

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

УСОВА ЕЛЕНА ИВАНОВНА

**ЛИПИДОМНЫЙ АНАЛИЗ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И ПОИСК
МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Конради Александра Олеговна

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Бремя повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом и роль липидного анализа в исследовании потенциальных биомаркеров риска.....	13
1.2 Структура омиксных технологий и значение липидомики в оценке потенциальных биомаркеров развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.....	14
1.3 Роль церамидов в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их ассоциация с традиционными факторами риска.....	21
1.3.1 Ассоциация церамидов с полом.....	25
1.3.2 Ассоциация церамидов с возрастом.....	25
1.3.3 Ассоциация церамидов с физической активностью.....	26
1.3.4 Ассоциация церамидов с питанием.....	27
1.3.5 Ассоциация церамидов с курением.....	28
1.3.6 Ассоциация церамидов с ожирением.....	28
1.3.7 Ассоциация церамидов с сахарным диабетом 2 типа.....	29
1.3.8 Ассоциация церамидов с артериальной гипертензией.....	30
1.3.9 Ассоциация церамидов с гиполипидемической терапией.....	30
1.4 Прогностическое значение церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Методы исследования.....	42
2.2.1 Определение антропометрических показателей.....	42
2.2.2 Измерение артериального давления.....	42
2.2.3 Методика определения лабораторных показателей.....	42
2.2.3.1 Методика определения клинического анализа крови.....	43
2.2.3.2 Методика определения высокочувствительного тропонина I.....	43
2.2.3.3 Методика определения параметров липидного спектра, креатинина сыворотки крови, с-реактивного белка, глюкозы плазмы крови, гликированного гемоглобина.....	43
2.2.3.4 Определение церамидов в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии.....	43
2.2.3.4.1 Пробоподготовка образцов плазмы крови для определения церамидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии.....	44

2.2.3.4.2 Условия проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии.....	44
2.2.4 Методика выполнения инструментальных исследований.....	45
2.2.4.1 Методика регистрации электрокардиограммы.....	45
2.2.4.1 Методика проведения ультразвукового исследования общих сонных артерий.....	46
2.2.4.2 Методика проведения трансторакальной эхокардиографии.....	46
2.2.4.3 Методика проведения коронарной ангиографии.....	46
2.2.5 Методы статистического анализа.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1 Клинико-anamнестическая характеристика общей выборки пациентов с острым коронарным синдромом.....	49
3.2 Анализ потенциальных предикторов риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в общей выборке пациентов с острым коронарным синдромом.....	62
3.3 Сравнительный анализ клинических и анамнестических характеристик общей выборки и группы пациентов, отобранных для исследования церамидов.....	64
3.4 Клиническая характеристика пациентов, отобранных для исследования концентрации и динамики церамидов.....	66
3.5. Уровень концентраций церамидов при поступлении в стационар, в период стационарного лечения и после выписки из стационара.....	71
3.6 Анализ ассоциаций концентраций церамидов с демографическими и клинико-анамнестическими параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом.....	73
3.7 Анализ ассоциаций концентраций церамидов с лабораторными параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом.....	81
3.8 Анализ прогностической значимости церамидов.....	86
3.8.1 Анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня церамидов на момент поступления в стационар.....	86
3.8.2 Анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от динамики уровня церамидов за время госпитализации.....	90
3.8.3 Анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня церамидов после выписки из стационара.....	92

3.9 Прогностическая ценность изучения динамики церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.....	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

На протяжении многих лет одной из фундаментальных проблем здравоохранения является сохраняющийся высокий уровень заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Несмотря на активную реализацию профилактических, диагностических и терапевтических мероприятий, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти во всем мире [2, 3]. Как правило, непосредственной причиной смерти при ИБС является острый коронарный синдром (ОКС). Поскольку пациенты с ОКС подвержены высокому риску развития повторных сердечно-сосудистых событий [4-9], особенно в первый год после эпизода, поиск предикторов, ассоциированных с возникновением повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является одной из актуальных задач кардиологии.

Изучение липидов, таких как общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицериды, липопротеид (а) и аполипопротеин В100, привело к пониманию их неоспоримой роли в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). В частности, ХС ЛНП является одним из ключевых параметров в проведении стратификации сердечно-сосудистого риска и основной терапевтической мишенью в условиях реальной клинической практики [10, 11]. Однако, согласно статистике, сердечно-сосудистые события нередко наблюдаются у лиц без известных факторов риска, что свидетельствует о наличии так называемого «скрытого риска», то есть факторов, которые предрасполагают к росту и дестабилизации атеросклеротической бляшки и недоступны сегодня для рутинного анализа и использования для прогнозирования. Так, развитие первого АССЗ происходит у лиц с концентрацией ХС ЛНП $<4,14$ ммоль/л в 77% случаев, а при уровне $<3,36$ ммоль/л практически в половине случаев (46%) [12], тогда как 20% таких пациентов не имеют ни одного из традиционных факторов риска ИБС [13]. Кроме того, анализ 136 905 пациентов, госпитализированных в связи с ИБС, показал, что средний уровень ХС ЛНП составляет всего $2,59 \pm 1,03$ ммоль/л [14]. Примечательно, что объединенный анализ пациентов, имеющих высокий риск развития АССЗ и получающих гиполипидемическую терапию, из исследований PROMINENT, REDUCE-IT и STRENGTH не выявил связи между уровнем ХС ЛНП и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. Очевидно, что АССЗ имеют многофакторную природу, и учет лишь ХС ЛНП недостаточен для верификации лиц, находящихся в группе риска. Предполагается, что вклад известных атерогенных липидов не

может полностью отражать всю сложность изменений липидного обмена при АССЗ [16], приводя к недооценке значительной части пациентов очень высокого риска [17], указывая тем самым на возможную роль иных биомаркеров липидной природы и требуя углубленной оценки в прогнозировании риска, выходя за рамки учета только традиционных факторов риска.

Исследование потенциальных биомаркеров развития и прогрессирования АССЗ может быть осуществлено благодаря использованию омиксных технологий. В частности, липидомика обеспечивает комплексный анализ липидных метаболитов и их биологической роли, а также скрининг новых потенциальных биомаркеров [18]. Липидомный анализ позволяет идентифицировать и количественно оценивать сотни молекулярных видов липидов в различных биообразцах человека [19], тем самым расширяя представление о механизмах, лежащих в основе дестабилизации ИБС [20].

Исходя из результатов проведенных исследований, полученных в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, перспективным становится значение уровня церамидов как потенциальных предикторов риска [21-28]. Являясь представителями класса сфинголипидов, своеобразный состав церамидов (соединение сфингозина с жирной кислотой посредством амидной связи) [29, 30] позволяет им выступать в качестве структурных компонентов мембран и вторичных мессенджеров для внутриклеточных и межклеточных сигнальных путей, оказывая различные биологические эффекты посредством регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, тем самым взаимодействуя с путями, потенциально вовлечёнными в окислительный стресс, хроническое воспаление и атерогенез [21, 30, 31]. Церамиды содержатся в клеточных мембранах в небольших количествах, но при определенных условиях их концентрация может многократно увеличиваться [29, 30, 32]. Известно несколько путей синтеза церамидов, из числа которых продукция по пути *de novo*, а также сфингомиелиназный путь, рассматриваются как одни из основных механизмов синтеза церамидов при ОКС [33-36]. Помимо этого, миокард способен продуцировать церамиды в ответ на ишемию и реперфузию, что приводит к увеличению их количества и активации митохондриальной аутофагии и апоптоза [37, 38]. Увеличение уровня церамидов может способствовать субэндотелиальной агрегации липопротеидов, увеличивая их аффинность к протеогликанам артериальных стенок, приводя к формированию пенистых клеток [39], развитию и прогрессированию процессов атеросклероза [29, 30, 32]. Принимая во внимание результаты исследований, указывающих на высокий уровень церамидов в атеросклеротических бляшках [40, 41], предполагается, что данные липидные биомаркеры приводят к устойчивому провоспалительному состоянию в гладкомышечных клетках коронарных артерий, апоптозу и некрозу, в связи с чем, изменения в их уровне потенциально могут указывать на степень ишемии миокарда.

За последние несколько лет в ряде исследований выявлена тесная ассоциация между развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и уровнем некоторых видов церамидов, включая Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1) [15, 22-28, 42]. В частности, объединенный анализ трех проспективных когортных исследований в популяции пациентов со стабильной ИБС и ОКС показал, что высокий уровень церамидов в плазме крови был ассоциирован с сердечно-сосудистой смертностью независимо от традиционных факторов риска ИБС [42]. В исследовании Meeusen J.W. и соавторов (2018), включившем практически 500 пациентов, которым была проведена плановая коронарография, высокий уровень Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) был ассоциирован с риском развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 4-х лет наблюдения, даже после поправки на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение, артериальную гипертензию (АГ), липидный спектр и уровень глюкозы в плазме крови [25]. Также по результатам проведенного исследования Anroedh S. и соавторов (2018), участие в котором приняли 313 пациентов с ОКС и 261 пациент со стабильной ИБС, показано, что высокий уровень церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/20:0) и Cer(d18:1/24:1) и их отношение к Cer(d18:1/24:0) ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами при наблюдении в течение 4,7 лет [28].

Являясь прогностически неблагоприятными маркерами развития крупных сердечно-сосудистых событий, предполагается, что Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) ассоциированы с воспалительным, липидным и тромботическим путями каскада реакций дестабилизации ИБС [40, 43]. Роль Cer(d18:1/24:0) остается не до конца изученной: в ряде исследований нет подтверждений его связи с развитием сердечно-сосудистых событий [25], более того, предполагается, что его повышение ассоциируется со снижением риска возникновения сердечно-сосудистых событий [42].

Исследование липидных биомаркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий может стать потенциальным инструментом в совершенствовании стратегий управления риском у пациентов с ОКС. Однако, полученные данные о прогностической ценности церамидов основаны преимущественно на однократных измерениях их уровня. Для более точного понимания важны не только уровни липидных метаболитов, но и их динамика в ходе проспективного наблюдения. В связи с этим особую актуальность представляет изучение особенностей изменения уровня церамидов и их ассоциация с клиническими параметрами пациентов с ОКС в структуре риска повторных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования

Оценить динамику уровня церамидов у больных с острым коронарным синдромом и проанализировать ассоциацию с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Задачи исследования

1. Оценить уровни церамидов у больных с острым коронарным синдромом при поступлении в стационар до проведения коронарной ангиографии, на третьи сутки стационарного лечения и через три месяца после выписки из стационара.
2. Изучить ассоциации концентраций церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:1) с демографическими, клинико-анамнестическими и лабораторными параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом.
3. Оценить прогностическую ценность уровня и динамики церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом.

Научная новизна

Определено, что наиболее высокие концентрации церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:1) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом приходятся на момент поступления в стационар до проведения коронарной ангиографии с последующим снижением к третьим суткам стационарного лечения и более выраженному снижению к третьему месяцу наблюдения.

Получены данные об ассоциации концентраций церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) с типом острого коронарного синдрома, дебютом заболевания, длительностью ангинозного приступа, наличием отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и приемом гиполипидемической терапии.

Получено, что увеличение уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар ассоциировано со снижением вероятности наступления повторных сердечно-сосудистых событий.

Продемонстрировано, что увеличение дельты между значением Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем ассоциировано с неблагоприятным

прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом независимо от предшествующего приема статинов.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы определяется не только использованием набора перспективных биомаркеров, но и персонализированной интерпретацией их концентраций с учётом различных клинических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом. Ценность проведенного исследования заключается в том, что оно не просто рассматривает значения биомаркеров изолированно, но и связывает их с клинико-anamnestическими особенностями пациентов. Такой подход в последующем позволяет более точно оценить прогностическую ценность биомаркеров и их роль в патогенезе острого коронарного синдрома, что способствует развитию персонализированных стратегий лечения и профилактики острых атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, представленные изменения концентраций церамидов с течением времени дополняют имеющиеся знания о динамике данных липидных метаболитов среди пациентов с острым коронарным синдромом и указывают на рациональность исследования данных биомаркеров как в условиях острого периода ишемии миокарда, так и в периоде стабилизации пациента.

Практическая значимость работы определяется несколькими ключевыми аспектами. С одной стороны, в исследовании представлены новые эпидемиологические данные, которые характеризуют частоту и особенности повторных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с острым коронарным синдромом. За трёхлетний период наблюдения в исследуемой популяции выявлено, что пятая часть пациентов подвержена развитию повторных событий, что указывает на необходимость изучения потенциальных предикторов риска как среди традиционных факторов, так и новых биомаркеров. Исходя из результатов поиска дополнительных предикторов риска впервые выявлено, что комбинация перенесенного вмешательства на стволе левой коронарной артерии и несоблюдение рекомендуемого объема гиполипидемической терапии может рассматриваться в качестве потенциального фактора развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. В то же время, анализ влияния изменений концентраций церамидов с течением времени имеет большое значение для понимания возможных областей поиска механизмов, определяющих развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. Принимая во внимание не до конца изученную роль Cer(d18:1/24:0) у пациентов с острым коронарным синдромом, в рамках проведенной работы получено, что

увеличение его уровня при поступлении в стационар ассоциировано со снижением вероятности наступления повторных сердечно-сосудистых событий. В настоящем исследовании также выявлено, что увеличение дельты между значением Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом независимо от предшествующего приема статинов.

Методология и методы исследования

Участие в исследовании приняли пациенты, соответствующие критериям включения исходя из дизайна исследования, который был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В работе применены современные клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования. Для изучения концентрации церамидов и их динамики был использован подход таргетного липидного анализ, осуществленный при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии. Проспективный период наблюдения продолжался в течение трех лет для оценки частоты и структуры повторных сердечно-сосудистых событий, а также выявления возможной ассоциации церамидов с их развитием.

Статистическая обработка полученных данных выполнена в соответствии с общепринятыми подходами статистического анализа данных с применением методов описательной и сравнительной статистики, корреляционного и регрессионного анализов, а также методов машинного обучения. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. При остром коронарном синдроме наблюдается высокий уровень церамидов с последующим его снижением в течение трех месяцев наблюдения.
2. Степень повышения концентрации церамидов при остром коронарном синдроме выше при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST и при большей длительности ангинозного приступа, а также зависит от семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и приема гиполипидемической терапии.

3. Уровень и динамика различных церамидов ассоциированы с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. При этом Cer(d18:1/18:0) ассоциирован с повышением риска, а Cer(d18:1/24:0) со снижением.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде постеров и докладов в рамках всероссийских и международных конгрессов и конференций: на V Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, Россия, 2022), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, Россия, 2023), 91-м конгрессе Европейского общества по изучению атеросклероза (Мангейм, Германия, 2023).

Личный вклад автора

Все разделы диссертационной работы выполнены автором. Осуществлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Определены ключевые направления работы и осуществлено включение больных в исследование. Автором лично собраны образцы биоматериала для проведения липидного анализа, выполнено проспективное наблюдение за больными, осуществлен амбулаторный прием пациентов через три месяца после выписки из стационара, в частности, изучены результаты амбулаторного наблюдения у кардиолога по месту жительства и проведена необходимая коррекция терапии. В случае повторной госпитализации больного в стационар, автором были проанализированы данные выписки из истории болезни, в том числе с целью регистрации комбинированной конечной точки. Автором была сформирована база данных, осуществлена статистическая обработка, выполнен анализ и формирование результатов исследования.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава

России, а также представлены в рамках дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Современные представления о патомеханизме сосудистого воспаления и подходах к его терапии» по модулю «Новые биомаркеры для оценки риска прогрессирования атеросклеротического процесса» в рамках реализации работы Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, 3 из них в рецензируемых журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук» и входящих в базу данных RSCI, 1 статья в издании, входящем во второй квартиль по импакт-фактору JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов проведенного исследования, обсуждения и выводов. Работа содержит 27 таблиц и 11 рисунков. Список литературы включает 154 источника, из них 4 – отечественных, 150 – иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Бремя повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом и роль липидного анализа в исследовании потенциальных биомаркеров риска

Несмотря на достигнутые успехи в реализации концепций по борьбе с ССЗ, эта группа остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. ОКС является предметом особого внимания из-за высокого риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий как в ближайшем, так и в долгосрочном периоде наблюдения [5]:

- частота наступления летального исхода в течение 2-21 дней после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) составляет 11,4%, в период от 3-х недель до 1 года – 10,5% [44];
- после перенесенного ИМ кумулятивная частота повторного ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение первых 100 дней составляет 10% [5];
- у 10% пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ, повторный эпизод данного события происходит в течение первых 12-ти месяцев [6];
- в течение первого года после перенесенного ИМ каждый десятый пациент умирает, а из числа выживших – 20% вновь подвержены развитию повторных сердечно-сосудистых событий [7];
- у пациентов с перенесенным ИМ частота развития ишемического инсульта, ИМ, сердечно-сосудистой смертности в течение первого года составляет 4,7% и увеличивается до 15,1% к четвертому году наблюдения [8];
- каждый четвертый пациент переносит повторные сердечно-сосудистые события в течение 5 лет после выписки по поводу ОКС [9];
- у лиц с предшествующим ИМ и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) развитие повторного ИМ в течение 7 лет составляет 45%, у лиц без СД 2 типа – 18,8% [45].

Безусловно, частота развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС может варьировать в виду длительности периода наблюдения и особенностей клинического профиля исследуемой популяции [46], однако, единая тенденция к высокому уровню риска развития неблагоприятных событий в течение первого года наблюдения [9, 47] и его увеличение с течением времени [48] указывает на клинически значимый резидуальный риск у пациентов с ОКС.

В современных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОКС особое внимание уделяется важности стратификации риска [4]. Несомненно, вклад традиционных

факторов риска ИБС хорошо известен [49-51]. Однако, помимо роли традиционных факторов риска, следует учитывать, что риск наступления повторных событий у пациентов, переживших острое ишемическое событие, может различаться в виду генетических, эпигенетических, метаболических факторов, а также влияния условий внешней среды. В настоящее время, большинство фундаментальных, трансляционных и клинических исследований посвящены изучению механизмов, лежащих в основе патофизиологии острых форм ИБС, и выявлению биомаркеров риска, ответственных за развитие повторных событий [52-54].

1.2 Структура омиксных технологий и значение липидомики в оценке потенциальных биомаркеров развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

Инновационным подходом в исследовании потенциальных биомаркеров АССЗ стало внедрение омиксных технологий (рис. 1), в структуре которых выделяют:

- геномику – раздел молекулярной генетики, посвященный изучению генома, поиску клинически значимых генетических маркеров [55];
- эпигеномику – специализированная отрасль геномики, основанная на комплексном анализе эпигенетических изменений на уровне генома, включая метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификацию гистонов и структуру хроматина, во всем геноме организма или определенного типа клеток [56];
- транскриптомику – технология идентификации всех транскриптов рибонуклеиновой кислоты (РНК) внутри конкретного вида, включая матричную и некодирующую РНК [57];
- протеомику – раздел молекулярной биологии, посвященный исследованию белкового состава биологических объектов, структурно-функциональным свойствам белковых молекул, уровням экспрессии белков, посттрансляционным модификациям и белок-белковым взаимодействиям [58];
- метаболомику – метод исследования, используемый для количественного анализа всех метаболитов в организме и изучения их изменений в ответ на различные воздействия, включая физиологические и патологические процессы, лекарственные препараты, факторы внешней среды [53].

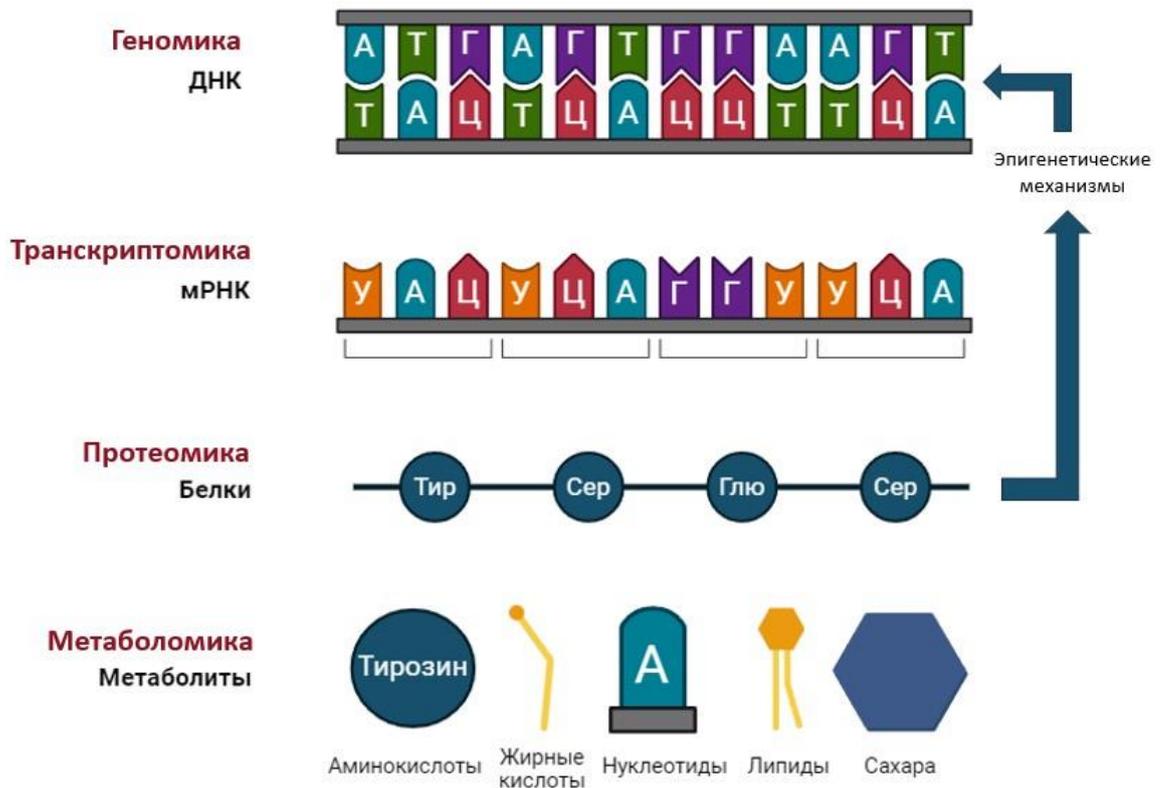


Рисунок 1 – Иерархия омиксных технологий

Особым потенциалом в изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе развития ССЗ, а также выявлении перспективных биомаркеров, ответственных за прогрессирование заболевания, обладает метаболомный анализ (метаболомика). Ключевой особенностью метаболомики является анализ широкого спектра метаболитов, присутствующих в различных биологических системах (клетках, тканях, органах) в определенный период времени [53, 59]. Метаболиты, как результат изменений в экспрессии генов и функции белков, могут не только отражать течение ССЗ, но ещё и являться маркерами влияния факторов окружающей среды. В соответствии с этим, использование метаболомного анализа предоставляет возможность изучать генотип-фенотипические особенности организма, а также взаимосвязь между генотипом и внешней средой.

В структуре метаболомики особое место занимает липидомика – раздел, посвященный анализу липидных метаболитов и их взаимодействия с другими молекулами, а также изучение их роли и функции внутри клетки [53]. В виду того, что любые изменения, как физиологические, так и патологические, происходящие под воздействием как внутренних, так и внешних факторов, наиболее быстро отражаются в составе метаболитов, использование подходов липидного анализа обеспечивает более детальное изучение метаболических путей с возможностью идентификации потенциальных биомаркеров липидной природы.

Для проведения липидного анализа могут быть использованы различные биообразцы, включая плазму или сыворотку крови, мочу, спинномозговую жидкость и образцы ткани. Для анализа потенциальных биомаркеров АССЗ в качестве биообразцов чаще всего выступают сыворотка или плазма крови [53]. Преимущество использования плазмы крови для проведения липидного анализа заключается в быстрой и относительно простой пробоподготовке, лучшей воспроизводимости и отсутствии трудоемкого и изменчивого процесса свертывания крови [19].

Методика проведения липидного анализа основана на методах ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии. Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХ-МС) – один самых востребованных методов в виду высокой чувствительности, быстрой обработки данных и относительно низкой стоимости [60]. Благодаря высокой чувствительности обнаружения существует возможность исследования большого количества липидных метаболитов (более 1000 видов) в небольшом объеме образца. Исходя из планируемого объема исследуемых биомаркеров, липидный анализ проводится с помощью следующих подходов:

- нетаргетный, предоставляющий информацию о всем многообразии липидов, присутствующих в биологическом образце;
- таргетный, ориентированный на детальное изучение определенной группы липидов.

Проведение липидного анализа способствует более глубокому пониманию механизмов дестабилизации ИБС, а также выявлению биомаркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий (табл. 1).

Таблица 1 – Основные результаты исследований, посвященных изучению биомаркеров липидной природы (церамидов, свободных жирных кислот и фосфолипидов)

Первый автор, год публикации	Выборка	Время забора крови	Тип биообразцов, подход	Основные результаты
Tarasov К, 2014 [17]	Пациенты с ИБС Случай (n=258) Контроль (n=187)	До и после лечения симвастатином и эзетимибом (период лечения составил 2 недели)	Плазма, сыворотка, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	Соотношения Cer(18:1/16:0)/Cer(18:1/24:0) и Cer(18:1/22:0)/Cer(18:1/24:0) были значимо ассоциированы с высоким риском смерти от ССЗ

Park JY, 2015 [61]	Пациенты с ИМ (n=70), стабильной ИБС (n=70), контроль (n=70)	Натошак	Сыворотка, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	Фосфатидилхолины, содержащие пальмитиновую кислоту, диацилглицерин, сфингомиелины и Cer(d18:1/24:1) были ассоциированы с высоким риском развития ИМ, тогда как фосфатидилэтаноламин-плазмалоген и фосфатидилинозитол были связаны со снижением риска
Cheng JM, 2015 [40]	Пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST (n=162), ОКС без подъема сегмента ST (n=151), стабильной ИБС (n=262)	До проведения коронарной ангиографии	Плазма, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	Cer(d18:1/16:0) имел наиболее сильную ассоциацию с некрозом атеросклеротической бляшки и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
Navulinna AS, 2016 [22]	Популяционное исследование (n=8101)	Не указано	Целевой липидомный анализ, сыворотка жидкостная хроматография тандемная масс-спектрометрия	Из 4-х исследуемых церамидов, Cer(d18:1/18:0) имел самую сильную ассоциацию с высоким риском развития неблагоприятных

				сердечно-сосудистых событий
Wang DD, 2017 [23]	Случай (n=230), контроль (n=787)	Натошак исходно и в течение 1-го года наблюдения	Нецелевой липидомный анализ, плазма, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/22:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1) были ассоциированы с 2,18-кратным повышением риска развития нефатального ИМ, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти
Mundra PA, 2018 [62]	Популяционное исследование (n=5991), среди которых у 342 был проведен липидомный анализ	Не указано	Нецелевой липидомный анализ, тандемная масс-спектрометрия	Помимо определенных видов сфинголипидов, фосфолипидов и жирных кислот, Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1) были ассоциированы с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
Peterson LR, 2018 [26]	Framingham Heart Study (n=2642) и исследование SHIP (n=3134)	Натошак	Целевой липидомный анализ, плазма, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	Соотношение церамидов Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/16:0) улучшает прогнозирование риска смертности от всех причин

Anroedh S, 2018 [28]	Пациенты с ОКС (n=313), стабильной ИБС (n=261)	Перед проведением коронарной ангиографии	Плазма, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1) и их отношения к Cer(d18:1/24:0) были связаны с развитием крупных сердечно-сосудистых событий вне зависимости от традиционных факторов риска
de Carvalho LP, 2018 [24]	Пациенты с ОИМ (исследуемая группа n=337, группа валидации n=119)	Перед проведением коронарной ангиографии и в течение 24 часов после	Плазма, аорта человека, миокард крысы; жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	11 видов церамидов (Cer(d18:1/14:0), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/22:0), Cer(d18:1/22:1), Cer(d18:1/23:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:1/25:0), Cer(d18:1/26:0)) и дигидроцерамид DHCer(d18:0/16:0) были ассоциированы с развитием крупных сердечно-сосудистых событий
Feng L, 2018 [63]	40 пациентов с ИМпСТ	До ЧКВ, через 2 часа и 24 часа после	Плазма, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	16 циркулирующих свободных жирных кислот были связаны с реперфузионным повреждением

				миокарда (пик концентрации липидных маркеров выявлен до ЧКВ)
Meeusen JW, 2018 [25]	265 пациентов с ИБС, 230 без ИБС	Не указано	Плазма, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	Повышенные концентрации церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1) в плазме крови независимо от традиционных факторов риска ассоциированы с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов
Hilvo M, 2019 [27]	WECAC (n=3789), LIPID (n=5991), KAROLA (n=1023)	Не указано	Целевой липидомный анализ, плазма (WECAC, LIPID), сыворотка (KAROLA) жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	В исследовании WECAC разработана шкала риска смерти от ССЗ, основанная на церамидах и фосфолипидах, которая была валидирована в исследованиях LIPID и KAROLA
Burrello J, 2020 [64]	Пациенты с ИМпST (n=7),	До ЧКВ и через 24 часа после	Плазма, высокоэффективная жидкостная хроматография-	До ЧКВ отмечен более высокий уровень церамидов, дигидроцерамидов и

	контроль (n=9)		масс- спектрометрия	сфингомиелинов у пациентов с ИМпСТ по сравнению с контрольной группой. После ЧКВ уровни липидных биомаркеров имели тенденцию к снижению
Harm T, 2022 [65]	Пациенты с ОКС (n=39), ХКС (n=100)	Во время проведения коронарной ангиографии перед введением нефракционирован ного гепарина	Нецелевой липидомный анализ, жидкостная хроматография- масс- спектрометрия	7 глицерофосфолипидов тромбоцитов были повышены при ОКС, тогда как уровень 25 липидов был снижен по сравнению с пациентами с ХКС. PC18:0 (PC 10:0-8:0), способствует активации тромбоцитов и тромбоцитарно- зависимому образованию тромбов ex vivo
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ОКС – острый коронарный синдром, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХКС – хронический коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.				

