходными ФР, сопоставимой тяжестью заболевания и одинаковыми подходами к лечению нередко демонстрируют принципиально разные результаты. Подобные различия указывают на существование индивидуальных биологических механизмов, которые не учитываются традиционными моделями оценки риска.

В связи с этим всё большее значение приобретает персонализированный подход, предполагающий адаптацию профилактических и лечебных мероприятий с учётом генетических, молекулярных и клинических особенностей конкретного пациента. Именно развитие персонализированной медицины сегодня рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений повышения эффективности профилактики, ранней диагностики и лечения ССЗ.

Ключевой проблемой в реализации парадигмы является значительная гетерогенность клинического течения и ответа на терапию у пациентов с формально схожим риском. Существующие клинико-инструментальные критерии стратификации, включая новую градацию экстремального риска, фиксируют уже реализовавшееся повреждение, но не вскрывают глубинных молекулярных механизмов, предопределяющих агрессивность заболевания у конкретного

индивида. Центральным звеном, опосредующим связь между нестабильностью атеросклеротической бляшки и фатальным исходом, является индивидуальный тромботический потенциал крови, определяемый сложным взаимодействием тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза.

Однако стандартные лабораторные методы оценки этого потенциала, в первую очередь, рутинная коагулограмма, обладают потенциальной ограниченностью, будучи статичными и не отражающими функциональную активность системы *in vivo*. Первоначальный поиск наследственных детерминант риска через анализ полиморфизмов ключевых генов (SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3) позволил выявить важные ассоциации, но также продемонстрировал методологический тупик. Статичный генотип указывает лишь на потенциал к нарушению, в то время как фенотипическая реализация критически зависит от модулирующего влияния полигенного фона, факторов среды, и, что наиболее важно, эпигенетической регуляции.

Это обусловило эволюционно закономерный переход к следующему уровню анализа – оценке экспрессии генов, формирующих специфический транскриптомный профиль, который клинически ассоциирован с наиболее неблагоприятными фенотипами ИБС: мультифокальным поражением, рецидивирующими тромбозами и ранней дисфункции миокарда.

Уровень мРНК является динамически интегральным показателем, отражающим совокупное влияние генетической предрасположенности, эпигенетических модификаций и текущих регуляторных воздействий. Повышенная экспрессия генов SERPINE-1 – ассоциирован с гипофибринолизом, FGB – маркер прокоагулянтного и провоспалительного состояния, а также ITGA2 и ITGB3 – адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Комплексная оценка экспрессии указанных генов позволяет получить интегральную характеристику функционального состояния системы гемостаза и индивидуального тромботического потенциала, что расширяет возможности стратификации сердечно-сосудистого риска по сравнению с изолированным анализом генетических полиморфизмов.

В литературе отсутствуют исследования, посвященные ассоциации экспрессии генов, кодирующих систему гемостаза, у пациентов с ИМ с вероятностью развития сердечно-сосудистых катастроф. В связи с этим изучение экспрессии генов системы гемостаза и оценка ее потенциальной прогностической значимости представляют актуальное направление для совершенствования стратификации риска неблагоприятного течения заболевания у пациентов с инфарктом миокарда.

Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика обследованных пациентов

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследовании приняли участие 130 пациентов, набор которых проводился на базе отделения кардиологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан с ноября 2023 г. по февраль 2024 г. Проспективное наблюдение за группой исследования было осуществлено в течение 2 лет.

Группу исследования составили 112 человек с документированным ОИМ в возрасте от 36 до 90 лет.

Группу контроля – 18 человек без коронарной патологии и других кардиоваскулярных заболеваний, с низким сердечно-сосудистым риском, в возрасте от 30 до 45 лет. В анамнезе у пациентов группы контроля не отмечено ССЗ.

Отбор пациентов для исследования проводился согласно критериям включения/исключения. В основную группу были включены пациенты в возрасте от 36 до 90 лет с документированным ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, подвергнутые эндоваскулярной реперфузионной терапии методом ЧКВ. Обязательным условием являлось наличие информированного согласия пациентов на обследование. Из 112 пациентов 10 была проведена ТЛТ (с последующим ЧКВ), причем включение в исследование этой группы пациентов обусловлено необходимостью оценки влияния системного тромболизиса на транскрипционную активность генов, кодирующих систему гемостаза.

Критерии исключения из исследования: отсутствие согласия на участие в клиническом исследовании; документированные психические нарушения в

анамнезе; пациенты, наблюдающиеся у нарколога в связи с хроническим алкоголизмом и наркоманией; с тяжелыми нарушениями функции печени и почек; циррозом печени; пациенты со злокачественными заболеваниями; острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в состоянии обострения; аллергическими заболеваниями; с острыми инфекционными заболеваниями.

Группу контроля составили пациенты, госпитализированные в плановом порядке в отделение травматологии №2 (микрохирургия) со следующими диагнозами:

- синдром карпального канала;
- синдром кубитального канала;
- контрактура Дюпюитрена;
- болезнь де Кервена.

У пациентов контрольной группы в анамнезе отсутствовали ССЗ, в том числе ИБС, клапанные пороки сердца, артериальная гипертензия. Все обследованные лица группы контроля характеризовались низким сердечно-сосудистым риском в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, имели по шкале SCORE $2 < 2,5\%$.

У всех участников исследования при поступлении в стационар проводился забор периферической венозной крови в стандартизированных условиях с соблюдением унифицированного протокола преаналитического этапа. Полученный биологический материал использовали для последующего выделения геномной ДНК и тотальной РНК с целью оценки уровня экспрессии генов-кандидатов, ассоциированных с регуляцией системы гемостаза и тромботическим потенциалом.

Для обеспечения сопоставимости результатов и минимизации влияния внешних факторов на транскрипционную активность исследуемых генов у пациентов группы исследования забор крови осуществлялся в дооперационном периоде, до выполнения экстренного рентгенэндоваскулярного вмешательства, дополнительной нагрузки тикагрелором и внутриартериального введения гепарина интраоперационно. Данный подход позволял исключить влияния хирургической

травмы, операционного стресса, системного воспалительного ответа, способных оказывать влияние на результаты экспрессии генов.

Среди обследованных преобладали мужчины – 80 человек (71,43%). Средний возраст пациентов составил $66,62 \pm 9,81$ года. При поступлении артериальное давление (АД) менее 140/90 мм рт. ст. регистрировалось у 58 пациентов (51,78%), значение в диапазоне 141-179/91–109 мм рт. ст. отмечались у 38 пациентов (33,93%), а уровень 180/110 мм рт. ст. и выше – у 16 пациентов (14,29%). По данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) выявлена у 63 пациентов (56,25%), тогда как умеренно сниженная и низкая ФВ ЛЖ отмечалось у 49 пациентов (43,75%).

Анализ липидного профиля показал, что уровень общего холестерина (ОХ) до 5 ммоль/л имели 56 пациентов (50%), тогда как у остальных 56 пациентов данный показатель превышал 5 ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л зарегистрирован у 7 пациентов (6,25%), от 1,41 до 1,8 ммоль/л – у 8 пациентов (7,14%), от 1,81 до 2,6 ммоль/л – у 28 пациентов (25%), от 2,61 до 3,0 ммоль/л – у 18 пациентов (16,07%), тогда как наиболее многочисленную группу составили пациенты с уровнем ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л – 51 человек (45,54%). По результатам коронарной ангиографии многососудистое поражение КА было выявлено у 57 пациентов (50,89%), двусосудистое поражение – у 36 пациентов (32,15%), а однососудистое – у 19 пациентов (16,96%).

Первичное ССС на момент включения в исследование было зарегистрировано у 67 пациентов (59,82%), повторное – у 45 пациентов (40,18%). В течение двухлетнего периода наблюдения повторные ССС отмечены у 42 пациентов (37,50%), в том числе у 25 пациентов (22,32%) с первичным инфарктом и у 17 пациентов (15,17%) повторным ССС.

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием (ЧТКАС) инфаркт-связанной артерии была выполнена в бассейне ПМЖВ ЛКА у 53 пациента (47,32%), ПКА – у 31 пациента (27,68%) и огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА) – у 28 пациентов (25%). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь,

диагностированная у 106 пациентов (94,12%). СД у 16 пациентов (14,29%). ХБП имела у 15 пациентов (13,39%), из них стадия С3А отмечалась у 6 пациентов (5,36%), стадия С3Б – у 4 пациентов (3,57%) и стадия С4 – у 5 пациентов (4,46%). Фибрилляция предсердий (ФП) наблюдалась у 20 пациентов, что составило 17,86% от общего числа пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов группы исследования на момент текущего инфаркта миокарда

<i>Клинико-демографические и функциональные показатели</i>	<i>Группа исследования (n=112)</i>
<i>Распределение по полу</i>	Мужчины n=80 (71,43%). Женщины n=32 (28,57%)
<i>Средний возраст пациентов (M ± SD/абс)</i>	66,62±9,81 (36–90)
<i>Значение ФВ ЛЖ на момент поступления</i>	50% и более (сохраненная ФВ ЛЖ) – 63 (56,25%) До 49% (сниженная и умеренно низкая ФВ ЛЖ) – 49 (43,75%)
<i>Уровень ОХ на момент поступления</i>	До 5 ммоль/л – 56 (50%). Более 5 ммоль/л – 56 (50%)
<i>Объем поражения коронарного русла</i>	Многососудистое поражение КА – 57 (50,89%). Двусосудистое поражение КА – 36 (32,15%). Однососудистое поражение КА – 19 (16,96%)
<i>Количество ССС в анамнезе</i>	На момент включения в исследование: – первичное – 67 (59,82%); – повторное – 45 (40,18%); Повторные ССС в течение 2 лет наблюдения: Общее количество – 42 (37,50%), из них 25 (22,32%) пациентов с первичным ССС и 17 (15,17%) пациентов с повторным ССС. Средний стаж ИБС – 4 года. Средний возраст дебюта ИБС 63,30 лет
<i>СД</i>	16 (14,29%)
<i>ЧТКАС</i>	ПКА – 31 (27,68%). ПМЖВ ЛКА – 53 (47,32%). ОВ ЛКА – 28 (25%)
<i>ХБП</i>	С3А – 6 (5,36%) С3Б – 4 (3,57%) С4 – 5 (4,46%)
<i>Гипертоническая болезнь</i>	106 (94,12%)
<i>ФП</i>	20 (17,86%)
<i>Курение</i>	Курящие – 18 (16,07%) Некурящие – 94 (83,93%)
<i>Распределение по индексу массы тела (ИМТ)</i>	Нормальная масса тела – 22 (19,64%) Избыточная масса тела – 48 (42,86%) Ожирение I степени – 29 (25,89%) Ожирение II степени – 10 (8,93%) Ожирение III – 3 (2,68%)

Перед оценкой результатов коронарной ангиографии у всех пациентов рассчитывался показатель SYNTAX – валидизированная шкала, предназначенная для количественной оценки анатомической сложности поражения коронарного русла. При расчете учитываются количество пораженных сосудов, локализация и протяженность стенозов, наличие хронической окклюзии, бифуркационных поражений, кальциноза и других морфологических особенностей КА [141]. Более высокие значения SYNTAX отражают большую выраженность и сложность коронарного атеросклероза и ассоциированы с менее благоприятным прогнозом ССС. Согласно общепринятой интерпретации ≤ 22 баллов соответствуют низкой анатомической сложности поражения коронарного русла, 23–32 балла – промежуточной сложности, а ≥ 33 баллов – высокой анатомической сложности поражения КА (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка анатомической сложности коронарного атеросклероза пациентов группы исследования по шкале SYNTAX

<i>Значение SYNTAX</i>	<i>Интерпретация</i>	<i>n (%)</i>
0–22 балла	Низкая анатомическая сложность	20 (17,86%)
23–32 балла	Промежуточная анатомическая сложность поражения КА	38 (33,93%)
≥ 33 баллов	Высокая анатомическая сложность поражения КА	54 (48,21%)

Полученные данные свидетельствуют о преобладании пациентов со сложным и распространенным атеросклеротическим поражением КА, что согласуется с высокой частотой многососудистого поражения коронарного русла, выявленного по результатам коронарографии (КАГ).

Контрольную группу составили 18 пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, не имеющие заболеваний и состояний, способных оказывать влияние на транскрипционную активность исследуемых генов системы гемостаза (Таблица 3). Использование данной группы было необходимо для определения базового уровня экспрессии генов и последующего расчета относительной экспрессии методом $\Delta\Delta Ct$ (разность ΔCt исследуемого образца и калибровочного образца). Значение экспрессии генов, полученных у пациентов с низким СС риском, использовалось в

качестве калибровочных (контрольных) при вычислении показателя $\Delta\Delta Ct$, что позволило оценить степень повышения или низкую транскрипционную активность исследуемых генов у пациентов с ОИМ.

Таблица 3 – Общая характеристика пациентов группы контроля

<i>Клинико-демографические и функциональные показатели</i>	<i>Группа контроля (n = 18)</i>
<i>Распределение по полу</i>	Мужчины n=10 (55,56%). Женщины n=8 (44,44%)
<i>Средний возраст пациентов ($M \pm SD/abc$)</i>	38,70 $\pm$ 4,20 (30–45)
<i>АД на момент поступления</i>	До 140/90 мм рт. ст. – 18 (100%)
<i>Значение ФВ ЛЖ на момент поступления</i>	50% и более (сохраненная ФВ ЛЖ) – 18 (100%)
<i>Уровень ОХ на момент поступления</i>	До 5 ммоль/л – 13 (72,22%) Более 5 ммоль/л – 5 (27,78%)
<i>Уровень ХС ЛПНП на момент поступления</i>	До 1,4 ммоль/л – 2 (11,11%) 1,41–1,8 ммоль/л – 3 (16,67%) 1,81–2,6 ммоль/л – 7 (38,89%) 2,61–3 ммоль/л – 4 (22,22%) 3,01 и более ммоль/л – 2 (11,11%)
<i>Количество ССС</i>	Отсутствовали – 18 (100%)
<i>СД</i>	Не выявлен – 18 (100%)
<i>ХБП</i>	Не выявлена – 18 (100%)
<i>Гипертоническая болезнь</i>	Не выявлена – 18 (100%)

Динамическое наблюдение пациентов группы исследования осуществлялось в течение 24 месяцев после текущего ССС. В течение первого года после выписки пациенты находились под динамическим наблюдением кардиолога в амбулаторно-поликлинических условиях по месту жительства. Консультации проводились с периодичностью 1 раз в 3 месяца, всего предусматривалось 4 визита наблюдения. Информация о посещении специалистов, результатах обследований и проводимой терапии оценивалась на основании данных, представленных в системе АИС РМИАЦ (автоматизированная информационная система Республиканского медицинского информационно-аналитического центра). Помимо анализа медицинской документации все пациенты были дополнительно включены в программу активного дистанционного мониторинга.

С периодичностью один раз в 3 месяца проводился телефонный опрос каждого участника исследования, в ходе которого уточнялись сведения о текущем состоянии здоровья, наличии новых ССС, госпитализациях, изменении клинической симптоматики, а также оценивалась приверженность к назначенной медикаментозной терапии. Во время таких контактов пациентам дополнительно разъяснялась важность непрерывного соблюдения назначенной терапии и рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, независимо от полноты данных амбулаторного наблюдения, статус каждого пациента регулярно контролировался на протяжении всего периода наблюдения. Причем в ходе динамического наблюдения проводилась оценка клинического статуса пациентов, анализ жалоб в динамике, контроль показателей лабораторной и инструментальной диагностики.

Такой подход позволил обеспечить максимальную полноту сбора информации о течении заболевания, приверженности к лечению и развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение всего периода наблюдения.

Для оценки приверженности пациентов назначенной терапии использовался валидизированный российский опросник КОП-25 (количественная оценка приверженности (опросник из 25 вопросов)) [13], разработанный для комплексного анализа комплаентности пациентов. Использование данного опросника обосновано тем, что он позволяет комплексно оценить медикаментозную и поведенческую приверженность пациентов. По результатам анкетирования рассчитывается интегральный показатель, позволяющий классифицировать уровень приверженности как высокий, средний или низкий. Оценка приверженности проводилась в ходе динамического наблюдения пациентов и являлась одним из важных компонентов контроля факторов, способных повлиять на отдаленные результаты исследования.

Анализ результатов опросника КОП-25 показал, что большинство пациентов сохраняли удовлетворительный уровень выполнения врачебных рекомендаций в течение всего периода наблюдения. Высокая приверженность терапии была

зарегистрирована у 68 (60,71%) пациентов, средняя – у 31 (27,68%), низкая – у 13 (11,61%) пациентов.

Следует отметить, что относительно высокий уровень приверженности в исследуемой группе, вероятно, был обусловлен организацией активного динамического наблюдения.

В целом высокая и средняя приверженность была зарегистрирована у 99 (88,39%) пациентов, что свидетельствует о достаточном уровне выполнения лечебно-профилактических мероприятий в исследуемой когорте и позволяет минимизировать влияние недостаточной комплаентности на анализ клинических исходов и показателей экспрессии исследуемых генов.

На момент развития текущего ССС часть пациентов принимали медикаментозную терапию в рамках профилактики ССЗ (Таблица 4).

Монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) (100 мг в сутки) принимали 26 пациентов (23,21%) пациентов, ривароксабан по поводу ФП (20 мг в сутки) – 13 (11,61%) пациентов. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) была назначена 20 (17,85%) пациентам. АСК в дозе 100 мг и ривароксабан в сосудистой дозе 2,5 мг 2 раза в день получали 5 (4,46%) пациентов. Среди гиполипидемической терапии наиболее часто применялся аторвастатин в дозе 20 мг/сут – 39 (34,82%) пациентов, тогда как аторвастатин 40 мг/сут принимали 15 (13,39%) пациентов.

Таблица 4 – Медикаментозная терапия, принимаемая пациентами до развития текущего сердечно-сосудистого события

<i>Медикаментозная терапия до индексного сердечно-сосудистого события</i>	<i>n (%)</i>
АСК 100 мг в режиме монотерапии	26 (23,21%)
Ривароксабан 20 мг	13 (11,61%)
АСК 100 мг + тикагрелор 90 мг 2 раза в день	12 (10,71%)
АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг	1 (0,89%)
Клопидогрел 75 мг + ривароксабан 20 мг	2 (1,79%)
АСК 100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день	5 (4,46%)
Аторвастатин 20 мг/сут	39 (34,82%)
Аторвастатин 40 мг/сут	15 (13,39%)

На момент выписки всем пациентам была назначена антитромботическая и гиполипидемическая терапия согласно действующим клиническим рекомендациям.

Структура проводимой антитромботической и гиполипидемической терапии в период госпитализации, на момент выписки и двухлетнего наблюдения представлена ниже (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура антитромботической и гиполипидемической терапии у пациентов в период госпитализации, выписки и двухлетнего наблюдения

<i>Медикаментозная терапия</i>	<i>n</i>
<i>Антитромботическая терапия на момент госпитализации и выписки</i>	
АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг	18 (16,07%)
АСК 100 мг + тикагрелор 90 мг 2 раза в день	74 (66,07%)
Клопидогрел 75 мг + ривароксабан 20 мг	20 (17,86%)
Аторвастатин 40 мг	112 (100%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл)	106 (94,64%)
Бета-адреноблокаторы (бисопролол)	97 (86,61%)
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин)	20 (17,86%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон)	20 (17,86%)
<i>Динамика гиполипидемической терапии в течение 24 месяцев наблюдения</i>	
Снижение дозы аторвастатина до 20 мг	12 (11,76%)
Увеличение дозы аторвастатина до 80 мг	2 (1,96%)
Продолжали прием аторвастатина 40 мг	98 (87,50%)
АСК 100 мг + тикагрелор 90 мг 2 раза в день	74 (66,07%)
Ривароксабан 20 мг в день	20 (17,86%)
АСК 100 мг	9 (8,04%)
АСК 100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки	9 (8,04%)

Для оценки состояния коагуляционного звена гемостаза у пациентов исследуемых групп был проведен сравнительный анализ основных лабораторных показателей, включающих уровень фибриногена, МНО, АЧТВ и ПТВ (Таблица 6).

Различия между группами статистически незначимы, что свидетельствует об отсутствии выраженных нарушений показателей коагуляционного звена гемостаза у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска по сравнению с группой контроля.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей коагуляционного гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с группой контроля

<i>Параметр коагулограммы</i>	<i>Пациенты очень высокого риска (M ± SD)</i>	<i>Группа контроля (M±SD)</i>	<i>p-value</i>
Фибриноген, г/л	3,42±0,58	3,31±0,54	> 0,05
МНО	1,03±0,09	1,01±0,08	> 0,05
АЧТВ, с	31,81±3,74	32,47±3,52	> 0,05
ПТВ, с	12,74±1,17	12,52±1,03	> 0,05

2.2 Клинические методы исследования

Для комплексной характеристики пациентов, верификации диагноза и стратификации кардиоваскулярного риска всем участникам исследования было проведено стандартизированное клинико-инструментальное обследование по единому протоколу.

1. Клинико-anamnestическое обследование. На первом этапе проводился детальный сбор анамнеза с акцентом на выявление и документирование традиционных ФР ССЗ: статус курения, уровень физической активности, для женщин – возраст наступления менопаузы, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, наличие СД и других перенесенных заболеваний. Физикальное обследование включало измерение антропометрических показателей (рост, масса тела) для расчета ИМТ по формуле Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Регистрация параметров гемодинамики: уровень АД, частота сердечных сокращения (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), насыщение периферической крови кислородом (SpO_2) на момент поступления.

2. Лабораторные методы. Для оценки метаболического профиля, функции органов-мишеней и выявления маркеров системного повреждения проводилось биохимическое исследование венозной крови.

Липидный профиль (ОХ, ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды), креатинин крови и мочевины для оценки функционального состояния почек, функциональные пробы печени – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ); маркеры повреждения миокарда (тропонин I, МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)). Проведена оценка показателей коагулограммы (АЧТВ, МНО, ПТИ, фибриноген).

3. Инструментальная диагностика:

– *электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях* в покое выполнялось для оценки сердечного ритма, выявления нарушений проводимости и диагностики признаков перенесенного ишемического повреждения и ОИМ;

– *трансторакальная ЭхоКГ* для оценки структурно-функционального состояния сердца. Определялись параметры ремоделирования ЛЖ: конечный диастолический и систолические размеры (КДР, КСР), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, размер левого предсердия (ЛП). Проводилась оценка систолической функции ЛЖ, состояние клапанного аппарата и определение систолического давления в легочной артерии (СДЛА);

– *КАГ* – «золотой стандарт» оценки состояния коронарного русла. Данное исследование было проведено всем пациентам, включенным в группу исследования. КАГ позволила определить анатомию КА, локализацию, протяженность и гемодинамическую значимость стенозов.

Схема дизайна исследования представлена ниже (Рисунок 1).