1.3 Роль церамидов в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их ассоциация с традиционными факторами риска

Пациенты с ОКС представляют собой гетерогенную популяцию, в которой проведение стратификации риска развития повторных сердечно-сосудистых событий представляется сложной задачей. Несомненно, роль таких липидных маркеров, как ОХС, ХС ЛНП,

триглицеридов, липопротеида (а) и аполипопротеина В100 имеет большое значение в развитии острых АССЗ, но тем не менее, растет признание других биомаркеров липидной природы.

Церамиды – биоактивные мембранные липиды подкласса сфинголипидов, структура которых представлена сфингоидным основанием в виде сфингозина и насыщенной/ненасыщенной жирной кислотой. По длине ацильной цепи выделяют среднецепочечные (С12-С14), длинноцепочечные (С16-С18), с очень длинной цепью (С20-С24) и сверхдлинноцепочечные (\geq С26). Уникальность структуры церамидов позволяет им функционировать как в качестве структурных компонентов мембран, так и в роли вторичных мессенджеров, участвуя во внутриклеточной и межклеточной передаче сигналов, процессах дифференцировки, пролиферации, апоптоза и экспрессии цитокинов [21, 66, 67]. Все эти процессы в совокупности составляют комплекс реакций, вовлеченных в развитие атеросклероза.

В крови церамиды входят в состав циркулирующих липопротеиновых частиц (приблизительно 80% транспортируются ХС ЛНП и холестерином липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), 5% посредством холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и 15% за счет альбумина). Помимо этого, они также могут транспортироваться из эндотелиальных клеток и адипоцитов в экзосомах [68].

Известно несколько путей синтеза церамидов (рис. 2).

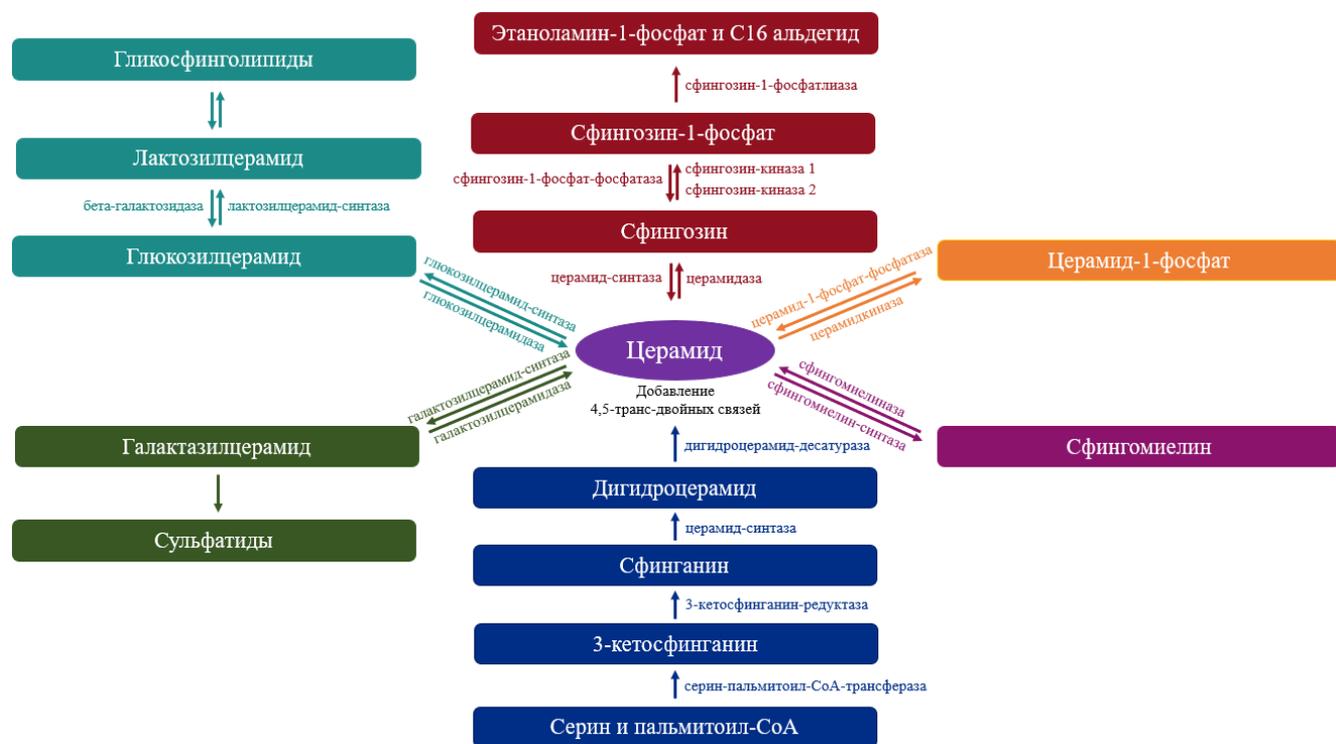


Рисунок 2 – Основные пути метаболизма церамидов

Путь de novo, осуществляемый в эндоплазматическом ретикулуме, который начинается с процесса образования 3-кетосфинганина из серина и пальмитоил-СоА под действием серин-

пальмитоил-СоА-ацилтрансферазы. Далее, под действием 3-кетосфинганинредуктазы, 3-кетосфинганин превращается в сфинганин, который является субстратом для церамид-синтазы. Церамид-синтаза ацетилюет сфинганин, превращая его в дигидроцерамид с различной длиной углеводородной цепи. Дигидроцерамид-десатураза катализирует превращение дигидроцерамида и завершает процесс синтеза церамида путем присоединения 4,5-транс-двойных связей [33].

Сфингомиелиназный путь, который происходит в различных клеточных органеллах (митохондриях, комплексе Гольджи, лизосомах, плазматической мембране). Гидролиз сфингомиелина осуществляется различными формами сфингомиелиназ, таким как кислотная, щелочная и нейтральная. Кислотная сфингомиелиназа катализирует гидролиз сфингомиелина с образованием церамида в лизосомах [34]. Данный фермент способен перемещаться из внутриклеточных органелл в плазматическую мембрану, принимая роль в гидролизе сфингомиелина и образовании церамидов в липидных рафтах. Нейтральная сфингомиелиназа присутствует в комплексе Гольджи, плазматической мембране, цитоплазме и ядре. Под воздействием провоспалительных цитокинов и других молекул происходит активация нейтральной сфингомиелиназы, что обеспечивает увеличение концентрации церамидов [35]. Ферментативные свойства щелочной сфингомиелиназы также обеспечивают расщепление сфингомиелина до церамида [36].

Путь рециркуляции сфинголипидов, реализация которого происходит в лизосомах и эндосомах [69]. В процессе метаболизма церамидов под действием кислотной сфингомиелиназы и кислотной глюкозидазы-1 происходит катаболизм сфингомиелина и гликосфинголипидов до церамида [70]. Далее церамид превращается в сфингозин посредством кислой церамидазы, затем он может проникать в цитозоль, где через ферментативную реконверсию при помощи дигидроцерамид-синтазы использоваться для рециркуляции.

Кроме того, церамидаза, отщепляет жирные кислоты от церамида для получения сфингозина, который, в свою очередь, превращается в сфингозин-1-фосфат с помощью сфингозинкиназ [71]. Стоит отметить, что сама ткань миокарда способна продуцировать церамиды в ответ на ишемию и реперфузию, что приводит к увеличению их количества и активации митохондриальной аутофагии и апоптоза [37, 38].

Поскольку патофизиология атеросклероза включает в себя сложное переплетение процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушений липидного обмена, активации тромбоцитов и других факторов, существует предположение о том, что церамиды могут являться потенциальными медиаторами атерогенеза [72]. Посредством процесса воспаления, вызванного цитокинами и окисленными ХС ЛНП, церамиды могут повышать экспрессию молекул адгезии и вызывать миграцию моноцитов, которые являются основополагающими участниками в инициации и прогрессировании атеросклероза [73]. Помимо этого, участие церамидов в процессе

апоптоза в сосудистой стенке напрямую вовлечено в развитие эрозий атеросклеротических бляшек (АСБ) и тромбоз [74]. Вместе с тем, модулируя активацию и агрегацию тромбоцитов, церамиды способствуют тромбозу, влияя на высвобождение тканевого фактора или ингибитора активатора плазминогена-1 [75, 76]. Это позволяет предположить возможную ассоциацию этого биомаркера с развитием нестабильности АСБ [40, 41, 77].

Участие церамидов в различных процессах развития и прогрессирования атеросклероза:

- Эндотелиальная дисфункция – повышение уровня церамидов приводит к уменьшению биодоступности оксида азота [78];
- Гипоксия – повышение уровня церамидов активирует факторы транскрипции (в частности, индуцируемый гипоксией фактор), что способствует активации перекисного окисления липидов и образованию новых сосудов (*vasa vasorum*) в АСБ [79];
- Окислительный стресс – высокий уровень церамидов приводит к повышению проницаемости клеточных мембран, нарушению функции митохондрий, накоплению свободных радикалов и активных форм кислорода, активации процессов апоптоза [79];
- Воспаление – избыточные уровни церамидов стимулируют образование воспалительного микроокружения, а также увеличивают выработку цитокинов (включая интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) и С-реактивного белка (СРБ), что способствует развитию процессов воспаления [79, 80];
- Апоптоз – церамиды инициируют апоптоз, передавая сигналы с плазматической мембраны на проапоптотические рецепторы [81] или на внешнюю мембрану митохондрий, вызывая увеличение её проницаемости [81, 82];
- Липотоксичность – увеличение концентрации церамидов может способствовать развитию инсулинорезистентности и дисфункции метаболизма жиров, что приводит к нарушению способности адипоцитов депонировать питательные вещества [79, 83];
- Избыток церамидов может стимулировать инфильтрацию ХС ЛНП в эндотелий сосудов, субэндотелиальную агрегацию и адсорбцию макрофагами [84].

Помимо участия церамидов в развитии и прогрессировании процессов атеросклероза, повышенные концентрации церамидов в плазме могут быть ассоциированы с традиционными факторами риска ССЗ. Уровень церамидов может варьировать в зависимости от пола, возраста, физической активности, питания, курения, ожирения, СД 2 типа, АГ, приема лекарственных препаратов, в частности гиполипидемической терапии [85].

1.3.1 Ассоциация церамидов с полом

Ряд исследований демонстрирует различные данные о концентрации церамидов у мужчин и женщин [86, 87]. Предполагается, что у женщин уровень большинства церамидов в крови выше, чем у мужчин [88, 89]. По результатам проведенного анализа Hammad S.M. и соавторами (2010) получено, что концентрации церамидов Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/22:0) у женщин превалируют над значениями среди мужчин [90]. В исследовании Baltimore Longitudinal Study of Aging обнаружено, что женщины обладали более высоким уровнем большинства видов церамидов и дигидроцерамидов, а также более выраженной траекторией возрастного увеличения по сравнению с мужчинами. Стоит отметить, что значение церамида Cer(d18:1/24:0) было ниже у женщин по сравнению с мужчинами. Помимо этого, были выявлены особенности концентрации церамида Cer(d18:1/16:0) – у женщин в возрасте 55-64 лет его содержание было более низким, чем у женщин 65-74 лет [91]. Наблюдаемые различия в концентрациях церамидов в зависимости от пола указывают на важность дальнейшего изучения их ассоциации.

1.3.2 Ассоциация церамидов с возрастом

Принимая во внимание, что при стратификации риска возраст имеет одну из фундаментальных позиций, изучение ассоциации между концентрацией церамидов и возрастом представляет особый интерес. Результаты опубликованных исследований демонстрируют, что концентрации церамидов увеличиваются с возрастом [92, 93]. Анализ концентраций церамидов в плазме крови среди лиц старше 55 лет (исследуемая выборка составила 992 человека) продемонстрировал увеличение их уровня с возрастом [94]. В рамках исследования The Cardiovascular Health Study (2145 человек старше 65 лет, 41% мужчин), также было обнаружено, что у пожилых участников наблюдались более высокие значения церамидов. По мнению исследователей, данная взаимосвязь может быть обусловлена подавлением активности теломеразы, потому как она является ключевым ферментом, участвующим в поддержании длины теломер - участков ДНК на концах хромосом, и играет важную роль в регуляции процессов клеточного старения [95].

1.3.3 Ассоциация церамидов с физической активностью

Регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности играют одну из ключевых ролей в профилактике и лечении ССЗ [96]. Результаты некоторых исследований демонстрируют, что физические упражнения могут по-разному влиять на метаболизм церамидов. Так, по данным Bergman В.С. и соавторов (2015), у лиц с ожирением и пациентов с СД 2 типа после первой непрерывной тренировки средней интенсивности в течение 1,5 часов наблюдалось увеличение уровней циркулирующих церамидов [97]. Также, было обнаружено увеличение концентрации церамидов в мышцах после трехчасовой поездки на велосипеде [98]. Обратная ассоциация была выявлена в случае выполнения регулярных умеренных физических нагрузок в течение нескольких недель, при которых уровень циркулирующих церамидов у лиц с ожирением и СД 2 типа снижался [99, 100]. Помимо этого, отмечено, что как регулярная физическая активность, так и высокоинтенсивные интервальные тренировки, приводят к снижению концентрации церамидов в мышцах [101]. Таким образом, было предположено, что однократный случай физической нагрузки может вызывать повышение уровня как циркулирующих, так и мышечных церамидов, в то время как регулярное выполнение физических упражнений может сопровождаться снижением концентрации церамидов в крови и миоцитах. Иной подход в исследовании изменения уровня концентраций церамидов был использован Petrocelli J.J. и соавторами (2020), оценившими влияние постельного режима [102]. Поскольку длительный постельный режим сопряжен с различными осложнениями, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, было предположено увеличение концентрации церамидов. Так, по результатам проведенного исследования, включившего 35 добровольцев (субъектов молодого ($n=13$) и пожилого возрастов ($n=22$)), соблюдавших пятидневный постельный режим, было отмечено увеличение значений соотношения $Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:0)$, $Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/24:0)$ и $Cer(d18:1/20:0)/Cer(d18:1/24:0)$ у пожилых людей (для всех значений $p<0,05$) на протяжении всего периода наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о том, что церамиды, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом по ССЗ, имеют тенденцию к увеличению у пожилых людей всего за несколько дней постельного режима, тогда как традиционные факторы риска (в частности, ХС ЛНП) не изменились на протяжении столь короткого периода наблюдения.

1.3.4 Ассоциация церамидов с питанием

Приверженность к сбалансированному рациону питания связана со снижением риска кардиометаболических заболеваний [103]. По результатам интервенционных исследований предполагается, что концентрация церамидов может снижаться на фоне здорового питания [104]. В ходе исследования, выполненного Zalewska A. и соавторами (2019), отмечено, что по сравнению с исходным уровнем общее содержание церамидов в плазме снижается на 22,1% к шестой неделе соблюдения диеты Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) ($p < 0,001$) [105]. Также, изучалось влияние DASH диеты как на общий профиль церамидов, так и на отдельные виды. В ответ на DASH диету общее количество церамидов имело тенденцию к снижению, при этом содержание Cer(d18:1/22:0) и Cer(d18:1/24:0) снизилось на 26,2% ($p < 0,001$) и 11,2% ($p = 0,002$), соответственно [106]. Аналогичным образом, в исследовании Mathews A.T. и коллег (2017) продемонстрировано, что при 8-недельном соблюдении диеты на основе MyPlate Dietary Guidelines for Americans (DGA) 2010 года лицами 18-28 лет с ИМТ 26 кг/м^2 , общий уровень циркулирующих церамидов начинает снижаться с 5-й недели приверженности [107]. Полученные данные позволяют предположить, что диеты DASH и DGA могут потенциально снижать концентрацию церамидов и одновременно улучшать метаболический профиль у лиц с избыточным весом. Что касается влияния средиземноморской диеты, в рамках исследования PREDIMED не было обнаружено прямой ассоциации между средиземноморской диетой и снижением уровня церамидов в течение первого года наблюдения [23]. Однако нельзя исключить, что средиземноморская диета может оказывать прямое воздействие на уменьшение избыточного накопления церамидов при более длительном наблюдении. Ещё одним исследованием, в котором было оценено влияние характера питания на уровень церамидов, было выполнено Kien C.L. и соавторами (2013), по результатам которого было отмечено снижение концентрации церамидов на фоне диеты с низким содержанием пальмитиновой кислоты (учитывая, что пальмитиновая кислота необходима для биосинтеза церамидов по пути *de novo*, её снижение приводит к уменьшению выработки церамидов) и высоким содержанием олеиновой кислоты [108]. В целом, для понимания насколько эффективно различные виды диет могут влиять на уровень церамидов требуется проведение дополнительных исследований.

1.3.5 Ассоциация церамидов с курением

Курение является одним из основных модифицируемых факторов риска развития ССЗ [109]. Никотин и другие вещества, содержащиеся в табачном дыме, способствуют повреждению сосудистой стенки, увеличивают вязкость крови и ускоряют образование АСБ. Несмотря на общепризнанную связь между курением и ССЗ, прямое воздействие курения на уровень церамидов пока недостаточно изучено. Путем использования мышинной модели воздействия потока сигаретного дыма Cruickshank-Quinn S.I. и соавторы (2014) изучали, влияет ли курение на изменения метаболических профилей липидов и сохраняются ли эти изменения после прекращения курения [110]. Было обнаружено, что концентрации церамида Cer(d18:1/20:0) и галабиозилцерамида Cer(d18:1/25:0) увеличивались при длительном курении. Несмотря на то, что уровни данных церамидов снижались после прекращения курения, они оставались выше, чем в группе контроля, которая не подвергалась воздействию сигаретного дыма. В ходе другого экспериментального исследования мышей подвергали воздействию сигаретного дыма и сравнивали профили плазмы и тканей с контрольной группой без воздействия сигаретного дыма [111]. На основании 6-ти месячного наблюдения было получено увеличение уровня церамидов в плазме мышей. Помимо этого, в стенке аорты мышей также отмечалось избыточное накопление церамидов. Авторы исследования предположили, что курение стимулирует синтез церамидов по пути *de novo*. Таким образом, в рамках экспериментальных мышинных моделей атерогенеза человека было продемонстрировано влияние курения на содержание церамидов, что является важным результатом для дальнейшего изучения.

1.3.6 Ассоциация церамидов с ожирением

Ожирение является одним из главных факторов риска развития ССЗ [112], в связи с чем, исследование концентрации церамидов у пациентов с избыточным весом имеет существенное значение. Результаты исследований демонстрируют, что повышенное содержание церамидов ассоциируется с их накоплением в различных тканях, в частности в жировой ткани [113]. Причины, по которым это происходит, трактуются исследователями по-разному. Некоторые исследователи считают, что при сохранении способности жировой ткани к аккумуляции триглицеридов за счет гипертрофии и/или гиперплазии адипоцитов возможно подавление развития метаболических нарушений. Однако, при ожирении эта функция жировой ткани нарушается, что приводит к распространению в кровотоке промежуточных липидных

метаболитов, включая церамиды, приводя к отложению в тканях, где не должно происходить накопление липидов [79]. По мнению других исследователей, предполагаемые изменения могут являться следствием адаптивных механизмов, используемых для борьбы с липотоксичностью. Вероятно, в случае метаболических нарушений и ожирения происходит искажение реакций, направленных на адаптацию, что приводит к приданию церамидам токсических свойств. В связи с чем, липотоксические эффекты церамидов могут быть рассмотрены как следствие нарушения метаболизма, вызванного дисрегуляцией церамидов, но не их изначальным воздействием [114]. Принимая во внимание различные гипотезы о взаимосвязи церамидов и ожирения требуется проведение дополнительных исследований, посвященных изучению их ассоциаций.

1.3.7 Ассоциация церамидов с сахарным диабетом 2 типа

Накопленные данные свидетельствуют о тесной связи между церамидами и СД 2 типа [115]. Помимо АСБ, накопление церамидов происходит в гладких и скелетных мышцах, препятствуя экспрессии транспортера глюкозы 4-го типа, что вызывает нарушение усвоения глюкозы мышцами и препятствует синтезу гликогена [116]. Церамиды также стимулируют апоптоз β -клеток поджелудочной железы, непосредственно снижающий выработку инсулина [117]. Продемонстрировано, что церамиды могут имитировать цитотоксические эффекты фактора некроза опухоли, интерлейкина- 1β и интерферона- γ в β -клетках поджелудочной железы, вызывая воспаление и апоптоз [118].

В когорте пациентов с СД 2 типа и ОКС исследование уровня церамидов представляет особый интерес. Проведенный анализ двух групп пациентов, сопоставимых по полу и возрасту: 65 пациентов с ОКС-СД (средний возраст 64,88 года; 38 мужчин) и 65 пациентов с ОКС без коморбидного профиля (средний возраст 64,68 года; 38 мужчин), показал, что по сравнению с группой ОКС уровни церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) были выше в группе ОКС-СД, а церамид Cer(d18:1/24:0) был ниже в группе ОКС-СД ($p < 0,05$) [119]. В моделях множественной логистической регрессии церамиды Cer(d18:1/18:0) (ОШ 2,396; 95% ДИ 1,103–5,205; $p=0,027$), Cer(d18:1/24:1) (ОШ 2,826; 95% ДИ 1,158–6,896; $p=0,023$), Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/24:0) (ОШ 2,242; 95% ДИ 1,103–4,555; $p=0,026$) и Cer(d18:1/24:1)/Cer(d18:1/24:0) (ОШ 2,673; 95% ДИ 1,225–5,836); $p=0,014$) были положительно связаны с ОКС-СД, а церамид Cer(d18:1/24:0) (ОШ 0,200; 95% ДИ 0,051–0,778; $p=0,020$) отрицательно ассоциирован с ОКС-СД. Полученные результаты расширяют представления об ассоциации циркулирующих церамидов среди пациентов с ОКС и СД 2 типа.

1.3.8 Ассоциация церамидов с артериальной гипертензией

Данные экспериментальных исследований указывают на участие представителей сфинголипидной системы в регуляции артериального давления (АД) [120]. В частности, церамиды могут опосредовать сосудистую дисфункцию путем ингибирования эндотелиального сигнального комплекса синтазы оксида азота/серин-треониновой протеинкиназы/белка теплового шока 90, а также вызывают эндотелий-зависимое сокращение артерий, индуцируя высвобождение тромбксана A2 через кальций-независимый путь, зависимый от фосфолипазы A2, циклооксигеназы-1 и тромбксансинтазы [121]. В связи с тем, что церамиды участвуют в регуляции сосудистого тонуса, было предположено, что при АГ происходит увеличение концентрации церамидов. В лабораторных исследованиях *in vitro*, проведенных на сонных артериях крыс с АГ, было обнаружено существенное увеличение уровня церамидов по сравнению с крысами, у которых АД было в норме [122]. Увеличение концентрации церамида в артериях крыс с гипертензией стимулировало значительное высвобождение эндотелием тромбксана A2, что способствовало развитию дисфункции эндотелия при АГ [122, 123]. В рамках исследования Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (n=504) было выявлено, что уровень церамидов в плазме крови связан с изменениями диастолического АД [124]. Аналогичные данные были получены в исследовании The San Antonio Family Heart Study (n=1192), где была установлена связь между плазменными уровнями церамидов с систолическим, диастолическим и средним АД [125]. На основании опубликованных результатов об ассоциации церамидов и АГ, исследование потенциального патофизиологического механизма, ведущего к эндотелиальной дисфункции и дисрегуляции АД имеет существенное значение.

1.3.9 Ассоциация церамидов с гиполипидемической терапией

В литературе имеются различные данные о том, как гиполипидемическая терапия влияет на уровень церамидов. В отличие от ХС ЛНП, нет определенных доказательств о прямом влиянии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), эзетимиба и ингибиторов PCSK9 на уровень церамидов. Тем не менее, проведенные исследования демонстрируют некоторое снижение концентрации церамидов на фоне отдельных представителей липид-снижающей терапии. Так, прием симвастатина в дозе 40 мг приводил примерно к 25%-ному снижению уровня церамидов, а дефицит PCSK9 был связан со снижением уровня ХС ЛНП (-13%), что сопровождалось (20%-ным) снижением уровня церамидов [17]. Дозозависимое влияние розувастатина на снижение

концентрации церамидов (использование дозы в 10 мг приводило к снижению на 33%, 40 мг – на 37%; независимо от снижения уровня ХС ЛНП) было изучено в рандомизированном двойном слепом исследовании [126]. В группе пациентов, принимавших эзетимиб, не было получено изменений в концентрации церамидов. По результатам отечественного исследования, инициация терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) приводила к значимому снижению уровня Cer(d18:1/14:1) [127]. Однако, при добавлении к терапии представителя ингибиторов PCSK9 (алирокумаба) не было отмечено существенных изменений в отношении концентрации церамидов, что могло быть связано с иным механизмом действия моноклонального антитела. Было обнаружено лишь существенное увеличение уровня церамида Cer(d18:1/22:1) и снижение коэффициента соотношения Cer(d18:1/16:0) к Cer(d18:1/24:0). Тем не менее, по результатам исследования EQUATOR применение моноклонального антитела к PCSK9 RG7652 приводило к снижению концентраций церамидов Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1) и Cer(d18:1/26:0), присутствующих в большей степени в частице ХС ЛНП [128]. По данным исследования Ye Q. и соавторов (2020), дизайн которого предусматривал совместное назначение высокоинтенсивной терапии статинами с ингибиторами PCSK9, было получено как снижение концентрации церамидов, так и церамидного риска [129]. Таким образом, представленные данные демонстрируют различные результаты влияния гиполипидемических препаратов на содержание церамидов, что требует дальнейшего изучения.

1.4 Прогностическое значение церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий

Использование различных подходов липидного анализа с целью выявления биомаркеров прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий, вероятно, может улучшить стратификацию пациентов, переживших различные острые сердечно-сосудистые события [62]. История изучения церамидов как потенциальных биомаркеров ССЗ началась еще в 70-е годы и продолжается до сих пор, однако, в ряде опубликованных исследований появляется все больше данных о прогностической ценности плазменных церамидов (особенно Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) в отношении нестабильности АСБ и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вне зависимости от традиционных факторов риска.

Изучение механизмов развития и прогрессирования процессов атеросклероза является важным в контексте предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф. Каскад реакций, приводящих к трансформации АСБ из стабильного в нестабильное состояние, является весьма

динамичным и сложным процессом. Исследование биомаркеров риска дестабилизации и разрыва АСБ было осуществлено в проспективном когортном исследовании ATHEROREMO-IVUS (581 пациент, перенесших коронарную ангиографию (КАГ) по причине стабильной ИБС и ОКС) [40]. Авторами исследования была изучена связь церамидов с состоянием коронарных АСБ, а также оценена связь молекулярных липидов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года наблюдения. Оценку АСБ проводили при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования с «виртуальной гистологией», исследование церамидов при помощи жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии. Три церамида Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) были ассоциированы с риском развития смерти от ССЗ и их связь не зависела от возраста, курения, ИМТ, показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, триглицеридов), а также приема гиполипидемических препаратов. Cer(d18:1/16:0) имел наиболее сильную ассоциацию с некрозом АСБ ($p=0,001$), более высокий уровень индекса нагрузки липидного ядра при ближней инфракрасной спектроскопии ($p=0,024$) и был связан с высокой частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,24-2,59, $p=0,002$). На основании полученных данных можно предположить наличие значимой ассоциации между концентрацией церамидов в АСБ и её уязвимостью.

В продолжение изучения связи церамидов и нестабильности АСБ, Pan W. и соавторами (2020) было проведено исследование пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпСТ), которым помимо экстренной КАГ с последующим выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием, была проведена оптическая когерентная томография [77]. Пациенты с ИМпСТ ($n=249$) имели более высокие уровни церамидов в плазме (Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1) и Cer(d18:1/24:0)) по сравнению с лицами без ИБС ($n=30$) или со стабильной ИБС ($n=30$) ($p < 0,001$ для всех четырех церамидов). Данные церамиды были ассоциированы с уязвимостью «виновных» АСБ (в группе пациентов с разрывом АСБ ($n=175$) уровни Cer (d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1) и Cer(d18:1/24:0) были значимо выше, по сравнению с пациентами с эрозией АСБ ($n=74$) ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,008$ и $p=0,006$, соответственно). Полученные результаты согласуются с данными исследования ATHEROREMO-IVUS, а также данными исследования Edsfeldt A. и соавторов (2016), по результатам которых был продемонстрирован высокий уровень церамидов Cer (d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1) и Cer(d18:1/24:0) в АСБ *in vivo* [41], что подчеркивает потенциальную важность исследования данных биомаркеров.

Прогностическая роль церамидов при ИМ и исследование артериальных (биопсия аорты человека) и миокардиальных профилей (миокард крыс) липидных биомаркеров была продемонстрирована de Carvalho L.P. и соавторами (2018) [24]. В исследуемую группу вошли 337

пациентов с ИМ (средний возраст $57,5 \pm 10,5$ лет, 302 (89,5%) мужчин, ИМТ $25,7 \pm 3,72$ кг/м², ХС ЛНП $3,16 \pm 1,07$ ммоль/л, триглицериды $1,83 \pm 1,17$ ммоль/л), группу контроля составили 119 пациентов (средний возраст $66,2 \pm 10,7$ лет, 86 (72,3%) мужчин, ИМТ $28,7 \pm 5,56$ кг/м², ХС ЛНП $3,09 \pm 1,27$ ммоль/л, триглицериды $1,78 \pm 1,01$ ммоль/л), забор крови проводился 2 раза: перед КАГ и через 24 часа. По результатам липидного анализа концентрации 14 церамидов (Cer d18:1/14:0, d18:1/18:1 (9Z), d18:1/20:0, d18:1/22:0, d18:1/23:0, d18:1/24:0, d18:1/25:0 и d18:1/26:0) и 6 дигидроцерамидов DHCer (DHCer d18:0/16:0, d18:0/18:0, d18:0/20:0, d18:0/22:0, d18:0/24:0 и d18:0/24:1[15Z]) были наиболее высокими в первой точке забора крови, по сравнению со значениями во второй день. В исследуемой группе (n=327) у 26 пациентов и у 25 пациентов в группе валидации (n=119) произошло первое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (смерть по причине ССЗ, ИМ или инсульт) в течение среднего периода наблюдения в течение 12 месяцев. По данным проведенного регрессионного анализа Кокса 11 церамидов (Cer(d18:1/14:0), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/22:0), Cer(d18:1/22:1), Cer(d18:1/23:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:1/25:0), Cer(d18:1/26:0)) и дигидроцерамид DHCer(d18:0/16:0) были связаны с развитием крупных сердечно-сосудистых событий. При анализе плазменных и артериальных профилей церамидов было выявлено, что 4 церамида Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1(15Z)) и дигидроцерамид DHCer(d18:0/16:0) имели наиболее высокий уровень в плазме, который не имел такого же прироста концентрации в ткани аорты, полученной при биопсии во время аортокоронарного шунтирования (АКШ). Напротив, миокардиальный профиль крыс показал значительное увеличение концентрации 12 церамидов и усиление регуляции 3 ферментов, продуцирующих церамиды, что подтверждает гипотезу о том, что ишемический миокард является возможным источником церамидов. Таким образом, в проведенном исследовании была продемонстрирована динамика концентраций церамидов в первые дни госпитализации в связи с ИМ, прогностическая ценность липидных биомаркеров и различия в плазменных и артериальных профилях. В совокупности с другими исследованиями, полученные данные свидетельствуют о прогностической роли церамидов в плазме крови при ИМ.

В исследовании Laaksonen R. и соавторов (2016) была проанализирована прогностическая ценность церамидов плазмы крови как биомаркеров смертности от ССЗ среди пациентов с острыми и хроническими формами ИБС [42]. На первом этапе было проведено проспективное когортное исследование Cogene (160 пациентов со стабильной ИБС), дизайн которого был сформирован по типу «случай-контроль». В группу «случай» (n=80) были включены пациенты, у которых произошла смерть от ССЗ в течение среднего периода наблюдения 2,5 года. Группу контроля (n=80) составили пациенты со стабильной ИБС, которые остались живы в течение периода наблюдения. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, коморбидному фону,

гиполипидемической терапии. По результатам проведенного исследования было получено, что концентрации Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) значительно различались ($p < 0,001$ для всех) между группами (медианы в случаях +17,0%, +10,3 и +11,2% выше, чем в контрольной группе, соответственно). Напротив, медиана Cer(d18:1/24:0) среди умерших пациентов была на -14,9% ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Далее, было инициировано проспективное многоцентровое когортное исследование Special Program University Medicine-Inflammation in Acute Coronary Syndromes (SPUM-ACS), в ходе которого была изучена связь между церамидами и риском развития смерти от ССЗ среди 1637 пациентов с ОКС (средний возраст 63 года, 78% мужчин, ИМТ 26 кг/м², ХС ЛНП 2,6 ммоль/л, триглицериды 1 ммоль/л, 27,2% принимали статины). За один год наблюдения у 51 пациента была зарегистрирована смерть от ССЗ, в крови которых был выявлен высокий уровень церамидов по сравнению с пациентами, которые выжили. Третьим этапом стало проведение проспективного когортного исследования Bergen Coronary Angiography Cohort (BECAC), включившего 1587 пациентов со стабильной ИБС из Норвегии (средний возраст 62 года, 59% мужчин; ИМТ 25 кг/м², ХС ЛНП 2,8 ммоль/л, триглицериды 1,4 ммоль/л, 62,6% принимавших статины). Во всех исследованиях церамиды были значимо связаны со смертностью от ССЗ: скорректированные ОШ на стандартное отклонение для отношения Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:0) составили 4,49 (95% ДИ, 2,24-8,98), 1,64 (95% ДИ 1,29–2,08) и 1,77 (95% ДИ 1,41–2,23) для Corogene, SPUM-ACS и BECAC, соответственно.

Полученные результаты стали основой для разработки прогностической шкалы риска развития сердечно-сосудистой смерти в течение 1-5 лет. Расчет риска производился следующим образом: уровень церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) и их отношение к Cer(d18:1/24:0) пациента сравнивали с параметрами всей исследуемой популяции пациентов. Каждому пациенту присваивались баллы следующим образом: если показатель относился к первому и второму квартилю – 0 баллов, к третьему квартилю – 1 балл, к четвертому – 2 балла. Таким образом, риск оценивался по 12-балльной шкале с определением категории риска (табл. 2). Для категории очень высокого риска выявлено увеличение риска смерти от ССЗ в 6,0 раз для пациентов с ОКС и в 4,2 раза для пациентов со стабильной ИБС.

Таблица 2 – Риск развития сердечно-сосудистой смерти в течение 1-2 лет. Модифицировано по [42]

Балл	Категория риска	SPUM-ACS (риск в течение 1 года)	BECAC (риск в течение 5 лет)
------	-----------------	-------------------------------------	---------------------------------

		Смерть (n)	Частота событий (%)	Отн. риск	Смерть (n)	Частота событий (%)	Отн. риск
0-2	Низкий	9	1,6	1,0	15	2,7	1,0
3-6	Умеренный	16	2,6	1,7	29	4,8	1,8
7-9	Высокий	9	3,3	2,1	20	6,9	2,5
10-12	Очень высокий	17	9,4	6,0	17	11,4	4,2

Результаты проведенной работы стали фундаментом для создания шкалы риска сердечно-сосудистых событий 1 (Cardiovascular Event Risk Test 1 – CERT1), основанной на уровнях церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) и их отношений к Cer(d18:1/24:0) [28]. Так как CERT1 продемонстрировала свою эффективность у пациентов, получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), предполагается, что с её помощью может быть оценен резидуальный риск сердечно-сосудистых событий [130]. Важно отметить, что добавление некоторых видов фосфатидилхолинов и других представителей класса церамидов привело к усовершенствованию шкалы до CERT2.

Ещё одним значительным исследованием в изучении прогностической роли церамидов стало проспективное многоцентровое исследование PEACP (n=826 пациентов с ОКС, средний возраст 66,4±12,9 года, 73,7% мужчин), в котором были проанализированы уровни 11 церамидов (Cer(d18:1/16:0)-Cer(d18:1/26:0)) в плазме крови с целью изучения их связи со смертностью в течение 1 года у пациентов с ОКС [131]. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин, вторичная конечная точка – смерть от ССЗ. Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что после поправки на все искажающие факторы церамиды Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:1/24:2), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/20:0), их плазменные отношения к Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:2)/Cer(d18:1/24:0) независимо были ассоциированы с риском смерти от всех причин, а Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/21:0), Cer(d18:1/24:2), Cer(d18:1/16:0) и их соотношение в плазме к Cer(d18:1/24:0) были независимыми предикторами смерти от ССЗ (p<0,05). Полученные данные в исследовании PEACP согласуются с результатами других исследований [28, 42] и представляют дополнительную информацию о прогностической ценности изученных церамидов у пациентов с ОКС.

Таким образом, в нескольких крупных проспективных исследованиях продемонстрирована прогностическая ценность церамидов, вне зависимости от традиционных факторов риска (табл. 3).

Таблица 3 – Ключевые позиции проведенных проспективных исследований по изучению потенциальной роли церамидов в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у различных групп пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

Исследование/ Страна	Фенотип исследуемой выборки	Время забора крови	Наблюден ие	Исход	ОШ (95% ДИ) с поправкой*
COROGENE study [42], Финляндия	Стабильная ИБС Случай (n=80) Контроль (n=80)	Перед КАГ	2,5 года	Смерть от ССЗ	Cer(d18:1/16: 0): 4.49 (2.24– 8.99) Cer(d18:1/18: 0): 2.95 (1.56– 5.55) Cer(d18:1/24: 1): 2.98 (1.79– 4.97)
Special Program University Medicine - Inflammation in Acute Coronary Syndromes (SPUMS-ACS) [42], Швейцария	ОКС Случай (n=51) Контроль (n=1586)	12-24 часа после КАГ	1 год	Смерть от ССЗ	Cer(d18:1/16: 0): 1.69 (1.39– 2.06) Cer(d18:1/18: 0): 1.48 (1.24– 1.76) Cer(d18:1/24: 1): 1.64 (1.32– 2.03)
Bergen Coronary Angiography Cohort (BECAS) [42], Норвегия	Стабильная ИБС Случай (n=81) Контроль (n=1506)	1-3 дня до КАГ	4,5 года	Смерть от ССЗ	Cer(d18:1/16: 0): 1.52 (1.21– 1.92) Cer(d18:1/18: 0): 1.29 (1.01– 1.65) Cer(d18:1/24: 1): 1.31 (1.03– 1.66)

<p>ATHEROREM O-IVUS study [40], Нидерланды</p>	<p>574 пациента с ОКС и выполненны м ЧКВ (n=313) и стабильной ИБС (n=261)</p>	<p>Перед КАГ</p>	<p>1 год</p>	<p>ОКС или смерть от ССЗ</p>	<p>Cer(d18:1/16: 0): 1.56 (1.13– 2.14) Cer(d18:1/24: 1): 1.84 (1.24– 2.72)</p>
<p>Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) [17], Германия</p>	<p>Мужчины с перенесенны м инфарктом миокарда: Случай (n=258) Контроль (n=187)</p>	<p>До и после лечения симвастатино м и эзетимибом в течение 14 дней</p>	<p>3 года</p>	<p>Смерть от ССЗ</p>	<p>Cer(d18:1/16: 0): 1.62 (1.28– 2.06) Cer(d18:1/24: 0): 0.65 (0.50– 0.83)</p>
<p>Штат Юта, США [132]</p>	<p>Стабильная ИБС Случай (n=462) Контроль (n=212)</p>	<p>Натошак</p>	<p>5 лет</p>	<p>Смерть от ССЗ</p>	<p>Cer(d18:1/16: 0): 1.02 (0.97– 1.50) Cer(d18:1/18: 0): 2.57 (2.04– 3.28) Cer(d18:1/24: 1): 0.86 (0.71– 1.04)</p>
<p>Сингапур [24]</p>	<p>Пациенты с ОИМ (исследуема я группа n=337, группа</p>	<p>1 - До КАГ 2 – в течение 24 часов после КАГ</p>	<p>2 года</p>	<p>Крупные неблагоприятн ые сердечно- сосудистые события</p>	<p>Cer(d18:1/22: 1) и Cer(d18:1/24: 1) были самыми сильными предикторами событий</p>

	валидации n=119)				
<p>Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КАГ – коронарная ангиография, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.</p> <p>* Поправка на возраст, пол, курение, гипертонию, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, С-реактивный белок.</p>					

Прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе церамидов представляется перспективным направлением в выявлении наиболее уязвимых групп пациентов. Результаты проведенных исследований продемонстрировали увеличение содержания церамидов в течение первых 24 часов от развития острого ишемического события. Однако, в большинстве опубликованных работ с участием пациентов с ОКС, забор крови проводился, как правило, до или после выполнения КАГ, чаще всего однократно. Исследование уровня церамидов на момент пика ОКС несомненно представляет собой ценную информацию, однако, учитывая, что течение ОКС характеризуется достаточно быстрыми метаболическими изменениями, проведение КАГ, как инвазивного вмешательства, потенциально может влиять на изменение концентрации биомаркеров, важным представляется динамическое исследование церамидов в плазме крови на момент развития ОКС, после проведенной реваскуляризации миокарда, а также после выписки из стационара в условиях амбулаторного наблюдения. Результаты последовательных измерений могут предоставить новые данные о динамике церамидов у пациентов с ОКС и иметь более высокую прогностическую ценность в виду выявленных ассоциаций с развитием повторных сердечно-сосудистых событий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование было выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- верифицированный диагноз нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ИМбпST), инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST);
- наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, потребовавших одномоментной реваскуляризации миокарда.

В исследование не включались пациенты с онкологическими заболеваниями, значимой патологией печени и почек, значимой легочной патологией, в том числе с формированием тяжелой легочной гипертензии и легочного сердца (хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, интерстициальные заболевания легких), системными заболеваниями и васкулитами, пациенты, включенные в лист ожидания трансплантации сердца, страдающие психическими заболеваниями, алкоголизмом, наркоманией, беременные женщины и в периоде лактации.

Дизайн исследования основан на двух взаимосвязанных этапах, представленных на рисунке 3.

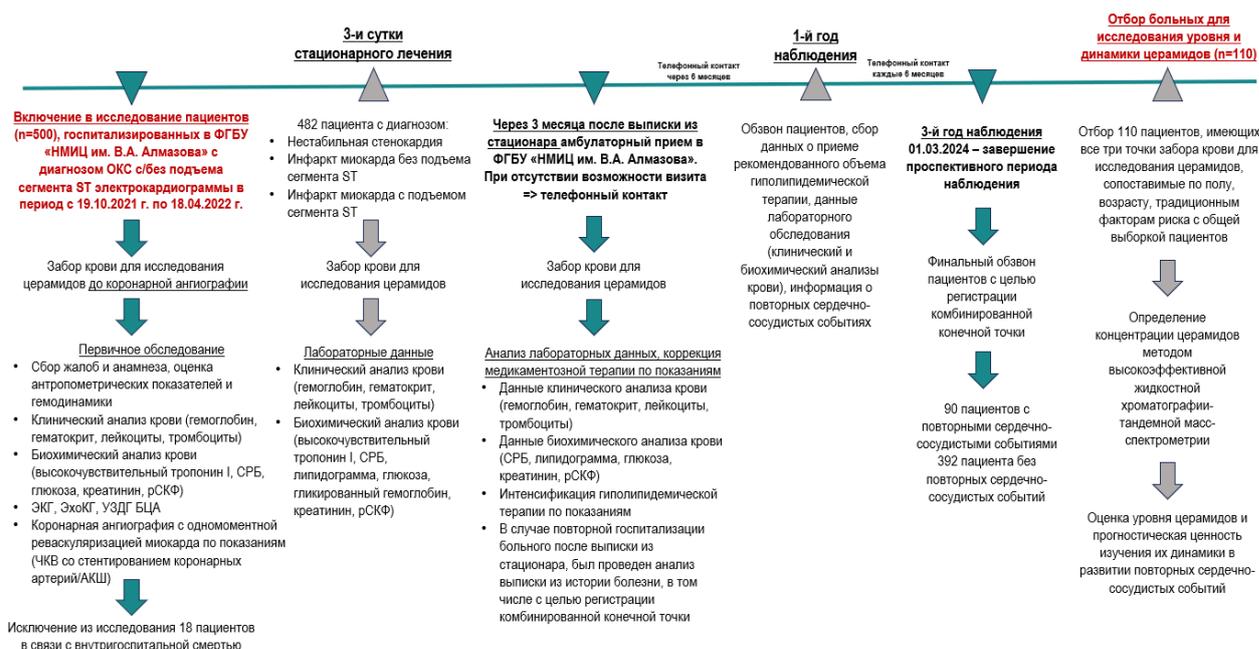


Рисунок 3 – Дизайн проспективного наблюдательного исследования

Всего в исследование было включено 500 больных, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с диагнозом ОКС с/без подъема сегмента ST электрокардиограммы. При поступлении в стационар у всех пациентов был осуществлен сбор жалоб и анамнеза, клиническое обследование, забор биообразцов крови, лабораторно-инструментальное обследование. Сбор анамнестических данных включал в себя оценку традиционных факторов риска ССЗ, учет аспектов сопутствующей патологии, характер дебюта заболевания, наличие предшествующих реваскуляризаций миокарда с указанием бассейна коронарных артерий, в которых было проведено оперативное вмешательство. Клиническое обследование включало оценку антропометрических параметров и показателей гемодинамики.

Забор крови для исследования церамидов проведен три раза: первая точка забора – в первые 6/48 часов от начала ОКС и до проведения коронарной ангиографии в первые сутки от момента поступления в стационар, вторая точка забора – на третьи сутки стационарного лечения и третья точка – через 3 месяца после выписки из стационара на амбулаторном этапе.

Принимая во внимание трехкратный забор крови, в рамках настоящего исследования была предусмотрена динамическая оценка параметров клинического (уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) и биохимического (высокочувствительный тропонин I, СРБ, глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин сыворотки крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации, ОХС, ХС ЛВП, холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС нЛВП), ХС ЛНП, ХС ЛОНП, триглицеридов) анализов крови.

Инструментальное обследование включало регистрацию электрокардиограммы при поступлении пациента в стационар, проведение трансторакальной эхокардиографии, ультразвукового исследования общих сонных артерий, коронарной ангиографии.

После первичного обследования всем пациентам был верифицирован окончательный клинический диагноз. В виду предусмотренного дизайном исследования изучения динамики церамидов, 18 пациентов, умерших в первые сутки от момента поступления в стационар, были исключены из исследования, в связи с чем анализируемую группу составили 482 пациента. В период стационарного лечения все пациенты получили оптимальную медикаментозную терапию, включавшую двойную антитромбоцитарную или тройную антитромботическую терапию, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию.

В дальнейшем, было проведено проспективное наблюдение с целью выявления комбинированной конечной точки (ККТ), учет которой производился после выписки из стационара. ККТ включала в себя 6 компонентов: нестабильная стенокардия, нефатальный инфаркт миокарда, повторное экстренное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, госпитализация в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, смерть.

Через 3 месяца после выписки из стационара все пациенты были приглашены на амбулаторный осмотр в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России для повторного забора биообразцов крови, оценки клинических и лабораторных данных. Из 482 включенных в исследование больных 232 пациента смогли лично прийти на амбулаторный прием. На основании представленных данных по показаниям проводилась коррекция медикаментозной терапии, в том числе интенсификация гиполипидемической терапии при недостижении целевых уровней атерогенных липидов. В случае повторной госпитализации больного после выписки из стационара, был проведен анализ выписки из истории болезни, в том числе с целью регистрации ККТ. С теми пациентами, кто не смог посетить медицинское учреждение, было проведено телефонное интервью.

В дальнейшем, телефонный контакт был осуществлен через 6 месяцев. К первому году наблюдения среди всех пациентов был проведен повторный обзвон, осуществлен сбор данных о приеме рекомендованного объема гиполипидемической терапии, данные лабораторного обследования, информация о повторных сердечно-сосудистых событиях.

В последующем, телефонный контакт осуществлялся каждые 6 месяцев на протяжении трех лет с целью регистрации ККТ. Трехлетний период наблюдения позволил выделить группу пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями и без.

Для реализации второго этапа исследования, посвященного изучению уровня и динамики церамидов, был проведен отбор 110 больных, имеющих все три точки забора крови, сопоставимых с общей выборкой по полу, возрасту, традиционным факторам риска, анамнестическому профилю и гиполипидемической терапии.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Определение антропометрических показателей

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет ИМТ по формуле Кетле, как отношение массы тела к росту в метрах, возведенному в квадрат. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения была определена степень ожирения: 1 степень – 30-34,9 кг/м², ожирение 2 степени – 35-39,9 кг/м², ожирение 3 степени – ≥ 40 кг/м².

2.2.2 Измерение артериального давления

Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось с помощью тонометра OMRON M3 Expert (Япония) при поступлении пациента в стационар. Для измерения использовались стандартные манжеты или манжеты для полных рук. В соответствии с отечественными и европейскими клиническими рекомендациями диагностике и лечению АГ, у больных с уровнем систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст., а также получающих антигипертензивную терапию, была верифицирована АГ.

2.2.3 Методика определения лабораторных показателей

Забор крови был осуществлен три раза: не более чем через 6/48 часов от начала ОКС, на третьи сутки стационарного лечения и через три месяца после выписки из стационара в условиях амбулаторного приема. Забор крови для лабораторных исследований выполняли в пластиковые пробирки системы Vacuette с антикоагулянтом ЭДТА. Полученные образцы центрифугировали при 2000 об/мин на протяжении 10 минут при температуре +4°C. Все лабораторные исследования выполнялись на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.2.3.1 Методика определения клинического анализа крови

Показатели клинического анализа (уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) крови были определены на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i (Япония).

2.2.3.2 Методика определения высокочувствительного тропонина I

Исследование уровня высокочувствительного тропонина I было выполнено с помощью двух анализаторов: Architect i2000 с использованием тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I, а также Access2 с использованием тест-системы высокочувствительный тропонин I, реагент (Access hsTnI).

2.2.3.3 Методика определения параметров липидного спектра, креатинина сыворотки крови, с-реактивного белка, глюкозы плазмы крови, гликированного гемоглобина

Параметры липидного спектра, содержание креатинина в сыворотке крови, глюкозы плазмы крови, С-реактивного белка определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США). Расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) осуществляли по формуле СКД-EPI. Значение гликированного гемоглобина было получено с помощью автоматического анализатора Bio-Rad D-10 (США).

2.2.3.4 Определение церамидов в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии

Определение уровней церамидов в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity с тандемным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6460 Triple Quad LC/MS с источником нагреваемой электрораспылительной ионизации и программным обеспечением для управления и обработки данных «MassHunter» (Agilent, США). Для построения градуировочных зависимостей

использовали набор дейтерированных стандартов керамидов для масс-спектрометрии (330713X, Avanti). Стоковый раствор содержит 4 керамида: C16 Ceramide-d7 (d18:1-d7/16:0); C18 Ceramide-d7 (d18:1-d7/18:0); C24 Ceramide-d7 (d18:1-d7/24:0); C18 Ceramide-d7 (d18:1-d7/24:1 (15Z)). Рабочие растворы готовили путем последовательного разбавления стокового раствора смесью дихлорметан : метанол 1:3.

2.2.3.4.1 Пробоподготовка образцов плазмы крови для определения керамидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – tandemной масс-спектрометрии

Экстракцию липидов из плазмы крови проводили по методу Фолча [133]. Аликвоту плазмы крови объемом 100 мкл помещали в микропробирку объемом 1,5 мл, прибавляли 100 мкл метанола и 200 мкл хлороформа и встряхивали на шейкере в течение 20 мин. Затем к полученным образцам добавляли 60 мкл деионизированной воды, встряхивали на шейкере в течение 20 мин, центрифугировали в течение 10 мин при 1000×g. Верхний водный слой отбрасывали и отбирали 150 мкл нижнего слоя липидного экстракта, высушивали под током азота при комнатной температуре досуха. Затем образцы перерастворяли в 100 мкл смеси дихлорметан : метанол 1:3, тщательно перемешивали, центрифугировали в течение 10 мин при 10000 об/мин и переносили в стеклянные вставки для виал объемом 250 мкл для последующего ВЭЖХ-МС/МС анализа.

2.2.3.4.2 Условия проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии – tandemной масс-спектрометрии

Хроматографическое разделение проводили на колонке Chromolith® Performance RP-18 endcapped 100-2, с предколонкой Chromolith® Performance RP-18. Температура колонки 40 °С. Состав подвижной фазы: А – 10 мМ раствор ацетат аммония и 0,1 об. % муравьиной кислоты в воде; Б – 10 мМ раствор ацетат аммония и 0,1 об. % муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил : изопропанол 4:3. Режим элюирования 0-1 мин 85%Б; 1-2,5 мин 85-100%Б; 2,5-7 мин 100%Б; 7-7,1 мин 100-85% Б; 7,1-10,3 мин 85%Б. Скорость подвижной фазы через колонку – 0,3 мл/мин. Температура автосэмплера – 4°С; объем вводимой пробы – 2 мкл.

Масс-спектрометрическое детектирование керамидов проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) при следующих условиях: режим положительной ионизации; температура газа-осушителя 290°С, температура покровного газа 300 °С, расход газа-осушителя

и покровного газа 9 л/мин; давление на распылителе 30 psi; напряжение на капилляре – 3500 В; напряжение фрагментатора – 120 В; напряжение ускорителя ячейки соударения – 7 В. Условия осуществления режима MRM представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Условия осуществления режима мониторинга множественных реакций

Определяемое соединение	MRM-переход	Энергия ячейки соударения, В
Cer16:0 Ceramide-d7 (d18:1-d7/16:0) N-palmitoyl-D-erythro-sphingosine (d7)	545.5→271.3	12
Cer16:0 Ceramide (d18:1/16:0) N-palmitoyl-D-erythro-sphingosine	538.5→264.3	12
Cer18:0 Ceramide-d7 (d18:1-d7/18:0) N-stearoyl-D-erythro-sphingosine (d7)	573.5→271.3	12
Cer18:0 Ceramide (d18:1/18:0) N-stearoyl-D-erythro-sphingosine	566.5→264.3	12
Cer24:0 Ceramide-d7 (d18:1-d7/24:0) N-lignoceroyl-D-erythro-sphingosine (d7)	657.5→271.3	12
Cer24:0 Ceramide (d18:1/24:0) N-lignoceroyl-D-erythro-sphingosine	650.5→264.3	12
Cer24:1 Ceramide-d7 (d18:1-d7/24:1(15Z)) N-nervonoyl-D-erythro-sphingosine (d7)	655.5→271.3	12
Cer24:1 Ceramide (d18:1/24:1(15Z)) N-nervonoyl-D-erythro-sphingosine	648.5→264.3	12

2.2.4 Методика выполнения инструментальных исследований

2.2.4.1 Методика регистрации электрокардиограммы

Регистрация электрокардиограммы выполнялась всем пациентам при поступлении в стационар в положении лежа, в двенадцати общепринятых отведениях при стандартных настройках (фильтр высоких частот: 0,05-20 Гц, фильтр низких частот: 100-150 Гц, скорость бумаги: 25-50 мм/с, напряжение: 1 мм/м). Расшифровка проводилась по стандартному протоколу с определением электрокардиографических признаков ишемии миокарда.

2.2.4.1 Методика проведения ультразвукового исследования общих сонных артерий

Для ультразвукового исследования общих сонных артерий использовался аппарат My Sono U6 (Samsung, Корея) в соответствии со стандартным протоколом, включающим измерения обеих артерий на расстоянии 1 см от их бифуркации по задней стенке в трех стандартных позициях с использованием линейного датчика высокого разрешения LN5-12. Наличие локальных утолщений $\geq 1,3$ мм было расценено как АСБ.

2.2.4.2 Методика проведения трансторакальной эхокардиографии

Трансторакальная эхокардиография была проведена при использовании диагностических аппаратов Vivid 7 (GE Healthcare, США) и Sonos 7500 (Philips, США). Исследование включало визуализацию с использованием стандартных доступов и проекций. Проводились измерения толщины стенок и объемов желудочков сердца, ударного объема, оценка сократительной функции левого и правого желудочков. Также было оценено состояние и функция всех клапанов сердца, проводился поиск транссептальных токов, расчет среднего давления в легочной артерии и оценка наличия выпота в полости перикарда.