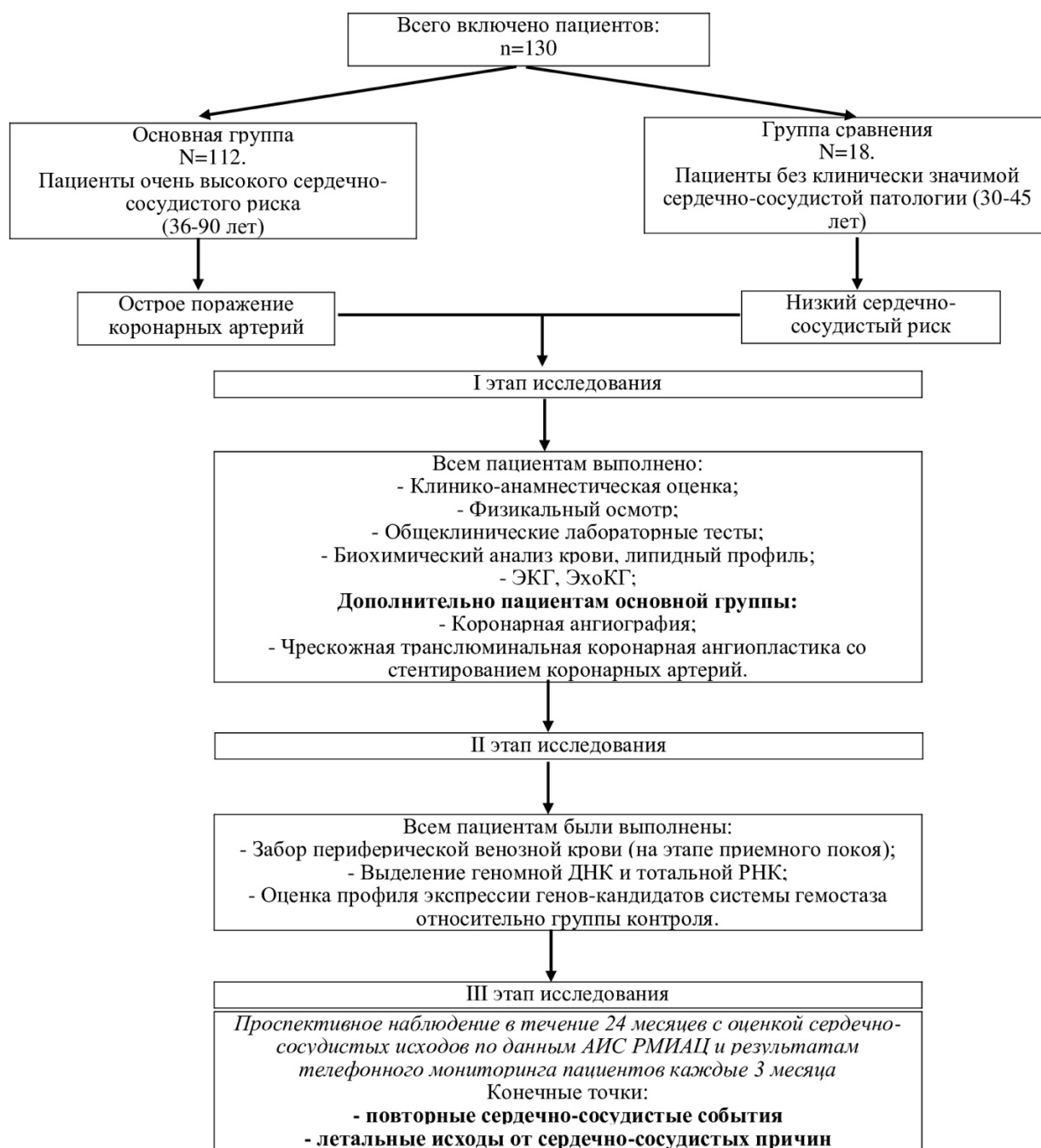


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

2.3 Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетический анализ был проведен на базе кафедры биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО КФУ.

В группе контроля и исследования был определен относительный уровень экспрессии гена (Relative Quantification (RQ)). Для систематизации

функциональной роли генов обобщены основные функции и места экспрессии (Таблица 7).

Периферическая венозная кровь из локтевой вены объемом 5 мл была отобрана в стерильную пластиковую пробирку, содержащую ЭДТА (0,5 М, pH = 8,0). Полученная кровь была аликвотирована по 200 мкл и хранилась при температуре -20 °С.

Выделение РНК из образцов крови проводилось с использованием реагента TRiZol согласно протоколу. В аликвоты к 200 мкл крови был добавлен 1 мл реагента TRiZol с дальнейшим фазовым разделением с обязательным применением 250 мкл хлороформа, после чего перемешивали с помощью вортекса. Водная фаза была перенесена в отдельные микроцентрифужные пробирки. Для последующей преципитации РНК использовали 750 мкл изопропанола. После этого проводили инкубацию при низкой температуре -20 °С.

Таблица 7 – Роль и место экспрессии генов, кодирующих систему гемостаза

<i>Ген</i>	<i>Название</i>	<i>Регулируемые процессы</i>	<i>Место экспрессии</i>
<i>ACTB</i>	β-актин	Образование саркомов	Все органы и ткани
<i>SERPINE-1</i>	Ген, кодирующий ингибитор активатора плазминогена-1	Кодирует белок PAI-1, основной ингибитор тканевого активатора плазминогена (tPA) и урокиназы (uPA), что делает его ключевым регулятором, подавляющим фибринолиз	Эндотелий сосудов, печень, жировая ткань, тромбоциты
<i>FGB</i>	Ген фибриногена	Кодирует бета-полипептидную цепь фибриногена, расщепляется тромбином с образованием фибрина, который является наиболее распространенным компонентом тромбов	Гепатоциты, тромбоциты, очаги воспаления
<i>ITGB3</i>	Ген, кодирующий белок интегрин бета-3 – маркер тромбоцитарного рецептора к фибриногену	Участвует в клеточной адгезии, агрегации, а также в сигнализации, опосредованной на клеточной поверхности	Артерии – аорта, коронарные артерии, мезентериальные артерии, тромбоциты, мегакариоциты
<i>ITGA2</i>	Ген, кодирующий белок интегрин альфа-2 – маркер тромбоцитарного рецептора к коллагену	Участвует в клеточной адгезии, а также в сигнализации, опосредованной на клеточной поверхности	Мегакариоциты и тромбоциты

Примечание – База данных – GeneCards, <http://www.genecards.org/>

Полученную водную фазу переносили в новые микроцентрифужные пробирки, после чего проводили преципитацию РНК абсолютным изопропанолом (750 мкл) с последующей инкубацией при низкой температуре (-20 °С). Осажденную РНК отмывали раствором этанола, подсушивали и растворяли в свободной от РНКаз воде Milli-Q. Образцы РНК хранили при температуре -70 °С.

Концентрацию и степень чистоты выделенной РНК определяли спектрофотометрическим методом на приборе NanPhotometer P360 (IMPLEN, Германия). Качество выделенной РНК оценивали по соотношениям оптической плотности A260/A280 и A260/A230. Значения в диапазоне 1,8–2,1 расценивались как соответствующие высокому качеству образцов.

Для последующего анализа экспрессии генов выделенную РНК подвергали реакции обратной транскрипции с синтезом комплементарной ДНК (кДНК) с использованием коммерческого набора MMLV RT kit (ЗАО «Евроген», Россия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Реакционная смесь содержала буфер, смесь dNTP, DTT, гексамерные праймеры, ревертазу MMLV и матрицу РНК. Синтез кДНК проводили в программируемом термоциклере MyCycler (Bio-Rad, США) в соответствии с рекомендованным температурным режимом. Полученные образцы кДНК хранили при температуре -20 °С.

Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществляли с применением коммерческого набора «ДНК-Экспресс» (НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя.

Оценку экспрессии исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (real-time PCR) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США), с использованием TaqMan-технологии и коммерческих наборов праймеров и флуоресцентно-меченых зондов (Applied Biosystems, США) (Таблица 8). Реакционные смеси содержали специфические пары праймеров и флуоресцентно-меченые гидролизные зонды с меткой FAM на 5'-конце и тушителем сигнала MGB-NFG на 3'-конце. В качестве референсного гена использовали ген β -актина (ACTB).

Таблица 8 – Коммерческие праймеры и зонды, использованные в ходе исследования

<i>Название гена</i>	<i>Характеристика гена</i>	<i>Номер зонда</i>
ACTB	β-актин	Hs 01060665_g1 (VIC)
SERPINE-1	Ген, кодирующий ингибитор активатора плазминогена-1	Hs 01126606_m1 (FAM)
FGB	Ген фибриногена	Hs 01553582_m1(FAM)
ITGB3	Ген, кодирующий белок интегрин бета-3 – маркер тромбоцитарного рецептора к фибриногену	Hs 01001469_m1 (FAM)
ITGA2	Ген, кодирующий белок интегрин альфа-2 – маркер тромбоцитарного рецептора к коллагену	Hs 00158127_m1 (FAM)

Количественное содержание кДНК, соответствующей транскриптам целевых генов, проводили на основании значений порогового цикла амплификации (C_t , cycle threshold). Показатель C_t отражает число циклов амплификации, необходимое для достижения уровня флуоресцентного сигнала установленного порогового значения, превышающего уровень фоновой флуоресценции реакционной смеси.

При этом экспрессия гена является биологическим процессом, а амплификация – аналитическим методом ее количественной оценки.

Нормализацию уровня экспрессии исследуемых генов проводили относительно референсного гена ACTB, характеризующегося стабильным уровнем транскрипционной активности.

Для каждого образца рассчитывали показатель ΔC_t (разность значений C_t исследуемого и референсного генов) по формуле:

$$\Delta C_t = C_{t \text{ целевого гена}} - C_{t \text{ ACTB}}. \quad (1)$$

Значение ΔC_t было использовано для получения показателя $\Delta\Delta C_t$ с последующим определением экспрессии изучаемого гена (Рисунок 2).

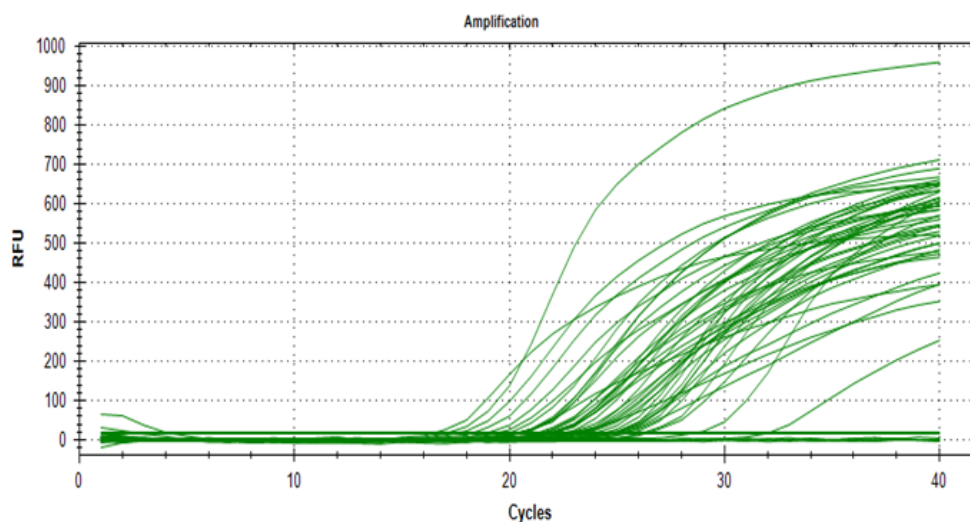


Рисунок 2 – Пример амплификации гена

Примечание – Ось x – циклы ПЦР, ось y – уровень флуоресценции в относительных единицах RFU (relative fluorescence units). URL: https://evrogen.ru/kit-user-manuals/qPCRmix-HS-SYBR_PK147.pdf.

Относительную экспрессию исследуемых генов оценивали методом сравнительного анализа $2^{-\Delta\Delta Ct}$, позволяющим определить изменение уровня транскрипционной активности генов-мишеней относительно группы сравнения. Расчет проводили в соответствии с общепринятым методом Livak и Schmittgen (2001) [95].

Для каждого образца первоначально определяли значение ΔCt как разность между пороговым циклом целевого гена и референсного гена АСТВ. Далее вычисляли показатель $\Delta\Delta Ct$, отражающий различие между средними значениями ΔCt в исследуемой и контрольной группах:

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{исследуемая группа}} - \Delta Ct_{\text{контрольная группа}}. \quad (2)$$

Относительное количество транскриптов (RQ, relative quantification) рассчитывали по формуле:

$$RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}. \quad (3)$$

Группа контроля была принята за условную единицу ($RQ=1$). Значение $RQ>1$ свидетельствовало о повышении уровня экспрессии исследуемого гена, тогда как значение $RQ<1$ указывало на снижение его транскрипционной активности.

1-й этап – количественная оценка уровня транскрипционной активности генов на основании результатов ΔCt , которые были получены при ПЦР в режиме реального времени;

2-й этап – анализ экспрессии генов в группе исследования с расчетом RQ ;

3-й этап – интерпретация полученных результатов с учетом возрастных и гендерных особенностей, ФВ ЛЖ, в зависимости от сопутствующих заболеваний, объема миокардиального повреждения, распространенности поражения коронарного русла, локализации инфаркт-ассоциированной КА.

Стоит отметить, что между показателями $\Delta\Delta Ct$ и RQ имеется обратная зависимость, так как чем меньше количество циклов, необходимых для достижения пороговой экспрессии, тем выше активность изучаемого гена.

2.4 Статистическая обработка результатов

В ходе исследования для статистического анализа были использованы программы Microsoft Excel 2007 и «STATTECH». Критерий Колмогорова – Смирнова был использован для проверки на нормальность распределения совокупностей количественных данных, а также анализа соотношения среднего значения и медианы (Me). Установлено, что показатели экспрессии исследуемых генов не соответствовали нормальному распределению, в связи с чем для межгруппового сравнения количественных признаков применяли непараметрические методы статистического анализа.

Сравнение независимых выборок осуществляли с использованием U -критерия Манна – Уитни. Методика основывалась на объединении сравниваемых выборок в единый ранжированный ряд с последующим расчетом суммы рангов и статистики U для оценки межгрупповых различий. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p<0,05$.

Относительный уровень экспрессии исследуемых генов определяли методом сравнительного анализа $2^{-\Delta\Delta C_t}$.

С целью определения ассоциации исследуемых факторов с неблагоприятным течением инфаркта миокарда был выполнен множественный линейный регрессионный анализ.

Интерпретация показателей множественного анализа линейной регрессии осуществлялась следующим образом:

- **В (коэффициент регрессии)** – отражает направление и степень влияния независимой переменной на зависимый показатель. Положительное значение В указывает на прямую связь между переменными, отрицательное – на обратную связь;

- **стандартная ошибка** – характеризует степень вариабельности коэффициента регрессии и точность его оценки. Чем меньше значение стандартной ошибки, тем более стабильной считается модель;

- **t-критерий (t)** – статистический показатель, используемый для оценки значимости коэффициента регрессии. Чем выше абсолютное значение t, тем более значим вклад соответствующего фактора в модель;

- **p-value (p)** – уровень статистической значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$;

- **rxу (коэффициент корреляции)** – отражает направление и силу взаимосвязи между независимой и зависимой переменными. Значения коэффициента могут варьировать от -1 до +1;

- **R² (коэффициент детерминации)** – показывает долю вариабельности зависимой переменной, объясняемую совокупностью факторов, включенных в модель. Чем выше значение R², тем большей прогностической способностью обладает модель.

Для оценки точности полученных статистических оценок рассчитывали 95%-е доверительные интервалы (95%-е ДИ).

Для оценки прогностической значимости исследуемых молекулярно-генетических маркеров выполняли Receiver operating characteristic (анализ

операционной характеристики приемника, или анализ ROC-кривых), (ROC-анализ) с построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой – AUC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (площадь под ROC-кривой)). При этом ROC-кривая представляет собой графическое соотношение чувствительности и специфичности диагностического теста при различных пороговых значениях исследуемого показателя. Показатель AUC отражает способности модели или теста правильно разделять пациентов с наличием и отсутствием исследуемого признака или неблагоприятного исхода. Значение AUC может варьировать от 0,5 до 1,0:

- AUC=0,50 – диагностическая ценность отсутствует;
- 0,60–0,70 – удовлетворительное качество модели;
- 0,71–0,80 – хорошее качество;
- 0,81–0,90 – очень хорошее качество;
- 0,91 – высокая диагностическая точность.

Чувствительность отражает способность теста правильно выявлять пациентов с наличием исследуемого признака. В рамках настоящего исследования чувствительность характеризовала долю пациентов с неблагоприятным сердечно-сосудистым фенотипом, у которых регистрировались повышенные уровни экспрессии исследуемых генов. В настоящем исследовании специфичность отражала долю пациентов без неблагоприятного клинического фенотипа, у которых отсутствовало патологическое повышение экспрессии исследуемых генов.

В частности, оценивали прогностическую значимость сочетаний уровня экспрессии SERPINE-1 с ИМ в возрасте до 60 лет, у пациентов без подъема сегмента ST, с однососудистым поражением коронарного русла, с повреждением ПКА, тогда как ITGB3 – с ИМ со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, у пациентов с подъемом сегмента ST, с мультифокальным поражением коронарного русла, повреждением ПМЖВ ЛКА, с повторными катастрофами, ITGA2 – со стентированием ПКА.

Для повышения статистической достоверности результатов и снижения вероятности ошибок I рода, связанных с множественными межгрупповыми сравнениями, дополнительно были применены методы коррекции р-значений –

поправка Бонферрони и метод контроля ложного уровня обнаружения (False Discovery Rate, FDR). Поправка Бонферрони выполнялась путем умножения исходного p -значения на количество проведенных сравнений ($m=3$). Результаты считались статистически значимыми при скорректированном значении ($p_{adj} < 0,05$). Метод FDR применяли с целью контроля доли ложноположительных результатов при множественном тестировании и расчета q -значений.

Проведена оценка транскрипционной активности исследуемых генов в зависимости от исходов заболевания, включая анализ показателей у пациентов с летальным исходом и с повторными событиями.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ уровней экспрессии исследуемых генов у пациентов с единственным ССС и с повторными событиями в течение двухлетнего наблюдения. Полученные молекулярно-генетические данные интерпретировались с учетом фенотипических характеристик пациентов, включая выраженность атеросклеротического поражения, параметры ремоделирования миокарда и особенности клинического течения заболевания.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда

Современные представления о патогенезе ССЗ рассматривают атеротромбоз как результат сложного взаимодействия воспалительных, прокоагулянтных и тромбоцитарных механизмов, реализующихся на молекулярно-генетическом уровне. В этой связи особый интерес представляет оценка экспрессии генов системы гемостаза, поскольку именно изменения транскрипционной активности способны отражать текущее состояние тромботического потенциала пациента и степень реализации неблагоприятного сердечно-сосудистого фенотипа.

С целью изучения молекулярных механизмов, ассоциированных с тяжелым течением ИМ, в исследовании оценен относительный уровень экспрессии генов, регулирующих систему гемостаза (Таблица 9).

Таблица 9 – Уровень экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда

Показатель	SERPINE-1	FGB	ITGA2	ITGB3
RQ, (95% ДИ)	3,11* (1,76-4,07)	0,07 (0,05-0,10)	1,21 (0,68-1,57)	4,04* (2,29-5,29)
$\Delta\Delta Ct$ $\Delta Ct [Q1; Q3]$	-1,64 [-3,54; 8,56]	3,65 [1,29; 15,39]	-0,27 [-1,57; 5,30]	-2,02 [-2,04; 4,15]
p (по сравнению с группой контроля)	p<0,05	p=0,06	p=0,81	p<0,05

Примечание – * – статистически значимые различия в отношении группы контроля (p<0,05); Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль.

Как видно из представленных данных, у пациентов с ИМ выявлены изменения транскрипционной активности трех исследованных генов системы гемостаза: SERPINE-1, ITGA2 и ITGB3, RQ которых продемонстрировали значения, превышающие 1, тогда как экспрессия гена FGB не была выявлена. Зарегистрировано статистически значимое повышение экспрессии для двух целевых генов: SERPINE-1 и ITGB3.

Отдельно изучена транскрипционная активность генов системы гемостаза у пациентов с ОИМ, подвергшихся ТЛТ. Выделение данной группы позволило оценить возможную связь между проведением реперфузионной терапии и уровнем экспрессии генов-кандидатов, участвующих в регуляции процессов тромбообразования и фибринолиза. Изучены основные клинико-ангиографические характеристики пациентов исследуемой группы (Таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-ангиографическая характеристика пациентов, получивших тромболитическую терапию

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Мужчины	8 (80%)
Женщины	2 (20%)
Средний возраст, лет (M±SD)	67,5±7
ФВ ЛЖ, % M±SD	42,1±9,90
Однососудистое поражение КА	1 (10%)
Двусосудистое поражение КА	2 (20%)
Многососудистое поражение КА	7 (70%)
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА	6 (60%)
ЧТКАС ПКА	4 (40%)
ЧТКАС ОВ ЛКА	0 (0%)

Проведен анализ экспрессии генов-кандидатов у пациентов с ИМ после ТЛТ (Таблица 11).

Таблица 11 – Экспрессия генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда после тромболитической терапии

<i>Показатель</i>	<i>SERPINE-1</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>
RQ	0,69	0,96	1,45	2,74*
ΔΔCt	0,53	0,05	-0,54	-1,45
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

Примечание – * – статистически значимые различия в отношении группы контроля (p<0,05).

На фоне проведенной ТЛТ у пациентов наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии гена ITGB3 ($RQ=2,74$; $p<0,05$), что может отражать активацию тромбоцитарного звена гемостаза после реперфузии. Ген SERPINE-1 кодирует PAI-1 и непосредственно участвует в регуляции фибринолиза, в связи с этим проведение ТЛТ влияет на его транскрипционную активность, снижая дальнейшую продукцию PAI-1.

Далее для проведения углубленного анализа и выявления тонких взаимосвязей между изучаемыми молекулярными маркерами и особенностями течения заболевания вся исследовательская когорта была подвергнута множественной стратификации. Пациенты были распределены на клинически и прогностически значимые подгруппы на основе комплекса ключевых параметров, отражающих как общее состояние пациента и функцию миокарда, так и анатомическую тяжесть коронарного поражения и объем выполненного реваскуляризирующего вмешательства.

3.1.1 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от возраста

Был проведен анализ клинико-инструментальных особенностей в зависимости от возраста, как одного из важнейших немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (Таблица 12).

Анализ полученных данных показал, что пациенты старше 60 лет характеризовались более тяжелым течением сердечно-сосудистой патологии и большей распространенностью атеросклеротического поражения коронарного русла.

Статистически значимых различий по уровню ФВ ЛЖ и локализации эндоваскулярных вмешательств между группами выявлено не было. Вместе с тем у пациентов старшего возраста отмечалась тенденция к более низким значениям ФВ ЛЖ и более частому многососудистому поражению коронарного русла – 45 пациентов (54,88%) против 12 (40%).

Таблица 12 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от возраста

<i>Показатель</i>	<i>≤60 лет, n=30</i>	<i>>60 лет, n=82</i>	<i>p</i>
Возраст, г., М ± SD	53,31±5,87	69,91±6,86	<0,05
Мужчины, абс. (%)	26 (86,67%)	54 (65,85%)	0,32
Женщины, абс. (%)	4 (13,33%)	28 (34,15%)	<0,05
Повторные ССС в течение 2 лет наблюдения, абс. (%)	16 (53,33%)	26 (31,71%)	<0,05
Ср. ФВ ЛЖ, %, (95% ДИ)	51 (47-56)	48 (45; 51)	0,25
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, абс (%)	14 (46,67%)	39 (47,56%)	0,99
ЧТКАС ПКА, абс (%)	7 (23,33%)	24 (29,27%)	0,64
ЧТКАС ОВ ЛКА, абс (%)	9 (30,00%)	19 (23,17%)	0,47
Однососудистые стенозы, абс (%)	8 (26,67%)	11 (13,41%)	0,15
Двусосудистые стенозы, абс (%)	10 (33,33%)	26 (31,71%)	0,99
Многососудистые стенозы, абс (%)	12 (40%)	45 (54,88%)	0,20

Учитывая выявленные возраст-ассоциированные различия клинического течения заболевания, необходимо оценить особенности транскрипционной активности генов системы гемостаза в зависимости от возраста пациента. С этой целью был проведен сравнительный анализ уровня относительной экспрессии исследуемых генов у пациентов с ИМ моложе/старше 60 лет (Таблица 13).