2.2.4.3 Методика проведения коронарной ангиографии

Для выполнения КАГ использовалась ангиографическая установка Allura FD20 (Philips, Нидерланды). Перед началом процедуры устанавливался периферический катетер, зона пункции обеспечивалась в проекции правой лучевой артерии, правой или левой бедренной артерии. Для визуализации коронарных артерий применялся водорастворимый низкоосмолярный контрастный препарат Omnipaque 350 (GE Healthcare). После установки артериального доступа и предварительного введения 5000 единиц нефракционированного гепарина в просвет соответствующей артерии, вводился интродьюсер размером 6F. Через него осуществлялась доставка диагностического катетера в корень аорты и последующая селективная катетеризация левой коронарной артерии (ЛКА) или правой коронарной артерии (ПКА). Для ЛКА была выполнена запись серий КАГ в 4–6 проекциях, включая сагиттальную, левую косую каудальную, левую косую краниальную, правую косую краниальную, левую боковую и проекцию "spider". Бассейн ПКА визуализировался в 2-4 проекциях, включая левую косую, правую косую, левую косую краниальную и левую боковую.

Однососудистым поражением считалось наличие гемодинамически (не менее 50% для ствола ЛКА и не менее 70% для других) значимых стенозов в одной системе крупных (передняя межжелудочковая артерий (ПМЖА), огибающая артерия (ОА) или ПКА) эпикардиальных артерий (незащищенные (нет функционирующего аорто-коронарного шунта) основная артерия или крупная ветвь с диаметром не менее 2,5 мм, или аорто-коронарный шунт, кровоснабжающий эту систему). За двухсосудистое поражение принимали наличие гемодинамически (не менее 50% для ствола ЛКА и не менее 70% для других) значимых стенозов в двух системах крупных (ПМЖА, ОА или ПКА) эпикардиальных артерий (незащищенные (нет функционирующего аорто-коронарного шунта) основная артерия или крупная ветвь с диаметром не менее 2,5 мм, или аорто-коронарный шунт, кровоснабжающий эту систему). Трехсосудистым поражением было наличие гемодинамически (не менее 50% для ствола ЛКА и не менее 70% для других) значимых стенозов в трех системах крупных (ПМЖА, ОА и ПКА) эпикардиальных артерий (незащищенные (нет функционирующего аорто-коронарного шунта) основная артерия или крупная ветвь с диаметром не менее 2,5 мм, или аорто-коронарный шунт, кровоснабжающий эту систему).

2.2.5 Методы статистического анализа

Объем исходных данных для реализации настоящего исследования включал 188 параметров, охватывающих анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные данные, а также результаты проведения таргетного липидомного анализа. Полученные результаты были внесены в оригинальную базу данных Excel Microsoft Office.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS v.28. Распределение было оценено с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении, отличном от нормального - в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me [25;75]$). Для сравнения количественных данных в двух независимых группах при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального - критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных данных в трех независимых группах был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона. При корреляционном анализе был использован критерий Спирмена. Для анализа количественных переменных в трех связанных группах использовали критерий Фридмана. Статистически значимым различием при сравнении двух групп считалось достижение уровня $p < 0,05$, при сравнении трех групп - $p < 0,017$.

Для оценки прогностической значимости уровня церамидов крови в отношении вероятности наступления крупных сердечно-сосудистых событий выполняли анализ выживаемости. Использовали метод Каплана-Мейера с оценкой значимости различий между кривыми выживаемости с помощью лог-рангового критерия. Группы формировали по медианному уровню церамидов. В одно- и многофакторную регрессию Кокса включали количественные значения церамидов. Пропорциональность рисков для каждой переменной в модели определяли с помощью остатков Шенфельда. В анализе значимости показателей при поступлении учитывали время от даты госпитализации до наступления переменной интереса (или даты последнего контакта с пациентом, если переменная интереса не была зарегистрирована). Дополнительно анализировали прогностическую значимость динамики уровня церамидов от первого до второго визита и уровня церамидов на третьем визите.

Для оценки прогностической ценности динамики церамидов были использованы подходы машинного обучения. Чтобы найти наиболее эффективную прогностическую модель, основанную на машинном обучении, для точной настройки её гиперпараметров был использован алгоритм «поиска по сети» (Grid Search). Набор данных был разделен на обучающий набор (70% случайной выборки) и тестовый набор (30% случайной выборки). Каждый эксперимент проводился в режиме стратифицированной 5-кратной кросс-валидации, то есть 80% случайного обучающего набора данных использовалось для обучения, 20% - для тестирования. Соотношение целевых классов сохранялось. В качестве метрики эффективности использовалась средняя абсолютная ошибка. Все измерения проводились отдельно для каждого набора данных и каждого параметра модели, чтобы определить оптимальные параметры для классификаторов, а также оптимальную предварительную обработку данных. После определения оптимального набора данных и параметров модели была проведена валидация на тестовом наборе данных. Было использовано несколько классификационных моделей, доступных в пуле scikit-learn: Random Forest, Gradient Boost и Voting regressors, чтобы выбрать лучшие методы прогнозирования для применения в рамках предложенной схемы. Для выявления наиболее значимых предикторов развития повторных сердечно-сосудистых событий был рассчитан индекс Шэпли. Индекс Шэпли использовался для оценки факторов, влияющих на концентрацию Cer(d18:1/18:0). Эффективность разработанных моделей оценивалась с помощью общепринятых регрессионных метрик, включая среднюю абсолютную ошибку и среднеквадратичную ошибку. Все исследования проводились на языке Python с использованием библиотек scikit-learn и XGBoost.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-anamnestическая характеристика общей выборки пациентов с острым коронарным синдромом

Первоначально был проанализирован клинический портрет общей выборки пациентов с ОКС (n=482, медиана возраста 67 лет, 62,7% мужчин), оценена частота и структура повторных событий, проведен анализ потенциальных предикторов риска развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Среди всех включенных в исследование пациентов с ОКС выявлена высокая распространенность традиционных факторов риска ИБС (табл. 5). У трети пациентов установлен ранний анамнез ССЗ, постинфарктный кардиосклероз и реваскуляризация миокарда в анамнезе. Коморбидный фон, представленный хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической болезнью почек (ХБП) и фибрилляцией предсердий (ФП) был отмечен менее, чем у 30% больных.

Наступление ККТ было выявлено среди 90 пациентов: у 52 (10,8%) пациентов была повторная госпитализация в связи с развитием нестабильной стенокардии, у 12 (2,5%) по причине нефатального ИМ, 56 (11,6%) пациентам потребовалось проведение экстренного ЧКВ, у 11 (2,3%) пациентов произошло нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, 10 (2,1%) пациентам потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, 15 (3,1%) умерли. Группу больных без ККТ составило 392 пациента. Медиана срока наступления ККТ составила 7 [4; 9] месяцев.

По сравнению с пациентами без наступления ККТ, у пациентов с ККТ значимо чаще был выявлен длительный ишемический анамнез, при поступлении в стационар клиническая картина чаще была представлена чувством нехватки воздуха, они уже имели предшествующее атеросклеротическое поражение ствола ЛКА, им ранее уже была выполнена коронарная реваскуляризация, в основном путем ЧКВ со стентированием коронарных артерий. У пациентов с развитием повторных сердечно-сосудистых событий значимо чаще отмечалось наличие ФП, перенесенного ишемического инсульта, ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ХБП 5 стадии.

Таблица 5 – Клинический и анамнестический профиль пациентов с острым коронарным синдромом

Параметр	Все пациенты (n=482)	ККТ (-) (n=392)	ККТ (+) (n=90)	P
Возраст, лет (Me, IQR)	67 [60; 73]	67 [60; 73]	68 [60; 74]	0,629
Мужской пол (n, %)	302 (62,7%)	245 (62,5%)	57 (63,3%)	0,904
Тип ОКС				
- нестабильная стенокардия (n, %)	293 (60,8%)	232 (59,2%)	61 (67,8%)	0,110
- ИМбпST (n, %)	79 (16,4%)	63 (16,1%)	16 (17,8%)	
- ИМпST (n, %)	110 (22,8%)	97 (24,7%)	13 (14,4%)	
Дебют заболевания с ОКС (n, %)	172 (35,7%)	152 (38,8%)	20 (22,2%)	0,003
Дестабилизация длительного анамнеза ИБС (n, %)	310 (64,3%)	241 (61,5%)	69 (76,7%)	0,007
Время, от возникновения болевого синдрома до обращения в стационар				
- до 6 часов (n, %)	119 (24,7%)	98 (25,0%)	21 (23,3%)	0,887
- до 12 часов (n, %)	52 (10,8%)	44 (11,2%)	8 (8,9%)	
- до 24 часов (n, %)	16 (3,3%)	13 (3,3%)	3 (3,3%)	
- после 24 часов (n, %)	295 (61,2%)	237 (60,5%)	58 (64,4%)	
Клиническая картина на момент ангинозного приступа				
Тип ангинозного приступа				
- Типичная боль (n, %)	461 (95,6%)	374 (95,4%)	87 (96,7%)	0,778
- Атипичная боль (n, %)	21 (4,4%)	18 (4,6%)	3 (3,3%)	
Длительность болевого синдрома				
- до 15 мин (n, %)	261 (54,1%)	212 (54,1%)	49 (54,4%)	0,988
- до 30 минут (n, %)	68 (14,1%)	55 (14,0%)	13 (14,4%)	
- более 30 минут (n, %)	153 (31,7%)	125 (31,9%)	28 (31,1%)	
Чувство нехватки воздуха (n, %)	210 (43,7%)	160 (40,9%)	50 (55,6%)	0,013
Неритмичное сердцебиение (n, %)	118 (24,5%)	98 (25,0%)	20 (22,2%)	0,684
Пресинкопальное состояние (n, %)	26 (5,4%)	19 (4,8%)	7 (7,8%)	0,298
Факторы риска ССЗ				
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (n, %)	164 (34,0%)	133 (33,9%)	31 (34,4%)	1,000
САД при поступлении, мм рт.ст.	140 [127; 160]	140 [126;	140 [130;	0,888

		160]	160]	
ДАД при поступлении, мм рт.ст.	80 [73; 90]	80 [74; 90]	80 [70; 90]	0,345
ЧСС при поступлении, уд/мин	71 [64; 82]	71 [64; 82]	71 [64; 85]	0,765
Артериальная гипертензия (n, %)	464 (96,3%)	376 (95,9%)	88 (97,8%)	0,547
Дислипидемия (n, %)	467 (96,9%)	381 (97,2%)	86 (95,6%)	0,497
ИМТ, кг/м ²	28,4 [25,5; 31,6]	28,2 [25,5; 31,4]	28,9 [25,2; 31,9]	0,663
Ожирение (n, %)	168 (34,9%)	133 (33,9%)	35 (38,9%)	0,392
Степень ожирения				
- I степень (n, %)	121 (72,5%)	95 (72,0%)	26 (74,3%)	0,743
- II степень (n, %)	35 (21,0%)	29 (22,0%)	6 (17,1%)	
- III степень (n, %)	11 (6,6%)	8 (6,1%)	3 (8,6%)	
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	126 (26,1%)	99 (25,3%)	27 (30,0%)	0,355
Курение				
- активный курильщик (n, %)	109 (22,6%)	92 (23,5%)	17 (18,9%)	0,493
- бросил курить (n, %)	198 (41,1%)	162 (41,3%)	36 (40,0%)	
- никогда не курил (n, %)	175 (36,3%)	138 (35,2%)	37 (41,1%)	
Соблюдение диеты (n, %)	32 (6,6%)	24 (6,1%)	8 (8,9%)	0,349
Регулярная физическая активность (n, %)	66 (13,7%)	54 (13,8%)	12 (13,3%)	1,000
Анамнестические данные				
Раннее развитие атеросклеротического поражения периферических артерий (n, %)	43 (8,9%)	32 (8,2%)	11 (12,2%)	0,222
Раннее развитие ССЗ (n, %)	181 (37,6%)	149 (38,0%)	32 (35,6%)	0,718
Стеноз брахиоцефальных артерий (>25%) (n, %)	317 (65,8%)	252 (64,3%)	65 (72,2%)	0,176
Стеноз артерий нижних конечностей (>50%) (n, %)	38 (7,9%)	27 (6,9%)	11 (12,2%)	0,125
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	159 (33,0%)	122 (31,1%)	37 (41,1%)	0,082
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (n, %)	154 (32,0%)	116 (29,6%)	38 (42,2%)	0,024

ЧКВ со стентированием в анамнезе (n, %)	136 (28,2%)	100 (25,5%)	36 (40,0%)	0,009
АКШ в анамнезе (n, %)	35 (7,3%)	30 (7,7%)	5 (5,6%)	0,653
Бассейн артерии, в котором было проведено вмешательство				
- ствол левой коронарной артерии (n, %)	9 (1,9%)	3 (0,8%)	6 (6,7%)	0,002
- передняя межжелудочковая артерия (n, %)	110 (22,8%)	82 (20,9%)	28 (31,1%)	0,050
- диагональная артерия (n, %)	24 (5,0%)	17 (4,3%)	7 (7,8%)	0,182
- промежуточная артерия (n, %)	5 (1,0%)	5 (1,3%)	0 (0,0%)	0,589
- огибающая артерия (n, %)	66 (13,7%)	49 (12,5%)	17 (18,9%)	0,126
- маргинальная артерия (n, %)	23 (4,8%)	18 (4,6%)	5 (5,6%)	0,783
- правая коронарная артерия (n, %)	59 (12,2%)	46 (11,7%)	13 (14,4%)	0,478
- задняя межжелудочковая артерия (n, %)	11 (2,3%)	9 (2,3%)	2 (2,2%)	1,00
Хроническая болезнь почек (n, %)	51 (10,6%)	37 (9,4%)	14 (15,6%)	0,126
- III а стадия (n, %)	28 (5,8%)	22 (5,6%)	6 (6,7%)	0,625
- III б стадия (n, %)	16 (3,3%)	11 (2,8%)	5 (5,6%)	0,195
- IV стадия (n, %)	5 (1,0%)	4 (1,0%)	1 (1,1%)	1,000
- V стадия (n, %)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0,035
Фибрилляция предсердий (n, %)	85 (17,6%)	60 (15,3%)	25 (27,8%)	0,009
Форма ФП				
- пароксизмальная (n, %)	55 (64,7%)	37 (61,7%)	18 (72,0%)	0,391
- персистирующая (n, %)	8 (9,4%)	5 (8,3%)	3 (12,0%)	
- постоянная (n, %)	22 (25,9%)	18 (30,0%)	4 (16,0%)	
Перенесенный ишемический инсульт (n, %)	55 (11,4%)	37 (9,4%)	18 (20,0%)	0,009
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	135 (28,0%)	109 (27,8%)	26 (28,9%)	0,897
- с сохраненной ФВ ЛЖ (n, %)	57 (42,2%)	51 (46,8%)	6 (23,1%)	0,105
- с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (n, %)	28 (20,7%)	23 (21,1%)	5 (19,2%)	1,000
- со сниженной ФВ ЛЖ (n, %)	50 (37,1%)	35 (32,1%)	15 (57,7%)	0,036

Примечание: АКШ - аортокоронарное шунтирование, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ИМТ – индекс массы тела, ККТ – комбинированная конечная точка, ОКС – острый коронарный синдром, САД – систолическое артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Динамика высокочувствительного тропонина I представлена в таблице 6. После первого исследования, повторный анализ проводился каждые 6 часов. Пик концентрации высокочувствительного тропонина I приходился на первые 12 часов от момента поступления в стационар. Значимых межгрупповых различий среди пациентов с наступлением ККТ и без ККТ по уровню исследуемого маркера повреждения миокарда не было получено.

Таблица 6 – Динамика уровня высокочувствительного тропонина I

Временной промежуток	Все пациенты (n=482)	ККТ (-) (n=392)	ККТ (+) (n=90)	p
При поступлении в стационар	0,033 [0,008; 0,296]	0,035 [0,008; 0,297]	0,031 [0,008; 0,242]	0,980
Через 6 часов	0,112 [0,014; 5,062]	0,118 [0,013; 6,124]	0,110 [0,018; 1,885]	0,661
Через 12 часов	0,469 [0,060; 7,661]	0,478 [0,061; 9,505]	0,321 [0,049; 5,605]	0,347
Через 24 часа	0,146 [0,020; 4,756]	0,165 [0,020; 5,015]	0,117 [0,020; 2,424]	0,355
На третьи сутки	0,020 [0,001; 1,254]	0,023 [0,001; 1,367]	0,017 [0,001; 0,806]	0,346
Примечание: при инфаркте миокарда значение высокочувствительного тропонина I было более 0,0875 нг/мл.				

Изменения уровня параметров клинического и биохимического анализа крови представлены в таблице 7. По сравнению с пациентами без наступления ККТ, пациенты с ККТ имели более низкие значения концентрации гемоглобина на протяжении всего периода наблюдения и гематокрита на момент госпитализации и в первые 3 месяца после выписки из стационара (для всех показателей $p < 0,05$).

В отношении показателей процессов воспаления (СРБ) и углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин) значимых межгрупповых отличий среди пациентов с возникновением ККТ и без ККТ не было получено. Показатели почечной функции (креатинин, рСКФ) были практически сопоставимы, за исключением рСКФ при поступлении в стационар, уровень которой был значимо ниже у пациентов с ККТ по сравнению с пациентами без ККТ ($p=0,025$).

Результаты исследования липидного спектра продемонстрировали относительно невысокий уровень атерогенных липидов, что могло быть обусловлено предшествующим госпитализации длительным приемом гиполипидемической терапии (в общей выборке длительным прием гиполипидемических средств был отмечен среди 299 (62,0%) пациентов, в группе с/без наступления ККТ среди 69 (76,7%) и 230 (58,7%) пациентов, соответственно), а также высокоинтенсивной терапией ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) на момент развития ОКС. Стоит отметить, что через 3 месяца после выписки из стационара пациенты с наступлением ККТ имели более низкий уровень ХС ЛОНП ($p=0,011$) и триглицеридов ($p=0,026$), по сравнению с пациентами без наступления ККТ.

Таблица 7 – Клинические и биохимические лабораторные показатели в период госпитализации и на амбулаторном этапе

Параметр, временной интервал	Все пациенты (n=482)	ККТ (-) (n=392)	ККТ (+) (n=90)	p
Параметры клинического анализа крови				
Гемоглобин при поступлении в стационар, г/л	140,4 [128,8; 152,6]	141,2 [129,8; 153,5]	136,9 [123,7; 148,2]	0,013
Гемоглобин на 3-и сутки стационарного лечения, г/л	134,7 [122,9; 145,3]	135,1 [124,0; 145,9]	132,5 [114,2; 142,1]	0,041
Гемоглобин через 3 месяца после выписки, г/л	134,2 [122,7; 144,0]	141,2 [129,8; 153,5]	130,6 [115,0; 141,6]	0,014
Гемоглобин через 1 год после ОКС, г/л	135,0 [124,2; 144,1]	141,2 [129,8; 153,5]	132,0 [117,6; 141,0]	0,004
Гематокрит при поступлении в стационар, %	41,7 [38,2; 44,8]	42,3 [38,4; 45,3]	40,3 [37,2; 42,8]	0,003
Гематокрит на 3-и сутки стационарного лечения, %	39,2 [35,6; 42,4]	39,3 [36,0; 42,5]	38,1 [33,1; 41,0]	0,006
Гематокрит через 3 месяца после выписки, %	39,1 [36,0; 42,0]	39,4 [36,0; 42,1]	38,1 [35,1; 40,9]	0,035

Гематокрит через 1 год после ОКС, %	39,3 [36,9; 42,0]	39,9 [37,0; 42,0]	38,6 [35,0; 41,2]	0,093
Лейкоциты при поступлении в стационар, *10 ⁹ /л	8,7 [7,0; 10,7]	8,8 [7,1; 10,9]	8,3 [6,8; 10,0]	0,065
Лейкоциты на 3-и сутки стационарного лечения, *10 ⁹ /л	7,9 [6,7; 9,2]	7,9 [6,7; 9,2]	7,7 [6,6; 9,0]	0,326
Лейкоциты через 3 месяца после выписки, *10 ⁹ /л	6,8 [5,8; 7,7]	6,8 [5,9; 7,6]	6,7 [5,8; 8,2]	0,068
Лейкоциты через 1 год после ОКС, *10 ⁹ /л	6,0 [5,3; 7,0]	6,0 [5,3; 7,0]	6,2 [5,4; 7,4]	0,676
Тромбоциты при поступлении в стационар, *10 ⁹ /л	217,5 [183,0; 262,0]	217,0 [185,0; 262,8]	219,5 [176,0; 258,5]	0,703
Тромбоциты на 3-и сутки стационарного лечения, *10 ⁹ /л	198,0 [167,0; 239,3]	198,0 [167,3; 240,0]	198,5 [163,3; 235,3]	0,993
Тромбоциты через 3 месяца после выписки, *10 ⁹ /л	240,0 [201,0; 275,8]	241,0 [204,0; 276,8]	221,0 [188,3; 273,5]	0,123
Тромбоциты через 1 год после ОКС, *10 ⁹ /л	264,0 [241,0; 293,0]	264,5 [241,0; 294,0]	261,0 [225,3; 291,0]	0,514
Параметры биохимического анализа крови				
СРБ при поступлении в стационар, мг/л	2,6 [1,2; 6,4]	2,7 [1,2; 6,4]	2,7 [1,2; 6,6]	0,795
СРБ на 3-и сутки стационарного лечения, мг/л	7,4 [5,4; 19,6]	7,4 [5,4; 19,5]	7,9 [5,8; 22,6]	0,400
СРБ через 3 месяца после выписки, мг/л	1,2 [0,6; 2,5]	1,1 [0,6; 2,4]	1,2 [0,6; 3,0]	0,383
СРБ через 1 год после ОКС, мг/л	0,5 [0,3; 0,7]	0,5 [0,3; 0,7]	0,4 [0,2; 0,7]	0,451

Глюкоза плазмы крови при поступлении в стационар, ммоль/л	6,4 [5,7; 8,3]	6,4 [5,7; 8,2]	6,5 [5,7; 9,1]	0,726
Глюкоза плазмы крови на 3-и сутки стационарного лечения, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,3]	5,7 [5,2; 6,3]	5,6 [5,1; 6,5]	0,579
Глюкоза плазмы крови через 3 месяца после выписки, ммоль/л	5,8 [5,3; 6,4]	5,8 [5,3; 6,4]	5,8 [5,2; 6,8]	0,776
Глюкоза плазмы крови через 1 год после ОКС, ммоль/л	5,8 [5,3; 6,2]	5,7 [5,3; 6,2]	5,8 [5,2; 6,4]	0,773
Гликированный гемоглобин на 3-и сутки стационарного лечения, %	5,4 [5,1; 6,1]	5,4 [5,1; 6,0]	5,4 [5,1; 6,3]	0,513
Креатинин сыворотки крови при поступлении в стационар, мкмоль/л	83,2 [72,0; 99,2]	83,0 [71,9; 98,3]	85,6 [73,8; 106,6]	0,107
Креатинин сыворотки крови на 3-и сутки стационарного лечения, мкмоль/л	83,0 [71,0; 98,4]	82,3 [71,0; 98,0]	84,5 [72,0; 103,0]	0,404
Креатинин сыворотки крови через 3 месяца после выписки, мкмоль/л	81,4 [70,0; 96,0]	81,0 [70,0; 94,7]	81,4 [70,0; 106,5]	0,236
Креатинин сыворотки крови через 1 год после ОКС, мкмоль/л	71,0 [61,7; 83,5]	71,0 [61,8; 83,0]	70,0 [61,3; 88,8]	0,850
рСКФ при поступлении в стационар, мл/мин/1,73м ²	76,3 [61,7; 90,7]	76,8 [61,9; 92,4]	73,9 [59,1; 86,0]	0,025
рСКФ на 3-и сутки	77,6 [64,2; 90,3]	78,4 [65,1; 90,6]	74,6 [61,8; 88,5]	0,122

стационарного лечения, мл/мин/1,73м ²				
рСКФ через 3 месяца после выписки, мл/мин/1,73м ²	77,8 [63,0; 90,5]	78,5 [63,0; 91,0]	73,6 [61,9; 87,8]	0,190
рСКФ через 1 год после ОКС, мл/мин/1,73м ²	86,0 [73,0; 96,0]	87,0 [73,0; 96,0]	84,5 [74,3; 96,8]	0,604
ОХС на 3-и сутки стационарного лечения, ммоль/л	4,8 [4,2; 5,8]	4,8 [4,2; 5,9]	4,9 [4,1; 5,6]	0,206
ОХС через 3 месяца после выписки, ммоль/л	4,1 [3,3; 4,5]	4,1 [3,2; 4,6]	4,0 [3,6; 4,3]	0,528
ОХС через 1 год после ОКС, ммоль/л	3,8 [3,0; 4,2]	3,8 [3,0; 4,2]	3,7 [3,1; 4,1]	0,969
ХС неЛВП на 3-и сутки стационарного лечения, ммоль/л	3,8 [3,1; 4,7]	3,8 [3,2; 4,7]	3,9 [2,9; 4,3]	0,162
ХС неЛВП через 3 месяца после выписки, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,3]	2,9 [2,2; 3,4]	2,8 [2,4; 3,1]	0,608
ХС неЛВП через 1 год после ОКС, ммоль/л	2,5 [1,8; 3,2]	2,5 [1,8; 3,2]	2,4 [2,0; 3,2]	0,892
ХС ЛНП на 3-и сутки стационарного лечения, ммоль/л	3,0 [2,3; 3,7]	3,0 [2,3; 3,9]	3,0 [2,2; 3,6]	0,121
ХС ЛНП через 3 месяца после выписки, ммоль/л	2,2 [1,7; 2,8]	2,2 [1,7; 2,8]	2,4 [1,9; 2,5]	0,914
ХС ЛНП через 1 год после ОКС, ммоль/л	1,9 [1,5; 2,8]	1,9 [1,4; 2,8]	1,9 [1,6; 2,5]	0,765
ХС ЛВП на 3-и сутки стационарного лечения, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	0,137
ХС ЛВП через 3 месяца после выписки, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	1,2 [0,9; 1,3]	0,846

ХС ЛВП через 1 год после ОКС, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,594
ХС ЛОНП на 3-и сутки стационарного лечения, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	0,133
ХС ЛОНП через 3 месяца после выписки, ммоль/л	0,7 [0,5; 0,9]	0,7 [0,5; 0,9]	0,6 [0,4; 0,8]	0,011
ХС ЛОНП через 1 год после ОКС, ммоль/л	0,6 [0,4; 0,9]	0,6 [0,4; 0,9]	0,7 [0,5; 0,9]	0,429
ТГ на 3-и сутки стационарного лечения, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,2]	1,7 [1,3; 2,2]	1,7 [1,2; 2,1]	0,090
ТГ через 3 месяца после выписки, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,4 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,6]	0,026
ТГ через 1 год после ОКС, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,6]	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [0,9; 1,7]	0,521
Примечание: ККТ – комбинированная конечная точка, ОХС – общий холестерин, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ – с-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС неЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности.				

По результатам КАГ в общей выборке исследуемых отмечался преимущественно правый тип кровоснабжения, объем поражения коронарного русла чаще был двухсосудистым (табл. 8). Наиболее частым методом реваскуляризации миокарда стало ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Менее 10% пациентов не была выполнена реваскуляризация миокарда по различным причинам (отказ пациента, отсутствие показаний для проведения вмешательства). Пациентам, у которых отсутствовали показания для реваскуляризации миокарда, была проведена стресс-эхокардиография, по результатам которой были выявлены эхокардиографические признаки положительной пробы. Значимых межгрупповых различий среди пациентов с наступлением ККТ и без наступления ККТ по ангиографической картине, виде и объеме проведенного оперативного вмешательства в период госпитализации не было получено.

Таблица 8 – Данные коронарной ангиографии, вид и объем выполненного оперативного вмешательства в период госпитализации

Параметр	Все пациенты (n=482)	ККТ (-) (n=392)	ККТ (+) (n=90)	p
Тип кровоснабжения				
- Левый тип (n, %)	55 (11,4%)	42 (10,7%)	13 (14,4%)	0,274
- Правый тип (n, %)	397 (82,4%)	328 (83,7%)	69 (76,7%)	
- Смешанный тип (n, %)	30 (6,2%)	22 (5,6%)	8 (8,9%)	
Объем поражения коронарного русла				
- Однососудистое поражение (n, %)	160 (35,8%)	133 (36,9%)	27 (31,0%)	0,386
- Двухсосудистое поражение (n, %)	172 (38,5%)	137 (38,1%)	35 (40,2%)	0,542
-Трехсосудистое поражение (n, %)	115 (25,7%)	90 (25,0%)	25 (28,8%)	0,339
Вид проведенной реваскуляризации миокарда				
- Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (n, %)	428 (88,8%)	344 (87,8%)	84 (93,3%)	0,258
- Аортокоронарное шунтирование (n, %)	19 (3,9%)	16 (4,1%)	3 (3,3%)	
- Отсутствие вмешательства по различным причинам (n, %)	35 (7,3%)	32 (8,2%)	3 (3,3%)	

Сведения о приеме медикаментозной терапии до момента госпитализации, а также в период стационарного лечения и её последующей модификации после выписки из стационара представлены в таблице 9. Стоит отметить, что по сравнению с пациентами без наступления ККТ, в группе пациентов с ККТ значительно чаще отмечался предшествующий госпитализации прием дезагрегантной и гиполипидемической терапии.