Анализ полученных данных показал, что выраженные возраст-ассоциированные различия были характерны только для гена SERPINE-1. Причем, у пациентов с ИМ моложе 60 лет уровень относительной экспрессии SERPINE-1 был статистически значимо выше и составил 7,26 против 1,21 у пациентов с ИМ старше 60 лет ($p<0,05$), что свидетельствует о более высокой транскрипционной активности изучаемого гена.

Таблица 13 – Уровень относительной экспрессии генов, контролирующих гемостаз, в зависимости от возраста

<i>Показатель</i>	<i>≤60 лет (n=30)</i>	<i>>60 лет (n=82)</i>	<i>p</i>
SERPINE-1			
RQ, (95% ДИ)	7,26 (4,11-9,47)	1,21 (0,68-1,56)	<0,05
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	-2,86 [-3,52; 0,88]	-0,26 [-1,74; 1,57]	<0,05
FGB			
RQ, (95% ДИ)	0,13 (0,07-0,18)	0,07 [0,04; 0,09]	0,23
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	2,87 [1,92; 7,4]	3,71 [1,52; 14,81]	0,48
ITGA2			
RQ, (95% ДИ)	0,46 (0,26-0,60)	0,15 (0,09-0,21)	0,17
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	1,11 [-0,35; 4,87]	2,65 [1,74; 5,73]	0,37
ITGB3			
RQ, (95% ДИ)	0,25 (0,15-0,33)	0,21 (0,12-0,27)	0,11
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	1,96 [0,59; 5,85]	2,29 [1,01; 6,35]	0,89

Таким образом, результаты анализа показали, что возраст оказывал существенное влияние как на клиническое течение заболевания, так и на особенности молекулярно-генетического профиля пациентов. Несмотря на более высокую частоту повторных ССС и тенденцию к более распространенному поражению коронарного русла у пациентов старше 60 лет, наиболее выраженная транскрипционная активность SERPINE-1 регистрировалась у пациентов моложе 60 лет.

С целью определения прогностической ценности экспрессии гена SERPINE-1 был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой (AUC), позволяющий оценить чувствительность и специфичность молекулярно-генетических маркеров в отношении возраста пациентов (Рисунок 3).

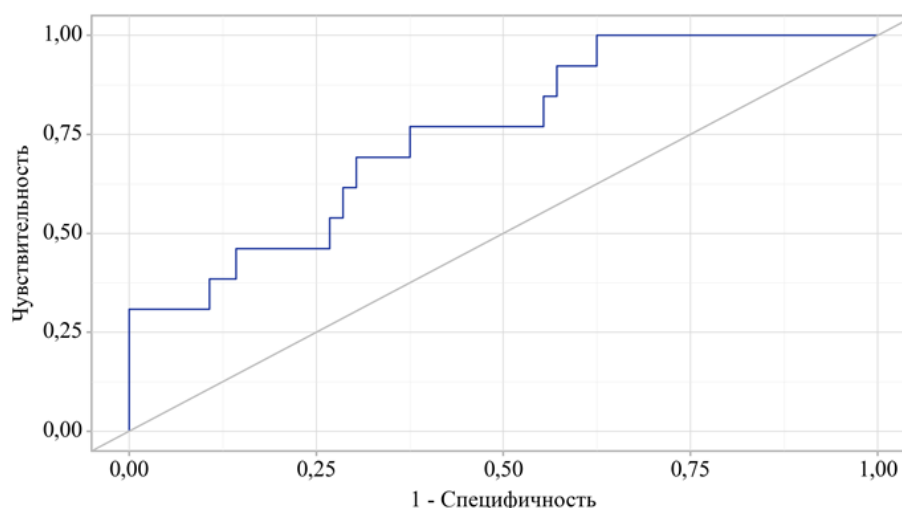


Рисунок 3 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 в отношении пациентов с инфарктом миокарда моложе 60 лет

Проведенный ROC-анализ показал, что экспрессия гена SERPINE-1 статистически ассоциирована с ИМ у пациентов в возрасте до 60 лет. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,75 (95% ДИ: 0,59–0,91; $p=0,005$), что соответствует удовлетворительному качеству прогностической модели. Чувствительность настоящей модели составила 76,90%, тогда как специфичность - 62,50%. Полученные результаты свидетельствуют об умеренной прогностической значимости данного молекулярного маркера в верификации пациентов с ИМ моложе 60 лет.

3.1.2 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от гендерного признака

Изучены клинико-фенотипические характеристики пациентов в зависимости от пола (Таблица 14).

По частоте повторных ССС, показателям сократительной функции миокарда, локализации инфаркт-связанной артерии и распространенности коронарного атеросклероза статистически значимых различий между группами не установлено ($p>0,05$). В том числе был проведен сравнительный анализ уровня относительной экспрессии исследуемых генов у пациентов в зависимости от половой

принадлежности. Проведен сравнительный анализ транскрипционной активности исследуемых генов (Таблица 15).

Таблица 14 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от пола

<i>Показатель</i>	<i>Мужчины, n=80</i>	<i>Женщины, n=32</i>	<i>p</i>
Возраст, г., М±SD	64,80±9,20	71,20±9,80	<0,05
Повторные ССС в течение 2 лет наблюдения, абс. (%)	33 (41,25%)	9 (28,12%)	0,32
Ср. ФВ ЛЖ, %, (95% ДИ)	50 (46-55)	48 (44-51)	0,18
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, абс (%)	40 (50,00%)	13 (40,63%)	0,37
ЧТКАС ПКА, абс (%)	22 (27,50%)	9 (28,13%)	0,95
ЧТКАС ОВ ЛКА, абс (%)	18 (22,50%)	10 (31,25%)	0,34
Однососудистые стенозы, абс (%)	15 (18,75%)	4 (12,50%)	0,15
Двусосудистые стенозы, абс (%)	25 (31,25%)	11 (34,38%)	0,82
Многососудистые стенозы, абс (%)	40 (50,00%)	17 (53,12%)	0,84

Таблица 15 – Уровень относительной экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от пола

<i>Показатель</i>	<i>Мужчины (n=80)</i>	<i>Женщины (n=32)</i>	<i>p</i>
SERPINE-1			
RQ, (95% ДИ)	1,85 (1,04-2,42)	8,31 (4,69-10,81)	<0,05
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	-0,89 [-2,09; -0,43]	-3,05 [-3,64; 1,11]	<0,05
FGB			
RQ, (95% ДИ)	0,39 (0,23-0,52)	0,12 (0,06-0,15)	0,18
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	1,32 [0,25; 3,06]	3,07 [0,71; 4,32]	0,18
ITGA2			
RQ, (95% ДИ)	0,61 (0,34-0,79)	0,28 (0,09-0,95)	0,18
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	0,71 [-0,19; 2,40]	1,82 [0,16; 0,37]	0,18
ITGB3			
RQ, (95% ДИ)	3,49 (1,97-4,55)	0,53 (0,29-0,69)	<0,05
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	-1,80 [-2,77; 0,32]	0,92 [-0,46; 2,47]	<0,05

Анализ экспрессии генов, кодирующих параметры системы гемостаза, у пациентов с ИМ в зависимости от гендерной принадлежности продемонстрировал, что статистически значимые различия были выявлены для генов SERPINE-1 и ITGB3. У женщин с ИМ определена высокая экспрессия гена SERPINE-1 по сравнению с мужчинами ($RQ=8,31$ против $1,85$; $p<0,05$), тогда как для гена ITGB3, напротив, более высокий уровень экспрессии наблюдался у мужчин ($RQ=3,49$ против $0,53$; $p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии половых особенностей транскрипционной активности отдельных генов системы гемостаза у пациентов с ОИМ.

С целью определения прогностической ценности экспрессии гена SERPINE-1 как маркера, ассоциированного с ИМ у женщин, проведен ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности и специфичности модели (Рисунок 4).

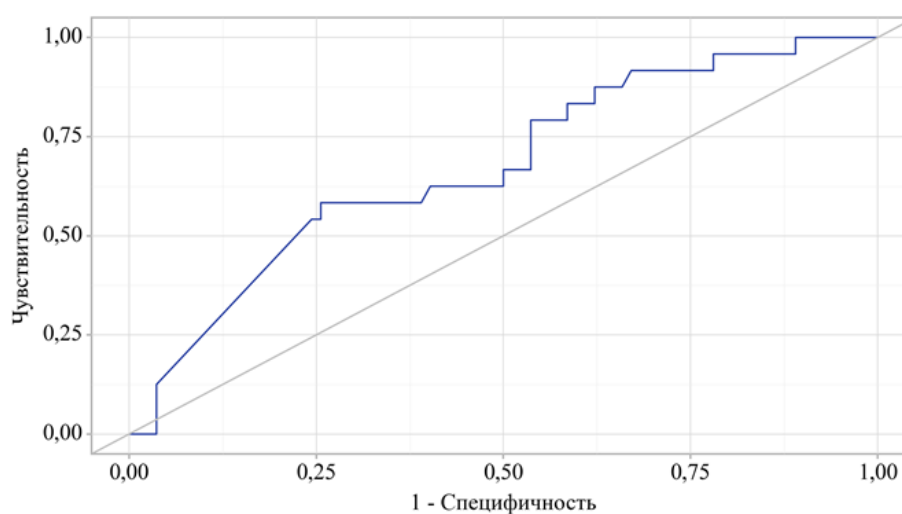


Рисунок 4 – ROC-кривая экспрессии гена SERPINE-1 у женщин с инфарктом миокарда

По результатам ROC-анализа установлено, что экспрессия гена SERPINE-1 статистически значимо чаще наблюдался у женщин с ИМ ($AUC=0,67$; 95% ДИ: $0,55-0,80$; $p=0,01$). При пороговом значении вероятности $0,29$ чувствительность модели составила $58,30\%$, специфичность – $74,40\%$.

Учитывая выявленное статистически значимое повышение экспрессии гена ITGB3 у мужчин, был проведен ROC-анализ для оценки прогностической

значимости в качестве молекулярно-генетического маркера, ассоциированного с мужским полом у пациентов с ОИМ. С этой целью были рассчитаны площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность (Рисунок 5).

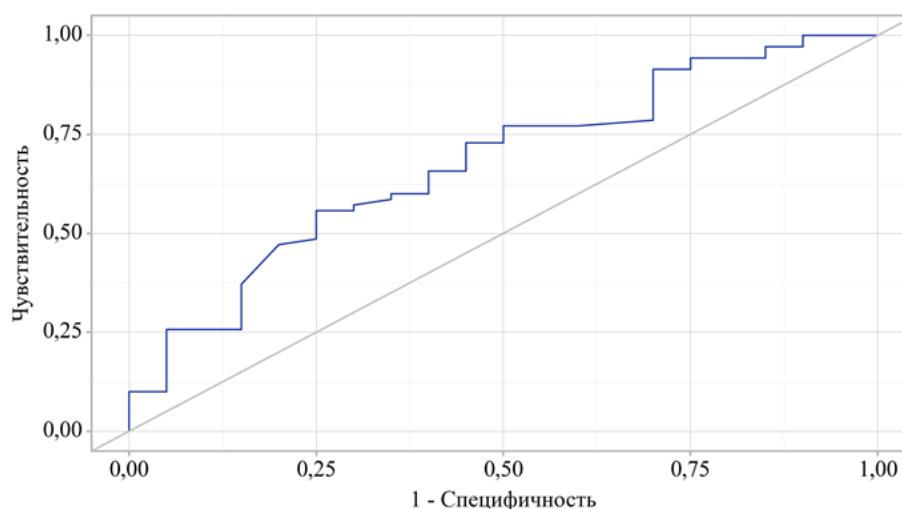


Рисунок 5 – ROC-кривая экспрессии гена ITGB3 у мужчин с инфарктом миокарда

ROC-анализ продемонстрировал, что экспрессия гена ITGB3 ассоциирована с ИМ у лиц мужского пола (AUC=0,68; 95% ДИ: 0,55–0,79; $p=0,02$). Чувствительность модели – 55,70%, а специфичность – 75%.

Для оценки влияния сопутствующих заболеваний на транскрипционную активность генов у пациентов с ИМ был проведен анализ оценки экспрессии генов у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа и ХБП. Это позволило оценить вклад исследуемой патологии в изменения транскрипционной активности генов при минимальном влиянии дополнительных факторов (Таблица 16).

Таблица 16 – Особенности экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда и сопутствующими заболеваниями

Ген	ХБП (n=15), RQ	$\Delta\Delta Ct$	p	Сахарный диабет 2 типа (n=16), RQ	$\Delta\Delta Ct$	p
SERPINE-1	2,55*	-1,35	<0,05	0,15	2,71	>0,05
FGB	0,31	1,66	>0,05	0,07	3,78	>0,05
ITGA2	1,92	-0,94	>0,05	0,67	0,57	>0,05
ITGB3	4,02*	-2,01	<0,05	1,01	-0,02	>0,05

Примечание – * – статистически значимые различия в отношении группы контроля ($p<0,05$).

Несмотря на выявленное статистически значимое повышение экспрессии генов SERPINE-1 и ITGB3 у пациентов с ХБП, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Анализ включал только пациентов со стабильным течением ХБП без признаков декомпенсации, а численность данной подгруппы была ограниченной. Кроме того, выявленные изменения экспрессии соответствовали общим закономерностям, наблюдавшимся в основной группе пациентов с ИМ, что не позволяет рассматривать наличие ХБП как самостоятельный фактор, определяющий уровень транскрипционной активности исследуемых генов. Вероятнее всего, ведущий вклад в выявленные изменения экспрессии вносило само острое коронарное событие, а не сопутствующая почечная дисфункция.

Отсутствие статистически значимых изменений у пациентов с СД, вероятно, связано с относительно небольшим числом наблюдений и клинической неоднородностью данной подгруппы. Кроме того, пациенты с декомпенсированным течением сопутствующих заболеваний были исключены из анализа, что позволило минимизировать влияние тяжелых метаболических нарушений на уровень экспрессии исследуемых генов.

3.1.3 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Следующим этапом исследования явился анализ клинико-фенотипических особенностей пациентов в зависимости от сократительной функции миокарда. Известно, что снижение ФВ ЛЖ является одним из ключевых предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза и отражает степень постишемического ремоделирования миокарда. В связи с этим пациенты были разделены на группы с низкой/умеренно сниженной ФВ ЛЖ $\leq 49\%$ и сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) (Таблица 17).

Анализ показал, что пациенты со сниженной ФВ ЛЖ характеризовались более тяжелым течением заболевания. В данной группе достоверно чаще

регистрировались повторные ССС – 32 (65,31%) ($p<0,05$). Наиболее значимые различия были выявлены при оценке распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла. У пациентов с низкой/умеренно сниженной ФВ ЛЖ многососудистое поражение встречалось в 75,51% случаев ($p<0,05$).

Таблица 17 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ

<i>Показатель</i>	<i>ФВ ЛЖ$\leq$49%, n=49</i>	<i>ФВ ЛЖ$\geq$ 50%, n= 63</i>	<i>p</i>
Возраст, г., М $\pm$ SD	67,71 $\pm$ 10,94	63,34 $\pm$ 11,92	0,79
Мужчины, абс. (%)	35 (71,43%)	45 (71,43%)	1,00
Женщины, абс. (%)	14 (28,57%)	18 (28,57%)	1,00
Повторные ССС, абс (%)	32 (65,31%)	10 (15,87%)	<0,05
Ср. ФВ ЛЖ, %, (95% ДИ)	42 (34-48)	57 (53-62)	<0,05
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, абс (%)	22 (44,90%)	31 (49,21%)	0,70
ЧТКАС ПКА, абс (%)	14 (28,57%)	17 (26,98%)	0,99
ЧТКАС ОВ ЛКА, абс (%)	13 (26,53%)	15 (23,81%)	0,82
Однососудистые стенозы, абс (%)	2 (4,08%)	17 (26,98%)	<0,05
Двусосудистые стенозы, абс (%)	10 (20,41%)	26 (41,27%)	<0,05
Многососудистые стенозы, абс (%)	37 (75,51%)	20 (31,75%)	<0,05

Следующим этапом исследования явилась оценка относительного уровня экспрессии в зависимости от сократительной способности ЛЖ (Таблица 18).

Таблица 18 – Экспрессия генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от величины ФВ ЛЖ

<i>Ген</i>	<i>ФВ ЛЖ$\leq$49%, (n=49)</i>	<i>ФВ ЛЖ$\geq$50%, (n=63)</i>	<i>p</i>
SERPINE-1			
RQ, (95% ДИ)	1,75 (0,99-2,29)	0,72 (0,41-0,94)	0,24
$\Delta\Delta Ct$, ΔCt [Q1; Q3]	-0,81 [-2,94; 16,79]	0,48 [-0,08; 16,18]	0,34
FGB			
RQ, (95% ДИ)	0,09 (0,06-0,13)	0,07 (0,03-0,09)	0,75
$\Delta\Delta Ct$, ΔCt [Q1; Q3]	3,33 [0,81; 15,18]	3,93 [0,86; 16,73]	0,72

Продолжение таблицы 18

<i>Ген</i>	<i>ФВ ЛЖ ≤ 49%, (n=49)</i>	<i>ФВ ЛЖ ≥ 50%, (n=63)</i>	<i>p</i>
ITGA2			
RQ, (95% ДИ)	0,86 (0,49-1,12)	0,71 (0,40-0,93)	0,66
$\Delta\Delta Ct$, ΔCt [Q1; Q3]	0,22 [0,08; 1,57]	0,49 [0,02; 1,79]	0,79
ITGB3			
RQ, (95% ДИ)	3,04 (1,72-3,95)	0,99 (0,56-1,29)	<0,05
$\Delta\Delta Ct$, ΔCt [Q1; Q3]	-1,60 [-3,59; 4,67]	0,01 [-0,93; 1,01]	<0,05

Проведенный анализ показал, что наиболее значимые изменения экспрессии в зависимости от величины ФВ ЛЖ были характерны для гена ITGB3. У пациентов с низкой/умеренно сниженной ФВ ЛЖ уровень относительной экспрессии ITGB3 был статистически значимо выше и составил 3,04 ($p < 0,05$). Снижение ФВ ЛЖ ассоциировалось не только с более тяжелым клиническим течением ИБС и высокой частотой многососудистого поражения коронарного русла, но и с изменением молекулярно-генетического профиля пациентов. Наиболее значимые изменения транскрипционной активности были характерны для гена ITGB3. Оценивали связь экспрессии гена ITGB3 со снижением сократительной функции левого желудочка (Рисунок 6).

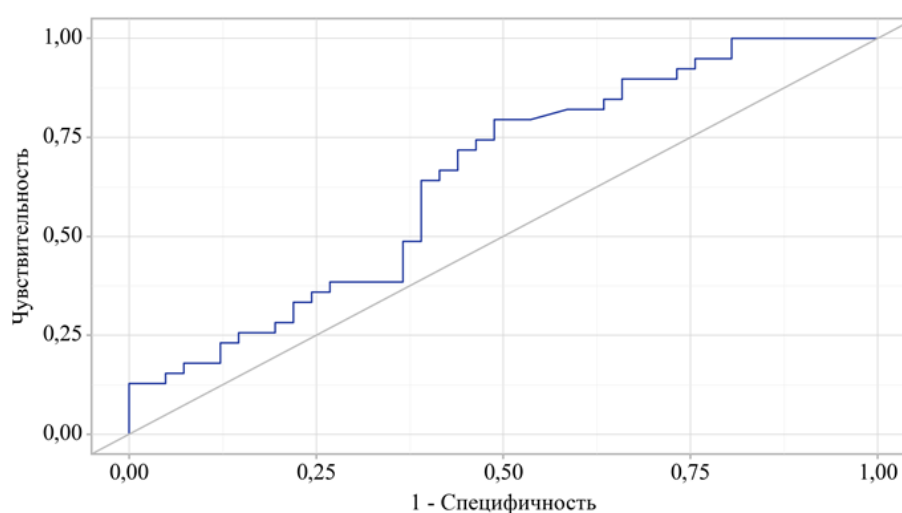


Рисунок 6 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении низкой и умеренно сниженной ФВ ЛЖ

Проведенный ROC-анализ показал статистически значимую связь высокой экспрессии гена ITGB3 со снижением ФВ ЛЖ <50% у пациентов с ИМ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,65 (95% ДИ: 0,53–0,77; $p=0,03$), что соответствует удовлетворительному качеству прогностической модели. Чувствительность полученной модели составила 79,50%, специфичность – 51,20%, что свидетельствует о высокой способности модели выявлять пациентов с низкой сократительной функцией миокарда, несмотря на умеренную специфичность.

3.1.4 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема поражения миокарда

С целью выявления особенностей молекулярно-генетических механизмов нарушения гемостаза при различных формах ОИМ был выполнен анализ экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровень экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема миокардиального повреждения

<i>Ген</i>	<i>RQ ИМ без подъема ST (n=69)</i>	<i>p</i>	<i>RQ ИМ с подъемом ST (n=43)</i>	<i>p</i>
SERPINE-1	2,92*	<0,05	0,51	>0,05
ITGA2	0,46	>0,05	0,97	>0,05
ITGB3	0,51	>0,05	2,29*	<0,05

Примечание – * – статистически значимые различия в отношении группы контроля ($p<0,05$).

При сравнительном анализе экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST были выявлены различия в характере транскрипционной активности отдельных генов. Наиболее выраженные изменения отмечены для генов SERPINE-1 и ITGB3. У пациентов с ИМ без подъема сегмента ST наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии гена SERPINE-1 2,92 ($p<0,05$). У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST отмечалось статистически значимое повышение экспрессии ITGB3 2,29 ($p<0,05$). Полученные данные могут

свидетельствовать о возможных различиях молекулярных механизмов активации системы гемостаза при различных клинических вариантах ОИМ. Несмотря на статистически значимые изменения экспрессии отдельных генов, их выраженность была умеренной. Для оценки диагностической значимости выявленных различий экспрессии генов SERPINE-1 и ITGB3 при различных клинических вариантах инфаркта миокарда был проведен ROC-анализ (Рисунок 7 и 8).

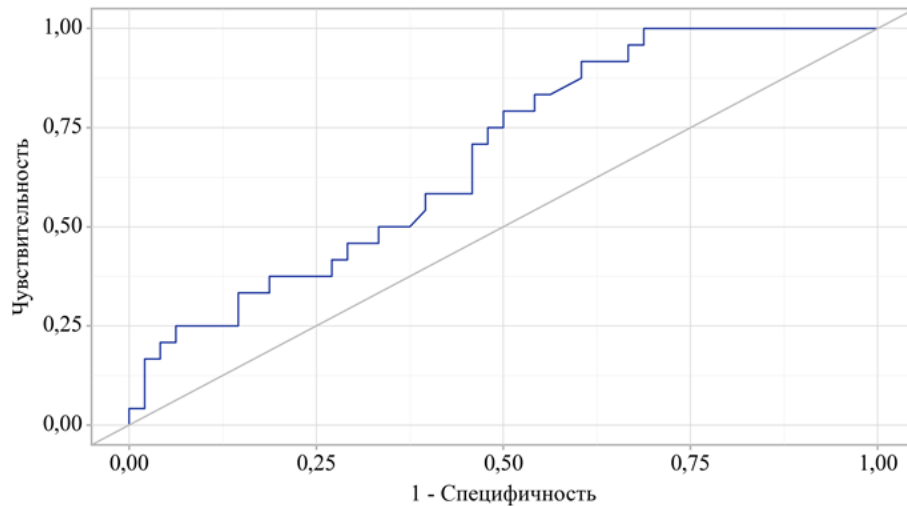


Рисунок 7 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

По результатам ROC-анализа установлено, что экспрессия гена ITGB3 является статистически значимым предиктором ИМ с подъемом сегмента ST ($RQ=2,29$; $AUC=0,68$; 95% ДИ: 0,54–0,81; $p=0,02$). При этом чувствительность модели составила 91,70%, тогда как специфичность была относительно невысокой 39,60%. Полученная модель в совокупности обладает умеренной прогностической значимостью в определении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

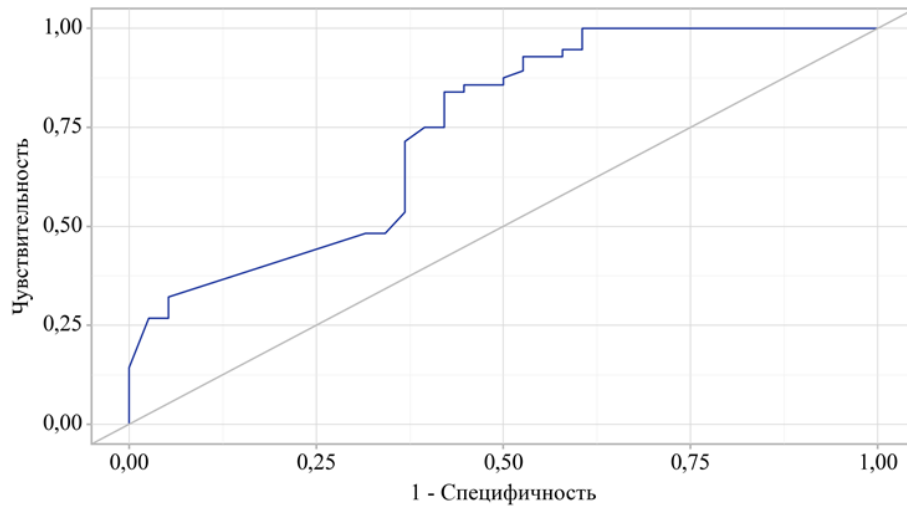


Рисунок 8 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 в отношении пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST

По результатам ROC-анализа установлено, что экспрессия гена SERPINE-1 является статистически значимым предиктором ИМ без подъема сегмента ST ($RQ=2,92$; $AUC=0,74$; 95% ДИ: 0,64–0,84; $p<0,001$). При этом чувствительность модели составила 83,90%, тогда как специфичность была относительно невысокой 57,90%. Полученная модель в совокупности обладает умеренной прогностической значимостью в определении пациентов с ИМ без подъема сегмента ST.

3.1.5 Особенности экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема и локализации поражения коронарных артерий

С целью оценки взаимосвязи клинических характеристик пациентов с распространенностью коронарного атеросклероза был проведен сравнительный анализ в зависимости от количества пораженных КА и локализации выполненного эндоваскулярного вмешательства. Пациенты были разделены на группы с одно-, дву- и многососудистым поражением коронарного русла (Таблица 20).

Таблица 20 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема и локализации поражения коронарного русла

<i>Показатель</i>	<i>1, n=19</i>	<i>2, n=36</i>	<i>≥3, n=57</i>	<i>p</i>
Возраст, г., M±SD	63,78±13,23	67,82±9,53	67,96±9,47	p _{1,2} =0,25 p _{2,3} =0,95 p _{1,3} =0,22
Мужчины, абс (%)	14 (73,68%)	28 (77,78%)	38 (66,67%)	p _{1,2} =1,00 p _{2,3} =0,36 p _{1,3} =0,59
Женщины, абс (%)	5 (26,32%)	8 (22,22%)	19 (33,33%)	p _{1,2} =1,00 p _{2,3} =0,36 p _{1,3} =0,59
Ср. ФВ ЛЖ, %, (95% ДИ)	57 (53-62)	51 (47-56)	42 (34-48)	p _{1,2} =0,28 p _{2,3} =0,96 p_{1,3}<0,05
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА	8 (42,11%)	17 (47,22%)	28 (49,12%)	p _{1,2} =0,78 p _{2,3} =1,00 p _{1,3} =0,79
ЧТКАС ПКА	6 (31,58%)	11 (30,56%)	14 (24,56%)	p _{1,2} =1,00 p _{2,3} =0,66 p _{1,3} =0,58
ЧТКАС ОВ ЛКА	5 (26,32%)	8 (22,22%)	15 (26,32%)	p _{1,2} =0,75 p _{2,3} =0,80 p _{1,3} =1,00
ЧТКАС ОВ ЛКА	5 (26,32%)	8 (22,22%)	15 (26,32%)	p _{1,2} =0,75 p _{2,3} =0,80 p _{1,3} =1,00

Примечание 1 – пациенты с однососудистым поражением коронарного русла; 2 – с двусосудистым поражением; 3 – с многососудистым поражением.

Проведенный анализ показал, что с увеличением объема поражения коронарного русла отмечалась тенденция к снижению сократительной функции миокарда. Наиболее низкие показатели ФВ ЛЖ регистрировались у пациентов с многососудистым поражением – 42% (95% ДИ: 34-48; p<0,05) против 57% при однососудистом поражении (p<0,05). Статистически значимых различий по полу, возрасту, локализации поражения коронарного русла между исследуемыми группами выявлено не было. Аналогично не установлено достоверных различий по локализации эндоваскулярных вмешательств.

С учетом сравнения трех переменных были применены поправки по Бонферрони и FDR (Таблицы 21, 22). Для гена SERPINE-1 максимальное значение относительной экспрессии регистрировалось у пациентов с одно- и

многососудистым поражением коронарного русла – 4,93 и 3,86 соответственно. Так, различия уровня экспрессии гена SERPINE-1 между группами одно- и двусосудистого поражения оставались статистически значимыми как после поправки Бонферрони ($p_{adj}=0,048$), так и после FDR-коррекции ($q=0,048$).

Таблица 21 – Уровень экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от распространенности поражения коронарного русла

<i>Показатель</i>	<i>1, n=19</i>	<i>2, n=36</i>	<i>3, n=57</i>	<i>p</i>
SERPINE-1				
RQ, (95% ДИ)	4,93 (2,78-6,43)	0,82 (0,47-1,08)	3,86 (2,18-5,04)	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}=0,09$ $p_{1,3}=0,55$
$\Delta\Delta Ct, \Delta Ct [Q1; Q3]$	-2,30 [-4,81; 4,72]	0,28 [0,08; 0,68]	-1,95 [-4,69; 7,14]	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}=0,09$ $p_{1,3}=0,55$
FGB				
RQ, (95% ДИ)	0,06 (0,03-0,08)	0,05 (0,02-0,07)	0,12 (0,07-0,16)	$p_{1,2}=0,99$ $p_{2,3}=0,73$ $p_{1,3}=0,81$
$\Delta\Delta Ct, \Delta Ct [Q1; Q3]$	4,04 [2,8; 7,08]	4,25 [2,52; 6,97]	3,01 [2,21; 6,73]	$p_{1,2}=0,99$ $p_{2,3}=0,73$ $p_{1,3}=0,81$
ITGA2				
RQ, (95% ДИ)	0,13 (0,07-0,17)	0,15 (0,086-0,20)	0,34 (0,19-0,45)	$p_{1,2}=0,69$ $p_{2,3}=0,39$ $p_{1,3}=0,26$
$\Delta\Delta Ct, \Delta Ct [Q1; Q3]$	2,98 [1,58; 5,30]	2,72 [1,42; 7,22]	1,55 [-0,64; 5,72]	$p_{1,2}=0,69$ $p_{2,3}=0,39$ $p_{1,3}=0,26$
ITGB3				
RQ, ДИ 95% [25; 75]	0,27 (0,16-0,36)	0,43 (0,24-0,56)	3,69 (2,08-4,80)	$p_{1,2}=0,83$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$
$\Delta\Delta Ct, \Delta Ct [Q1 - Q3]$	1,85 [-0,93; 10,35]	1,21 [-1,46; 6,84]	- 1,88 [-3,15; 5,03]	$p_{1,2}=0,83$ $p_{2,3}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$

Примечание – 1 – пациенты с однососудистым поражением коронарного русла; 2 – с двусосудистым поражением; 3 – с многососудистым поражением.

Для гена ITGB3 высокий уровень экспрессии ($RQ > 1$) наблюдался у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла ($RQ = 3,69$; $p < 0,05$), тогда как при одно- и двусосудистом поражении показатели RQ были меньше 1.

Учитывая выявленную связь уровня экспрессии гена SERPINE-1 с объемом атеросклеротического поражения коронарного русла, следующим этапом исследования явилась оценка прогностической значимости данного молекулярного маркера в отношении характера поражения КА. Особый интерес представляла возможность использования экспрессии гена SERPINE-1 в качестве предиктора однососудистого поражения коронарного русла (Рисунок 9).

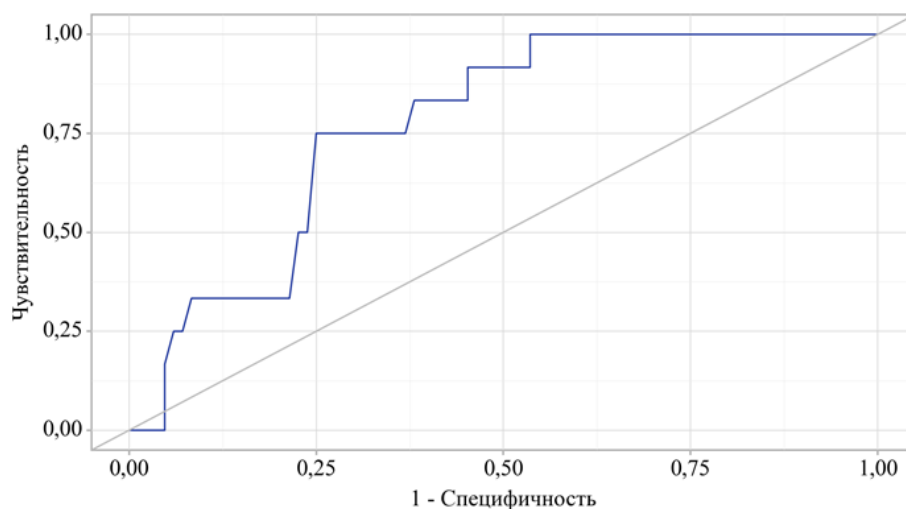


Рисунок 9 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 у пациентов с инфарктом миокарда в отношении однососудистого поражения коронарного русла

Проведенный ROC-анализ показал, что экспрессия гена SERPINE-1 у пациентов с ИМ является статистически значимым предиктором однососудистого поражения коронарного русла. AUC составила 0,77 (95% ДИ: 0,65–0,89; $p = 0,03$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Чувствительность и специфичность полученной модели составили по 75%, что свидетельствует о сбалансированной диагностической способности исследуемого маркера в отношении ограниченного атеросклеротического поражения коронарного русла.

Полученные результаты свидетельствует о том, что высокая транскрипционная активность гена SERPINE-1 может быть ассоциирована с однососудистым поражением коронарного русла. Вероятно, активация антифибринолитического звена гемостаза отражает ранний или локализованный вариант атеротромботического процесса, тогда как при многососудистом поражении в патогенезе заболевания возрастает значимость других молекулярных и воспалительных механизмов.

Далее был проведен ROC-анализ прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении многососудистого поражения коронарного русла (Рисунок 10).

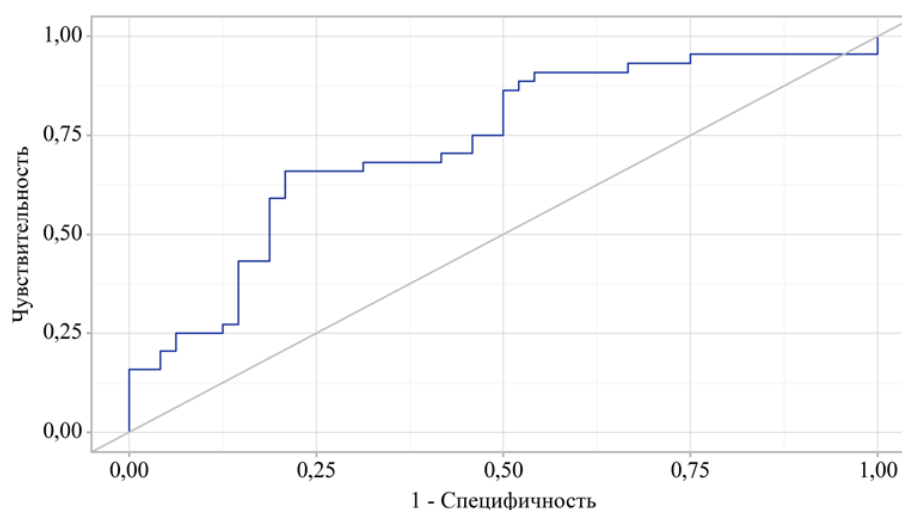


Рисунок 10 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 у пациентов с инфарктом в отношении многососудистого поражения КА

Согласно результатам анализа, экспрессия гена ITGB3 продемонстрировала статистически значимую связь с наличием мультифокального поражения коронарного русла. Значение площади под ROC-кривой (AUC) составило 0,73 (95% ДИ: 0,63–0,83; $p=0,001$), что соответствует удовлетворительной прогностической способности модели. Чувствительность модели составила 65,9%, специфичность – 79,2%, что указывает на достаточно высокую способность теста идентифицировать пациентов с мультифокальным атеросклерозом КА.

При анализе транскрипционной активности исследуемых генов в зависимости от локализации эндоваскулярного вмешательства установлены статистически значимые различия для SERPINE-1, ITGA2 и ITGB3 (Таблица 22).

Таблица 22 – Уровень экспрессии генов в зависимости от вида стентированной КА

<i>Показатель</i>	<i>1. ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, n=53</i>	<i>2. ЧТКАС ОВ ЛКА, n=28</i>	<i>3. ЧТКАС ПКА, n=31</i>	<i>p</i>
SERPINE-1				
RQ, (95% ДИ)	0,35 (0,19-0,45)	3,77 (2,12-4,91)	12,13 (6,87-15,83)	p _{1,2} =0,11 p_{2,3}<0,05 p_{1,3}<0,05
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	1,51 [0,07; 7,14]	-1,91 [-3,15; 1,77]	-3,60 [-4,17; -1,33]	p _{1,2} =0,11 p_{2,3}<0,05 p_{1,3}<0,05
FGB				
RQ, (95% ДИ)	0,06 (0,03-0,89)	0,02 (0,01-0,03)	0,39 (0,23-0,52)	p _{1,2} =0,64 p _{2,3} =0,06 p _{1,3} =0,14
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	3,86 [0,83; 15,97]	5,36 [0,96; 17,86]	1,33 [0,45; 4,81]	p _{1,2} = 0,64 p _{2,3} = 0,06 p _{1,3} = 0,14
ITGA2				
RQ, (95% ДИ)	0,38 (0,22-0,49)	0,21 (0,12-0,27)	2,79 (1,58-3,64)	p _{1,2} =0,55 p_{2,3}<0,05 p _{1,3} =0,05
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	1,39 [-0,44; 6,84]	2,25 [1,69; 6,20]	-1,48 [-4,05; 2,25]	p _{1,2} =0,55 p_{2,3}<0,05 p _{1,3} =0,05
ITGB3				
RQ, (95% ДИ)	4,21 (2,38-5,48)	0,15 (0,09-0,20)	1,42 (0,81-1,86)	p_{1,2}<0,05 p _{2,3} =0,06 p_{1,3}<0,05
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	-2,07 [-4,01; 2,97]	2,71 [1,60; 6,78]	-0,51 [-0,69; 4,55]	p_{1,2}<0,05 p _{2,3} =0,06 p_{1,3}<0,05

Максимальная экспрессия гена SERPINE-1 регистрировалась у пациентов после ЧТКАС ПКА – 12,13, что статистически значимо превышало показатели после стентирования ПМЖВ ЛКА и ОВ ЛКА (p<0,05). Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе количества циклов, необходимых для выявления экспрессии (ΔΔCt). Для гена ITGA2 наиболее высокие значения экспрессии также выявлены у пациентов после стентирования ПКА – 2,79. После применения

поправок часть различий сохраняла лишь пограничную статистическую значимость.

В отличие от этого, максимальная экспрессия ITGB3 была характерна для пациентов после стентирования ПМЖВ ЛКА – 4,21. Статистически значимые различия выявлены между группами пациентов со стентированием ПМЖВ ЛКА и ОВ ЛКА, а также ПМЖВ ЛКА и ПКА ($p < 0,05$). После поправки Бонферрони и коррекции FDR статистическая значимость сохранилась.

Однофакторный анализ транскрипционной активности гена SERPINE-1 со стентированием ПКА у пациентов с ИМ представлен на рисунке 11.

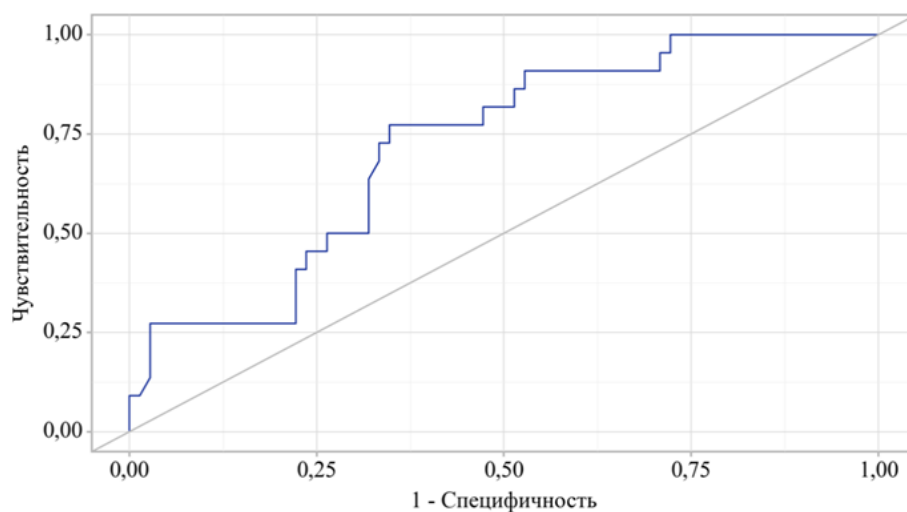


Рисунок 11 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 у пациентов с инфарктом в отношении поражения ПКА

ROC-анализ продемонстрировал, что экспрессия гена SERPINE-1 ассоциирована с поражением ПКА у пациентов с ИМ. AUC = 0,72 (95% ДИ: 0,61–0,83; $p = 0,002$), при этом чувствительность - 77,30% и специфичность - 65,30%. Полученная модель свидетельствует об удовлетворительном значении данного молекулярного маркера в выявлении пациентов с повреждением ПКА.

Ниже представлены результаты однофакторного анализа (ROC-анализа) связи транскрипционной активности гена ITGB3 с поражением ПМЖВ ЛКА у пациентов с ОИМ (Рисунок 12).

Проведенный ROC-анализ показал, что экспрессия гена ITGB3 у пациентов с ИМ ассоциирована со стентированием ПМЖВ ЛКА. Площадь под ROC-кривой

(AUC) составила 0,70 (95% ДИ: 0,59–0,81; $p=0,001$), что соответствует удовлетворительному качеству прогностической модели. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 69,40% и 63,40% соответственно, что свидетельствует о достаточной диагностической информативности исследуемого молекулярного маркера в отношении поражения ПМЖВ ЛКА.

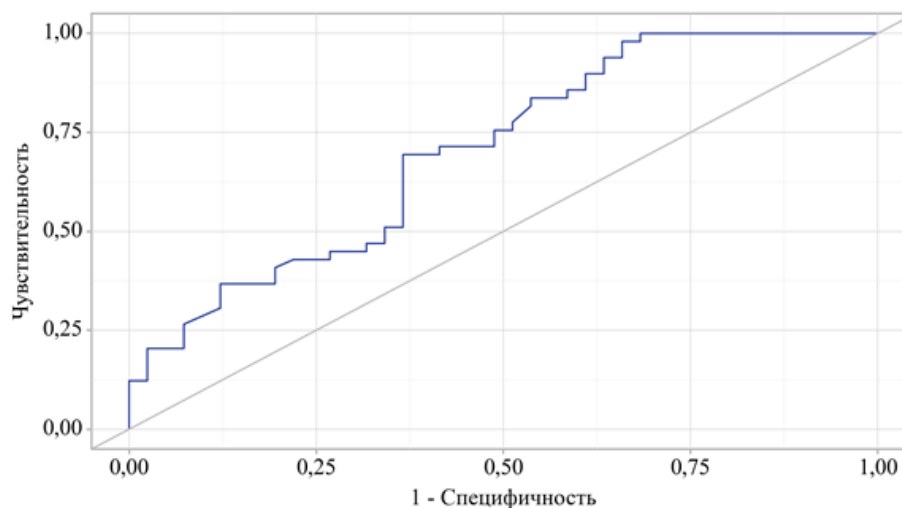


Рисунок 12 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении стентирования ПМЖВ ЛКА

В отличие от генов SERPINE-1 и ITGB3, для гена ITGA2 значимая ассоциация была выявлена только в отношении стентирования ПКА. Проведенный ROC-анализ показал, что экспрессия ITGA2 является статистически значимым предиктором поражения ПКА (Рисунок 13). Согласно результатам анализа, экспрессия гена ITGA2 продемонстрировала статистически значимую связь с наличием поражения ПКА. Значение AUC составило 0,76 (95% ДИ: 0,67–0,86; $p=0,001$). Чувствительность – 91,30%, специфичность – 54,20%.

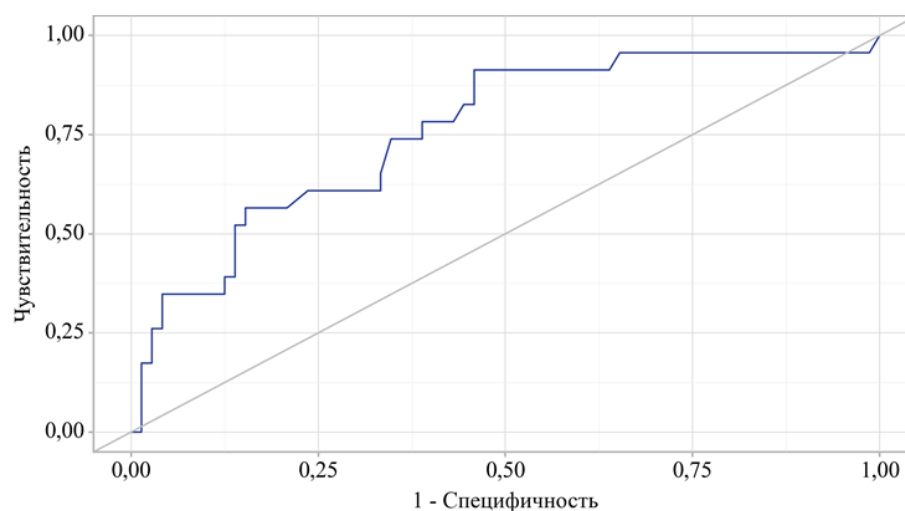


Рисунок 13 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена *ITGA2* в отношении стентирования ПКА

Дополнительно проведена оценка связи экспрессии генов у пациентов с ИМ с выраженностью коронарного атеросклероза, оцененная по шкале SYNTAX (Таблица 23).