В течение всего периода госпитализации все пациенты получили оптимальное медикаментозное лечение, включающее антитромботическую, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию. Лишь двое пациентов в период стационарного лечения получали низкодозовую терапию статинами по причине трехкратного превышения уровня трансаминаз печени, который в последующем был нивелирован в связи с переходом на другую молекулу статинов.

В ходе повторного визита в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России через

3 месяца выписки пациентам, предоставившим результаты исследования липидного спектра, была проведена необходимая коррекция гиполипидемической терапии. Большиншей части пациентов было рекомендовано увеличение дозы статинов. Нужно отметить, что в группе пациентов с наступлением ККТ интенсификация гиполипидемической терапии требовалась значительно чаще по сравнению с пациентами без ККТ, однако, по результатам проспективного наблюдения, соблюдение рекомендованного объема гиполипидемической терапии было значительно ниже в группе пациентов с наступлением ККТ по сравнению с пациентами без ККТ. Аналогичная ситуация складывалась в отношении продолжения приема дезагрегантной и антигипертензивной терапии.

Таблица 9 – Прием медикаментозной терапии в анамнезе, на момент госпитализации и после выписки из стационара

Параметр	Все пациенты (n=482)	ККТ (-) (n=392)	ККТ (+) (n=90)	p
Прием дезагрегантной и гиполипидемической терапии в анамнезе				
Прием дезагрегантной терапии (n, %)	380 (78,8%)	297 (75,8%)	83 (92,2%)	<0,001
Прием ингибиторов ГМГ- КоА-редуктазы (статинов) (n, %)	299 (62,0%)	230 (58,7%)	69 (76,7%)	0,002
В период госпитализации				
Прием ингибиторов ГМГ- КоА-редуктазы (статинов) - в низкой дозе (n, %) - в дозе средней интенсивности (n, %) - в дозе высокой интенсивности (n, %)	2 (0,4%) 42 (8,7%) 438 (90,9%)	2 (0,5%) 33 (8,4%) 357 (91,1%)	0 (0,0%) 9 (10,0%) 81 (90,0%)	0,712
Двойная антитромбоцитарная терапия (n, %)	418 (86,7%)	345 (88,0%)	73 (81,1%)	0,087
Тройная антитромботическая терапия (n, %)	64 (13,3%)	47 (12,0%)	17 (18,9%)	0,087
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы	456 (94,6%)	373 (95,2%)	83 (92,2%)	0,321

рецепторов ангиотензина II (n, %)				
Диуретики (n, %)	173 (35,9%)	139 (35,5%)	34 (37,8%)	0,715
Бета-адреноблокаторы (n, %)	465 (96,5%)	381 (97,2%)	84 (93,3%)	0,105
Блокаторы медленных кальциевых каналов (n, %)	130 (27,0%)	103 (26,3%)	27 (30,0%)	0,511
Пероральная сахароснижающая терапия	126 (26,1%)	99 (25,3%)	27 (30,0%)	0,355
Через три месяца после выписки из стационара				
Количество пациентов, продолживших прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) после выписки из стационара (n, %)	452 (93,8%)	366 (91,3%)	86 (95,6%)	0,628
Рекомендовано увеличение дозы статина на амбулаторном этапе (n, %)	421 (93,1%)	334 (85,2%)	86 (100%)	0,002
Соблюдена рекомендация об увеличении дозы статина (n, %)	120 (28,5%)	91 (27,2%)	29 (33,7%)	0,080
Добавлен эзетимиб на амбулаторном этапе (n, %)	37 (7,7%)	30 (7,7%)	7 (7,8%)	1,000
Соблюдение рекомендованной терапии в течение первого года после ОКС				
Прием дезагрегантной терапии (n, %)	467 (96,9%)	392 (100%)	75 (83,3%)	<0,001
Прием рекомендованного объема гиполипидемической терапии (n, %)	111 (23,0%)	105 (26,8%)	6 (6,7%)	<0,001
Прием антигипертензивной терапии (n, %)	413 (85,7%)	347 (88,5%)	66 (73,3%)	<0,001

Частота и тип внутригоспитальных осложнений представлены в таблице 10. Стоит отметить, что у пациентов с наступлением ККТ развитие острой левожелудочковой недостаточности было значимо чаще, чем у пациентов без ККТ. По развитию нарушений ритма и проводимости значимых межгрупповых различий не было выявлено.

Таблица 10 – Внутригоспитальные сердечно-сосудистые события в исследуемой популяции

Параметр	Все пациенты (n=482)	ККТ (-) (n=392)	ККТ (+) (n=90)	p
Неустойчивая желудочковая тахикардия (n, %)	16 (3,3%)	14 (3,6%)	2 (2,2%)	0,748
Фибрилляция желудочков (n, %)	3 (0,6%)	1 (0,3%)	2 (2,2%)	0,091
Пароксизм фибрилляции предсердий (n, %)	12 (2,5%)	7 (1,8%)	5 (5,6%)	0,054
Ишемический инсульт (n, %)	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (1,1%)	0,339
Атриовентрикулярная блокада высоких градаций (n, %)	6 (1,2%)	5 (1,3%)	1 (1,1%)	1,000
Острая левожелудочковая недостаточность II-III градации (по Killip) (n, %)	29 (6,0%)	18 (4,6%)	11 (12,2%)	0,012
Кардиогенный шок (n, %)	13 (2,7%)	10 (2,6%)	3 (3,3%)	0,717

3.2 Анализ потенциальных предикторов риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в общей выборке пациентов с острым коронарным синдромом

Накопленный процент повторных событий в исследуемой популяции в первый год составил 16,3%, во второй – 18,5%, в третий – 18,7%. По результатам мультивариантного анализа были выявлены 4 переменные, ассоциированные с развитием повторных сердечно-сосудистых событий: проведенное вмешательство в бассейне ствола ЛКА в анамнезе, несоблюдение рекомендованного объема гиполипидемической терапии, уровень гематокрита через 3 месяца и гемоглобина через 1 год после ОКС (табл. 11).

Таблица 11 – Результаты анализа предикторов развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом

Фактор	ОР	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Анамнестические данные				
Длительный анамнез ИБС	1,376	0,652	2,905	0,402
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	0,922	0,248	3,431	0,903

ЧКВ со стентированием в анамнезе	1,333	0,413	4,300	0,631
Вмешательство в бассейне ствола ЛКА	6,626	2,052	21,389	0,002
Вмешательство в бассейне ПМЖА	0,761	0,332	1,744	0,519
Фибрилляция предсердий	1,449	0,797	2,633	0,224
Перенесенный ишемический инсульт	1,551	0,818	2,938	0,178
ХБП 5 стадия	11,219	0,884	142,371	0,062
Низкая фракция выброса левого желудочка	1,609	0,813	3,186	0,172
Клиническая картина				
Чувство нехватки воздуха	1,013	0,608	1,687	0,960
Внутригоспитальные события				
Острая левожелудочковая недостаточность	1,985	0,767	5,140	0,158
Лабораторные показатели				
Исходный уровень гемоглобина	1,013	0,967	1,061	0,585
Уровень гемоглобина на 3-и сутки лечения	1,040	0,959	1,011	0,185
Уровень гемоглобина через 3 месяца после выписки	0,985	0,959	1,011	0,252
Уровень гемоглобина через 1 год после выписки	0,971	0,949	0,994	0,013
Исходный уровень гематокрита	0,948	0,828	1,086	0,441
Уровень гематокрита на 3-и сутки лечения	0,925	0,780	1,096	0,367
Уровень гематокрита через 3 месяца после выписки	1,024	1,003	1,046	0,028
Исходный уровень рСКФ	1,007	0,995	1,019	0,237
Уровень ХС ЛОНП через 3 месяца после выписки	0,350	0,080	1,534	0,164
Уровень ТГ через 3 месяца после выписки	1,101	0,523	2,316	0,800
Медикаментозная терапия				
Прием дезагрегантной терапии в анамнезе	2,479	0,858	7,163	0,093
Соблюдение приема дезагрегантной терапии после выписки из стационара	0,182	0,013	2,473	0,201
Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) в анамнезе	0,952	0,468	1,937	0,892
Соблюдение рекомендованного объема ГЛТ после выписки из стационара	0,249	0,106	0,589	0,002

Соблюдение приема АГТ после выписки из стационара	0,768	0,362	1,627	0,491
---	-------	-------	-------	-------

Примечание: АГТ – антигипертензивная терапия, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТГ – триглицериды, ХБП – хроническая болезнь почек, ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Бинарные предикторы были объединены в единый дихотомический критерий. Комбинация перенесенного вмешательства в бассейне ствола ЛКА и несоблюдение рекомендованной ГЛТ продемонстрировала значимо меньшую свободу от ККТ в сравнении с остальными пациентами (77,4% vs 94,6%, $p < 0,001$) (рис. 4).

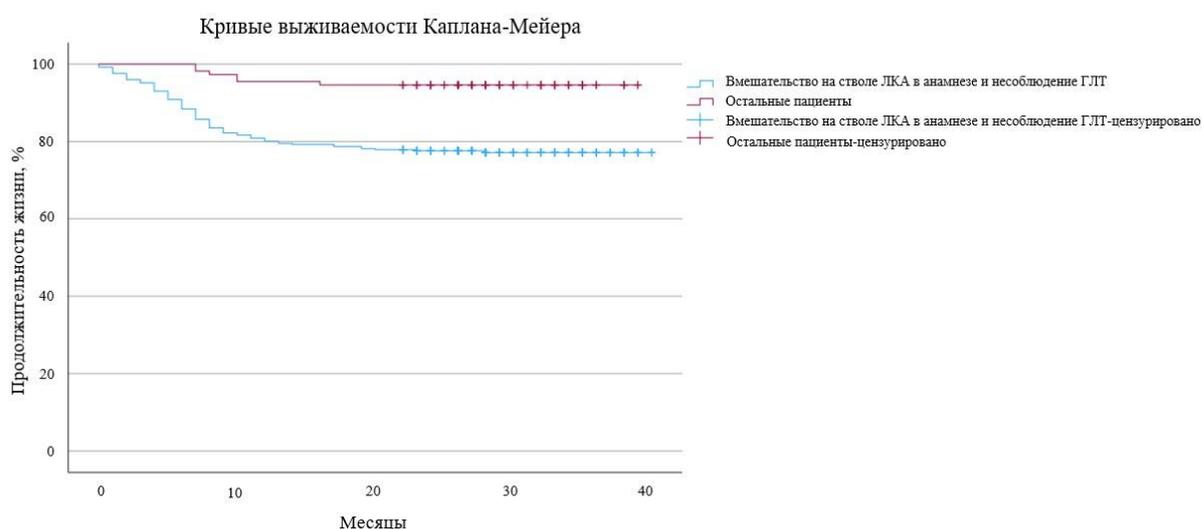


Рисунок 4 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с острым коронарным синдромом

3.3 Сравнительный анализ клинических и анамнестических характеристик общей выборки и группы пациентов, отобранных для исследования церамидов

Для реализации второго этапа исследования, посвященного изучению уровня и динамики церамидов, был проведен отбор 110 больных, имеющих три точки забора крови, сопоставимых с общей выборкой по полу, возрасту, традиционным факторам риска, анамнестическому профилю и гиполипидемической терапии (табл. 12).

Таблица 12 – Сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом, отобранных для исследования церамидов, с общей выборкой

Параметр	Общая выборка (n=372)	Выборка пациентов для исследования церамидов (n=110)	p
Возраст, лет (Me, IQR)	67 [60; 74]	66 [59; 71]	0,366
Мужской пол (n, %)	231 (62,1%)	71 (64,5%)	0,656
Артериальная гипертензия (n, %)	360 (96,8%)	104 (94,5%)	0,264
Дислипидемия (n, %)	364 (97,8%)	103 (93,6%)	0,053
Ожирение (n, %)	127 (34,1%)	41 (37,3%)	0,570
Степень ожирения			
- I степень (n, %)	92 (73,0%)	29 (70,7%)	0,955
- II степень (n, %)	26 (20,6%)	9 (22,0%)	
- III степень (n, %)	8 (6,3%)	3 (7,3%)	
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	93 (25,0%)	33 (30,0%)	0,323
Курение			
- активный курильщик (n, %)	82 (22,0%)	27 (24,5%)	0,859
- бросил курить (n, %)	154 (41,4%)	44 (40,0%)	
- никогда не курил (n, %)	136 (36,6%)	39 (35,5%)	
Стеноз брахиоцефальных артерий (>25%) (n, %)	243 (65,3%)	74 (67,3%)	0,733
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	131 (35,2%)	28 (25,5%)	0,065
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (n, %)	126 (33,9%)	28 (25,5%)	0,104
Фибрилляция предсердий (n, %)	62 (16,7%)	23 (20,9%)	0,320
Перенесенный ишемический инсульт (n, %)	39 (10,5%)	16 (14,5%)	0,236
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	101 (27,2%)	34 (31,0%)	0,469
Хроническая болезнь почек (n, %)	35 (9,4%)	16 (14,5%)	0,157
Прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) в анамнезе (n, %)	234 (62,9%)	65 (59,1%)	0,503
Прием ингибиторов ГМГ-КоА-			

редуктазы (статинов) в период госпитализации	2 (0,5%)	0 (0,0%)	0,611
- в низкой дозе (n, %)	34 (9,1%)	8 (7,3%)	
- в дозе средней интенсивности (n, %)	336 (90,3%)	102 (92,7%)	
- в дозе высокой интенсивности (n, %)			
Количество пациентов, продолживших прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) после выписки из стационара (n, %)	346 (93,0%)	106 (96,4%)	0,263

3.4 Клиническая характеристика пациентов, отобранных для исследования концентрации и динамики церамидов

Второй этап настоящего исследования включил 110 пациентов с ОКС с медианой возраста в 66 лет и преобладанием лиц мужского пола (71, 64,5% пациентов), детальный клинический портрет представлен в таблице 13. Оценивались повторные сердечно-сосудистые события, наступившие через 3 месяца после выписки из стационара. Медиана срока наступления ККТ составила 7 [4; 9] месяцев. Наступление ККТ было у 56 пациентов: у 34 (60,7%) пациентов была повторная госпитализация в связи с развитием нестабильной стенокардии, у 10 (17,9%) по причине нефатального ИМ, 37 (66,1%) пациентам была выполнена повторная реваскуляризация миокарда, у 6 (10,7%) пациентов произошло нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, 6 (10,7%) пациентам потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, 5 (8,9%) умерли. Группу больных без ККТ составило 54 пациента. Пациенты с повторными событиями значительно отличались от пациентов без событий по типу ОКС и дебюту заболевания. Значимых межгрупповых различий по известным традиционным факторам риска отмечено не было. По сравнению с пациентами без наступления событий, больные с событиями значительно чаще имели постинфарктный кардиосклероз и реваскуляризацию миокарда, коморбидный фон значительно чаще был представлен ФП и перенесенным ишемическим инсультом. Значимых межгрупповых отличий по лабораторным параметрам не было получено. Предшествующий госпитализации прием дезагрегантной и гиполипидемической терапии был значительно чаще у пациентов с ККТ в сравнении с группой пациентов без ККТ.

Таблица 13 – Клинический портрет пациентов с острым коронарным синдромом

Параметр	Все пациенты (n=110)	ККТ (-) (n=54)	ККТ (+) (n=56)	P
Возраст, лет (Me, IQR)	66 [59; 71]	68 [59; 69]	68 [60; 73]	0,470
Мужской пол (n, %)	71 (64,5%)	34 (63,0%)	37 (66,1%)	0,842
Тип ОКС				
- нестабильная стенокардия (n, %)	56 (50,9%)	17 (31,5%)	39 (69,6%)	<0,001
- ИМбпST (n, %)	15 (13,6%)	6 (11,1%)	9 (16,1%)	
- ИМпST (n, %)	39 (35,5%)	31 (57,4%)	8 (14,3%)	
Дебют заболевания с ОКС (n, %)	48 (43,6%)	36 (66,7%)	12 (21,4%)	<0,001
Дестабилизация длительного анамнеза ИБС (n, %)	62 (56,4%)	18 (33,3%)	43 (76,8%)	<0,001
Время, от возникновения болевого синдрома до обращения в стационар				
- до 24 часов (n, %)	49 (44,5%)	28 (51,9%)	21 (37,5%)	0,179
- после 24 часов (n, %)	61 (55,5%)	26 (48,1%)	35 (62,5%)	
Длительность болевого синдрома				
- до 15 мин (n, %)	42 (38,2%)	16 (29,6%)	26 (46,4%)	0,183
- до 30 минут (n, %)	19 (17,3%)	10 (18,5%)	9 (16,1%)	
- более 30 минут (n, %)	49 (44,5%)	28 (51,9%)	21 (37,5%)	
Вид реваскуляризации				
- ЧКВ со стентированием коронарных артерий (n, %)	105 (95,5%)	52 (96,3%)	53 (94,6%)	0,615
- АКШ (n, %)	4 (3,6%)	2 (3,7%)	2 (3,6%)	
- Не проводилась (n, %)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
Традиционные факторы риска				
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (n, %)	53 (48,2%)	29 (53,7%)	24 (42,9%)	0,340
САД при поступлении, мм рт.ст.	145±26	147 [123; 168]	140 [130; 160]	0,767

ДАД при поступлении, мм рт.ст.	83 [76; 90]	83 [76; 92]	80 [76; 90]	0,516
Артериальная гипертензия (n, %)	104 (94,5%)	50 (92,6%)	54 (96,4%)	0,434
Дислипидемия (n, %)	103 (93,6%)	51 (94,4%)	52 (92,9%)	1,000
ИМТ, кг/м ²	29±4	29 [26; 32]	29 [26; 32]	0,779
Ожирение (n, %)	41 (37,3%)	19 (35,2%)	22 (39,3%)	0,697
Степень ожирения				
- I степень (n, %)	29 (70,7%)	12 (63,2%)	17 (77,3%)	0,370
- II степень (n, %)	9 (22,0%)	6 (31,6%)	3 (13,6%)	
- III степень (n, %)	3 (7,3%)	1 (5,3%)	2 (9,1%)	
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	33 (30,0%)	15 (27,8%)	18 (32,1%)	0,680
Курение				
- активный курильщик/курил ранее (n, %)	71 (64,5%)	38 (70,4%)	33 (58,9%)	0,236
- никогда не курил (n, %)	39 (35,5%)	16 (29,6%)	23 (41,1%)	
Соблюдение диеты (n, %)	14 (12,7%)	8 (14,8%)	6 (10,7%)	0,577
Регулярная физическая активность (n, %)	25 (22,7%)	16 (29,6%)	9 (16,1%)	0,113
Анамнестический профиль				
Атеросклероз сонных артерий, (n, %)	74 (67,3%)	32 (59,3%)	42 (75,0%)	0,104
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	28 (25,5%)	9 (16,7%)	19 (33,9%)	0,049
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (n, %)	28 (25,5%)	9 (16,7%)	19 (33,9%)	0,049
ЧКВ со стентированием в анамнезе (n, %)	26 (23,6%)	9 (16,7%)	17 (30,4%)	0,117
АКШ в анамнезе (n, %)	5 (4,5%)	1 (1,9%)	4 (7,1%)	0,364
Хроническая болезнь почек (n, %)	16 (14,5%)	9 (16,7%)	7 (12,5%)	0,596
Фибрилляция предсердий (n, %)	23 (20,9%)	5 (9,3%)	18 (32,1%)	0,004
Форма ФП				
- пароксизмальная (n, %)	17 (73,9%)	4 (80,0%)	13 (72,2%)	0,853

- персистирующая (n, %)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
- постоянная (n, %)	5 (21,7%)	1 (20,0%)	4 (22,2%)	
Перенесенный ишемический инсульт (n, %)	16 (14,5%)	3 (5,6%)	13 (23,2%)	0,013
Хроническая сердечная недостаточность	34 (31,0%)	17 (31,5%)	17 (30,4%)	1,000
Лабораторный профиль на момент госпитализации				
Глюкоза, ммоль/л	6,9 [5,8; 8,7]	6,9 [6,0; 8,7]	7,0 [5,8; 9,2]	0,722
Гликированный гемоглобин, %	5,6 [5,1; 6,2]	5,5 [5,2; 6,2]	5,6 [5,1; 6,5]	0,824
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	84,1 [71,9; 99,2]	84,5 [72,0; 100,3]	84,1 [71,6; 99,7]	0,876
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	76,6±21,9	78,2 [61,6; 95,3]	78,8 [62,0; 87,4]	0,474
С-реактивный белок, мг/л	2,8 [1,4; 6,9]	3,0 [1,6; 8,9]	2,4 [1,2; 5,6]	0,203
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±1,2	4,6 [3,9; 5,6]	4,7 [4,1; 5,6]	0,532
Холестерин липопротеидов невысокой плотности, ммоль/л	3,7 [2,9; 4,3]	3,7 [2,8; 4,6]	3,9 [2,9; 4,3]	0,804
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,9±1,0	2,8 [2,0; 3,6]	3,1 [2,1; 3,6]	0,652
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,3]	0,360
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,1]	0,8 [0,6; 1,0]	0,351
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,3]	1,7 [1,3; 2,3]	1,6 [1,2; 2,2]	0,272
Особенности медикаментозной терапии				
Прием дезагрегантной терапии в анамнезе	84 (76,4%)	33 (61,1%)	51 (91,1%)	<0,001
Прием гиполипидемической терапии в анамнезе	65 (59,1%)	21 (38,9%)	44 (78,6%)	<0,001
Интенсивность назначенной терапии ГМГ-КоА-редуктазы				

(статинов) в период госпитализации	8 (7,3%) 102 (92,7%)	4 (7,4%) 50 (92,6%)	4 (7,1%) 52 (92,9%)	1,000
- средней интенсивности (n, %)				
- высокой интенсивности (n, %)				

Примечание: АКШ - аортокоронарное шунтирование, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ИМТ – индекс массы тела, ККТ – комбинированная конечная точка, ОКС – острый коронарный синдром, САД – систолическое артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В течение первых трех месяцев после выписки из стационара соблюдение рекомендованного в период госпитализации объема терапии ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) было осуществлено среди 106 (96,4%) пациентов, значимых межгрупповых отличий между пациентами с/без ККТ не было выявлено (54 (96,4%) и 52 (96,3%), соответственно, $p=1,000$). В ходе повторного амбулаторного приема в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» через 3 месяца после выписки тем пациентам, которые предоставили результаты липидограммы, была проведена интенсификация гиполипидемической терапии – увеличение дозы статинов было осуществлено среди 99 (90,0%) пациентов, в частности, группе пациентов с ККТ значимо чаще требовалось увеличение дозы статина по сравнению с группой пациентов без ККТ (56 (100%) vs. 43 (79,6%), $p<0,001$). В течение первого года наблюдения получено, что объем гиполипидемической терапии, рекомендованный в ходе повторного визита через 3 месяца после выписки, соблюдали лишь 42 (38,2%) пациентов (значимых межгрупповых различий между пациентами с/без ККТ не было выявлено (24 (42,9%) и 18 (33,3%), соответственно, $p=0,332$). Однако, по прошествию первого года после ОКС лишь 23 (20,9%) пациента соблюдали прием гиполипидемической терапии, в группе пациентов с ККТ прием терапии был значимо ниже, чем в группе пациентов без ККТ (5 (8,9%) vs. 18 (33,3%), $p<0,002$). В отношении дезагрегантной терапии получено, что практически все пациенты (105 (95,5%)) соблюдали её прием, значимых межгрупповых различий среди пациентов с/без ККТ не было выявлено (51 (91,1%) и 54 (100%), соответственно, $p=0,057$).

3.5 Уровень концентраций церамидов при поступлении в стационар, в период стационарного лечения и после выписки из стационара

Изменение концентраций церамидов с течением времени представлено в таблице 14. При поступлении в стационар и до проведения коронарной ангиографии отмечался высокий уровень содержания церамидов в плазме крови пациентов с ОКС, который в последующем снижался к третьим суткам стационарного лечения и более выражено к третьему месяцу наблюдения.

Таблица 14 – Изменение концентрации церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом с течением времени

Временной интервал	Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:1), мкг/мл
При поступлении в стационар	449,5 [321,3; 574,4]	262,9 [213,6; 318,3]	4977,3 [4021,4; 6461,7]	2813,7 [2245,3; 3728,9]
На третьи сутки лечения	431,8 [331,7; 535,7]	258,8 [215,6; 317,8]	4222,1 [3310,6; 5293,1]	2710,3 [2136,9; 3518,3]
Через 3 месяца после выписки	392,0 [295,0; 466,8]	217,6 [182,7; 249,2]	3743,7 [3082,5; 4598,7]	2202,1 [1656,6; 3062,2]
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Значимых межгрупповых отличий среди пациентов с/без наступления повторных сердечно-сосудистых событий по уровню церамидов выявлено не было (табл. 15).

Таблица 15 – Подгрупповой анализ изменения концентрации церамидов с течением времени среди пациентов с острым коронарным синдромом с/без повторных сердечно-сосудистых событий

Значение церамидов	ККТ (-) (n=54)	ККТ (+) (n=56)	p
При поступлении в стационар			
Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	475,2 [317,8; 638,2]	419,8 [312,9; 561,5]	0,144
Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	274,0 [212,8; 329,0]	257,7 [211,3; 302,2]	0,349
Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	5697,1 [4214,9; 7338,6]	4713,1 [3914,3; 6033,1]	0,052
Cer(d18:1/24:1), мкг/мл	2801,7 [2212,5; 3838,0]	2881,3 [2245,3; 3573,5]	0,844
На третьи сутки лечения			
Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	456,4 [334,1; 604,0]	419,6 [315,3; 501,3]	0,191
Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	259,7 [219,9; 353,8]	256,1 [210,5; 307,6]	0,490

Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	4333,9 [3354,0; 5467,7]	4117,4 [3193,2; 5097,6]	0,215
Cer(d18:1/24:1), мкг/мл	2822,1 [2113,8; 3745,9]	2666,8 [2117,7; 3484,0]	0,566
Через три месяца после выписки			
Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	388,0 [271,3; 464,7]	392,0 [303,6; 477,1]	0,580
Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	213,2 [175,4; 248,6]	222,1 [182,7; 249,6]	0,448
Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	3720,9 [3022,8; 4657,7]	3805,3 [3087,7; 4598,7]	0,860
Cer(d18:1/24:1), мкг/мл	2172,4 [1511,4; 2904,9]	2214,0 [1695,0; 3318,1]	0,414

При дополнительном подгрупповом анализе изменения концентрации церамидов с течением времени среди пациентов с ОКС с/без подъема сегмента ST было выявлено, что при поступлении в стационар и до проведения коронарной ангиографии пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы имели значимо более высокие значения Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению с пациентами с ОКС без подъема сегмента ST (табл. 16). В период стационарного лечения значимых межгрупповых отличий по уровню церамидов на третьи сутки от развития ОКС выявлено не было. Вместе с тем, через 3 месяца после выписки из стационара у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы отмечались более высокие значения Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:0) в сравнении с подгруппой пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.