Таблица 23 – Уровень экспрессии генов в зависимости от анатомической сложности поражения коронарного русла по шкале SYNTAX

<i>Анатомическая сложность по шкале SYNTAX</i>	<i>Показатель</i>	<i>SERPINE-1</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>
Низкая (n=20)	$\Delta\Delta Ct$	-1,22	7,09	0,05	0,97
	RQ	2,53	0,01	0,96	0,51
Промежуточная (n=38)	$\Delta\Delta Ct$	-0,08	2,44	-0,89	-0,47
	RQ	1,06	0,18	1,86	1,38
Высокая (n=54)	$\Delta\Delta Ct$	-0,01	3,77	0,79	-1,66
	RQ	1,01	0,07	0,58	3,16
p (RQ)		0,08	0,21	0,09	0,03*

Примечание – * – статистически значимые различия уровня экспрессии гена между группами пациентов с различной анатомической сложностью поражения коронарного русла ($p < 0,05$).

Высокая анатомическая сложность поражения КА у пациентов с ИМ по шкале SYNTAX ассоциирована с экспрессией гена *ITGB3* ($RQ=3,16$; $p < 0,05$).

3.2 Клинико-инструментальные особенности и активность исследуемых генов у пациентов с единственным и повторным инфарктом миокарда в течение двух лет наблюдения

Одной из ключевых задач современного кардиологического наблюдения является выявление факторов, ассоциированных с развитием повторных событий после перенесенного ИМ. Это послужило поводом к проведению сравнительного анализа у пациентов с одним эпизодом ИМ в течение двухлетнего наблюдения и повторным с момента индексного события. Ниже представлены результаты сравнительной характеристики двух групп (Таблица 24).

Таблица 24 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от наличия повторного инфаркта миокарда за два года наблюдения

Показатель	<i>Единственный эпизод ИМ в течение 2 лет наблюдения, n=70</i>	<i>Повторный ИМ в течение 2 лет наблюдения, n=42</i>	<i>p</i>
Возраст, г., М ± SD	66,20±10,30	66,50±9,70	0,88
Мужчины, абс. (%)	47 (67,14%)	33 (78,57%)	0,25
Женщины, абс. (%)	23 (32,86%)	9 (21,43%)	0,25
ХС ЛПНП ≤1,0 ммоль/л	1 (1,43%)	6 (14,29%)	<0,05
ХС ЛПНП 1,01–1,4 ммоль/л	4 (5,71%)	6 (14,29%)	0,16
ХС ЛПНП 1,41–1,8 ммоль/л	10 (14,29%)	1 (2,38%)	0,09
ХС ЛПНП >1,8 ммоль/л	55 (78,57%)	29 (69,05%)	0,34
Ср. ФВ ЛЖ, %, (95% ДИ)	56 (49-62)	47 (40-53)	0,05
<i>Объем поражения коронарного русла и локализация инфаркт-зависимой коронарной артерии на момент текущего ИМ</i>			
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, абс (%)	28 (40,00%)	25 (59,52%)	<0,05
ЧТКАС ПКА, абс (%)	19 (27,14%)	12 (28,57%)	0,88
ЧТКАС ОВ ЛКА, абс (%)	23 (32,86%)	5 (11,90%)	<0,05
Однососудистые стенозы, абс (%)	16 (22,86%)	3 (7,14%)	<0,05
Двусосудистые стенозы, абс (%)	33 (47,14%)	3 (7,14%)	<0,05
Многососудистые стенозы, абс (%)	21 (30,00%)	36 (85,71%)	<0,05

При оценке липидного профиля установлено, что у пациентов с повторными ИМ достоверно чаще регистрировались целевые значения ХС ЛПНП $\leq 1,0$ ммоль/л – у 6 (14,29%) пациентов против 1 (1,43%; $p < 0,05$). Вероятно, это отражает более интенсивную гиполипидемическую терапию и более тщательный вторичный контроль ФР у данной категории пациентов после перенесенных событий. При этом в обеих группах преобладали пациенты с уровнем ХС ЛПНП $> 1,8$ ммоль/л, что указывает на сохраняющийся высокий резидуальный липидный риск.

Существенные различия выявлены при анализе сократительной функции миокарда. У пациентов с повторными ИМ отмечались статистически значимо более низкие показатели сократительной способности ЛЖ – 47% против 54% ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженном постишемическом ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН).

При оценке локализации эндоваскулярных вмешательств установлено, что у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми достоверно чаще выполнялось стентирование ПМЖВ ЛКА – у 59,52% пациентов против 40,00% в группе ИМ с единственным эпизодом в течение двух лет наблюдения ($p < 0,05$). В то же время стентирование ОВ ЛКА чаще регистрировалось у пациентов с ИМ с единственным эпизодом в течение двух лет наблюдения – 23 (32,86%) против 5 (11,90%) соответственно ($p < 0,05$). Различий по частоте стентирования ПКА выявлено не было.

Наиболее выраженные различия отмечались при анализе распространенности коронарного атеросклероза. У пациентов с повторными ИМ многососудистое поражение коронарного русла выявлялось в 85,71% случаев против 30,00% у пациентов с единственным эпизодом ИМ в течение двух лет наблюдения ($p < 0,05$). Напротив, одно- и двусосудистые поражения значительно чаще встречались у пациентов с единственным эпизодом ИМ в течение двух лет наблюдения.

В связи с выявленными клиническими различиями между пациентами с ИМ с единственным эпизодом и повторными в течение двух лет наблюдения следующим этапом исследования явилась оценка особенностей транскрипционной

активности генов системы гемостаза в данных группах. Анализ экспрессии генов представлял особый интерес с позиции поиска молекулярных механизмов, ассоциированных с прогрессированием атеротромботического процесса и развитием повторных сердечно-сосудистых осложнений.

С этой целью была проведена сравнительная оценка уровня экспрессии исследуемых генов у пациентов с повторными и единственным ИМ относительно группы контроля (Таблица 25 и 26).

Приведенный анализ показал, что у пациентов с повторными ИМ наиболее выраженные изменения транскрипционной активности были характерны для генов SERPINE-1 и ITGB3.

Таблица 25 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с повторным инфарктом миокарда (n=42)

Показатель	SERPINE-1	FGB	ITGA2	ITGB3
RQ, (95% ДИ)	2,33* (1,32-3,04)	0,09 (0,06-0,12)	0,75 (0,42-0,98)	4,94 (2,81-6,47)
$\Delta\Delta Ct$, ΔCt [Q1; Q3]	-1,22 [-2,98; 1,23]	3,35 [0,34; 7,01]	0,42 [-0,98; 3,91]	-2,31* [-3,30; -0,8]
p	p<0,05	p=0,11	p=0,53	p<0,05

Примечание – * – статистически значимые различия с группой контроля (p<0,05).

Уровень относительной экспрессии SERPINE-1 составил 2,33, что свидетельствует о повышенной транскрипционной активности данного гена. Наиболее выраженная гиперэкспрессия отмечалась для гена ITGB3. Уровень относительной экспрессии составил 4,94. Выявленные различия были статистически значимыми.

С целью оценки прогностической ценности разработанной модели в отношении риска развития повторного ИМ был выполнен ROC-анализ. Проведенный ROC-анализ показал, что экспрессия ITGB3 является статистически значимым предиктором повторного ИМ в течение двух лет после перенесенного индексного события (Рисунок 14).

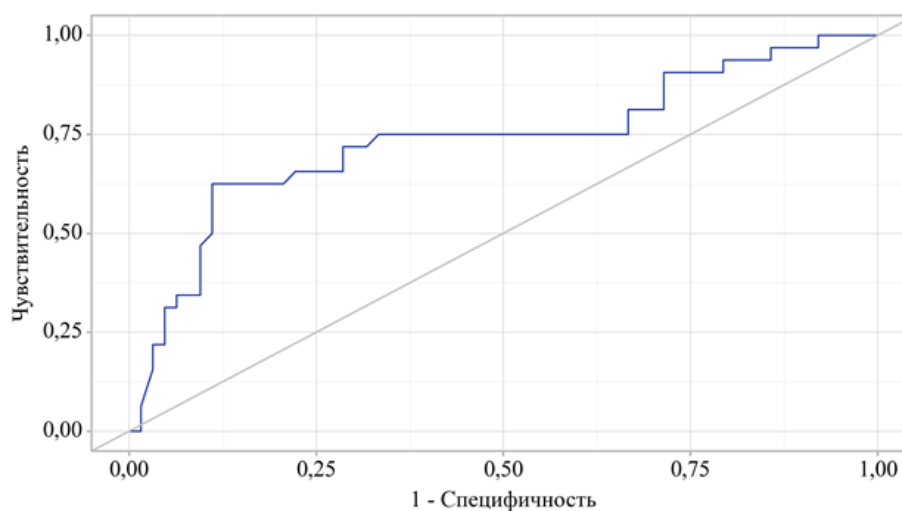


Рисунок 14 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении повторного инфаркта миокарда в течение двух лет наблюдения

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 62,52% и 88,95%, соответственно. Полученные данные позволяют рассматривать ITGB3 как потенциальный маркер, ассоциированный с повышенным риском развития повторного ИМ в течение двух лет.

Для оценки прогностической значимости гена SERPINE-1 в отношении риска развития повторного ИМ также был проведен ROC-анализ с определением диагностической эффективности разработанной модели (Рисунок 15).

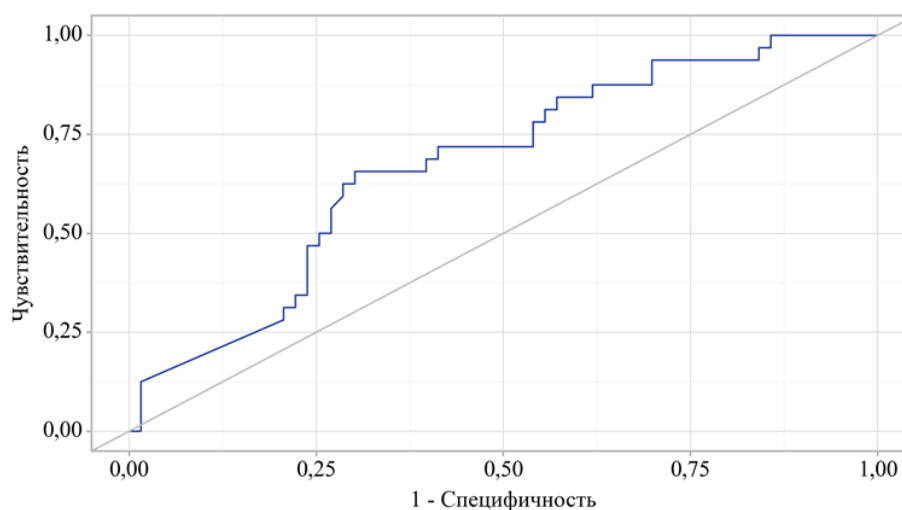


Рисунок 15 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 в отношении повторного инфаркта миокарда в течение двух лет наблюдения

Результаты ROC-анализа показали, что гиперэкспрессия гена SERPINE-1 является статистически значимым предиктором повторного ИМ (AUC=0,68) в течение 2 лет наблюдения. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 65,62% и 69,87%, соответственно. Полученные данные позволяют рассматривать SERPINE-1 как потенциальный генетический маркер, ассоциированный с риском развития повторного ИМ. Дальнейшим этапом исследования стало определение уровня экспрессии изучаемых генов у пациентов с единственным эпизодом ИМ в течение двух лет наблюдения (Таблица 26).

Таблица 26 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с единственным эпизодом инфаркта миокарда в течение 2 лет наблюдения (n=70)

<i>Показатель</i>	<i>SERPINE-1</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>
RQ, (95% ДИ)	1,47 (0,83-1,91)	0,07 (0,04-0,09)	2,27* (1,28-2,96)	1,08 (0,61-1,41)
$\Delta\Delta Ct$ $\Delta Ct [Q1; Q3]$	-0,55 [-1,94; 1,68]	3,81 [2,72; 8,92]	-1,18 [-2,52; 1,06]	-0,11 [-1,41; 1,68]
p	p=0,18	p=0,28	p<0,05	p=0,74

Примечание – * – статистически значимые различия с группой контроля (p<0,05).

У пациентов с единственным эпизодом ИМ в течение двухлетнего периода наблюдения статистически значимые изменения экспрессии были выявлены только для гена ITGA2 (RQ=2,27; p<0,05), тогда как, для генов SERPINE-1, FGB и ITGB3 достоверных изменений экспрессии не установлено (p<0,05), несмотря на наличие тенденции к умеренному повышению экспрессии SERPINE-1. Таким образом, повышение экспрессии гена ITGA2, вероятно, может быть ассоциировано с более благоприятным течением заболевания при отсутствии активности других исследуемых генов.

3.3 Клинико-инструментальные особенности и активность исследуемых генов у пациентов с летальным исходом в течение двухлетнего наблюдения

Для оценки особенностей пациентов с неблагоприятным исходом была проанализирована группа людей, умерших в течение двухлетнего периода

наблюдения после индексного ИМ. Проведен анализ основных клинико-инструментальных характеристик данной группы пациентов (Таблица 27).

В группе пациентов с летальным исходом в течение двухлетнего периода наблюдения преобладали мужчины пожилого возраста преимущественно с низкой сократительной способностью ЛЖ. У большинства пациентов отмечались уровни ХС ЛПНП выше целевых значений, а также многососудистое поражение коронарного русла (91,30%). Наиболее часто инфаркт-зависимой артерией была ПМЖВ ЛКА, что может косвенно свидетельствовать о большем объеме поражения миокарда и неблагоприятном прогнозе.

Таблица 27 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с летальным исходом от сердечно-сосудистых причин в течение двухлетнего периода наблюдения (n=23)

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Возраст, г., М±SD	71,30±10,20
Мужчины, абс. (%)	19 (82,61%)
Женщины, абс. (%)	4 (17,39%)
ХС ЛПНП ≤1,0 ммоль/л	2 (8,70%)
ХС ЛПНП 1,01 – 1,4 ммоль/л	2 (8,70%)
ХС ЛПНП 1,41 – 1,8 ммоль/л	1 (4,35%)
ХС ЛПНП >1,8 ммоль/л	18 (78,26%)
Ср. ФВ ЛЖ, %, (95% ДИ)	39 (32-46)
<i>Характеристика коронарного русла и локализация инфаркт-связанной артерии на момент индексного ИМ</i>	
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, абс (%)	14 (60,87%)
ЧТКАС ПКА, абс (%)	6 (26,09%)
ЧТКАС ОВ ЛКА, абс (%)	3 (13,04%)
Однососудистые стенозы, абс (%)	1 (4,34%)
Двусосудистые стенозы, абс (%)	1 (4,34%)
Многососудистые стенозы, абс (%)	21 (91,30%)

Для оценки молекулярно-генетических особенностей, ассоциированных с неблагоприятным исходом, проведен анализ профиля экспрессии генов, кодирующих компоненты системы гемостаза, у пациентов с ИМ, умерших в течение двухлетнего периода наблюдения (госпитальная летальность и летальность в течение двух лет наблюдения) (Таблица 28).

Таблица 28 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с летальным исходом (госпитальная летальность и летальность в течение 2 лет наблюдения) (n=23)

<i>Показатель</i>	<i>SERPINE-1</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>
RQ, (95% ДИ)	1,48 (0,83-1,92)	0,64 (0,26-0,89)	0,91 (0,51-1,19)	2,87* (1,62-3,74)
$\Delta\Delta Ct$ $\Delta Ct [Q1; Q3]$	-0,56 [-1,94; 0,98]	1,14 [-0,42; 3,95]	0,13 [-1,11; 2,84]	-1,52* [-2,88; -0,41]
p	p=0,16	p=0,37	p=0,74	p<0,05

Примечание – * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

У пациентов с летальным исходом от сердечно-сосудистых причин в течение двух лет наблюдения отмечалась тенденция к повышению уровня экспрессии гена SERPINE-1, однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,16$). В то время как для гена ITGB3 установлено статистически значимое повышение экспрессии по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), что свидетельствует о гиперэкспрессии данного гена у пациентов с летальным исходом от сердечно-сосудистых причин в течение двухлетнего наблюдения. Статистически значимых различий по уровню экспрессии генов FGB и ITGA2 не выявлено ($p>0,05$).

3.4 Прогностическая значимость экспрессии генов в отношении неблагоприятного течения инфаркта миокарда в целом

Для оценки клинических особенностей течения ИМ был проведен сравнительный анализ пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Оценивались частота повторных госпитализаций, развитие осложнений, повторных ССС, летальный исход по сердечно-сосудистым

причинам, а также показатели систолической функции миокарда, объем поражения коронарного русла.

На основе полученных результатов экспрессии целевых генов и указанных критериев неблагоприятного течения ИМ для комплексной оценки взаимосвязей был проведен множественный линейный регрессионный анализ (Таблица 29). В модель были включены возраст, ЧСС и уровень АД на момент поступления пациента, уровень креатинина, ФВ ЛЖ, уровень ХС ЛПНП, транскрипционная активность генов SERPINE-1 и ITGB3, а также выраженность поражения коронарного русла по шкале SYNTAX.

Таблица 29 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением инфаркта миокарда

Показатель	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	-1,08	0,87	-1,24	0,23
Возраст	0,00	0,01	0,04	0,97
ЧСС на момент поступления	0,01	0,00	1,50	0,15
АД менее 90/60 мм рт. ст. на момент поступления	-0,01	0,01	-0,90	0,38
Креатинин на момент поступления	0,00	0,00	0,08	0,94
ФВ ЛЖ	0,00	0,01	0,10	0,92
Уровень ХС ЛПНП	-0,07	0,10	-0,69	0,50
RQ ITGB3	0,01	0,01	2,22	0,042*
SYNTAX	0,02	0,01	2,17	0,047*
Гипертоническая болезнь	0,08	0,12	0,67	0,51
СД 2 типа	-0,11	0,14	-0,79	0,44
ХБП	0,06	0,10	0,60	0,55

Примечание – * – статистически значимые различия ($p < 0,05$); B – коэффициент регрессии; t – значение – отношение коэффициента B к стандартное ошибке

В рамках анализа статистически значимые коэффициенты регрессии установлены для гиперэкспрессии гена ITGB3 ($B=0,11$; $p=0,042$) и выраженности поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ($B=0,020$; $p=0,047$).

Положительные значения коэффициентов регрессии свидетельствуют о прямой ассоциации указанных факторов с неблагоприятным течением ИМ.

Повышение уровня экспрессии ITGB3 ассоциировалось с увеличением вероятности неблагоприятного течения ИМ, что дополнительно подтверждает роль молекулярно-генетических факторов в прогрессировании атеротромботического процесса.

Высокие значения шкалы SYNTAX отражали влияние распространенного и сложного поражения коронарного русла на риск неблагоприятного течения ИМ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие тесной связи между особенностями клинического течения ИБС, возрастом, систолической дисфункцией, выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла и уровнем экспрессии генов системы гемостаза у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Установлено, что наиболее значимые изменения транскрипционной активности были характерны для генов SERPINE-1, ITGB3 и ITGA2. Гиперэкспрессия SERPINE-1 наблюдалась у пациентов с ИМ в возрасте моложе 60 лет, преимущественно у женщин, а также ассоциировалась с ИМ без подъема сегмента ST, однососудистым поражением коронарного русла и окклюзией/субокклюзией ПКА. В свою очередь, повышение экспрессии ITGB3 было связано со снижением ФВ ЛЖ, многососудистым поражением КА, поражением ПМЖВ ЛКА, развитием повторных ССС и регистрировалось наиболее часто у мужчин, а также у пациентов с подъемом сегмента ST. Повышенная экспрессия гена ITGA2 определялась у пациентов с поражением ПКА и без повторных ССС в течение двухлетнего наблюдения.

ROC-анализ подтвердил диагностическую и прогностическую значимость исследуемых молекулярно-генетических маркеров. Наиболее высокой прогностической ценностью обладали SERPINE-1 и ITGB3, тогда как значение ITGA2 носило более ограниченный характер, преимущественно связанный с поражением ПКА, а также ассоциировалось с единственным эпизодом ИМ в течение двух лет наблюдения.

Результаты множественного линейного регрессионного анализа показали, что уровень экспрессии гена ITGB3 и выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX статистически значимо ассоциированы с неблагоприятным течением инфаркта миокарда

У пациентов с летальным исходом, включая госпитальную летальность и летальность в течение двухлетнего периода наблюдения, выявлена статистически значимая гиперэкспрессия гена ITGB3, что может свидетельствовать о его потенциальной роли в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов после ИМ.

Полученные данные подтверждают важную роль активации антифибринолитического и тромбоцитарного звеньев гемостаза в прогрессировании атеротромботического процесса и формировании неблагоприятного сердечно-сосудистого фенотипа. Оценка экспрессии генов системы гемостаза может рассматриваться как перспективный инструмент персонализированной стратификации риска у пациентов с ИМ.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на существенные достижения в области диагностики, профилактики и терапии ССЗ, у пациентов очень высокого риска сохраняется значительная частота повторных ишемических событий, прогрессирование сердечной недостаточности и высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых причин. Современные представления о патогенезе ИБС рассматривают атеротромбоз как сложный мультифакторный процесс, включающий хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, активацию коагуляционного каскада, нарушение фибринолиза и гиперреактивность тромбоцитов [39]. При этом особое внимание в последние годы уделяется молекулярно-генетическим механизмам, определяющим индивидуальную вариабельность течения заболевания и склонность к неблагоприятным исходам.

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют наличие тесной взаимосвязи между уровнем экспрессии генов системы гемостаза и клинико-анатомическими характеристиками у пациентов с ИМ. Наиболее значимые изменения транскрипционной активности были выявлены для генов SERPINE-1 и ITGB3, что позволяет рассматривать их не только как биомаркеры тяжести атеротромботического процесса, но и как потенциальных предикторов неблагоприятного прогноза. Подобный подход соответствует современной концепции персонализированной кардиологии, согласно которой оценка риска должна учитывать не только традиционные клинические параметры, но и биомаркеры воспаления, тромбообразования, фибринолиза и тромбоцитарной реактивности, которые могут дополнять традиционную оценку риска [30; 73].

Следует отметить, что современные Европейские рекомендации по профилактике ССЗ подчеркивают необходимость максимально ранней стратификации риска у пациентов с множественными ФР, перенесенным ИМ, многососудистым поражением коронарного русла и сниженной ФВ ЛЖ [22]. В этом контексте оценка экспрессии генов системы гемостаза представляет

значительный научный и практический интерес. Особенно актуально это для пациентов очень высокого риска, у которых анатомическая тяжесть поражения коронарного русла не всегда полностью объясняет вероятность повторных событий, а неблагоприятный прогноз может быть связан с сохраняющейся активностью тромбообразования и воспалительного процесса [31].

Как известно, ген SERPINE-1 кодирует PAI-1, который является регулятором процесса фибринолиза. Гиперэкспрессия гена SERPINE-1 способствует подавлению активности tPA и uPA, приводящего к торможению разрушения фибрина и формированию протромботического состояния [133]. В современных обзорах SERPINE-1 рассматривается как важное связующее звено между гипофибринолизом, сосудистым воспалением, метаболическими нарушениями и клиническими проявлениями атеротромбоза [25; 34]. В настоящем исследовании повышенная транскрипционная активность гена SERPINE-1 была ассоциирована с возрастом пациентов моложе 60 лет и наблюдалась у женщин. Вместе с тем имеющиеся литературные данные преимущественно характеризуют возрастные и половые особенности уровня PAI-1, тогда как сведения об особенностях транскрипционной активности SERPINE-1 у пациентов с ИМ остаются ограниченными. Полученные результаты представляют особый интерес, так как ССС в основном ассоциированы с пожилым возрастом. В настоящее время все больше исследований свидетельствуют о том, что у молодых пациентов генетические факторы играют существенную роль в формировании раннего атеротромбоза [55; 146].