Таблица 16 – Подгрупповой анализ изменения концентраций церамидов с течением времени среди пациентов с острым коронарным синдромом с/без подъема сегмента ST электрокардиограммы

Значение церамидов	ОКС без подъема сегмента ST (n=71)	ОКС с подъемом сегмента ST (n=39)	p
При поступлении в стационар			
Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	435,4 [309,3; 530,3]	502,1 [337,5; 667,3]	0,004
Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	261,3 [215,2; 316,4]	264,2 [194,1; 342,9]	0,876
Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	4711,2 [3755,6; 6185,9]	6064,8 [4449,1; 7998,0]	0,001
Cer(d18:1/24:1), мкг/мл	2705,5 [2259,5; 3502,7]	2821,3 [2189,5; 4131,8]	0,433
На третьи сутки лечения			
Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	424,8 [308,2; 522,1]	452,1 [346,6; 612,7]	0,129
Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	258,2 [214,2; 319,8]	260,5 [192,4; 318,9]	0,563
Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	4055,9 [3309,4; 4974,7]	4606,5 [3190,9; 5563,7]	0,248
Cer(d18:1/24:1), мкг/мл	2648,7 [2187,7; 3523,9]	3016,3 [2095,0; 3699,0]	0,448
Через три месяца после выписки			
Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	401,0 [292,8; 474,0]	373,1 [287,2; 443,6]	0,499

Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	223,5 [185,5; 253,2]	203,8 [139,5; 234,9]	0,015
Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	4030,2 [3216,1; 4663,2]	3458,6 [2902,0; 4024,7]	0,019
Cer(d18:1/24:1), мкг/мл	2245,2 [1676,0; 3193,7]	2143,4 [1517,4; 2785,4]	0,254

3.6 Анализ ассоциаций концентраций церамидов с демографическими и клинико-анамнестическими параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом

Особенности содержания церамидов в плазме крови в зависимости от параметров пациентов с ОКС представлены в таблице 17. Дебют заболевания с ОКС сопровождался более высокими уровнями Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению с длительным анамнезом ИБС. Значение Cer(d18:1/16:0) было выше у пациентов с ИМпСТ по сравнению с больными с ИМбпСТ и нестабильной стенокардией. Концентрация Cer(d18:1/24:0) также была выше у пациентов с ИМпСТ, чем у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМбпСТ. Более длительный ангинозный приступ был ассоциирован с более высоким содержанием Cer(d18:1/16:0) по сравнению с длительностью болевого синдрома менее 30 и 15 минут. Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ характеризовалось более высоким значением Cer(d18:1/18:0) по сравнению с его отсутствием. Пациенты с предшествующим приемом терапии статинами имели более низкие уровни Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению со статинаивными пациентами. Помимо этого, длительный прием дезагрегантной терапии также сопровождался более низким уровнем Cer(d18:1/24:0) в сравнении с его отсутствием. Коморбидный фон в виде ФП был ассоциирован с более низкой концентрацией Cer(d18:1/24:0) по сравнению с его отсутствием.

Таблица 17 – Концентрации церамидов в плазме крови в зависимости от демографических и клинико-анамнестических параметров пациентов с острым коронарным синдромом

Параметр	Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:1), мкг/мл
Пол				
Мужской (n=71)	435,4 [309,7; 572,5]	261,3 [214,9; 312,0]	4895,9 [3991,1; 6646,5]	2701,2 [2173,4; 3828,5]
Женский (n=39)	484,1 [320,4; 594,0]	270,8 [209,7; 372,5]	5058,6 [4085,8; 6312,0]	2890,7 [2482,1; 3680,0]
p	0,285	0,522	0,977	0,415
Дебют заболевания				

Впервые ОКС (n=48)	487,2 [370,3; 650,2]	278,4 [221,3; 349,4]	6070,5 [4476,5; 7516,6]	2856,0 [2304,1; 3816,6]
Дестабилизация длительного анамнеза ИБС (n=62)	392,9 [307,2; 564,6]	257,9 [207,8; 304,6]	4609,6 [3754,2; 5726,9]	2656,1 [2191,6; 3611,4]
p	0,004	0,100	0,001	0,360
Тип острого коронарного синдрома				
Нестабильная стенокардия (n=56)	396,4 [303,2; 515,3]	259,2 [214,2; 308,8]	4732,3 [3993,3; 5991,0]	2580,6 [2261,2; 3409,5]
ИМбпСТ (n=15)	484,1 [376,7; 591,3]	301,9 [217,2; 372,5]	4406,8 [3069,6; 6312,0]	3016,4 [2240,5; 3745,2]
ИМпСТ (n=39)	502,1 [337,5; 667,3]	264,2 [194,1; 342,9]	6064,8 [4449,1; 7998,0]	2821,3 [2189,5; 4131,8]
p	0,002	0,420	0,003	0,213
Длительность болевого синдрома				
До 15 минут (n=42)	360,4 [302,0; 503,6]	261,8 [213,1; 313,1]	4664,9 [3900,5; 6268,2]	2643,4 [2328,6; 3485,7]
До 30 минут (n=19)	481,5 [309,3; 572,5]	270,8 [179,0; 302,5]	5538,7 [4286,3; 6960,6]	3016,4 [2173,4; 5136,3]
Более 30 минут (n=49)	516,0 [382,7; 645,2]	262,2 [210,0; 353,6]	5110,1 [3944,3; 7219,9]	3016,4 [2173,4; 5136,3]
p	0,014	0,989	0,297	0,265
Время обращения в стационар				
До 24 часов (n=49)	448,5 [334,2; 626,6]	252,1 [202,9; 294,9]	4882,7 [4058,4; 6624,8]	2890,7 [2219,8; 3864,7]
После 24 часов (n=61)	450,4 [309,3; 566,5]	275,3 [216,2; 333,0]	5143,7 [3970,9; 6446,9]	2591,3 [2238,3; 3637,9]
p	0,178	0,096	0,962	0,578
Отягощённый наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям				
Наличие (n=53)	484,1 [336,9; 599,3]	277,5 [215,4; 356,3]	5470,2 [4179,0; 6938,2]	2701,2 [2277,2; 3764,7]

Отсутствие (n=57)	440,5 [307,2; 565,9]	256,2 [210,3; 288,0]	4715,0 [3700,9; 6365,9]	2886,1 [2171,1; 3688,4]
p	0,168	0,038	0,053	0,695
Ранний персональный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям				
Наличие (n=45)	444,1 [308,9; 636,7]	275,3 [230,7; 331,8]	5656,6 [4311,4; 6972,8]	2871,8 [2208,0; 3983,0]
Отсутствие (n=65)	450,9 [322,1; 560,7]	256,3 [206,9; 314,9]	4681,9 [3919,7; 6186,8]	2705,5 [2250,0; 3627,1]
p	0,933	0,223	0,055	0,620
Ожирение				
Наличие (n=41)	444,1 [322,1; 573,0]	264,5 [216,2; 322,8]	5448,5 [4042,9; 6605,2]	2926,1 [2253,3; 3864,7]
Отсутствие (n=69)	464,7 [309,6; 587,2]	259,0 [204,7; 310,7]	4753,7 [3919,7; 6394,3]	2705,5 [2208,0; 3669,3]
p	0,769	0,243	0,549	0,518
Сахарный диабет				
Наличие (n=33)	450,9 [336,6; 542,0]	262,2 [211,8; 346,4]	5106,5 [4306,0; 6531,9]	3034,3 [2307,9; 3782,6]
Отсутствие (n=77)	448,5 [308,6; 587,2]	263,5 [212,2; 309,3]	4895,9 [3752,9; 6499,0]	2701,2 [2208,0; 3627,1]
p	0,914	0,722	0,607	0,451
Курение в анамнезе				
Да (n=71)	440,5 [309,7; 571,1]	262,2 [213,8; 312,0]	5178,6 [4241,1; 6822,7]	2606,6 [2173,4; 3781,0]
Нет (n=39)	472,6 [337,5; 639,1]	264,5 [210,8; 355,5]	4618,5 [3649,3; 5938,0]	2902,1 [2358,4; 3680,0]
p	0,445	0,874	0,791	0,050
Соблюдение диеты				
Да (n=14)	471,3 [292,7; 611,4]	259,2 [173,2; 299,1]	5621,2 [4774,3; 7102,7]	3203,8 [2289,9; 5147,0]
Нет (n=96)	446,3 [329,5; 581,3]	263,9 [214,1; 322,2]	4818,8 [3904,2; 6405,2]	2813,7 [2222,9; 3591,3]
p	0,854	0,457	0,121	0,425
Физическая активность				

Регулярная (n=25)	450,9 [306,7; 638,3]	239,7 [153,5; 341,0]	5585,7 [3664,0; 7126,1]	2821,3 [2219,8; 4515,6]
Гиподинамия (n=85)	448,5 [326,4; 566,6]	264,5 [214,5; 317,7]	4884,2 [4042,9; 6337,6]	2705,5 [2238,3; 3669,3]
p	0,983	0,264	0,630	0,729
Постинфарктный кардиосклероз				
Наличие (n=28)	412,1 [295,5; 593,3]	269,3 [210,3; 321,8]	4818,8 [3620,9; 6091,5]	2726,5 [2198,0; 3409,5]
Отсутствие (n=82)	457,8 [322,9; 571,7]	260,3 [212,8; 314,2]	5118,6 [4214,9; 6666,9]	2813,7 [2254,8; 3781,8]
p	0,557	0,726	0,118	0,497
Реваскуляризация миокарда в анамнезе				
Наличие (n=28)	353,2 [292,7; 554,1]	273,7 [221,5; 316,9]	4971,4 [3960,7; 5867,7]	2739,2 [2464,6; 3694,7]
Отсутствие (n=82)	468,7 [339,1; 590,9]	259,2 [210,5; 321,2]	5001,2 [4131,3; 6731,1]	2813,7 [2198,7; 3754,2]
p	0,060	0,342	0,213	0,848
Фибрилляция предсердий				
Наличие (n=23)	435,4 [350,9; 590,8]	228,6 [205,1; 363,5]	4406,8 [3385,3; 5471,9]	2982,3 [2240,0; 3595,7]
Отсутствие (n=87)	464,7 [309,7; 574,7]	264,5 [217,2; 316,4]	5178,6 [4286,3; 6822,7]	2606,6 [2217,0; 3781,0]
p	0,730	0,471	0,047	0,478
Хроническая болезнь почек				
Наличие (n=16)	506,9 [379,7; 591,2]	258,8 [182,3; 364,7]	4994,6 [4444,5; 6383,4]	2997,3 [2296,9; 3830,8]
Отсутствие (n=94)	442,6 [309,6; 573,8]	264,4 [214,6; 317,0]	4977,3 [3935,1; 6532,0]	2801,7 [2212,5; 3611,4]
p	0,278	0,647	0,861	0,342
Хроническая сердечная недостаточность				
Наличие (n=34)	463,2 [323,7; 596,7]	257,6 [213,7; 322,9]	5460,2 [4536,6; 6786,2]	2809,3 [2185,5; 3906,6]
Отсутствие (n=76)	447,3 [312,5; 572,9]	267,7 [210,0; 320,3]	4818,0 [3784,8; 6350,3]	2846,1 [2245,3; 3674,6]

p	0,681	0,771	0,205	0,872
Тип кровоснабжения миокарда по данным коронарной ангиографии				
Левый (n=13)	388,7 [316,9; 490,9]	252,1 [193,1; 307,9]	4557,6 [3273,1; 7373,7]	2521,9 [1960,3; 3801,3]
Правый (n=85)	464,7 [324,7; 591,1]	263,5 [216,2; 333,0]	5106,5 [4211,2; 6393,0]	2886,1 [2277,2; 3627,1]
Смешанный (n=12)	407,8 [238,3; 555,0]	245,0 [189,4; 317,7]	5111,8 [2969,8; 6758,0]	2794,6 [1662,1; 4035,9]
p	0,417	0,515	0,756	0,543
Объем поражения коронарного русла				
Однососудистое (n=37)	434,3 [308,3; 571,5]	258,7 [207,8; 317,5]	5126,9 [3997,7; 6690,6]	2846,6 [2244,4; 3793,6]
Двухсосудистое (n=46)	477,1 [330,4; 639,4]	269,9 [218,3; 352,6]	4895,6 [4075,3; 7044,9]	3021,7 [2259,6; 3835,7]
Трёхсосудистое (n=27)	398,8 [323,8; 530,3]	264,2 [192,1; 310,9]	4618,5 [3755,6; 6076,2]	2407,6 [2197,7; 2978,2]
p	0,195	0,540	0,375	0,164
Медикаментозная терапия				
Статин-наивные пациенты (n=45)	521,9 [361,4; 641,4]	274,5 [205,8; 342,0]	6076,2 [4256,9; 7798,6]	2890,7 [2208,0; 3839,4]
Пациенты с длительным приемом статинов (n=65)	403,5 [308,6; 514,5]	259,3 [213,7; 307,3]	4711,2 [3853,1; 6001,4]	2606,6 [2250,0; 3637,9]
p	0,012	0,903	0,003	0,607
Дезагрегант- наивные пациенты (n=26)	424,3 [309,6; 610,9]	263,9 [179,0; 305,1]	5932,0 [4339,1; 8473,2]	2848,4 [1904,2; 4060,6]
Пациенты с длительным приемом дезагрегантов (n=84)	450,7 [329,5; 574,4]	261,8 [215,0; 322,2]	4818,8 [3904,2; 6350,3]	2763,4 [2260,7; 3658,9]
p	0,530	0,408	0,022	0,844

С учетом выявленных особенностей содержания церамидов в плазме крови в зависимости от клиничко-anamнестических параметров пациентов с ОКС был проведен дополнительный анализ среди пациентов с ОКС с/без подъема сегмента ST электрокардиограммы. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы было выявлено, что среди женщин отмечался более высокий уровень Cer(d18:1/16:0) по сравнению с мужчинами (табл. 18). Кроме того, пациенты с предшествующим приемом терапии статинами имели более низкое содержание Cer(d18:1/16:0) по сравнению со статин-наивными пациентами.

Таблица 18 – Концентрации церамидов в плазме крови в зависимости от демографических и клиничко-anamнестических параметров пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы

Параметр	Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:1), мкг/мл
Пол				
Мужской (n=45)	380,2 [301,6; 523,2]	259,1 [214,5; 311,5]	4711,2 [3763,3; 6211,2]	2563,4 [2171,1; 3406,8]
Женский (n=26)	483,1 [354,1; 577,8]	273,6 [215,5; 375,5]	4742,5 [3534,2; 6072,7]	2905,9 [2502,9; 3633,1]
p	0,041	0,095	0,981	0,142
Дебют заболевания				
Впервые ОКС (n=16)	478,4 [399,9; 539,9]	280,4 [224,7; 351,9]	5797,2 [3630,6; 6300,3]	2905,9 [2353,3; 3672,6]
Дестабилизация длительно текущего анамнеза ИБС (n=55)	388,0 [305,1; 530,3]	259,3 [213,8; 310,9]	4618,5 [3755,6; 5656,6]	2606,6 [2197,7; 3502,7]
p	0,120	0,247	0,296	0,509
Длительность болевого синдрома				
До 15 минут (n=37)	365,3 [301,6; 502,8]	259,3 [214,5; 314,2]	4618,5 [3970,9; 6122,6]	2581,2 [2355,0; 3516,5]
До 30 минут (n=11)	481,5 [330,8; 530,3]	270,8 [235,5; 302,5]	5464,4 [4406,8; 6960,6]	3358,6 [2422,0; 5178,9]
Более 30 минут (n=23)	484,1 [350,9; 591,3]	261,3 [205,1; 357,1]	4378,6 [3239,2; 6104,2]	2482,1 [2197,7; 3306,1]

p	0,155	0,947	0,357	0,177
Отягощённый наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям				
Наличие (n=34)	416,1 [309,3; 549,9]	275,1 [218,3; 319,4]	4995,4 [4052,0; 6243,7]	2579,4 [2282,8; 3563,3]
Отсутствие (n=37)	435,4 [307,2; 517,5]	256,3 [211,8; 306,9]	4565,7 [3481,6; 6097,3]	2902,1 [2186,2; 3468,3]
p	0,704	0,197	0,401	0,872
Медикаментозная терапия				
Статин-наивные пациенты (n=13)	545,9 [436,1; 582,8]	277,5 [221,5; 348,3]	6185,9 [3674,5; 6422,6]	3139,6 [2243,7; 3763,1]
Пациенты с длительным приемом статинов (n=58)	384,5 [304,5; 505,2]	260,3 [212,9; 304,9]	4618,5 [3754,2; 5603,4]	2580,6 [2254,8; 3433,6]
p	0,045	0,624	0,154	0,372
Дезагрегант-наивные пациенты (n=3)	388,0 [376,7; 521,9]	316,4 [179,0; 341,1]	6008,6 [4406,8; 8606,6]	3781,0 [3016,4; 3897,8]
Пациенты с длительным приемом дезагрегантов (n=68)	438,2 [308,3; 542,0]	260,3 [215,7; 311,7]	4664,9 [3751,5; 6165,5]	2593,9 [2245,3; 3447,8]
p	0,864	0,777	0,209	0,116

В подгруппе пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы наличие отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ характеризовалось более высоким значением Cer(d18:1/18:0) по сравнению с его отсутствием (табл. 19).

Таблица 19 – Концентрации церамидов в плазме крови в зависимости от демографических и клинико-анамнестических параметров пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Параметр	Cer(d18:1/16:0), мкг/мл	Cer(d18:1/18:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:0), мкг/мл	Cer(d18:1/24:1), мкг/мл
Пол				

Мужской (n=26)	545,2 [401,9; 673,7]	269,4 [213,9; 329,4]	6070,5 [4317,4; 8022,4]	3003,5 [2168,9; 4570,3]
Женский (n=13)	490,3 [306,7; 704,9]	249,2 [151,9; 374,3]	5855,4 [4638,0; 8047,7]	2797,3 [2148,8; 3755,8]
p	0,508	0,627	0,827	0,691
Дебют заболевания				
Впервые ОКС (n=32)	496,2 [338,0; 664,7]	278,4 [219,6; 349,4]	6131,9 [4591,2; 8248,3]	2813,7 [2196,4; 4428,6]
Дестабилизация длительно текущего анамнеза ИБС (n=7)	528,6 [309,7; 752,9]	184,7 [138,4; 222,4]	4116,8 [2962,4; 7640,4]	3658,5 [1908,2; 4131,8]
p	0,872	0,112	0,129	0,957
Длительность болевого синдрома				
До 15 минут (n=5)	337,5 [263,9; 716,4]	264,2 [194,8; 417,8]	4715,0 [3305,9; 7834,6]	2890,7 [1570,1; 5419,9]
До 30 минут (n=8)	458,9 [279,2; 746,7]	244,4 [143,0; 369,4]	5863,2 [3401,3; 7879,1]	2583,2 [1957,9; 4810,1]
Более 30 минут (n=26)	566,5 [401,9; 659,6]	269,0 [209,7; 345,1]	6070,5 [4560,4; 8022,4]	2909,8 [2252,4; 4236,1]
p	0,676	0,925	0,618	1,000
Отягощённый наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям				
Наличие (n=19)	571,1 [403,5; 692,9]	301,3 [194,1; 396,9]	7148,2 [4561,0; 8965,9]	2998,2 [2264,2; 4548,8]
Отсутствие (n=20)	444,5 [308,2; 661,8]	254,2 [191,2; 285,5]	4889,3 [4395,6; 7250,7]	2801,7 [1929,0; 4115,9]
p	0,110	0,036	0,053	0,433
Медикаментозная терапия				
Статин-наивные пациенты (n=32)	496,2 [312,5; 655,7]	269,4 [187,1; 338,4]	5965,8 [4395,6; 8272,7]	2801,7 [2047,9; 4444,6]
Пациенты с длительным	645,1 [403,5; 752,9]	256,2 [213,5; 424,2]	6064,8 [4681,9; 7640,4]	3828,5 [2189,5; 4068,1]

приемом статинов (n=7)				
p	0,522	0,788	0,815	0,419
Дезагрегант-наивные пациенты (n=23)	440,5 [309,3; 692,9]	263,5 [178,8; 297,4]	5855,4 [4136,1; 8428,7]	2797,3 [1892,2; 4548,8]
Пациенты с длительным приемом дезагрегантов (n=16)	640,5 [432,8; 664,7]	274,9 [213,9; 391,5]	6606,5 [4477,1; 7939,4]	3339,1 [2328,4; 4115,9]
p	0,161	0,230	0,753	0,441

3.7 Анализ ассоциаций концентраций церамидов с лабораторными параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом

С увеличением возраста исследуемой группы пациентов с ОКС было выявлено снижение содержания Cer(d18:1/24:0) (коэффициент корреляции -0,228, p=0,016) (табл. 20). При поступлении в стационар уровень Cer(d18:1/16:0) имел слабую ассоциацию с уровнем высокочувствительного тропонина I (коэффициент корреляции 0,200, p=0,036). При подгрупповом анализе среди пациентов с ОКС с/без подъема сегмента ST электрокардиограммы не было выявлено значимых корреляций церамидов с исследуемыми лабораторными параметрами при поступлении в стационар.

Таблица 20 – Корреляция между количественными переменными и концентрациями церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом при поступлении в стационар

Параметр	Cer (d18:1/16:0)	Cer (d18:1/18:0)	Cer (d18:1/24:0)	Cer (d18:1/24:1)
Возраст				
Коэффициент корреляции	0,092	0,001	-0,228	0,100
p	0,341	0,988	0,016	0,298
Систолическое артериальное давление				
Коэффициент корреляции	0,166	0,043	0,173	0,140
p	0,083	0,655	0,071	0,145

Диастолическое артериальное давление				
Коэффициент корреляции	0,065	0,054	0,215	0,153
p	0,502	0,579	0,024	0,110
Индекс массы тела				
Коэффициент корреляции	-0,183	-0,058	-0,106	-0,128
p	0,055	0,551	0,271	0,184
Высокочувствительный тропонин I				
Коэффициент корреляции	0,200	0,045	0,145	0,090
p	0,036	0,643	0,131	0,351
С-реактивный белок				
Коэффициент корреляции	0,055	0,132	-0,013	-0,012
p	0,567	0,169	0,893	0,902
Глюкоза плазмы крови				
Коэффициент корреляции	0,112	0,095	0,155	0,187
p	0,243	0,322	0,105	0,050
Креатинин сыворотки крови				
Коэффициент корреляции	0,002	0,017	-0,032	0,014
p	0,985	0,862	0,740	0,885
Расчетная скорость клубочковой фильтрации				
Коэффициент корреляции	-0,077	-0,074	0,090	-0,065
p	0,427	0,441	0,350	0,498

На третьи сутки стационарного лечения также отмечалась слабая ассоциация Cer(d18:1/16:0) с высокочувствительным тропонином I (табл. 21). Помимо этого, была выявлена слабая ассоциация между Cer(d18:1/18:0) и ОХС, ХС нелВП, триглицеридами. Также, была определена умеренная ассоциация между Cer(d18:1/24:0) и ОХС, ХС нелВП, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и триглицеридами.

При подгрупповом анализе корреляции между количественными переменными и концентрациями церамидов у пациентов с ОКС с/без подъема сегмента ST электрокардиограммы на третьи сутки стационарного лечения было выявлено, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST отмечалась слабая ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции 0,268, p=0,024), ХС нелВП (коэффициент корреляции 0,273, p=0,021), умеренная ассоциация с ХС ЛОНП (коэффициент корреляции 0,319, p=0,007) и триглицеридами (коэффициент корреляции 0,341, p=0,004). Кроме того, была выявлена умеренная ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/18:0) с ХС ЛОНП (коэффициент корреляции 0,394, p=0,001) и

триглицеридами (коэффициент корреляции 0,369, $p=0,002$). Также, была определена слабая ассоциация Cer(d18:1/24:1) и ХС ЛОНП (коэффициент корреляции 0,236, $p=0,048$) и триглицеридами (коэффициент корреляции 0,235, $p=0,049$). У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы была выявлена умеренная ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции 0,523, $p=0,001$), ХС нЛВП (коэффициент корреляции 0,498, $p=0,001$).

Таблица 21 – Корреляция между количественными переменными и концентрациями церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом на третьи сутки стационарного лечения

Параметр	Cer (d18:1/16:0)	Cer (d18:1/18:0)	Cer (d18:1/24:0)	Cer (d18:1/24:1)
Общий холестерин				
Коэффициент корреляции	0,058	0,189	0,354	0,167
p	0,546	0,048	<0,001	0,081
Холестерин липопротеидов высокой плотности				
Коэффициент корреляции	-0,113	-0,013	0,025	0,043
p	0,239	0,892	0,792	0,652
Холестерин липопротеидов невысокой плотности				
Коэффициент корреляции	0,069	0,189	0,359	0,131
p	0,471	0,048	<0,001	0,173
Холестерин липопротеидов низкой плотности				
Коэффициент корреляции	0,042	0,150	0,310	0,110
p	0,471	0,118	0,001	0,253
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности				
Коэффициент корреляции	0,106	0,237	0,261	0,163
p	0,272	0,013	0,006	0,089
Триглицериды				
Коэффициент корреляции	0,089	0,219	0,277	0,164
p	0,354	0,022	0,003	0,087
Высокочувствительный тропонин I				
Коэффициент корреляции	0,272	0,085	0,013	0,088
p	0,004	0,377	0,893	0,359
С-реактивный белок				
Коэффициент корреляции	0,171	0,055	-0,136	0,041
p	0,075	0,570	0,156	0,673

Глюкоза плазмы крови				
Коэффициент корреляции	-0,088	-0,037	0,128	0,093
p	0,363	0,705	0,184	0,332
Гликированный гемоглобин				
Коэффициент корреляции	0,045	0,083	0,015	0,172
p	0,639	0,389	0,876	0,072
Креатинин сыворотки крови				
Коэффициент корреляции	0,075	0,003	0,015	0,013
p	0,434	0,974	0,876	0,896
Расчетная скорость клубочковой фильтрации				
Коэффициент корреляции	-0,158	-0,074	0,099	-0,052
p	0,100	0,443	0,305	0,586

Через 3 месяца после выписки сохранялась умеренная ассоциация между содержанием Cer(d18:1/24:0) и ОХС, ХС неЛВП, ХС ЛНП (табл. 22). Кроме того, отмечена слабая ассоциация между уровнем Cer (d18:1/24:1) и ОХС. Снижение Cer (d18:1/24:1) ассоциировалось с увеличением рСКФ (коэффициент корреляции -0,200, p=0,037).

При подгрупповом анализе корреляции между количественными переменными и концентрациями церамидов у пациентов с ОКС с/без подъема сегмента ST электрокардиограммы через 3 месяца после выписки из стационара было выявлено, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST отмечалась слабая ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/24:0) и ХС ЛОНП (коэффициент корреляции 0,262, p=0,028) и триглицеридами (коэффициент корреляции 0,249, p=0,038). У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы была выявлена умеренная ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции 0,511, p=0,001), ХС неЛВП (коэффициент корреляции 0,424, p=0,007), триглицеридами (коэффициент корреляции 0,342, p=0,033). Помимо этого, была определена умеренная ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/24:1) и ОХС (коэффициент корреляции 0,330, p=0,040), ХС неЛВП (коэффициент корреляции 0,348, p=0,030).

Таблица 22 – Корреляция между количественными переменными и концентрациями церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом через 3 месяца после выписки из стационара

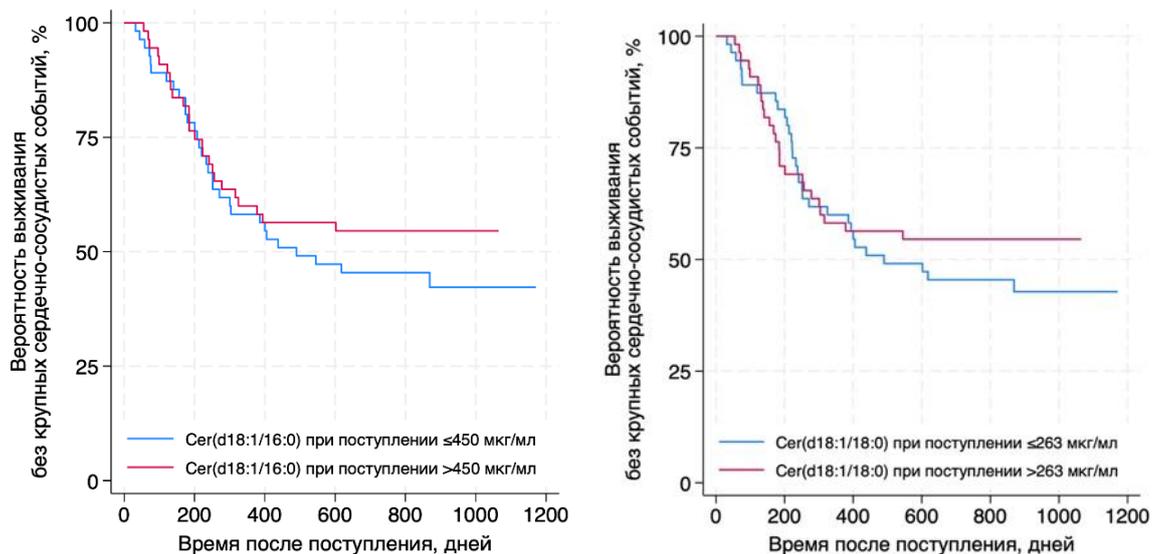
Параметр	Cer (d18:1/16:0)	Cer (d18:1/18:0)	Cer (d18:1/24:0)	Cer (d18:1/24:1)
Общий холестерин				
Коэффициент корреляции	0,073	0,068	0,312	0,215
p	0,449	0,485	0,001	0,025

Холестерин липопротеидов высокой плотности				
Коэффициент корреляции	-0,116	-0,014	0,029	0,048
p	0,229	0,884	0,761	0,623
Холестерин липопротеидов невысокой плотности				
Коэффициент корреляции	0,085	0,070	0,310	0,186
p	0,381	0,471	0,001	0,053
Холестерин липопротеидов низкой плотности				
Коэффициент корреляции	-0,017	0,009	0,221	0,128
p	0,859	0,928	0,021	0,183
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности				
Коэффициент корреляции	0,135	0,126	0,165	0,014
p	0,163	0,191	0,087	0,889
Триглицериды				
Коэффициент корреляции	0,110	0,154	0,134	-0,036
p	0,253	0,111	0,164	0,713
С-реактивный белок				
Коэффициент корреляции	0,015	0,054	-0,059	0,044
p	0,277	0,577	0,543	0,648
Глюкоза плазмы крови				
Коэффициент корреляции	-0,111	-0,046	0,063	-0,027
p	0,250	0,631	0,513	0,782
Креатинин сыворотки крови				
Коэффициент корреляции	0,039	-0,085	0,019	0,042
p	0,686	0,381	0,841	0,665
Расчетная скорость клубочковой фильтрации				
Коэффициент корреляции	-0,169	-0,011	-0,061	-0,200
p	0,079	0,911	0,527	0,037

3.8 Анализ прогностической значимости церамидов

3.8.1 Анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня церамидов на момент поступления в стационар

Проведенный анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня церамидов на момент поступления в стационар с помощью метода Каплана-Мейера не продемонстрировал значимых отличий в вероятности наступления крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС как выше, так и ниже медианных значений среди всех исследуемых церамидов (рис. 5).