Повышенная активность PAI-1 ускоряет развитие атеросклероза через реализацию трех механизмов. 1 – подавление фибринолиза способствует стабилизации внутрикоронарных тромбов; 2 – PAI-1 участвует в ремоделировании сосудистой стенки [104]; 3 – рост транскрипционной активности гена SERPINE-1 ассоциирован с воспалительной активацией эндотелия [79].

Повышенная транскрипционная активность гена SERPINE-1, по-видимому, может быть довольно тесно ассоциированной с особенностями локализации атеросклеротического поражения. В исследовании Davies P.F. продемонстрировано, что локальные гемодинамические нарушения и

эндотелиальная дисфункция могут индуцировать гиперэкспрессию гена антифибринолитической системы в определенных сегментах сосудистого русла [53]. Полученные данные согласуются с результатами настоящего исследования, согласно которым повышение экспрессии SERPINE-1 было связано с наличием гемодинамически значимых стенозов ПКА. Следовательно, локальная экспрессия генов гемостаза может отражать не только системную тромбогенность крови, но и региональные особенности сосудистой стенки, включая эндотелиальное повреждение и локальное воспаление.

Выявленная в настоящем исследовании повышенная экспрессия гена SERPINE-1 у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла позволяет предположить, что выраженность нарушений фибринолитического звена гемостаза не всегда определяется распространенностью коронарного атеросклероза. Возможно, уже при локализованном поражении коронарного русла повышение активности системы SERPINE-1 способствует формированию гипофибринолитического и протромботического состояния. Такое предположение согласуется с данными о вовлеченности PAI-1 в процессы атерогенеза и тромботические сердечно-сосудистые осложнения [45]. Это позволяет предположить, что у части пациентов ранний неблагоприятный фенотип ИБС может формироваться за счет дисбаланса между тромбообразованием и фибринолизом еще до развития распространенного многососудистого поражения.

С практической точки зрения гиперэкспрессия гена SERPINE-1 может рассматриваться как биомаркер раннего атеротромботического ремоделирования у пациентов моложе 60 лет.

Ген ITGB3 кодирует $\beta 3$ -субъединицу интегрина $\alpha IIb\beta 3$ – основной рецептор тромбоцитов, обеспечивающий связывание фибриногена и агрегацию тромбоцитов. Активация данного рецептора представляет собой конечное общее звено различных сигнальных путей активации тромбоцитов и обеспечивает их агрегацию с последующей стабилизацией и консолидацией тромба [121]. В настоящем исследовании повышение экспрессии гена ITGB3 ассоциировалось со снижением сократительной способности ЛЖ, мультифокальным коронарным атеросклерозом,

поражением ПМЖВ ЛКА и развитием повторных ССС. Полученные результаты могут указывать на ключевую роль тромбоцитарной гиперактивации в прогрессировании тяжелого атеросклеротического поражения и неблагоприятного течения ИМ. Данное предположение согласуется с современными представлениями о значительной межиндивидуальной вариабельности тромбоцитарной реактивности, которая частично определяется генетическими факторами и может сохраняться на фоне антитромбоцитарной терапии [78].

Повышенная транскрипционная активность гена ITGB3, ассоциированная со снижением ФВ ЛЖ может отражать связь между выраженностью атеротромботического процесса и тяжестью ишемического повреждения миокарда. Известно, что значительное ишемическое повреждение миокарда при инфаркте сопровождается структурно-функциональной перестройкой ЛЖ и может приводить к неблагоприятному ремоделированию с последующим снижением сократительной функции [21].

Следует подчеркнуть, что поражение ПМЖВ ЛКА традиционно ассоциируется с наиболее неблагоприятным прогнозом, поскольку данная артерия кровоснабжает значительный объем миокарда ЛЖ. Выявленная ассоциация между повышенной транскрипционной активностью гена ITGB3 и поражением ПМЖВ ЛКА, вероятно, указывает на роль тромбоцитарной активации в формировании гемодинамически значимых стенозов чаще в критически важных сегментах коронарного русла.

Мультифокальное поражение КА у пациентов с высокой экспрессией ITGB3 позволяет предположить взаимосвязь активности тромбоцитарного звена гемостаза с выраженностью атеротромботического процесса. Известно, что активированные тромбоциты выделяют широкий спектр биологически активных веществ, включая тромбоксан A₂, фактор роста тромбоцитов и CD40-лиганд, способствующих воспалению, пролиферации гладкомышечных клеток и прогрессированию атеросклеротического поражения [140]. Роль ITGB3, по-видимому, не ограничивается участием в процессах тромбоцитарной агрегации. Накопленные данные позволяют рассматривать повышенную активность этого гена как один из признаков более

сложного биологического состояния, объединяющего механизмы тромбоза и воспаления. В подобных условиях тромбоциты выступают не только эффекторами гемостаза, но и активными участниками межклеточной коммуникации, взаимодействуя с эндотелием и клетками иммунной системы. Результатом становится поддержание локального воспалительного процесса в сосудистой стенке и создание условий для прогрессирования атеросклеротического поражения [103].

Отдельного внимания заслуживает связь между высокой экспрессией ITGB3 и риском повторных сердечно-сосудистых осложнений. Можно предположить, что увеличение транскрипционной активности данного гена отражает наличие устойчивого протромботического состояния, которое сохраняется даже у пациентов, получающих стандартную антитромбоцитарную терапию. Иными словами, часть пациентов может сохранять повышенную готовность к тромбообразованию несмотря на использование современных схем вторичной профилактики. Такое предположение хорошо согласуется с концепцией остаточного тромботического риска, которая в последние годы занимает всё более заметное место в кардиологии. Суть этой концепции заключается в том, что достижение целевых показателей липидного обмена и назначение адекватной антитромбоцитарной терапии не всегда обеспечивают полный контроль над риском неблагоприятных исходов. В клинической практике нередко встречаются пациенты, у которых после перенесённого ИМ сохраняется высокая вероятность повторных ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти в ближайшие годы. Одним из возможных объяснений такого феномена считается генетически детерминированная гиперреактивность тромбоцитов, способная поддерживать повышенный уровень тромботической готовности даже на фоне оптимального лечения [139].

С этой точки зрения гиперэкспрессия ITGB3 может представлять интерес не только как лабораторный показатель активности тромбоцитов, но и как потенциальный молекулярный маркер остаточного риска. Его определение способно дополнить традиционные методы стратификации прогноза и помочь в

выявлении пациентов, для которых стандартные подходы к профилактике сосудистых осложнений могут оказаться недостаточно эффективными.

Особый интерес представляет связь между молекулярными характеристиками системы гемостаза и степенью поражения коронарного русла. В исследуемой выборке более высокие показатели экспрессии гена ITGB3 сопровождалось увеличением значений шкалы SYNTAX, что может указывать на участие тромбоцитарной активации не только в формировании острого тромбоза, но и в процессах прогрессирования атеросклеротического поражения. Следует учитывать, что шкала SYNTAX отражает не отдельные морфологические особенности стенозирования, а суммарную анатомическую сложность коронарного атеросклероза. Именно поэтому она получила распространение при выборе тактики реваскуляризации и оценке прогноза у пациентов с ИБС [109].

Интересно, что современные представления о прогностической роли шкалы SYNTAX существенно расширились. Если первоначально рассматривалась преимущественно как инструмент анатомической оценки коронарного русла, то в настоящее время как исходный, так и резидуальный показатели SYNTAX используются для прогнозирования отдаленных ССС после проведенной реваскуляризации. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сохранение значимого остаточного атеросклеротического поражения, отражаемого повышенным резидуальным SYNTAX, может быть ассоциировано с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [51; 124].

Выявленная связь транскрипционной активности исследуемых генов с анатомической сложностью поражения коронарного русла позволяет рассматривать полученные результаты не только с позиции выраженности атеросклероза, но и с точки зрения биологических механизмов, способствующих его прогрессированию. Активированные тромбоциты взаимодействуют с лейкоцитами и эндотелиальными клетками, усиливая воспалительные реакции и инфильтрацию сосудистой стенки, что способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [134]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают существенную роль тромбоцитарной активации и

повышения антифибринолитического потенциала крови в прогрессировании коронарного атеросклероза у пациентов с ОИМ. С этих позиций сочетанная гиперэкспрессия генов SERPINE-1 и ITGB3 может отражать одновременную активацию двух взаимосвязанных звеньев атеротромбоза: снижение фибринолитического потенциала и усиление тромбоцитарного звена гемостаза.

Наиболее высокой прогностической значимостью обладал ген ITGB3, что подтверждается результатами множественного линейного регрессионного анализа. Независимая связь гиперэкспрессии гена ITGB3 с повторными ССС свидетельствует о высокой клинической значимости данного биомаркера. В условиях развития персонализированной медицины возрастает значение молекулярно-генетических маркеров, позволяющих более точно прогнозировать риск сердечно-сосудистых осложнений. Интеграция генетических данных с клиническими и ангиографическими характеристиками может повысить точность стратификации риска у пациентов очень высокого риска [19]. В этой связи дальнейшее изучение возможности интеграции показателей экспрессии генов системы гемостаза с традиционными клиническими и ангиографическими параметрами может способствовать совершенствованию стратификации риска у пациентов после перенесенного ИМ. Кроме того, высокая остаточная реактивность тромбоцитов ассоциирована с повышенным риском тромбоза стента и повторного ИМ [50], что позволяет рассматривать гиперэкспрессию гена ITGB3 как потенциальный маркер неблагоприятного прогноза у пациентов ИМ. Однако, по-видимому, данный маркер целесообразно интерпретировать не изолированно, а в сочетании с клиническими показателями, включая ФВ ЛЖ, наличие многососудистого поражения.

В отличие от генов SERPINE-1 и ITGB3 повышение экспрессии гена ITGA2 было ассоциировано с поражением ПКА и наблюдалось у пациентов с единственным эпизодом ИМ в течение двух лет наблюдения.

Ген ITGA2 кодирует $\alpha 2$ -субъединицу интегрина $\alpha 2\beta 1$ – рецептора коллагена на поверхности тромбоцитов. Несмотря на то, что активация интегрина $\alpha 2\beta 1$ участвует в адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену, его роль в

формировании неблагоприятного прогноза, вероятно, менее значима по сравнению с интегрином $\alpha\text{IIb}\beta 3$ [100,102]. Выявленное в настоящем исследовании отсутствие связи повышенной экспрессии ITGA2 с повторным ИМ позволяет предположить, что прогностическое значение данного показателя может отличаться от установленного для ITGB3 и требует дальнейшего изучения.

Выявленные особенности транскрипционной активности ITGA2 представляют интерес в контексте ранее изученной генетической вариабельности данного гена. В отличие от полученных в настоящем исследовании данных об экспрессии ITGA2, значительная часть опубликованных работ посвящена полиморфным вариантам гена, способным влиять на количественную представленность интегрин $\alpha 2\beta 1$ на поверхности тромбоцитов и тем самым модифицировать их взаимодействие с коллагеном. Роль полиморфизма C807T (rs1126643) гена ITGA2 в развитии ИБС и связанных с ней тромботических осложнений до настоящего времени остается предметом обсуждения. Биологические предпосылки для существования такой связи выглядят достаточно убедительно. Известно, что данный генетический вариант способен влиять на экспрессию рецептора $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa) на поверхности тромбоцитов. Увеличение плотности рецепторного аппарата потенциально способствует более интенсивному взаимодействию клеток с коллагеном поврежденной сосудистой стенки и, как следствие, может усиливать процессы тромбообразования [81].

Однако клинические данные не всегда подтверждают эти патофизиологические предположения. Результаты ряда исследований оказались противоречивыми, а выполненный метаанализ не выявил статистически значимой связи между полиморфизмом C807T и риском развития ИБС [89]. Подобное несоответствие между экспериментальными и клиническими наблюдениями, вероятно, обусловлено многофакторным характером сердечно-сосудистой патологии. На конечный результат могут влиять различия в этническом составе исследуемых популяций, неодинаковая распространенность аллелей, особенности критериев включения пациентов, вариабельность клинических конечных точек и мощность отдельных выборок. Кроме того, вклад генетического варианта может

существенно модифицироваться сопутствующими ФР, включая дислипидемию, курение, СД и хроническое воспаление. Таким образом, наличие функционального эффекта полиморфизма C807T на экспрессию интегрина $\alpha 2\beta 1$ не обязательно предполагает его самостоятельную прогностическую значимость в отношении развития коронарных событий. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют об отсутствии однозначной связи транскрипционной активности ITGA2 с неблагоприятным прогнозом: повышение экспрессии данного гена не ассоциировалось с повторным ИМ в течение двухлетнего периода наблюдения.

На этом фоне выявленная ассоциация ITGA2 с поражением ПКА заслуживает отдельного внимания. Несмотря на отсутствие окончательных объяснений, можно предположить, что определённую роль здесь играют региональные особенности кровотока. Различия в гемодинамической нагрузке, уровне напряжения сосудистой стенки и локальных механических воздействиях способны влиять на экспрессию генов, участвующих в регуляции функции тромбоцитов и сосудистого ремоделирования. Подобная гипотеза требует дальнейшей проверки, однако она позволяет по-новому взглянуть на возможные механизмы участия ITGA2 в прогрессировании атеросклеротического процесса.

Особое значение среди полученных результатов имеет установленная связь между повышенной экспрессией ITGB3 и риском повторных ССС. В отличие от отдельных генетических вариантов, влияние которых может проявляться неоднозначно, увеличение транскрипционной активности ITGB3 отражает текущее функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза. Это делает данный показатель потенциально более чувствительным индикатором неблагоприятного прогноза. Наблюдаемая ассоциация позволяет рассматривать гиперэкспрессию ITGB3 как один из возможных молекулярных маркеров сохраняющейся тромботической активности, которая может способствовать развитию повторных ишемических осложнений даже после проведения современных лечебно-профилактических мероприятий.

Пациенты с выраженной гиперактивацией тромбоцитов и антифибринолитической системы могут являться кандидатами для более

интенсивной антифибринолитической терапии, включая продленную ДАТ или комбинированные антитромботические стратегии.

Несмотря на убедительность полученных результатов, вопрос о самостоятельной прогностической роли генов системы гемостаза остается дискуссионным. В ряде работ подчеркивается, что повышение PAI-1, которое кодируется геном SERPINE-1, может отражать не только прямое участие антифибринолитического звена в атеротромбозе, но и вторичную реакцию на метаболические нарушения. Известно, что PAI-1 рассматривается как один из компонентов метаболического синдрома, тесно связанный с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2-го типа и хроническим низкоинтенсивным воспалением [27; 44; 97]. У пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, повышением PAI-1 частично обусловлено активностью висцеральной жировой ткани, провоспалительными цитокинами и гиперинсулинемией [118]. В связи с этим выявленная у пациентов с ИМ повышенная транскрипционная активность SERPINE-1 может отражать сложное взаимодействие гемостатических, метаболических и воспалительных механизмов. С одной стороны, увеличение активности системы SERPINE-1/PAI-1 потенциально способствует снижению фибринолитического потенциала и формированию протромботического состояния, с другой – может быть связано с сопутствующим метаболическим фенотипом пациента. Это необходимо учитывать при интерпретации прогностического значения SERPINE-1, что и определяет необходимость оценки его вклада во взаимосвязи с традиционными сердечно-сосудистыми и метаболическими ФР.

Неоднозначные данные получены и в отношении ITGB3. Интерес к полиморфизму PIA1/PIA2 гена ITGB3 сохраняется на протяжении многих лет, однако его клиническое значение до сих пор остается предметом дискуссий. Первоначально носительство аллеля PIA2 рассматривалось как один из возможных генетических факторов, повышающих вероятность ИМ и других тромботических осложнений. Основанием для этого стали данные о более высокой функциональной активности тромбоцитов у части носителей данного варианта. Тем не менее, последующие исследования не привели к формированию единой точки зрения.

Если одни авторы сообщают о связи PIA2 с повышенной склонностью к тромбообразованию, то другие не обнаруживают статистически значимых различий ни в частоте ИБС, ни в риске повторных ишемических событий.

Показательны выводы Floyd и Ferro, обобщившие результаты многочисленных исследований. Авторы обращают внимание на существенную неоднородность полученных данных, связанную с различиями в дизайне работ, этническом составе исследуемых групп, критериях включения пациентов и особенностях оценки клинических исходов [64]. В результате вопрос о самостоятельной роли полиморфизма PIA1/PIA2 в развитии ИМ остается открытым.

Подобные расхождения подчеркивают важную особенность современной молекулярной кардиологии: наличие генетического варианта, уровень экспрессии соответствующего гена и реальная функциональная активность клеток представляют собой разные уровни биологической регуляции. Несмотря на тесную взаимосвязь, между ними не существует прямого линейного соответствия. Один и тот же генотип может реализовываться по-разному в зависимости от особенностей транскрипционной активности, влияния сопутствующих заболеваний, лекарственной терапии и факторов внешней среды.

Дополнительную сложность в интерпретации генетических маркеров вносит широкое применение современных антитромбоцитарных препаратов. В реальной клинической практике фармакологическое воздействие способно существенно изменять эффекты, связанные с наследственными особенностями системы гемостаза. Именно поэтому даже наличие генетической предрасположенности не всегда сопровождается ожидаемым увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечается, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов действительно ассоциирована с повышенным риском ишемических осложнений, однако рутинное использование генетического или функционального тестирования для всех пациентов пока не получило достаточного обоснования вследствие противоречивости накопленных клинических данных [20]. Это подчеркивает

необходимость комплексной интерпретации молекулярно-генетических показателей с учетом проводимой терапии и других факторов, определяющих индивидуальный риск пациента.

С этих позиций результаты, свидетельствующие о гиперэкспрессии SERPINE-1 и ITGB3, следует интерпретировать взвешенно. Повышенная транскрипционная активность указанных генов, вероятно, отражает лишь один из компонентов сложной патофизиологической картины и не всегда выступает независимой причиной неблагоприятного течения заболевания. Значимость таких молекулярных изменений наиболее полно раскрывается при их сопоставлении с клиническими характеристиками пациента, результатами лабораторных исследований и особенностями коронарного поражения.

Практическая ценность выявленных закономерностей заключается прежде всего в расширении возможностей индивидуальной оценки риска. Определение экспрессии SERPINE-1 и ITGB3 может способствовать более точной идентификации пациентов с крайне высоким сердечно-сосудистым риском, особенно в случаях, когда традиционные клинические показатели не позволяют в полной мере оценить вероятность неблагоприятного исхода. При этом экспрессия гена ITGB3 является маркером, ассоциирующимся с более высокой вероятностью развития повторных сердечно-сосудистых катастроф и летальных исходов от сердечно-сосудистых причин.

Следует отметить, что настоящее исследование имеет ряд определенных ограничений. Относительно небольшой объем выборки, одноцентровой характер исследования и отсутствие длительного динамического наблюдения требуют осторожности при экстраполяции результатов на более широкую популяцию пациентов. В связи с этим дальнейшие многоцентровые проспективные исследования с включением более крупных когорт пациентов представляются необходимыми для окончательной оценки прогностической роли SERPINE-1, ITGB3 и ITGA2 у пациентов с ИМ.

Тем не менее, полученные результаты имеют важное фундаментальное и практическое значение. Они подтверждают важную роль активации

тромбоцитарного и антифибринолитического звеньев гемостаза в прогрессировании коронарного атеросклероза и формировании неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Выявленные ассоциации между гиперэкспрессией генов системы гемостаза, тяжестью коронарного поражения и повторными ССС свидетельствуют о перспективности использования молекулярно-генетических биомаркеров для совершенствования персонализированной стратификации риска у пациентов с ИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в области диагностики, профилактики и лечения ИБС, пациенты с ИМ продолжают характеризоваться высокой частотой повторных ишемических событий, прогрессированием ХСН, неблагоприятным прогнозом. В последние годы особое внимание уделяется изучению молекулярно-генетических механизмов атеротромбоза, поскольку именно они во многом определяют индивидуальные особенности течения заболевания, вариабельность ответа на проводимую терапию и вероятность развития повторных сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты настоящего исследования подтвердили наличие тесной взаимосвязи между клиническими проявлениями ИБС, тяжестью коронарного атеросклероза и уровнем экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с ИМ. Наиболее значимые изменения транскрипционной активности были выявлены для генов SERPINE-1 и ITGB3, что подчёркивает важную роль антифибринолитического и тромбоцитарного звеньев гемостаза в прогрессировании атеротромботического процесса.

Установлено, что гиперэкспрессия гена SERPINE-1 ассоциировалась с ИМ у пациентов возрасте до 60 лет, преимущественно у лиц женского пола, с особенностями локализации атеросклеротического поражения, однососудистым поражением коронарного русла. Полученные данные позволяют предположить, что повышенная активность PAI-1 может играть важную роль уже на ранних этапах формирования неблагоприятного атеротромботического фенотипа. Вероятно, в подобных случаях определяющее значение имеет не столько распространённость атеросклеротического процесса, сколько выраженность локальной тромбогенности и нарушение фибринолитического баланса. Кроме того, выявленная связь повышенной активности гена SERPINE-1 с возрастом моложе 60 лет свидетельствует о возможном влиянии генетически детерминированных механизмов гипофибринолиза на развитие раннего атеротромбоза.

В свою очередь, повышение экспрессии гена ITGB3 было связано со снижением ФВ ЛЖ, многососудистым поражением КА, поражением ПМЖВ ЛКА и развитием повторных ССС. Данные результаты указывают на существенную роль тромбоцитарной гиперактивации в прогрессировании тяжёлого и распространённого коронарного атеросклероза. Учитывая, что интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ является ключевым рецептором агрегации тромбоцитов, гиперэкспрессия гена ITGB3 может отражать повышенную склонность к тромбообразованию и сохраняющийся остаточный тромботический риск даже на фоне современной антитромбоцитарной терапии, что в какой-то мере объясняет развитие повторных ССС и высокой смертности у пациентов экстремального риска.

Полученные данные свидетельствуют о том, что молекулярно-генетические особенности тромбоцитарного звена гемостаза способны оказывать существенное влияние на клинический прогноз независимо от традиционных ФР.

При оценке факторов, оказывающих влияние на дальнейшее течение заболевания, внимание привлекает не только степень анатомической выраженности коронарного атеросклероза, но и молекулярные особенности системы гемостаза. Результаты множественного линейного регрессионного анализа свидетельствуют о том, что наряду с высокими значениями шкалы SYNTAX самостоятельное прогностическое значение имеет повышенная экспрессия гена ITGB3. Это позволяет предположить, что активность данного гена отражает биологические процессы, способные влиять на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов независимо от распространённости и сложности поражения коронарного русла. Дополнительное подтверждение значимости молекулярных маркеров было получено при проведении ROC-анализа. Наиболее выраженные диагностические и прогностические характеристики продемонстрировали SERPINE-1 и ITGB3. Высокая транскрипционная активность этих генов ассоциировалась с особенностями клинического течения заболевания и может рассматриваться как перспективный инструмент для оценки риска у пациентов с ОИМ.