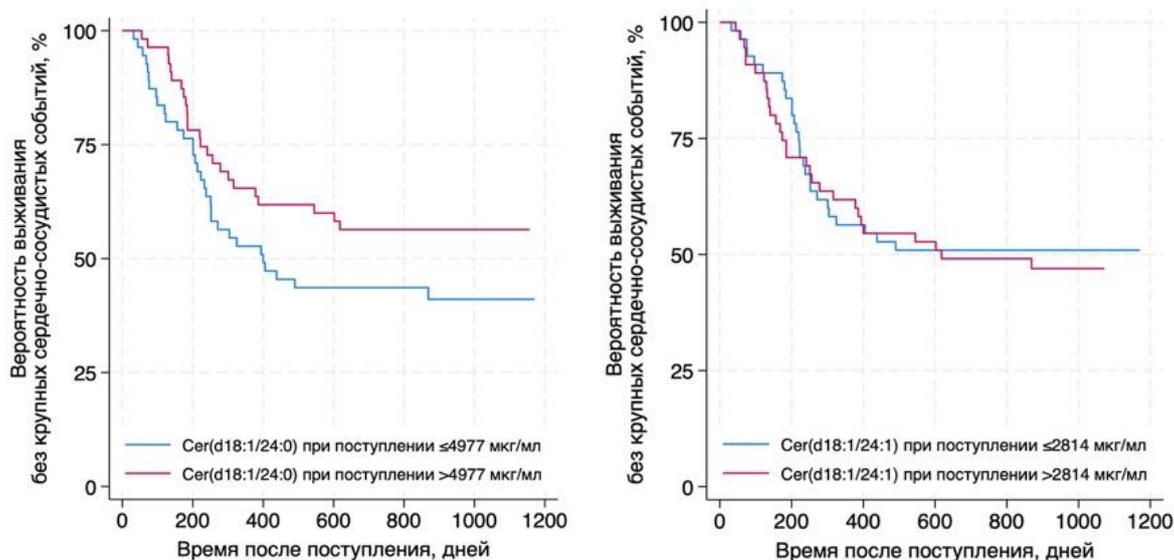


Рисунок 5 – Вероятность выживания в зависимости от уровня церамидов на момент поступления в стационар

Примечание: разделение анализируемой когорты на группы по медианному уровню церамидов. Log rank $p=0.343$ для Cer(d18:1/16:0); log rank $p=0.444$, Cer(d18:1/18:0); log rank $p=0.109$ для Cer(d18:1/24:0); log rank $p=0.7369$ для Cer(d18:1/24:1).

При анализе прогностической значимости уровня концентраций церамидов на момент поступления в стационар путем проведения однофакторного регрессионного анализа Кокса получено, что увеличение концентрации Cer(d18:1/24:0) на 500 мгк/мл ассоциировалось со снижением вероятности наступления ККТ (ОР 0,926, 95% ДИ 0,861-0,996, $p=0,039$) (табл. 23). Таблица 23 – Прогнозирование наступления комбинированной конечной точки в зависимости от уровня церамидов на момент поступления в стационар (однофакторный регрессионный анализ Кокса)

Показатель	Отношение рисков [95% ДИ], значение p
Cer(d18:1/16:0), на 100 мгк/мл	0.907 [0.781-1.054], 0.203
Cer(d18:1/18:0), на 100 мгк/мл	0.916 [0.695-1.209], 0.536
Cer(d18:1/24:0), на 500 мгк/мл	0.926 [0.861-0.996], 0.039
Cer(d18:1/24:1), на 500 мгк/мл	0.964 [0.875-1.062], 0.460

Для оценки прогностической значимости Cer(d18:1/24:0) был выполнен многофакторный анализ Кокса с поправкой на другие факторы (табл. 24). Ввиду непропорциональности рисков между мужчинами и женщинами (рис. б), выполняли многофакторный анализ, стратифицированный по полу.

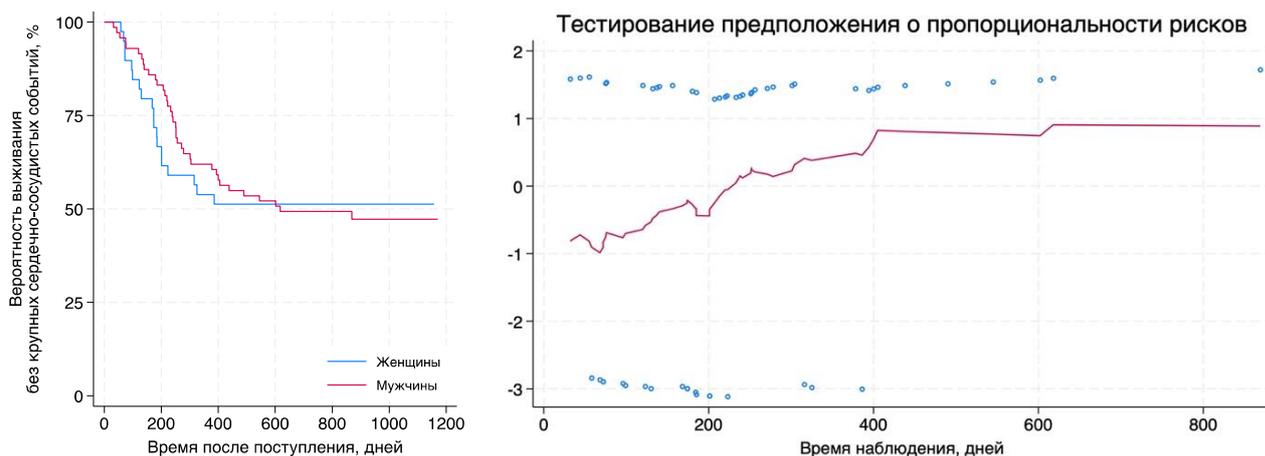


Рисунок 6 – Вероятность выживания в зависимости от пола

Дополнительно выполненная оценка прогностической значимости $Cer(d18:1/24:0)$ в стратах по полу продемонстрировала отсутствие значимых ассоциаций в двух группах ($p > 0.05$) с наглядно меньшей выживаемостью при более низких значениях $Cer(d18:1/24:0)$ у пациентов любого пола (рис. 7).

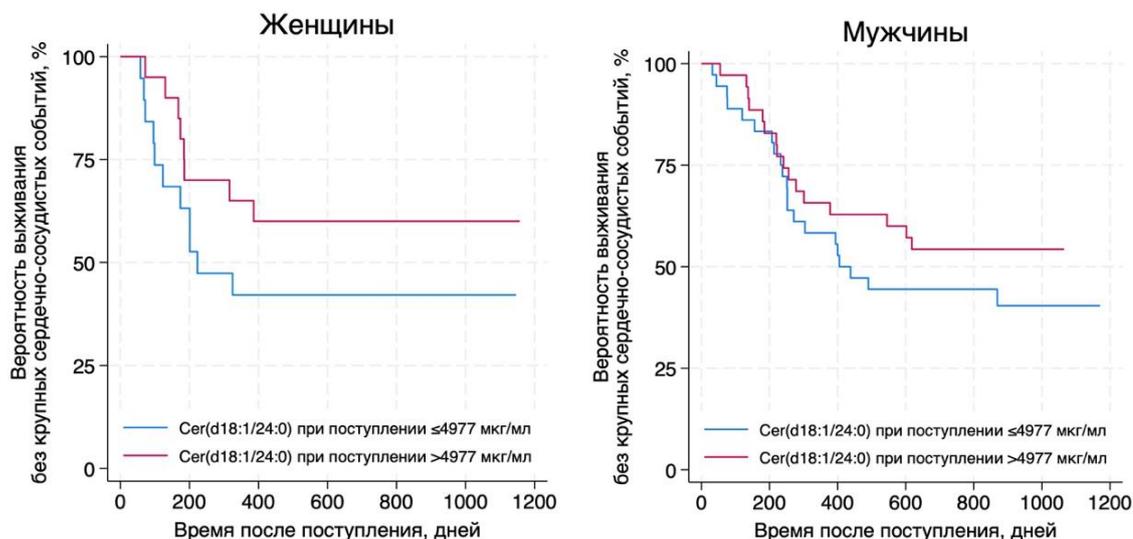


Рисунок 7 – Вероятность выживания в зависимости от уровня $Cer(d18:1/24:0)$ у женщин и мужчин

Примечание: разделение анализируемой когорты на группы по медианному уровню $Cer(d18:1/24:0)$; log rank $p=0.296$ у мужчин и log rank $p=0.207$ у женщин.

Прогностическая значимость $Cer(d18:1/24:0)$ сохранялась в моделях с поправкой на показатели липидного профиля (табл. 24).

Таблица 24 – Прогнозирование возникновения комбинированной конечной точки в зависимости от уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар (многофакторная регрессия Кокса)

Показатель	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Cer(d18:1/24:0), на 500 мгк/мл	0.926 [0.859-0.997], p=0.041	0.916 [0.844-0.995], p=0.037	0.918 [0.847-0.996], p=0.040
Мужской пол	не применимо (стратифицирующий фактор)		
Возраст старше 65 лет	1.243 [0.699-2.210], p=0.460	1.323 [0.739-2.371], p=0.346	1.308 [0.726-2.356], p=0.372
ХС неЛВП, на 1 ммоль/л*		1.671 [1.092-2.556], p=0.018 (снижение эффекта со временем –0.998 [0.997-1.000], p=0.041)	
ХС ЛНП, на 1 ммоль/л*			1.881 [1.160-3.049], p=0.010 (снижение эффекта со временем – 0.998 [0.996-1.000], p=0.040)
Триглицериды, на 1 ммоль/л			0.888 [0.631-1.250], p=0.497
С-реактивный белок, на 1 Ед/л		1.000 [0.992-1.008], p=0.964	1.000 [0.992-1.009], p=0.921
Примечание: ХС неЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. Данные представлены как отношение рисков [95% ДИ]; * – переменные с коэффициентом эффекта, меняющимся со временем.			

В моделях с учетом традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и коморбидных состояний, Cer(d18:1/24:0) терял прогностическую значимость (табл. 25).

Таблица 25 – Прогнозирование возникновения комбинированной конечной точки в зависимости от уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар (многофакторная регрессия Кокса)

Показатель	Модель 4	Модель 5
Cer(d18:1/24:0), на 500 мгк/мл	0.923 [0.846-1.008], p=0.075	0.961 [0.879-1.050], p=0.380
Мужской пол	не применимо (стратифицирующий фактор)	
Возраст старше 65 лет	1.141 [0.604-2.155], p=0.685	

ХС неЛВП, на 1 ммоль/л	1.671 [1.093-2.555], p=0.018 (*снижение эффекта со временем – 0.998 [0.997-1.000], p=0.040)	1.298 [1.015-1.660], p=0.038
Текущее курение	0.597 [0.282-1.267], p=0.179	
Артериальная гипертензия	1.246 [0.288-5.381], p=0.769	
Индекс массы тела, на 1 кг/м ²	0.996 [0.942-1.053], p=0.895	
Гликемия при поступлении, на 1 ммоль/л	0.995 [0.917-1.080], p=0.902	
Предшествующий анамнез ИБС или перенесенного ОНМК		2.702 [1.259-5.802], p=0.011
Прием статинов в анамнезе		1.903 [0.885-4.091], p=0.099
Фибрилляция предсердий		2.378 [1.253-4.513], p=0.008
Фракция выброса левого желудочка <50%		1.013 [0.524-1.956], p=0.970
Сахарный диабет 2 типа		1.116 [0.613-2.033], p=0.720
Хроническая болезнь почек		0.566 [0.244-1.313], p=0.185
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХС неЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. Данные представлены как отношение рисков [95% ДИ]; * – переменные с коэффициентом эффекта, меняющимся со временем.		

3.8.2 Анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от динамики уровня церамидов за время госпитализации

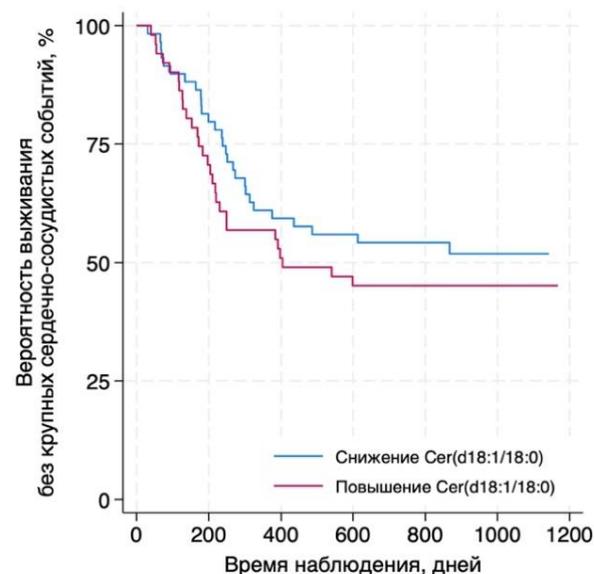
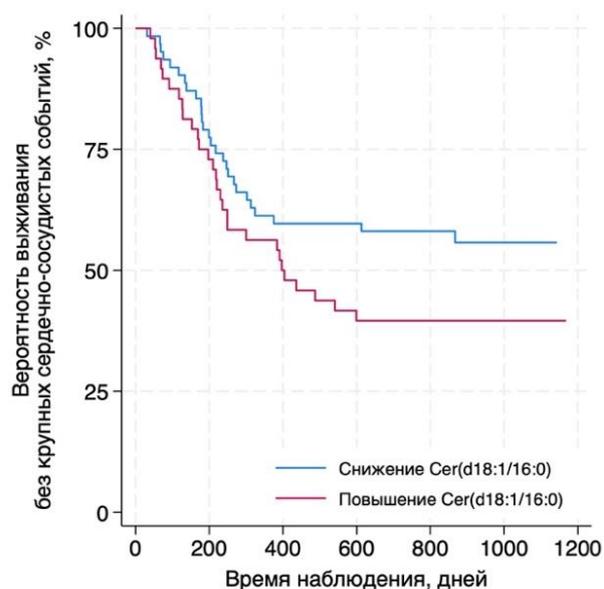
При анализе прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от динамики уровня церамидов в период госпитализации не было получено значимых ассоциаций с наступлением ККТ (табл. 26).

Таблица 26 – Прогнозирование наступления комбинированной конечной точки в зависимости от динамики уровня церамидов от первого до второго забора крови за время госпитализации (однофакторный регрессионный анализ Кокса)

Динамика показателя	Отношение рисков [95% ДИ], значение p
Cer(d18:1/16:0), на 100 мгк/мл	1.173 [0.912-1.508], 0.214
Cer(d18:1/18:0), на 100 мгк/мл	1.245 [0.868-1.786], 0.234
Cer(d18:1/24:0), на 500 мгк/мл	1.105 [0.992-1.231], 0.071
Cer(d18:1/24:1), на 500 мгк/мл	1.032 [0.868-1.227], 0.722
Повышение Cer(d18:1/16:0)	1.555 [0.920-2.628], 0.099
Повышение Cer(d18:1/18:0)	1.299 [0.769-2.194], 0.328
Повышение Cer(d18:1/24:0)	1.296 [0.670-2.507], 0.442
Повышение Cer(d18:1/24:1)	0.705 [0.408-1.219], 0.211
Cer(d18:1/16:0), на 1%	2.120 [0.670-6.710], 0.201
Cer(d18:1/18:0), на 1%	1.985 [0.681-5.788], 0.209
Cer(d18:1/24:0), на 1%	3.218 [0.813-12.742], 0.096
Cer(d18:1/24:1), на 1%	1.418 [0.841-2.392], 0.190

Примечание: абсолютная динамика рассчитана как значение при втором заборе крови минус значение при заборе крови при поступлении в стационар; повышение определялось как абсолютная динамика, превышающая нулевое значение.

При построении кривых выживаемости Каплана-Мейера не было выявлено значимых отличий в вероятности наступления ККТ за время госпитализации (рис. 8).



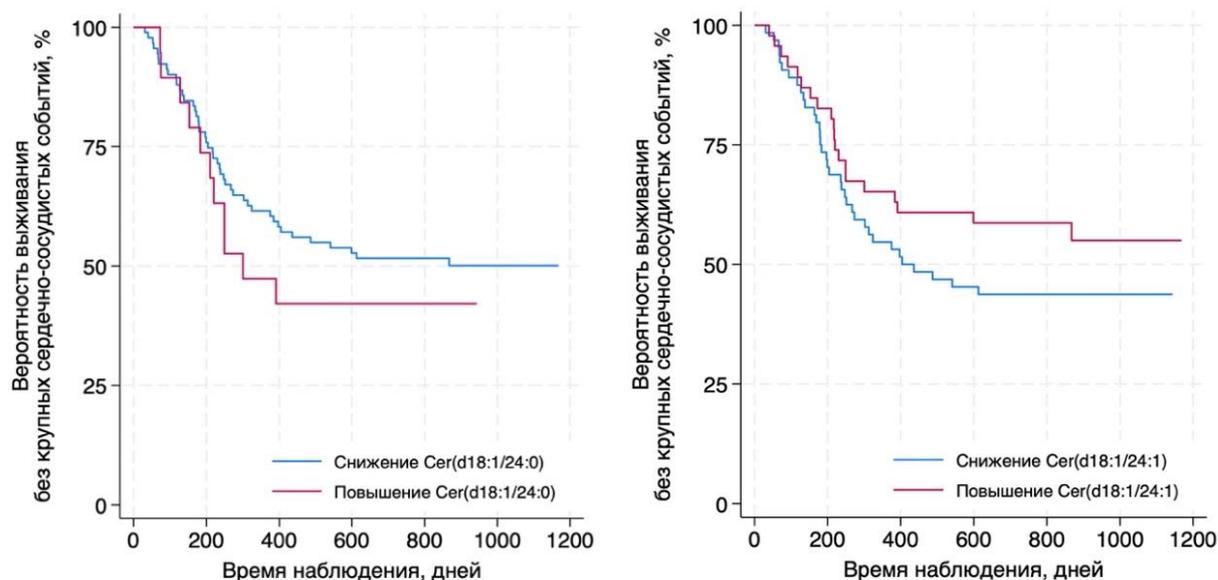


Рисунок 8 – Вероятность выживания в зависимости от динамики уровня церамидов за время госпитализации

Примечание: Log rank $p=0.097$ для Cer(d18:1/16:0); log rank $p=0.327$, Cer(d18:1/18:0); log rank $p=0.440$ для Cer(d18:1/24:0); log rank $p=0.209$ для Cer(d18:1/24:1).

3.8.3 Анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня церамидов после выписки из стационара

Анализ прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня концентраций церамидов через 3 месяца после выписки из стационара не продемонстрировал значимых ассоциаций с развитием повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС (табл. 27).

Таблица 27 – Прогнозирование наступления комбинированной конечной точки в зависимости от уровня церамидов через 3 месяца после выписки из стационара (однофакторный регрессионный анализ Кокса)

Динамика показателя	Отношение рисков [95% ДИ], значение p
Cer(d18:1/16:0), на 100 мгк/мл	1.038 [0.833-1.292], 0.742
Cer(d18:1/18:0), на 100 мгк/мл	1.205 [0.809-1.795], 0.358
Cer(d18:1/24:0), на 500 мгк/мл	1.046 [0.918-1.192], 0.501
Cer(d18:1/24:1), на 500 мгк/мл	1.009 [0.907-1.122], 0.875

При построении кривых выживаемости Каплана-Мейера не было выявлено значимых отличий в вероятности наступления ККТ через 3 месяца после выписки из стационара (рис. 9).

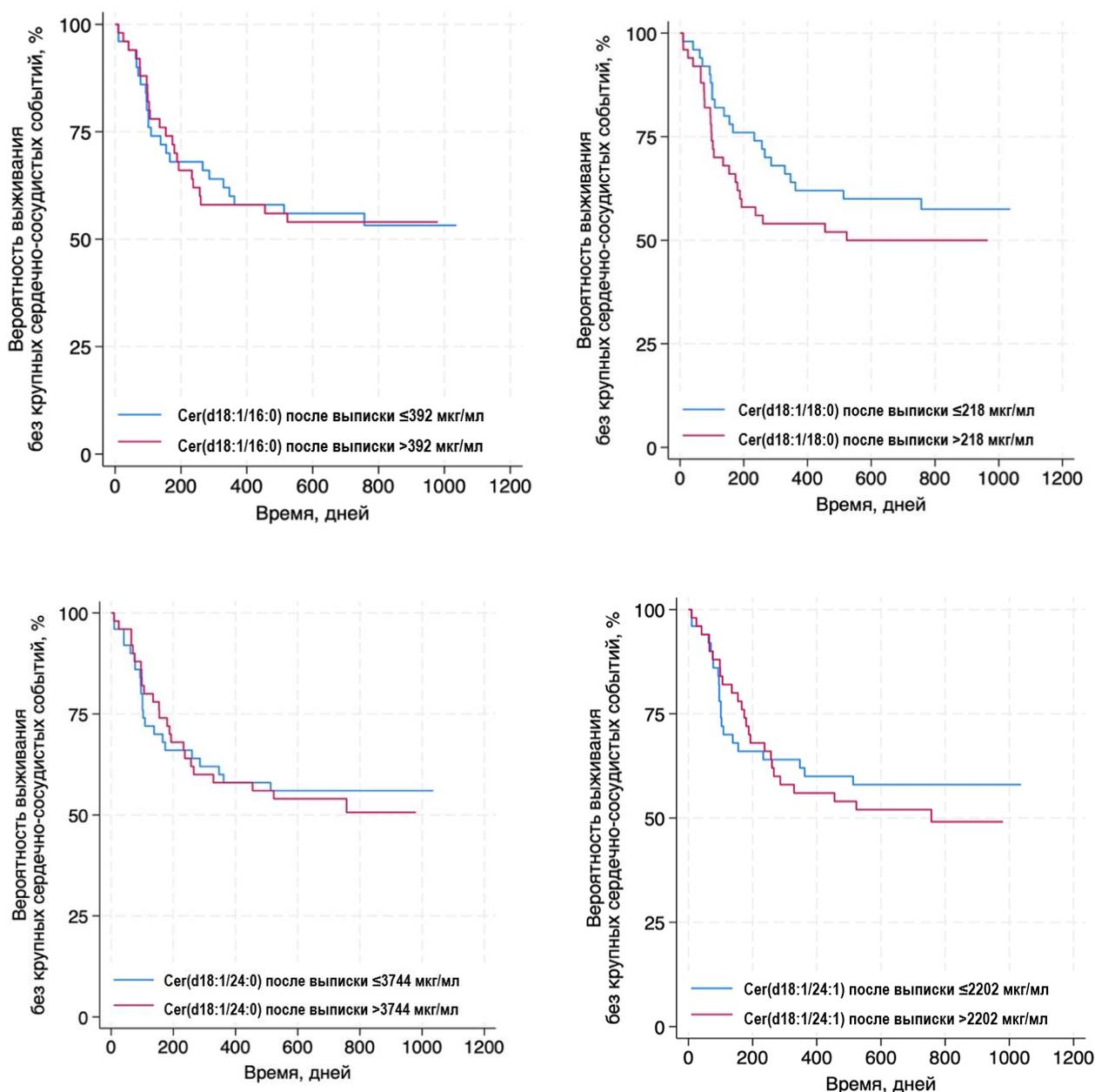


Рисунок 9 – Вероятность выживания в зависимости от уровня церамидов через 3 месяца после выписки из стационара

Примечание: Log rank $p=0.980$ для Cer(d18:1/16:0); log rank $p=0.282$, Cer(d18:1/18:0); log rank $p=0.820$ для Cer(d18:1/24:0); log rank $p=0.629$ для Cer(d18:1/24:1).

3.9 Прогностическая ценность изучения динамики церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом

Применение общепринятых методов статистического анализа зачастую требует, чтобы размер выборки превышал количество независимых переменных. Учитывая, что в настоящем

исследовании объем исходных данных включал большое количество параметров, охватывающих клинико-анамнестические, лабораторные данные, результаты проведения липидного анализа, а также сведения о медикаментозной терапии, использование методов машинного обучения представлялось более целесообразным и независимым инструментом в оценке прогностической значимости динамики церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.

С помощью метода объяснения индивидуальных прогнозов Шепли (Shapley Additive Explanations – SHAP) был выявлен ряд переменных, имеющих наиболее сильное прогностическое значение, и их вклад в выходные данные модели с использованием значений SHAP (рис. 10). Каждая точка представляет значение SHAP для признака и конкретной точки данных, указывающей величину и направление влияния признака на прогноз модели относительно базовой линии. По оси Y представлен ряд переменных в порядке значимости сверху вниз, по оси X – шкала значений SHAP (она показывает, насколько велико влияние соответствующих переменных на развитие повторных сердечно-сосудистых событий). Цвет градиента указывает исходное значение для каждой переменной (красный цвет представляет более высокое значение признака, а синий – более низкое значение переменной). По результатам проведенного анализа выявлено, что дельта Cer(d18:1/18:0) между значением через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

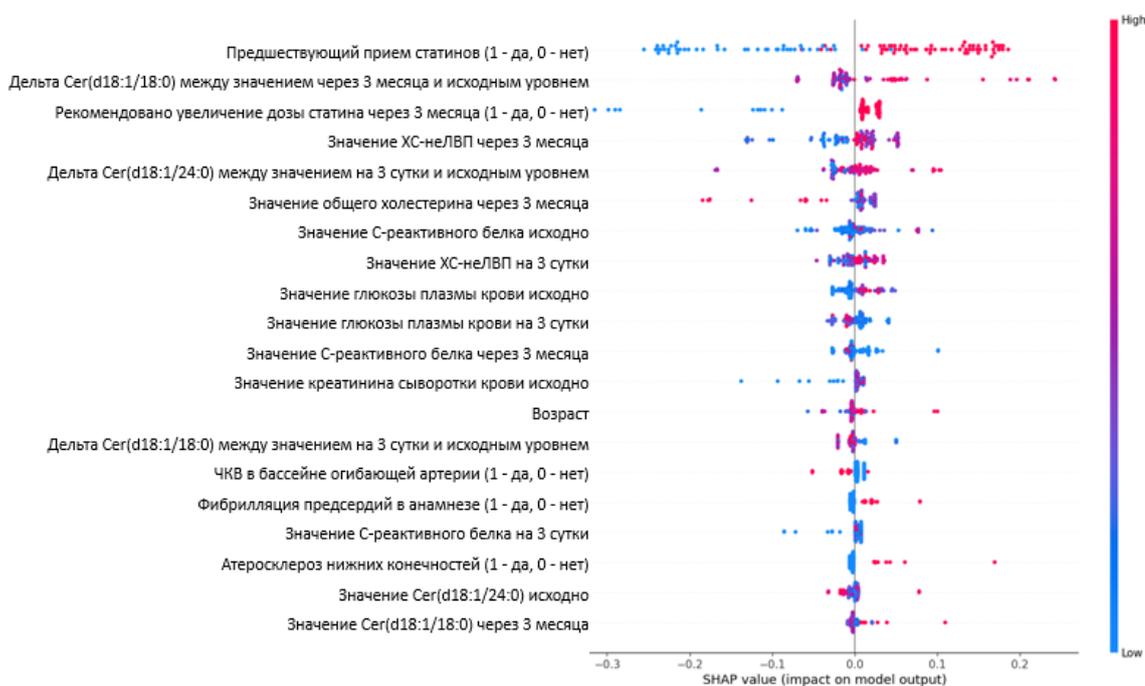


Рисунок 10 – Перечень переменных, оказывающих влияние на развитие повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом

Примечание: ХС-нелВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

На рисунке 11 представлена точечная диаграмма зависимости SHAP модели градиентного бустинга, которая демонстрирует нелинейную зависимость между признаком «Дельта Cer(d18:1/18:0) между значением через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем», «Предшествующий прием статинов» и соответствующими ему значениями SHAP модели комбинированной конечной точки. По оси X отображаются значения «Дельта Cer(d18:1/18:0) между значением через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем», в то время как по оси Y представлены значения SHAP, связанные с каждым значением «Дельта Cer(d18:1/18:0) между значением через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем». Представленный график зависимости – это инструмент визуализации, который помогает понять взаимосвязь между объектом и прогнозом модели. Он позволяет увидеть, как меняется взаимосвязь между объектом и прогнозом по мере изменения значения объекта.