Несколько иной характер связей наблюдался для ITGA2. Несмотря на выявленные ассоциации, его прогностический потенциал оказался менее выраженным. Повышенная экспрессия данного гена чаще встречалась у пациентов с поражением ПКА и регистрировалась преимущественно у лиц, не имевших повторных ИМ в течение двухлетнего периода наблюдения. Подобная особенность позволяет предположить, что роль ITGA2 может быть связана не столько с общим риском неблагоприятных исходов, сколько с региональными механизмами сосудистого поражения. Не исключено, что выявленные закономерности отражают специфику взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой в различных участках коронарного русла. Влияние локальных гемодинамических условий, особенностей эндотелиальной функции и механического напряжения сосудистой стенки может по-разному модифицировать экспрессию генов, участвующих в регуляции тромбоцитарной активности. В связи с этим ITGA2 представляет интерес, прежде всего, как потенциальный маркер локальных патофизиологических процессов, тогда как ITGB3 демонстрирует более тесную связь с общим сердечно-сосудистым прогнозом и риском развития повторных событий.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали важную роль генов, кодирующих систему гемостаза в формировании неблагоприятного сердечно-сосудистого фенотипа у пациентов с ОИМ. Настоящие данные могут быть использованы для индивидуальной стратификации риска развития повторных событий и совершенствования подходов к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда выявлено повышение транскрипционной активности генов, кодирующих гемостаз: SERPINE-1, ITGB3, ITGA2, за исключением FGB. Наибольшие уровни экспрессии были зарегистрированы для двух генов: SERPINE-1 (RQ 3,1; $p<0,05$), ITGB3 (RQ 4,04; $p<0,05$).

2. Повышенная экспрессия гена SERPINE-1 при инфаркте миокарда ассоциировалась с возрастом моложе 60 лет (RQ=7,26; $p<0,05$) и наблюдалась преимущественно у женщин (RQ=8,31; $p<0,05$), тогда как гиперэкспрессия гена ITGB3 была связана с инфарктом миокарда в основном у мужчин (RQ=3,49; $p<0,05$) и с низкой/умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (RQ=3,03; $p<0,05$).

3. Транскрипционная активность исследуемых генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с острым инфарктом миокарда ассоциирована с объемом и локализацией поражения коронарного русла, а также с особенностями повреждения миокарда. У пациентов с повышенной активностью гена SERPINE-1 чаще определялся инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (RQ=2,92; $p<0,05$), однососудистое поражение коронарного русла (RQ=4,93; $p<0,05$), преимущественно ПКА (RQ=12,13; $p<0,05$), тогда как у пациентов с гиперэкспрессией ITGB3 чаще выявлялся инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (RQ=2,29; $p<0,05$), мультифокальный атеросклероз коронарного русла (RQ=3,69; $p<0,05$) с преобладанием ПМЖВ ЛКА (RQ=4,21; $p<0,05$) с меньшим количеством циклов, необходимых для достижения амплификации экспрессии данных генов. Гиперэкспрессия гена ITGA2 ассоциировалась с инфарктом миокарда с поражением ПКА как инфаркт-связанной артерии (RQ=2,79; $p<0,05$).

4. Развитие повторного, в течение двух лет наблюдения, инфаркта миокарда ассоциировано с высокой активностью генов SERPINE-1 (RQ=2,33; $p<0,05$) и ITGB3 (RQ=4,94; $p<0,05$), тогда как при отсутствии повторных событий

регистрируется повышение уровня экспрессии только гена ITGA2 ($RQ=2,27$; $p<0,05$), что может свидетельствовать о потенциальной связи данного маркера с более благоприятным течением заболевания. У пациентов с летальными исходами вследствие сердечно-сосудистых причин выявлена повышенная экспрессия ITGB3 ($2,87$; $p<0,05$).

5. По результатам множественного линейного регрессионного анализа гиперэкспрессия гена ITGB3 и выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX статистически значимо ассоциированы с неблагоприятным течением инфаркта миокарда, что соответствует развитию повторных сердечно-сосудистых событий и повышает частоту летальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели экспрессии генов SERPINE-1, ITGA2 и ITGB3 целесообразно определять у пациентов с острым инфарктом миокарда в качестве дополнительных маркеров, отражающих особенности активации системы гемостаза и позволяющих проводить более детальную оценку индивидуального сердечно-сосудистого риска.

2. Уровень экспрессии гена ITGB3 как дополнительного прогностического биомаркера рекомендуется оценивать у пациентов с высокой анатомической сложностью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX (≥ 33 баллов).

3. Пациенты с повышенной экспрессией гена ITGB3, а также с многососудистым поражением коронарного русла и низкой/умеренно сниженной ФВ ЛЖ требуют более тщательного динамического наблюдения в течение первых двух лет после инфаркта миокарда в связи с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выявленные ассоциации гиперэкспрессии генов SERPINE-1 и ITGB3 с клиническими и ангиографическими характеристиками позволяют рассматривать данные молекулярно-генетические маркеры в качестве перспективного инструмента персонализированной оценки сердечно-сосудистого риска.

Дальнейшая разработка темы предполагает проведение исследований на более крупных выборках пациентов с целью подтверждения прогностической значимости выявленных изменений транскрипционной активности генов системы гемостаза. Представляется актуальным изучение динамики экспрессии генов SERPINE-1, ITGB3, ITGA2 и FGB на различных этапах течения инфаркта миокарда, а также оценка влияния проводимой медикаментозной терапии на уровень их экспрессии.

Перспективным направлением является создание прогностических моделей, включающих молекулярно-генетические, клинические и ангиографические показатели, для раннего выявления пациентов высокого риска повторных сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов. Кроме того, дальнейшее изучение механизмов участия генов системы гемостаза в процессах тромбообразования, воспаления и ремоделирования миокарда может способствовать разработке новых подходов к стратификации риска и оптимизации вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфат

АИС РМИАЦ – автоматизированная информационная система Республиканского медицинского информационно-аналитического центра

АСК – ацетилсалициловая кислота

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БСК – болезни системы кровообращения

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография

кДНК – комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота

КОП-25 – количественная оценка приверженности (опросник из 25 вопросов)

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

МВ КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы

Me – медиана

МНО – международное нормализованное отношение

ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОХ – общий холестерин

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии

ПТВ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистое событие

ТЛТ – тромболитическая терапия

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧТКАС – чрескожная транслюминальная ангиопластика коронарных артерий со стентированием

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

АСТВ – ген β -актина

AUC – Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (площадь под ROC-кривой)

FDR – False Discovery Rate – уровень ложных обнаружений / метод контроля доли ложноположительных результатов

FGB – ген β -цепи фибриногена

ITGA2 – ген интегрин $\alpha 2$

ITGB3 – ген интегрин $\beta 3$

MPV – Mean Platelet Volume – средний объем тромбоцитов

OR – Odds Ratio – отношение шансов

PAI -1 – Plasminogen Activator Inhibitor-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

PDW – Platelet Distribution Width – ширина распределения тромбоцитов по объему

P – LCR – Platelet Large Cell Ratio – коэффициент крупных тромбоцитов

RQ – Relative Quantification – относительный уровень экспрессии гена

ROC-анализ – Receiver operating characteristic (анализ операционной характеристики приемника, или анализ ROC-кривых)

SERPINE-1 – ген ингибитора активатора плазминогена 1-го типа

SpO₂ – насыщение периферической крови кислородом

SYNTAX – Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery – шкала оценки анатомической сложности поражения коронарного русла

tPA – tissue Plasminogen Activator – тканевой активатор плазминогена

uPA – urokinase Plasminogen Activator – урокиназный активатор плазминогена

Δ Ct – разность значений Ct исследуемого и референсного генов

$\Delta\Delta$ Ct – разность Δ Ct исследуемого образца и калибровочного образца

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

p_{adj} – скорректированное значение p

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, А. В. Ассоциации прогноза с полиморфизмами в генах, кодирующих β -фибриноген, эндотелин 1 и ингибитор активатора плазминогена, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST / А. В. Андреева, Е. В. Филиппов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 4. – С. 198–203.
2. Ассоциация полиморфизмов генов FGA, ITGA2, PAI-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии / Н. М. Крючкова, С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, В. Н. Максимов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 71–78.
3. Болезни сердца по Браунвальду : в 3 томах. Т. 2 : Руководство по сердечно-сосудистой медицине / под ред. Д. П. Зайпса, П. Либби, Р. О. Боноу [и др.]. – Москва : Логосфера, 2023. – 1120 с. – ISBN 978-5-98657-081-5.
4. Галяутдинов, Г. С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / Г. С. Галяутдинов, Е. А. Чудакова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 3–7.
5. Данные Росстата на 2022 год // Росстат: сайт. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 21.05.2026).
6. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021) / Ю. А. Карпов, О. Л. Барбараш, А. А. Бощенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 3. – С. 54–93.
7. Кадников, Л. И. Влияние полиморфизма маркеров T1565C гена ITGB3, C807T гена ITGA2 и 5G(-675)4G гена SERPINE1 на агрегацию тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 / Л. И. Кадников // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S7 (69). – С. 366.

8. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 119–249.
9. Клинико-патогенетические факторы риска инсульта у пациентов с неуточненным (криптогенным) патогенетическим вариантом ишемического инсульта согласно критериям TOAST / С. С. Галкин, К. В. Анисимов, А. С. Гунченко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 33–41.
10. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.]. // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 6–29.
11. 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 дислипидемия. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 7–40.
12. Муслимова, Э. Ф. Ассоциация полиморфизмов генов NOS3 и ITGB3 с риском развития ишемической болезни сердца / Э. Ф. Муслимова // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 22–25.
13. Николаев, Н. А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н. А. Николаев, Ю. П. Скирденко // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 74–78.
14. Особенности полиморфизма генов FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3 и TGFB1 у пациентов с повторным инфарктом миокарда / С. Д. Маянская, Л. А. Гараева, А. Т. Тепляков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 130–137.
15. Прогностическое значение экспрессии генов, контролирующих систему гемостаза, при инфаркте миокарда / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская, О. А.

- Кравцова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2026. – № 6. – С. 1–8.
16. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория / И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, С. Н. Цаплин, Д. С. Мкртычев // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77.
 17. Стабильная ишемическая болезнь сердца : клинические рекомендации. Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации / Российское кардиологическое общество. – 2024. – 106 с.
 18. Усманова, А.Ф. Экспрессия генов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская, О. А. Кравцова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2025. – Т. 45, № 5. – С. 282–290.
 19. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315–2381.
 20. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS / M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne [et al.]. // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 213–260.
 21. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119–177.
 22. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111–188.
 23. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia / S. S. Virani, P. B. Morris, A. Agarwala [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 78, № 9. – P. 960–993.

24. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.
25. A contemporary review of plasminogen activator inhibitor 1 in cardiovascular disease and broader disease state implications / M. Becerra, N. Soогоor, J. Vu [et al.] // *Blood Vessels, Thrombosis & Hemostasis*. – 2026. – Vol. 3, № 2. – Article 100141.
26. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1 / M. Eren, C. A. Painter, J. B. Atkinson [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 4. – P. 491–496.
27. Alessi, M. C. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences / M. C. Alessi, I. Juhan-Vague // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 2200–2207.
28. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease / P. S. Jellinger, Y. Handelsman, P. D. Rosenblit [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2017. – Vol. 23, Suppl. 2. – P. 1–87.
29. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 12. – P. 1119–1131.
30. Antman, E. M. Precision medicine in cardiology / E. M. Antman, J. Loscalzo // *Nature Reviews Cardiology*. – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 591–602.
31. Antoniades, C. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk / C. Antoniades, A. S. Antonopoulos, J. Deanfield // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 6. – P. 748–758.
32. Assessment of endogenous fibrinolysis in clinical practice using novel tests: ready for clinical roll-out? / Y. X. Gue, W. Y. Ding, G. Y. H. Lip, D. A. Gorog // *SN Applied Sciences*. – 2021. – Vol. 3, № 5. – Article 524.
33. Association between fibrinogen level and length of stay in patients with lower extremity atherosclerotic disease: a retrospective cohort study / X. Wang, Y. Yang, L. Yu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – Article 11872.

34. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / R. G. Jung, P. Motazedian, F. D. Ramirez [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2018. – Vol. 16. – Article 12.
35. Association of ITGA2 C807T and ITGB3 T1565C polymorphisms with platelet characteristics in hypertensive Azerbaijani patients / V. Nazirova, Z. Ismibayli, I. Gafarov, F. Guliyev // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2025. – Vol. 2025, № 3. – Article e202528.
36. Association of the integrin gene polymorphisms with ischemic stroke and plasma lipid levels / Y. S. Wei, Y. Lan, Y. G. Liu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2009. – Vol. 26, № 2. – P. 211–215.
37. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A. M. Kucharska-Newton, K. L. Monda, S. Campbell [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216, № 1. – P. 151–156.
38. Associations of β -fibrinogen polymorphisms with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis / H. Luo, X. Li, A. Jiang [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2019. – Vol. 28, № 2. – P. 243–250.
39. Atherosclerosis / P. Libby, J. E. Buring, L. Badimon [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2019. – Vol. 5. – Article 56.
40. Aziz, H. Peripheral blood gene expression profiling for cardiovascular disease assessment / H. Aziz, A. Zaas, G. S. Ginsburg // *Genomic Medicine*. – 2007. – Vol. 1, № 3–4. – P. 105–112.
41. Beta-fibrinogen gene promoter A –455 allele associated with poor longterm survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort / M. Martiskainen, N. Oksala, T. Pohjasvaara [et al.] // *BMC Neurology*. – 2014. – Vol. 14. – Article 137.
42. Bi, F. Epigenetic regulation of cardiovascular diseases induced by behavioral and environmental risk factors: mechanistic, diagnostic, and therapeutic insights / F. Bi, C. Gao, H. Guo // *FASEB BioAdvances*. – 2024. – Vol. 6, № 11. – P. 477–502.
43. Brass, L. F. Thrombin and platelet activation / L. F. Brass // *Chest*. – 2003. – Vol. 124, № 3 Suppl. – P. 18S–25S.

44. Bryk-Wiązania, J. A serpin with a finger in many PAIs: PAI-1's central function in thromboinflammation and cardiovascular disease / J. Bryk-Wiązania, T. Undas // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article 653655.
45. Cesari, M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions / M. Cesari, M. Pahor, R. Antonelli Incalzi // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2010. – Vol. 28, № 5. – P. e72–e91.
46. Characterization of inherited differences in transcription of the human integrin alpha-2 gene / B. Jacquelin, D. Rozenshteyn, S. Kanaji [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276, № 26. – P. 23518–23524.
47. Clemetson, K. J. Integrins and cardiovascular disease / K. J. Clemetson, J. M. Clemetson // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 1998. – Vol. 54, № 6. – P. 502–513.
48. Collaborative meta-analysis of prospective studies of plasma fibrinogen and cardiovascular disease / Fibrinogen Studies Collaboration // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 9–17.
49. Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk / S. Kathiresan, Q. Yang, M. G. Larson [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 1405–1412.
50. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate / L. Bonello, U. S. Tantry, R. Marcucci [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56, № 12. – P. 919–933.
51. Coronary atherosclerotic burden assessed by SYNTAX scores and outcomes in surgical, percutaneous or medical strategies: a retrospective cohort study / T. L. Scudeler, M. E. Farkouh, W. Hueb [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12, № 9. – Article e062378.
52. Correlation of peripheral-blood gene expression with the extent of coronary artery stenosis / J. A. Wingrove, S. E. Daniels, A. J. Sehnert [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 31–38.

53. Davies, P. F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology / P. F. Davies // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 16–26.
54. Declerck, P. J. Three decades of research on plasminogen activator inhibitor-1: a multifaceted serpin / P. J. Declerck, A. Gils // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 356–364.
55. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants / K. G. Aragam, T. Jiang, A. Goel [et al.] // *Nature Genetics*. – 2022. – Vol. 54, № 12. – P. 1803–1815.
56. DNA methylation and cardiovascular disease in humans: a systematic review and database of known CpG methylation sites / M. Krolevets, V. Ten Cate, J. H. Prochaska [et al.] // *Clinical Epigenetics*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – Article 56.
57. DNA methylation in cardiovascular disease and heart failure: novel prediction models? / A. Desiderio, M. Pastorino, M. Campitelli [et al.] // *Clinical Epigenetics*. – 2024. – Vol. 16, № 1. – Article 115.
58. Effect of the 807 C/T polymorphism in glycoprotein Ia on blood platelet reactivity / B. Luzak, J. Golanski, M. Rozalski, C. Watala // *Journal of Biomedical Science*. – 2003. – Vol. 10, № 6. – P. 731–737.
59. Endogenous fibrinolysis – relevance to clinical thrombosis risk assessment / R. Kanji, J. Kubica, E. P. Navarese, D. A. Gorog // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 51, № 4. – Article e13471.
60. Epigenetic crossroads in metabolic and cardiovascular health: the role of DNA methylation in type 2 diabetes and cardiovascular diseases / S. Kaimala, L. K. Yassin, M. I. K. Hamad [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2025. – Vol. 24. – Article 231.
61. Epigenetic regulation and molecular mechanisms in cardiovascular diseases: a review of recent advances and therapeutic implications / E. Młynarska, K. Bojdo, A. Bulicz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2026. – Vol. 27, № 2. – Article 983.

62. Factors responsible for ADP-induced release reaction of human platelets / J. F. Mustard, D. W. Perry, R. L. Kinlough-Rathbone, M. A. Packham // *American Journal of Physiology*. – 1975. – Vol. 228, № 6. – P. 1757–1765.
63. Finding the missing heritability of complex diseases / T. A. Manolio, F. S. Collins, N. J. Cox [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 461, № 7265. – P. 747–753.
64. Floyd, C. N. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis / C. N. Floyd, A. Mustafa, A. Ferro // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 7. – Article e101518.
65. Genomic drivers of coronary artery disease and risk of future outcomes after coronary angiography / K. Supriami, S. M. Uribut, J. R. Tello-Ayala [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2025. – Vol. 8, № 1. – Article e2455368.
66. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati [et al.] // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9524. – P. 1747–1757.
67. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1204–1222.
68. Gorog, D. A. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations / D. A. Gorog, V. Fuster // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61, № 21. – P. 2115–2129.
69. Handy, D. E. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease / D. E. Handy, R. Castro, J. Loscalzo // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 19. – P. 2145–2156.
70. Hartmann, K. Interpreting coronary artery disease GWAS results: a functional genomics approach assessing biological significance / K. Hartmann, M. Seweryn, W. Sadee // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 2. – Article e0244904.
71. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice / ed. by R. W. Colman, V. J. Marder, A. W. Clowes [et al.]. – 5th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 1827 p. – ISBN 978-0-7817-4996-1.

72. Hereditary variation in platelet integrin $\alpha 2\beta 1$ density is associated with two silent polymorphisms in the $\alpha 2$ gene coding sequence / T. J. Kunicki, M. Kritzik, D. S. Annis, D. J. Nugent // *Blood*. – 1997. – Vol. 89, № 6. – P. 1939–1943.
73. Hernandez-Sómerson, M. A. Efficacy and safety of drugs in residual cardiovascular risk: a systematic review of the literature / M. A. Hernandez-Sómerson, F. Montoya-Agudelo, G. Huertas-Rodriguez // *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. – 2024. – Vol. 22. – Article 200298.
74. Hoffman, M. Cell-mediated hemostasis / M. Hoffman // *Trauma Induced Coagulopathy* / ed. by L. Z. Kornblith, M. J. Cohen. – Cham : Springer, 2020. – P. 31–41.
75. Hsu, J. Genome-wide studies of gene expression relevant to coronary artery disease / J. Hsu, J. D. Smith // *Current Opinion in Cardiology*. – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 210–213.
76. Hynes, R. O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines / R. O. Hynes // *Cell*. – 2002. – Vol. 110, № 6. – P. 673–687.
77. Identification and exploration of aging-related subtypes and distinctive role of SERPINE1 in heart failure based on single-cell and bulk RNA sequencing data / S. Li, F. Kong, X. Xu [et al.] // *Journal of Gene Medicine*. – 2024. – Vol. 26, № 1. – Article e3631.
78. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti-platelet drugs / T. Strisciuglio, D. Franco, G. Di Gioia [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. 610–620.
79. Induction of PAI-1 expression by tumor necrosis factor α in endothelial cells is mediated by its responsive element located in the 4G/5G site / M. Świątkowska, J. Szemraj, K. N. Al-Nedawi, Z. Pawłowska // *The FEBS Journal*. – 2005. – Vol. 272, № 22. – P. 5821–5831.
80. Influence of the β -fibrinogen –455G/A polymorphism on development of ischemic stroke and coronary heart disease / L. Gu, W. Liu, Y. Yan [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 133, № 6. – P. 993–1000.

81. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease / J. Yuan, Z. Jiang, M. Li [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 19. – Article 12.
82. Interaction between a genetic variant of the platelet fibrinogen receptor and fibrinogen levels in determining the risk of cardiovascular events / S. M. Boekholdt, R. J. Peters, K. Fountoulaki [et al.] // *American Heart Journal*. – 2004. – Vol. 147, № 1. – P. 181–186.
83. Jackson, S. P. Arterial thrombosis – insidious, unpredictable and deadly / S. P. Jackson // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, № 11. – P. 1423–1436.
84. Janus-Bell E. The relative importance of platelet integrins in hemostasis, thrombosis and beyond / E. Janus-Bell, P. H. Mangin // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108, № 7. – P. 1734–1747.
85. Kato, A. The biologic and clinical spectrum of Glanzmann's thrombasthenia: implications of integrin $\alpha \text{IIb}\beta 3$ for its pathogenesis / A. Kato // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 1–23.
86. Khoddam, A. Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in age-related cardiovascular pathophysiology / A. Khoddam, D. E. Vaughan, L. Wilsbacher // *Journal of Cardiovascular Aging*. – 2025. – Vol. 5, № 2. – Article 8.
87. Kunicki, T. J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease / T. J. Kunicki // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 14–20.
88. Kunicki, T. J. The role of platelet collagen receptor (glycoprotein Ia/IIa; integrin $\alpha 2\beta 1$) polymorphisms in thrombotic disease / T. J. Kunicki // *Current Opinion in Hematology*. – 2001. – Vol. 8, № 5. – P. 277–285.
89. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis / A. E. Tsantes, G. K. Nikolopoulos, P. G. Bagos [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 118, № 2. – P. 189–196.

90. Lanktree, M. B. Gene-gene and gene-environment interactions: new insights into the prevention, detection and management of coronary artery disease / M. B. Lanktree, R. A. Hegele // *Genome Medicine*. – 2009. – Vol. 1, № 2. – Article 28.
91. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease / H. Schunkert, I. R. König, S. Kathiresan [et al.] // *Nature Genetics*. – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 333–338.
92. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke: EUROSTROKE, a collaborative study among research centres in Europe / M. L. Bots, P. C. Elwood, J. T. Salonen [et al.] // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2002. – Vol. 56, Suppl. 1. – P. i14–i18.
93. Libby, P. Pathophysiology of coronary artery disease / P. Libby, P. Theroux // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 25. – P. 3481–3488.
94. Libby, P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction / P. Libby // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46, № 7. – P. 1225–1228.
95. Livak, K. J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // *Methods*. – 2001. – Vol. 25, № 4. – P. 402–408.
96. Lowe, G. D. O. Blood viscosity and cardiovascular disease / G. D. O. Lowe // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1992. – Vol. 67, № 5. – P. 494–498.
97. Morrow, G. B. A serpin with a finger in many PAIs: PAI-1's central function in thromboinflammation and cardiovascular disease / G. B. Morrow, C. S. Whyte, N. J. Mutch // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article 653655.
98. Munlemvo, D. M. The cell-based approach of hemostasis, coagulopathy, and the implications for the pediatric cardiac anesthesiologist / D. M. Munlemvo // *Frontiers in Anesthesiology*. – 2025. – Vol. 4. – Article 1454904.
99. Ni, H. Platelets in hemostasis and thrombosis: role of integrins and their ligands / H. Ni, J. Freedman // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2003. – Vol. 28, № 3. – P. 257–264.

100. Nieswandt, B. Integrins in platelet activation / B. Nieswandt, D. Varga-Szabo, M. Elvers // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 206–209.
101. Nieswandt B. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke / B. Nieswandt, I. Pleines, M. Bender // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 92–104.
102. Nieswandt, B. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? / B. Nieswandt, S. P. Watson // *Blood*. – 2003. – Vol. №2. – P. 449-461.
103. Nording, H. M. Platelets in inflammation and atherogenesis / H. M. Nording, P. Seizer, H. F. Langer // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Vol. 6. – Article 98.
104. Offermanns, S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors / S. Offermanns // *Circulation Research*. – 2006. – Vol. 99, № 12. – P. 1293–1304.
105. PAI-1 4G/5G gene polymorphism is associated with angiographic patency in ST-elevation myocardial infarction patients treated with thrombolytic therapy / B. Ozkan, I. Atar, M. B. Yilmaz [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 400–403.
106. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease / L. M. Lima, M. G. Carvalho, C. P. Fonseca Neto [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2011. – Vol. 97, № 6. – P. 462–469.
107. Panteleev, M. A. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects / M. A. Panteleev, H. C. Hemker // *Thrombosis Journal*. – 2015. – Vol. 13. – Article 5.
108. Park, S. Back to basics: the coagulation pathway / S. Park, J. K. Park // *Blood Research*. – 2024. – Vol. 59. – Article 35.
109. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial / D. J. F. M. Thuijs, A. P. Kappetein, P. W. Serruys [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, № 10206. – P. 1325–1334.

110. Peripheral blood gene expression profiling for cardiovascular disease assessment / P. R. Sinnaeve, P. J. Donahue, P. Grass [et al.] // The HUGO Journal. – 2009. – Vol. 3, № 1–4. – P. 31–38.
111. Peripheral blood RNA biomarkers for cardiovascular disease from bench to bedside: a position paper from the EU-CardioRNA COST action CA17129 / M. Vanhaverbeke, R. Attard, M. Bartekova [et al.] // Cardiovascular Research. – 2022. – Vol. 118, № 16. – P. 3183–3197.
112. Pieters, M. Fibrinogen and fibrin: an illustrated review / M. Pieters, A. S. Wolberg // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – Vol. 3, № 2. – P. 161–172.
113. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / J. Danesh, S. Lewington, S. G. Thompson [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294, № 14. – P. 1799–1809.
114. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes aortic aging-like pathophysiology in humans and mice / A. Khoddam, A. Kalousdian, M. Eren [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2025. – Vol. 135, № 23. – Article e196714.
115. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease / O. Onalan, G. Balta, A. Oto [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 211–217.
116. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis / H. Zhang, P. Dong, X. Yang, Z. Liu // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 3777–3788.
117. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization of the infarct-related artery in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction / C. E. Cagliyan, S. Balta, S. Demirkol [et al.] // Coronary Artery Disease. – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 196–200.

118. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk / I. Juhan-Vague, M. C. Alessi, A. Mavri, P. E. Morange // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 1, № 7. – P. 1575–1579.
119. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Ib α VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: evidence from a comprehensive meta-analysis / H. Liu, Y. Wang, J. Zheng [et al.] // *International Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 46–70.
120. Platelet glycoprotein IIIA PLA1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke / B. E. Rivera-García, M. E. Lugo-Sánchez, F. Monraz-Preciado [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2013. – Vol. 384, № 1–2. – P. 163–171.
121. Platelet integrin α IIb β 3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting / J. Huang, X. Li, X. Shi [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2019. – Vol. 12. – Article 26.
122. Platelets / ed. by A. D. Michelson, M. Cattaneo, A. L. Frelinger, P. J. Newman. – 4th ed. – London : Academic Press, 2019. – 1268 p. – ISBN 978-0-12-813456-6.
123. Ploplis, V. A. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease / V. A. Ploplis // *Current Drug Targets*. – 2011. – Vol. 12, № 12. – P. 1782–1789.
124. Progress in the application of the residual SYNTAX score and its derived scores / X. Lin, Z. Mei, W. Ji [et al.] // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 25, № 3. – Article 80.
125. Relationship between fibrinogen B beta gene FGB – 455G/A polymorphism and atherosclerotic cerebral infarction / H. Sun, F. H. Lu, Q. Tian [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2004. – Vol. 21, № 4. – P. 382–385.
126. Residual cardiovascular risk: When should we treat it? / F. Gomez-Delgado, M. Raya-Cruz, N. Katsiki [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2024. – Vol. 120. – P. 17–24.

127. Review of global coagulation assays – Is there a role in thrombosis risk prediction? / H. Y. Lim, C. O'Malley, G. Donnan [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2019. – Vol. 179. – P. 45–55.
128. Role of epigenetics in cardiovascular diseases: an out and out check / R. Wasim, T. Mahmood, M. H. Siddiqui [et al.] // *Intelligent Pharmacy*. – 2023. – Vol. 1, № 4. – P. 207–211.
129. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / M. F. Piepoli, U. Corrà, C. Benzer [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 1–17.
130. Serum and genetic markers related to rapid clinical progression of coronary artery disease / T. García-Camarero, S. Remuzgo-Martínez, F. Genre [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2023. – Vol. 76, № 12. – P. 1013–1020.
131. Shattil, S. J. Integrin signaling: the platelet paradigm / S. J. Shattil, H. Kashiwagi, N. Pampori // *Blood*. – 1998. – Vol. 91, № 8. – P. 2645–2657.
132. Siegerink, B. Genetic variation in fibrinogen; its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke / B. Siegerink, F. R. Rosendaal, A. Algra // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 385–390.
133. Sillen, M. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition / M. Sillen, P. J. Declerck // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – Article 622473.
134. Soehnlein, O. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic / O. Soehnlein, P. Libby // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2021. – Vol. 20, № 8. – P. 589–610.
135. Strachan, T. *Human Molecular Genetics* / T. Strachan, A. P. Read. – 5th ed. – New York : Garland Science, 2019. – 784 p. – ISBN 978-0-367-00250-3.

136. Targeting platelet receptors in thrombotic and thrombo-inflammatory disorders / T. Vögtle, D. Cherpokova, M. Bender, B. Nieswandt // *Hämostaseologie*. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 235–243.
137. Targeting residual inflammatory risk in coronary disease: to catch a monkey by its tail / A. T. L. Fiolet, T. S. J. Opstal, M. J. M. Silvis [et al.] // *Netherlands Heart Journal*. – 2022. – Vol. 30, № 1. – P. 25–37.
138. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction / T. K. Parpugga, V. Tatarunas, V. Skipskis [et al.] // *Disease Markers*. – 2015. – Vol. 2015. – Article 260101.
139. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management / D. S. Dhindsa, P. B. Sandesara, M. D. Shapiro, N. D. Wong // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – Article 88.
140. The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of atherothrombosis / L. Badimon, G. Vilahur, B. Rocca, C. Patrono // *Cardiovascular Research*. – 2021. – Vol. 117, № 9. – P. 2001–2015.
141. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M. A. Morel, A. P. Kappetein [et al.] // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1, № 2. – P. 219–227.
142. Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: a narrative review / R. F. Sidonio, M. Hoffman, G. Kenet, Y. Dargaud // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – Vol. 7, № 1. – Article 100018.
143. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations / R. C. F. Duarte, C. N. Ferreira, D. R. A. Rios [et al.] // *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. – 2017. – Vol. 39, № 3. – P. 259–265.
144. Topol, E. J. Platelet GPIIb/IIIa blockers / E. J. Topol, T. V. Byzova, E. F. Plow // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353, № 9148. – P. 227–231.
145. Wajima, T. B. A comprehensive model for the humoral coagulation network in humans / T. Wajima, G. K. Isbister, S. B. Duffull // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 86, № 3. – P. 290–298.

146. Whole-genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction / A. V. Khera, M. Chaffin, S. M. Zekavat [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 13. – P. 1593–1602.
147. Yong, J. Rethinking coagulation: from enzymatic cascade and cell-based reactions to a convergent model involving innate immune activation / J. Yong, C.-H. Toh // *Blood*. – 2023. – Vol. 142, № 25. – P. 2133–2145.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов группы исследования на момент текущего инфаркта миокарда.....	40
Таблица 2 – Оценка анатомической сложности коронарного атеросклероза пациентов группы исследования по шкале SYNTAX.....	41
Таблица 3 – Общая характеристика пациентов группы контроля.....	42
Таблица 4 – Медикаментозная терапия, принимаемая пациентами до развития текущего сердечно-сосудистого события.....	44
Таблица 5 – Структура антитромботической и гиполипидемической терапии у пациентов в период госпитализации, выписки и двухлетнего наблюдения.....	45
Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей коагуляционного гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с группой контроля.....	46
Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	48
Таблица 7 – Роль и место экспрессии генов, кодирующих систему гемостаза.....	49
Таблица 8 – Коммерческие праймеры и зонды, использованные в ходе исследования.....	51
Рисунок 2 – Пример амплификации гена.....	52
Таблица 9 – Уровень экспрессии генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда.....	57
Таблица 10 – Клинико-ангиографическая характеристика пациентов, получивших тромболитическую терапию.....	58
Таблица 11 – Экспрессия генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда после тромболитической.....	58
Таблица 12 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от возраста.....	60

Таблица 13 – Уровень относительной экспрессии генов, контролирующих гемостаз, в зависимости от возраста.....	61
Рисунок 3 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 в отношении пациентов с инфарктом миокарда моложе 60 лет.....	62
Таблица 14 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от пола.....	63
Таблица 15 – Уровень относительной экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от пола.....	63
Рисунок 4 – ROC-кривая экспрессии гена SERPINE-1 у женщин с инфарктом миокарда.....	64
Рисунок 5 – ROC-кривая экспрессии гена ITGB3 у мужчин с инфарктом миокарда.....	65
Таблица 16 – Особенности экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда и сопутствующими заболеваниями.....	65
Таблица 17 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ.....	67
Таблица 18 – Экспрессия генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от величины ФВ ЛЖ.....	67
Рисунок 6 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении низкой и умеренно сниженной ФВ ЛЖ.....	68
Таблица 19 – Уровень экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема миокардиального повреждения.....	69
Рисунок 7 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	70
Рисунок 8 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 в отношении пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.....	71

Таблица 20 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от объема и локализации поражения коронарного русла.....	72
Таблица 21 – Уровень экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от распространенности поражения коронарного русла.....	73
Рисунок 9 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 у пациентов с инфарктом миокарда в отношении однососудистого поражения коронарного русла.....	74
Рисунок 10 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 у пациентов с инфарктом в отношении многососудистого поражения коронарных артерий.....	75
Таблица 22 – Уровень экспрессии генов в зависимости от вида стентированной КА.....	76
Рисунок 11 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 у пациентов с инфарктом в отношении поражения ПКА.....	77
Рисунок 12 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении стентирования ПМЖВ ЛКА	78
Рисунок 13 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGA2 в отношении стентирования ПКА.....	79
Таблица 23 – Уровень экспрессии генов в зависимости от анатомической сложности поражения коронарного русла по шкале SYNTAX.....	79
Таблица 24 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от наличия повторного инфаркта миокарда за два года наблюдения.....	80
Таблица 25 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с повторным инфарктом миокарда.....	82

Рисунок 14 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении повторного инфаркта миокарда в течение двух лет наблюдения.....	83
Рисунок 15 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 в отношении повторного инфаркта миокарда в течение двух лет наблюдения.....	83
Таблица 26 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с единственным эпизодом инфаркта миокарда в течение 2 лет наблюдения.....	84
Таблица 27 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с летальным исходом от сердечно-сосудистых причин в течение двухлетнего периода наблюдения.....	85
Таблица 28 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с летальным исходом (госпитальная летальность и летальность в течение 2 лет наблюдения).....	86
Таблица 29 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением инфаркта миокарда	87

Приложение А (обязательное)

Опросник количественной оценки приверженности к лечению – КОП-25
Таблица А.1 – Опросник количественной оценки приверженности к лечению – КОП-25 [131]

№	Вопросы	Варианты ответов
1.	Если врач выявит у вас хроническую болезнь, важно ли будет вам знать, какими признаками она проявляется?	1. Совершенно не важно
		2. Почти не важно
		3. Скорее не важно, чем важно
		4. Скорее важно, чем не важно
		5. Достаточно важно
		6. Очень важно
2.	Если врач назначит вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет, насколько сложно будет для вас выполнять эту рекомендацию?	1. Очень сложно
		2. Достаточно сложно
		3. Скорее сложно, чем несложно
		4. Скорее несложно, чем сложно
		5. Почти несложно
		6. Совершенно несложно
3.	Если врач назначит вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет, насколько сложно будет для вас выполнять эту рекомендацию?	1. Очень сложно
		2. Достаточно сложно
		3. Скорее сложно, чем несложно
		4. Скорее несложно, чем сложно
		5. Почти несложно
		6. Совершенно несложно
4.	Если врач назначит вам несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет, насколько сложно будет для вас выполнять эту рекомендацию?	1. Очень сложно
		2. Достаточно сложно
		3. Скорее сложно, чем несложно
		4. Скорее несложно, чем сложно
		5. Почти несложно
		6. Совершенно несложно
5.	Если врач предложит вам каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни, насколько сложно будет для вас выполнять эту рекомендацию?	1. Очень сложно
		2. Достаточно сложно
		3. Скорее сложно, чем несложно
		4. Скорее несложно, чем сложно
		5. Почти несложно
		6. Совершенно несложно
6.	Хроническая болезнь имеет свои проявления. Насколько важно для вас, если вы заболете, не ощущать эти проявления?	1. Совершенно не важно
		2. Почти не важно
		3. Скорее не важно, чем важно
		4. Скорее важно, чем не важно
		5. Достаточно важно
		6. Очень важно
7.	Если у вас есть сексуальная жизнь, насколько важно для вас сохранять ее на привычном уровне?	1. Совершенно не важно / ее нет
		2. Почти не важно
		3. Скорее не важно, чем важно
		4. Скорее важно, чем не важно
		5. Достаточно важно
		6. Очень важно

Продолжение таблицы А.1

№	Вопросы		Варианты ответов
8.	Хроническая болезнь может вынудить изменить привычный образ жизни. Насколько сложно будет для вас такое изменение?	1.	Очень сложно
		2.	Достаточно сложно
		3.	Скорее сложно, чем несложно
		4.	Скорее несложно, чем сложно
		5.	Почти несложно
		6.	Совершенно несложно
9.	Хроническая болезнь может вынудить изменить привычную диету. Насколько сложно будет для вас такое изменение?	1.	Очень сложно
		2.	Достаточно сложно
		3.	Скорее сложно, чем несложно
		4.	Скорее несложно, чем сложно
		5.	Почти несложно
		6.	Совершенно несложно
10.	Хроническая болезнь может привести к инвалидности. Насколько важно для вас будет получить или подтвердить группу инвалидности?	1.	Совершенно не важно
		2.	Почти не важно
		3.	Скорее не важно, чем важно
		4.	Скорее важно, чем не важно
		5.	Достаточно важно
		6.	Очень важно
11.	Хроническая болезнь может изменить работу внутренних органов и анализы. Насколько важно будет для вас знать результаты анализов?	1.	Совершенно не важно
		2.	Почти не важно
		3.	Скорее не важно, чем важно
		4.	Скорее важно, чем не важно
		5.	Достаточно важно
		6.	Очень важно
12.	Все люди верят или не верят в Бога. Насколько важно для вас верить в Бога?	1.	Совершенно не важно
		2.	Почти не важно
		3.	Скорее не важно, чем важно
		4.	Скорее важно, чем не важно
		5.	Достаточно важно
		6.	Очень важно
13.	Хроническая болезнь приводит к необходимости регулярно посещать врача. Насколько сложно будет для вас такое врачебное наблюдение?	1.	Очень сложно
		2.	Достаточно сложно
		3.	Скорее сложно, чем несложно
		4.	Скорее несложно, чем сложно
		5.	Почти несложно
		6.	Совершенно несложно
14.	Прием лекарств может вызывать неприятные ощущения. Насколько сложно будет для вас переносить такие ощущения?	1.	Очень сложно
		2.	Достаточно сложно
		3.	Скорее сложно, чем несложно
		4.	Скорее несложно, чем сложно
		5.	Почти несложно
		6.	Совершенно несложно
		6.	Обязательно буду

Продолжение таблицы А.1

№	Вопросы	Варианты ответов
15.	Хроническая болезнь может ограничить привычную жизнь, активный отдых и развлечения. Насколько сложно для вас пойти на такие ограничения?	1. Ни за что не буду
		2. Вероятнее всего, не буду
		3. Скорее не буду, чем буду
		4. Скорее буду, чем не буду
		5. Вероятнее всего, буду
		6. Обязательно буду
16.	Если врач назначит вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет, будете ли вы всегда точно выполнять эту рекомендацию?	1. Ни за что не буду
		2. Вероятнее всего, не буду
		3. Скорее не буду, чем буду
		4. Скорее буду, чем не буду
		5. Вероятнее всего, буду
		6. Обязательно буду
17.	Если врач назначит вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет, будете ли вы всегда точно выполнять эту рекомендацию?	1. Ни за что не буду
		2. Вероятнее всего, не буду
		3. Скорее не буду, чем буду
		4. Скорее буду, чем не буду
		5. Вероятнее всего, буду
		6. Обязательно буду
18.	Если врач назначит вам несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет, будете ли вы всегда точно выполнять эту рекомендацию?	1. Ни за что не буду
		2. Вероятнее всего, не буду
		3. Скорее не буду, чем буду
		4. Скорее буду, чем не буду
		5. Вероятнее всего, буду
		6. Обязательно буду
19.	Если врач предложит вам каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни, будете ли вы всегда точно выполнять эту рекомендацию?	1. Очень сложно
		2. Достаточно сложно
		3. Скорее сложно, чем несложно
		4. Скорее несложно, чем сложно
		5. Почти несложно
		6. Совершенно несложно
20.	Если врач сообщит вам, что назначенные лекарства могут вызывать неприятные ощущения, будете ли вы принимать такие лекарства?	1. Ни за что не буду
		2. Вероятнее всего, не буду
		3. Скорее не буду, чем буду
		4. Скорее буду, чем не буду
		5. Вероятнее всего, буду
		6. Обязательно буду
21.	Если врач сообщит вам, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальную жизнь, будете ли вы принимать такие лекарства?	1. Ни за что не буду
		2. Вероятнее всего, не буду
		3. Скорее не буду, чем буду
		4. Скорее буду, чем не буду
		5. Вероятнее всего, буду
		6. Обязательно буду

Продолжение таблицы А.1

№	Вопросы		Варианты ответов
22.	Если врач сообщит вам, что в связи с болезнью нужно изменить привычный образ жизни, будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1.	Ни за что не буду
		2.	Вероятнее всего, не буду
		3.	Скорее, не буду, чем буду
		4.	Скорее буду, чем не буду
		5.	Вероятнее всего, буду
		6.	Обязательно буду
23.	Если врач сообщит вам, что в связи с болезнью нужно изменить привычную диету, будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1.	Ни за что не буду
		2.	Вероятнее всего, не буду
		3.	Скорее не буду, чем буду
		4.	Скорее буду, чем не буду
		5.	Вероятнее всего, буду
		6.	Обязательно буду
24.	Если врач сообщит вам, что в связи с болезнью нужно регулярно приходить на прием, будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1.	Ни за что не буду
		2.	Вероятнее всего, не буду
		3.	Скорее не буду, чем буду
		4.	Скорее буду, чем не буду
		5.	Вероятнее всего, буду
		6.	Обязательно буду
25.	Если врач сообщит вам, что в связи с болезнью нужно регулярно сдавать анализы, будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1.	Ни за что не буду
		2.	Вероятнее всего, не буду
		3.	Скорее не буду, чем буду
		4.	Скорее буду, чем не буду
		5.	Вероятнее всего, буду
		6.	Обязательно буду

Таблица А.2 – Уровни приверженности

Уровень приверженности	Значение показателя	Прогноз эффективности вмешательств
Высокий	76% и более	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться будут или скорее будут
Средний	51-75%	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут
Низкий	50% и менее	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться не будут или скорее не будут

УРОВЕНЬ

ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Приложение Б (обязательное)

Шкала SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery)

Расчёт по шкале SYNTAX		
Шаги	Оцениваемая переменная	Описание
Шаг 1	Тип кровообращения	Удельный вес сегментов коронарных артерий зависит от доминирующей артерии (правой или левой). Ко-доминирование (сбалансированный тип кровоснабжения миокарда) в SYNTAX не учитывается.
Шаг 2	Коронарный сегмент	Поражённый сегмент влияет на оценку по шкале; каждому сегменту присваивается свой балл, в зависимости от расположения: с 0,5 (напр., постеролатеральная ветвь) до 6 (ствол в случае левого типа кровообращения). Правый тип  Левый тип  Балл ■ +6 ■ +5 ■ +3,5 ■ +2,5 ■ +1,5 ■ +1 ■ +0,5
Шаг 3	Диаметр стеноза	Балл каждого сегмента умножается на 2 в случае стеноза 50-99% и на 5 в случае окклюзии. При окклюзии также добавляются баллы: — Длительность >3 месяцев или неизвестна +1 — Кухля артерии +1 — Мостовые коллатерали +1 — Микроканалы +1 на каждый невидимый сегмент — Первый сегмент после окклюзии +1 если <1,5 мм в диаметре +1 если имеются 2 боковые ветви одна из которых ≥ 1,5 мм, другая <1,5 мм +0 если все боковые ветви ≥ 1,5 мм (напр., бифуркационный стеноз)
Шаг 4	Поражение в месте трифуркации	Наличие бляшек в месте трифуркации добавляет баллы по количеству поражённых сегментов: — 1 сегмент +3 — 2 сегмента +4 — 3 сегмента +5 — 4 сегмента +6
Шаг 5	Бляшки в месте бифуркации	Наличие бляшек в месте бифуркации добавляет баллов согласно типу бифуркации в соответствии с классификацией Medina [29]: — Medina 1, 0, 0 или 0, 1, 0 или 1, 1, 0: добавить 1 балл — Medina 1, 1, 1 или 0, 0, 1 или 1, 0, 1 или 0, 1, 1: добавить 2 балла В дополнение угол бифуркации <70° добавляет 1 балл.
Шаг 6	Аорто-устьевые поражения	Наличие добавляет 1 балл.
Шаг 7	Степень извитости	При наличии выраженной извитости проксимальное поражённое сегмента добавляет 2 балла.
Шаг 8	Длина бляшки	Длина >20 мм добавляет 1 балл.
Шаг 9	Кальцификация	Наличие выраженной кальцификации добавляет 2 балла.
Шаг 10	Тромбоз	Наличие тромбоза добавляет 1 балл.
Шаг 11	Диффузное поражение/малые сосуды	Наличие диффузно поражённых и сужённых сегментов дистальнее бляшки (т.е. когда хотя бы 75% длины сегмента дистальнее бляшки имеет диаметр сосуда <2 мм) добавляет 1 балл на сегмент.

Рисунок Б.1 - Шкала SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) [132]

Интерпретация результатов

1. **≤ 22 баллов** – низкий риск. Поражение относительно несложное. Госпитальная летальность в этой группе ниже по сравнению с более высокими баллами.

2. **23–32 балла** – умеренный риск («серая зона»). Риск осложнений и летальности повышается по сравнению с первой группой. В этой категории нет однозначного преимущества одного метода реваскуляризации над другим,

требуется дополнительная оценка клинических факторов: возраста, сопутствующих заболеваний (например, СД), ФВ ЛЖ, ХБП и др. Может потребоваться консилиум с участием кардиолога, рентгенхирурга и кардиохирурга (Heart Team).

3. $\geq$ **33 балла** – высокий риск. Поражение сложное, многососудистое, с вовлечением проксимальных сегментов. В этой группе наблюдается более высокая летальность и частота осложнений.