Изучая точечную диаграмму, можно отметить тенденцию, при которой вклад признака «Дельта Cer(d18:1/18:0) между значением через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем» увеличивается по мере увеличения его значения. Это говорит о том, что увеличение дельты между значениями Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и исходным уровнем ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС.

Чтобы выявить потенциальные эффекты взаимодействия между признаками, мы улучшили диаграмму рассеяния в зависимости от «Дельта Cer(d18:1/18:0) между значением через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем», включив цветовое кодирование, основанное на признаке «Предшествующий прием статинов», демонстрирующем наиболее сильную ассоциацию с изменением уровня Cer(d18:1/18:0). Таким образом, это дает возможность проанализировать закономерность и тенденцию ассоциации между «Дельта Cer(d18:1/18:0) между значением через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем» и результатами работы модели, принимая во внимание предшествующий прием статинов. Примечательно, что вне зависимости от предшествующего приема статинов, пациенты с ОКС с большей вероятностью были подвержены наступлению комбинированной конечной точки, если дельта между значением Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем была положительная, и наоборот, менее подвержены развитию повторных сердечно-сосудистых событий, если разница между значениями была отрицательная.

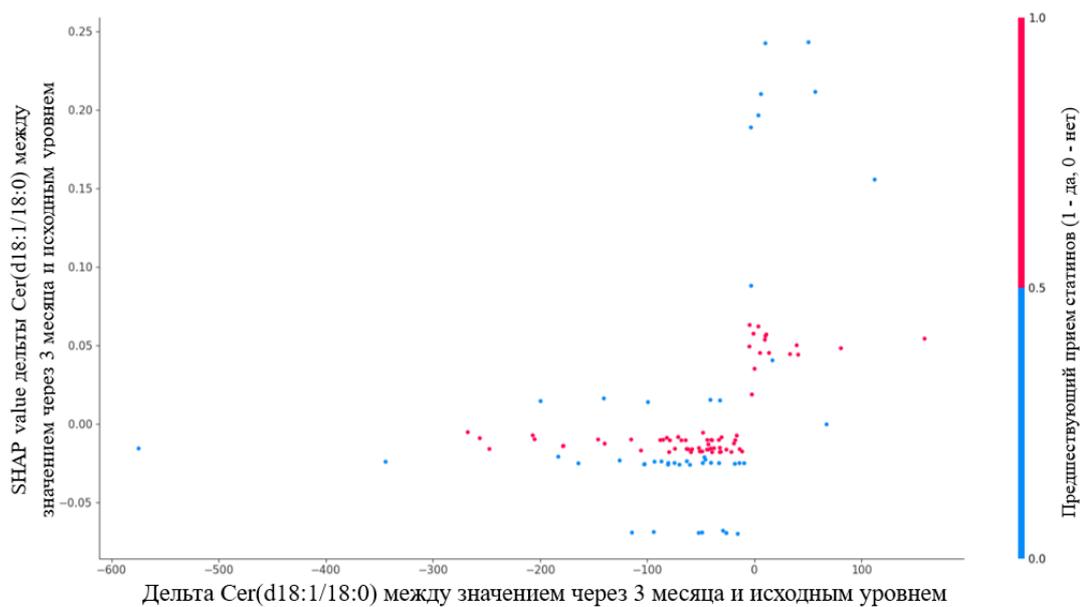


Рисунок 11 – Особенности ассоциации динамики концентраций Cer(d18:1/18:0) с прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от предшествующего госпитализации приема статинов

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты с ОКС подвержены высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в ближайшем, в течение первого года наблюдения [9, 47], так и отдаленном периоде [48]. В настоящем исследовании трехлетний период наблюдения позволил оценить частоту развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС: у 18,7% пациентов была зарегистрирована ККТ. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ. В частности, по результатам крупномасштабного шведского регистра (n=108 315 пациентов с острым ИМ) было показано, что у 18,3% пациентов был зарегистрирован повторный ИМ, инсульт или смерть по причине ССЗ в первые 365 дней после первого ИМ [5]. Отдельно стоит отметить, что среди пациентов, у которых в первый год наблюдения не было выявлено повторных событий, 20,0% перенесли их в течение трехлетнего периода. Результаты четырехлетнего периода наблюдения за пациентами с ишемическими событиями (n=21 890) из регистра REACH показали схожую динамику: в первый год общая частота развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, смерть от ССЗ) составила 6%, а к концу четырех лет - 16% [48]. Проведенное исследование, в котором приняли участие более 15000 пациентов, также продемонстрировало тенденции в развитии повторных сердечно-сосудистых событий: в первый год наблюдения кумулятивная частота таких событий составила 7,3%, на втором году наблюдения этот показатель увеличился до 12,3%, а к концу третьего года достиг 17,7% [134]. Ряд опубликованных работ демонстрирует практически аналогичные друг другу результаты и подчеркивает, что пациенты с ОКС имеют высокий риск развития крупных сердечно-сосудистых событий, нарастающий с течением времени.

Для предотвращения как рецидива ОКС в любом из его проявлений, так и повторных госпитализаций в связи с крупными сердечно-сосудистыми событиями, необходимо проведение исследований, направленных на изучение предикторов риска развития повторных событий. Выявление потенциальных факторов может помочь сформировать «модель риска повторного сердечно-сосудистого события», которая позволит идентифицировать пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что в последующем может стать инструментом персонализированного ведения наиболее уязвимых пациентов.

Среди пациентов с ОКС современная парадигма предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий небезосновательно сосредоточена на оптимизации ключевых факторов риска, в частности, изменении образа жизни, эффективном снижении ХС ЛНП на фоне соответствующей гиполипидемической терапии, контроле АД путем соблюдения рекомендованной антигипертензивной терапии и высоком уровне приверженности к

анти тромботической терапии. Однако, на протяжении многих лет устойчивое бремя повторных сердечно-сосудистых событий приводит к необходимости более детального изучения иных предикторов риска. В ряде исследований продемонстрирована предиктивная роль керамидов в развитии крупных сердечно-сосудистых событий [40, 42, 135], тем не менее, представленные результаты основывались преимущественно на данных однократного исследования их уровня. Для более широкого понимания и улучшения представлений о прогностическом значении липидных метаболитов у пациентов с ОКС важен не только однократный анализ их концентраций, но и изучение изменения их уровня с течением времени. Помимо этого, изучение ассоциации керамидов с различными клиническими параметрами пациентов с ОКС может предоставить дополнительную информацию об уровне данных биомаркеров среди пациентов с ОКС. В связи с чем, проведение настоящего исследования, посвященного изучению изменений концентраций керамидов в различные промежутки времени, их ассоциации с параметрами пациентов с ОКС и оценке прогностического потенциала динамики керамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий, позволило получить несколько значимых результатов.

В первую очередь, нами представлены данные об уровне концентраций керамидов в зависимости от демографических, клиничко-anamнестических и лабораторных параметров у пациентов с ОКС, которые могут иметь различный характер изменений. В отношении изменений концентрации керамидов в плазме крови в зависимости от возраста, известно, что в различных популяциях пациентов наблюдаются общие тенденции к повышению их уровня [92], однако, в исследуемой нами группе пациентов с ОКС была обнаружена обратная ассоциация между возрастом и уровнем Cer(d18:1/24:0), которая, вероятно, обусловлена снижением предполагаемых кардиопротективных свойств данного керамида.

Изменения в уровне керамидов в зависимости от клиничко-anamнестических особенностей были отмечены по ряду параметров. В первую очередь, было получено, что уровни Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) у пациентов с ИМпST были выше, чем у пациентов с ИМбпST и нестабильной стенокардией. Полученные нами данные находят свое подтверждение в результатах других работ [136, 137], также демонстрирующих более высокий уровень керамидов у пациентов с ИМ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией. Принимая во внимание результаты исследований, указывающих на высокий уровень керамидов (в том числе, Cer(d18:1/16:0) в АСБ) [40, 41], предполагается, что данные липидные биомаркеры приводят к устойчивому провоспалительному состоянию в гладкомышечных клетках коронарных артерий, апоптозу и некрозу, в связи с чем, изменения в их уровне потенциально могут указывать на степень ишемии миокарда. Кроме того, учитывая, что концентрация керамидов у пациентов с разрывом АСБ превышает значения у пациентов с эрозией бляшки [25, 77, 138, 139], полученные

нами результаты по уровню концентраций церамидов в зависимости от типа ОКС косвенно согласуются с известными данными.

Коморбидный профиль пациентов в зависимости от спектра сопутствующих заболеваний по-разному может быть ассоциирован с уровнем концентрации церамидов. В настоящем исследовании было выявлено, что пациенты с ФП имели более низкий уровень концентрации Cer(d18:1/24:0) в сравнении с пациентами без ФП. Принимая во внимание данные об участии церамидов в апоптозе, который в контексте фиброза может быть частью патофизиологического процесса ФП, имеются представления о том, что в зависимости от длины ацильной цепи, церамиды могут демонстрировать различную биологическую активность: например, церамид с пальмитиновой кислотой способствует апоптозу, тогда как церамид с очень длинноцепочечной насыщенной жирной кислотой его предотвращает [140]. Риск развития ФП в зависимости от особенностей структуры церамидов был проанализирован в нескольких работах, в частности, в исследовании Jensen P.N. и соавторов (2020) получено, что Cer(d18:1/16:0) был связан с повышенным риском ФП с отношением рисков 1,31 (95% ДИ 1,03-1,66), в то время, как церамиды с очень длинноцепочечными насыщенными жирными кислотами были ассоциированы с низким риском ФП [141]. Учитывая рассматриваемую в литературных данных роль церамидов в ремоделировании предсердий и предполагаемые антиапоптотические свойства Cer(d18:1/24:0), полученные нами результаты имеют научное обоснование.

Различный спектр корреляционных связей церамидов с высокочувствительным тропонином I, уровнем рСКФ и параметрами липидного профиля широко представлен в ряде исследований [91, 131, 142], результаты которых указывают на то, что определенные виды церамидов участвуют в различных сигнальных путях, вовлеченных в атерогенез, что может быть отражено в классических лабораторных показателях, связанных липидным профилем, воспалением, дисфункцией и некрозом кардиомиоцитов [143, 144]. Однако, отличительной особенностью настоящего исследования является представление данных о тесноте их ассоциации как в условиях стационарного лечения пациентов с ОКС, так и в период амбулаторного наблюдения. Несмотря на известные данные об ассоциации церамидов с традиционными лабораторными маркерами, известно, что высокий прогностический потенциал церамидов независим от них [42].

На уровень концентрации церамидов может оказывать влияние прием медикаментозной терапии. Наблюдаемое в настоящем исследовании снижение концентрации Cer(d18:1/24:0) у пациентов, длительно принимающих дезагрегантную терапию, согласуется с ранее опубликованными работами [145]. Изменения в концентрации церамидов на фоне дезагрегантной терапии могут быть результатом её влияния на обмен сфинголипидов [146], что

подтверждает важность дальнейших исследований в этой области для более полного понимания механизмов действия дезагрегантов на молекулярном уровне.

Принимая во внимание, что церамиды входят в состав циркулирующих липопротеиновых частиц, по результатам ряда проведенных исследований отмечается, что прием различных гиполипидемических препаратов может приводить к некоторому снижению их уровня. В проведенном нами исследовании было получено, что пациенты, ранее принимавшие терапию статинами имели более низкое содержание Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) в плазме крови по сравнению со статин-наивными пациентами, что согласуется с результатами ранее проведенных работ [17]. В частности, в литературных данных представлено, что как монотерапия симвастатином в дозе 40 мг, так и комбинация с эзетимибом приводит к снижению уровня концентраций Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0), что также было продемонстрировано на фоне приема розувастатина [126], использовании терапии ингибиторами PCSK9 [128] и их комбинации с высокоинтенсивной терапией статинами [129]. Стоит отметить, что ни одна из групп гиполипидемических препаратов по механизму действия не ингибирует синтез церамидов и оказывает лишь косвенное действие. В настоящее время ведется поиск и разработка препаратов, напрямую воздействующих на уровни церамидов путем ингибирования их биосинтеза по пути *de novo* [147]. В частности, ингибирование кислой сфингомиелиназы, гидролизующей сфингомиелин до образования церамида, приводит к снижению его уровня в постишемизированном миокарде [148].

По результатам проведенного исследования впервые представлены данные об особенностях ассоциации церамидов с дебютом заболевания, длительности ангинозного статуса и наличия отягощенного анамнеза по ССЗ у пациентов с ОКС. Так, среди пациентов с дебютом с ОКС отмечался более высокий уровень концентраций Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению с пациентами с длительным анамнезом ИБС, что может свидетельствовать о том, что впервые возникшее острое ишемическое коронарное событие может характеризоваться более интенсивными провоспалительными и окислительными процессами по сравнению с хроническим течением ИБС. Наличие длительного ангинозного приступа (более 30 минут) было ассоциировано с более высоким значением Cer(d18:1/16:0) по сравнению с длительностью болевого синдрома до 30 и 15 минут. Это может указывать на то, что длительность ишемии миокарда влияет на уровень концентрации церамидов, которые, в свою очередь, могут отражать степень повреждения миокарда и активность воспалительных процессов. Наличие отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ у пациентов с ОКС характеризовалось более высокой концентрацией Cer(d18:1/18:0) по сравнению с его отсутствием. Пациенты с ОКС и наличием отягощенного наследственного анамнеза ССЗ могут иметь генетическую склонность к дисрегуляции липидного метаболизма, включая повышенный синтез и накопление церамидов.

Полученные нами результаты об увеличении концентрации церамидов в зависимости от клинико-anamnestических параметров расширяют представление об их ассоциациях и могут быть обусловлены различными механизмами: за счет увеличения синтеза церамидов в основном через сфингомиелиназный путь, при котором происходит расщепление сфингомиелина в клеточной мембране и высвобождение церамидов, увеличения окисленных ХС ЛНП и гомоцистеина, активации цитокинов, которые также могут активировать сфингомиелиназный путь и увеличивать продукцию церамидов, опосредованную увеличением количества активных форм кислорода [21]. Помимо сфингомиелиназного пути, возможно, что рост концентрации церамидов может также быть результатом изменений в пути *de novo* из-за активности церамид-синтазы. Результаты настоящего исследования подчеркивают необходимость дальнейшего изучения ассоциации и уровня церамидов в зависимости от различных параметров пациентов с ОКС для улучшения понимания механизмов, лежащих в основе наблюдаемых ассоциаций.

Ценность результатов настоящего исследования также обусловлена изучением динамики уровня церамидов: на момент развития ОКС до проведения коронарной реваскуляризации, после выполненного оперативного вмешательства и в амбулаторном периоде наблюдения. В период развития острого коронарного ишемического события происходит метаболический сдвиг в сторону анаэробного гликолиза, выработка лактата и водорода, ацидоз и активация энергетического метаболизма свободных жирных кислот [149, 150]. Помимо этого, ишемия миокарда приводит к деполяризации мембраны с активацией потенциал-зависимых кальциевых каналов, вызывая увеличение внутриклеточной концентрации кальция и активации кальций-зависимых липаз и фосфолипаз [151]. Такие ферменты, как церамидаза и сфингомиелиназа, катализирующие метаболизм соответствующих структурных липидов клеточных мембран – церамида и сфингомиелина, содействуют разрушению мембран и апоптозу кардиомиоцитов [149, 151]. С учетом многогранности патофизиологического процесса, весьма важен учет уровня липидных метаболитов в период острой ишемии миокарда и до проведения инвазивного вмешательства, оказывающего значительное влияние на изменение метаболизма липидных биомаркеров при восстановлении коронарного кровотока. В проведенном нами исследовании наиболее высокие концентрации изучаемых церамидов были выявлены в период первого забора крови, приходящегося на момент развития острой ишемии миокарда. Данный пик значений церамидов может рассматриваться как отражение максимальной активности течения воспалительных и метаболических процессов на фоне острого события. Последующее снижение концентраций церамидов в плазме крови к третьим суткам стационарного лечения, вероятно, может быть связано с интенсивным проведением терапевтических мероприятий и стабилизацией состояния пациентов. Значительное снижение содержания церамидов в плазме крови к третьему месяцу наблюдения, предположительно, может свидетельствовать о постепенном

восстановлении метаболического гомеостаза и эффективности проводимой медикаментозной терапии. Полученные нами результаты по динамике концентраций церамидов согласуются с ранее опубликованными работами [24, 64] и дополняют их информацией об уровне их значений в период относительно стабильного состояния пациентов в условиях амбулаторного наблюдения. Аналогично выявленная экспрессия церамидов в плазме крови в работе de Carvalho L.P. и соавторов (2018) у пациентов с острым ИМ в первый и второй дни исследования согласуется с представленными нами данными и подчеркивает важность учета динамики церамидов, потому как несмотря на выявленный высокий уровень концентрации в первые сутки исследования, значение данных липидных метаболитов на второй день исследования позволяло более точно идентифицировать пациентов с высоким риском развития повторных сердечно-сосудистых событий [24], тем самым указывая на возможный потенциал исследования церамидов в динамике.

Предполагается, что прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе церамидов обеспечивает более точную оценку, превосходя ХС ЛНП [152]. Следует отметить, что ассоциация между различными церамидами и развитием повторных сердечно-сосудистых событий продемонстрировала некоторую специфичность в зависимости от длины ацильной цепи и насыщенности. В частности, в ряде исследований показано, что Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1) и их соотношение с Cer(d18:1/24:0) обладают прогностической ценностью в отношении возникновения ИМ и смерти от ССЗ в различных популяциях пациентов: среди здоровых субъектов [22], пациентов со стабильной ИБС и лиц, перенесших ИМ [42]. Являясь неблагоприятными маркерами риска развития крупных сердечно-сосудистых событий, обсуждается, что Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) ассоциированы с воспалительным, липидным и тромботическим путями каскада реакций дестабилизации ИБС [40, 153]. Роль Cer(d18:1/24:0) изучается на протяжении многих лет, но не имеет определенной позиции: в ряде исследований нет подтверждений его связи с возникновением сердечно-сосудистых событий [25], более того, предполагается, что его повышение ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых событий [42]. Эти данные подчеркивают важность исследования каждого церамида. По результатам проведенного нами исследования по оценке прогностической значимости церамидов в различные промежутки времени не было получено значимых ассоциаций с развитием повторных сердечно-сосудистых событий для Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1), однако, при проведении регрессионного анализа Кокса было выявлено, что увеличение концентрации Cer(d18:1/24:0) на 500 мг/мл в остром периоде ишемии миокарда ассоциировалось со снижением вероятности наступления ККТ и оставалось значимым после поправки на возраст, значение С-реактивного белка, уровень ХС неЛВП и ХС ЛНП. Таким образом, мы предполагаем, что Cer(d18:1/24:0)

может обладать защитными свойствами, снижая вероятность повторных сердечно-сосудистых событий.

Принимая во внимание всю сложность липидома и его чувствительность к генетическим, эпигенетическим и экологическим факторам, использование подходов машинного обучения с его возможностями расшифровывать сложные наборы биологических данных, представляет собой многообещающий подход в интерпретации ассоциации липидомных биомаркеров с развитием повторных сердечно-сосудистых событий. Алгоритмы машинного обучения способны выявлять наиболее сильные закономерности и ассоциации биомаркеров липидной природы с развитием неблагоприятных событий, потому как ограничение традиционных методов регрессии заключается в том, что они не могут учитывать нелинейные взаимодействия между переменными [154]. Интеграция машинного обучения и липидного анализа представляет инновационный инструмент в улучшении представлений о молекулярных нарушениях на уровне липидома, потенциально позволяя выявлять лиц высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Несмотря на снижение концентрации церамидов с течением времени, изучение динамики уровня церамидов имеет важное значение. Согласно результатам проведенного исследования, увеличение дельты между значениями Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и исходным уровнем ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС независимо от предшествующего приема терапии статинами. Благодаря использованию методов машинного обучения существует возможность выявления лиц, подверженных риску развития повторных сердечно-сосудистых событий. Результаты настоящего исследования в отношении прогностической ценности динамики церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС подчеркивает потенциал исследования уровня концентрации Cer(d18:1/18:0) как в период острого течения ишемии миокарда, так и в период стабилизации пациентов с ОКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования продемонстрирована клиничко-анамнестическая характеристика и лабораторно-инструментальные данные пациентов с острым коронарным синдромом, получены данные о частоте и структуре повторных сердечно-сосудистых событий в ходе трехлетнего проспективного периода наблюдения, проанализирован уровень концентраций церамидов при поступлении в стационар до проведения коронарной ангиографии, на третьи сутки стационарного лечения и через три месяца после выписки из стационара, выявлена ассоциация концентраций церамидов с типом острого коронарного синдрома, дебютом заболевания, длительностью ангинозного приступа, наличием отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и приемом гиполипидемической терапии, представлена прогностическая значимость уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар, а также потенциал изучения динамики концентраций Cer(d18:1/18:0) в структуре риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокие концентрации церамидов в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом приходятся на момент поступления в стационар до проведения коронарной ангиографии с последующим снижением к третьим суткам стационарного лечения и более выраженному снижению к третьему месяцу наблюдения.

2. Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы имеют более высокие значения концентраций Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению с больными с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы и нестабильной стенокардией. Затяжной ангинозный приступ (более 30 минут) ассоциирован с более высоким уровнем Cer(d18:1/16:0) по сравнению с длительностью болевого синдрома до 30 и 15 минут.

3. У пациентов с дебютом заболевания с острого коронарного синдрома выявлены более высокие значения Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению с больными с длительным анамнезом ишемической болезни сердца. Наличие отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с острым коронарным синдромом характеризуется более высокой концентрацией Cer(d18:1/18:0) по сравнению с его отсутствием.

4. Пациенты с предшествующим приемом терапии статинами имеют более низкие уровни Cer(d18:1/16:0) и Cer(d18:1/24:0) по сравнению со статин-наивными пациентами.

5. Увеличение уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар ассоциировано со снижением вероятности наступления повторных сердечно-сосудистых событий.

6. Увеличение дельты между значением Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом независимо от предшествующего приема статинов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня церамидов может быть рассмотрено в качестве дополнительных маркеров при стратификации риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, принимая во внимание значение их уровня как в остром периоде заболевания, так и при стабилизации состояния пациента.
2. Оценку уровня церамидов целесообразно проводить с учетом типа острого коронарного синдрома, дебюта заболевания, длительности болевого синдрома, наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и приема гиполипидемической терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты диссертационного исследования заложили основу для дальнейшего изучения прогностической ценности изучения динамики церамидов и их ассоциации с развитием повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. Проведение крупных проспективных когортных исследований с долгосрочным периодом наблюдения улучшит понимание и представление о целесообразности исследования церамидов в разные промежутки времени. Кроме того, синергия подходов мультиомиксного анализа (сочетание геномных и постгеномных технологий) с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения обеспечит более высокую точность в прогнозировании риска и выявление лиц, подверженных развитию повторных сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография – тандемная масс-спектрометрия

ГЛТ – гиполипидемическая терапия

ДА – диагональная артерия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия

ЖХ-МС – жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы

ИМТ – индекс массы тела

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

КАГ – коронарная ангиография

ККТ – комбинированная конечная точка

ЛКА – левая коронарная артерия

МА – маргинальная артерия

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПА – промежуточная артерия

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

РНК – рибонуклеиновая кислота

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
СРБ – с-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХКС – хронический коронарный синдром
ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС неЛВП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021 / M. Lindstrom, N. DeCleene, H. Dorsey [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 80, № 25. – P. 2372-2425.
2. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56-e528.
3. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 / A. Timmis, P. Vardas, N. Townsend [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 8. – P. 716-799.
4. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 55-161.
5. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective / T. Jernberg, P. Hasvold, M. Henriksson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, № 19. – P. 1163-1170.
6. National trends in recurrent AMI hospitalizations 1 year after acute myocardial infarction in Medicare beneficiaries: 1999-2010 / S.I. Chaudhry, R.F. Khan, J. Chen [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3, № 5. – P. e001197.
7. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3232-3245.
8. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry / J. Abtan, D.L. Bhatt, Y. Elbez [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2016. – Vol. 39, № 11. – P. 670-677.
9. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization / E. Abu-Assi, A. López-López, V. González-Salvado [et al.] // *Revista Espanola de Cardiologia*. – 2016. – Vol. 69, № 1. – P. 11-18.
10. Нарушения липидного обмена 2023. Клинические рекомендации / М.В. Ежов, В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. 2023. – Т. 28, № 5. – С.5471.
11. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, №1. – P.111-188.

12. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker, N. Rifai, L. Rose [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 347, № 20. – P. 1557-1565.
13. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease / U.N. Khot, M.B. Khot, C.T. Bajzer [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2003. – Vol. 290, № 7. – P. 898-904.
14. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines / A. Sachdeva, C.P. Cannon, P.C. Deedwania [et al.] // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 157, № 1. – P. 111-117.
15. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials / P.M. Ridker, D.L. Bhatt, A.D. Pradhan [et al.] // *Lancet*. – 2023. – Vol. 401, № 10384. – P. 1293-1301.
16. Plasma Lipidomic Profiles Improve on Traditional Risk Factors for the Prediction of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus / Z.H. Alshehry, P.A. Mundra, C.K. Barlow [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 21. – P. 1637-1650.
17. Molecular lipids identify cardiovascular risk and are efficiently lowered by simvastatin and PCSK9 deficiency / K. Tarasov, K. Ekroos, M. Suoniemi [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, № 1. – P. 45-52.
18. Watson, A.D. Thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. Lipidomics: a global approach to lipid analysis in biological systems / A.D. Watson // *Journal of Lipid Research*. – 2006. – Vol. 47, № 10. – P. 2101-2111.
19. Differences between human plasma and serum metabolite profiles / Z. Yu, G. Kastenmüller, Y. He [et al.] // *PLOS one*. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. e21230.
20. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis / K. Ekroos, M. Jänis, K. Tarasov [et al.] // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 273-281.
21. Ceramide: a common pathway for atherosclerosis? / J. Bismuth, P. Lin, Q. Yao [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, № 2. – P. 497-504.
22. Circulating Ceramides Predict Cardiovascular Outcomes in the Population-Based FINRISK 2002 Cohort / A.S. Havulinna, M. Sysi-Aho, M. Hilvo [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2016. – Vol. 36, № 12. – P. 2424-2430.
23. Plasma Ceramides, Mediterranean Diet, and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial (Prevención con Dieta Mediterránea) / D.D. Wang, E. Toledo, A. Hruby [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 21. – P. 2028-2040.
24. Plasma Ceramides as Prognostic Biomarkers and Their Arterial and Myocardial Tissue Correlates in Acute Myocardial Infarction / L.P. de Carvalho, S.H. Tan, G.S. Ow [et al.] // *ACC: Basic to Translational Science*. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. 163-175.

25. Plasma Ceramides / J.W. Meeusen, L.J. Donato, S.C. Bryant [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2018. – Vol. 38, № 8. – P. 1933-1939.
26. Ceramide Remodeling and Risk of Cardiovascular Events and Mortality / L.R. Peterson, V. Xanthakis, M.S. Duncan [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, № 10. – P. e007931.
27. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients / M. Hilvo, P.J. Meikle, E.R. Pedersen [et al.] // *The European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 371-380.
28. Plasma concentrations of molecular lipid species predict long-term clinical outcome in coronary artery disease patients / S. Anroedh, M. Hilvo M, K.M. Akkerhuis [et al.] // *The Journal of Lipid Research*. – 2018. – Vol. 59, № 9. – P. 1729-1737.
29. Maceyka, M. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease / M. Maceyka, S. Spiegel // *Nature*. – 2014. – Vol. 510, № 7503. – P. 58-67.
30. Meikle, P.J. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders / P.J. Meikle, S.A. Summers // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 79-91.
31. Sphingolipids in cardiovascular diseases and metabolic disorders / S. Borodzicz, K. Czarzasta, M. Kuch [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2015. – Vol. 14, №. 55. – P. 1-8.
32. Castro, B.M. Ceramide: a simple sphingolipid with unique biophysical properties / B.M. Castro, M. Prieto, L.C. Silva // *Progress in Lipid Research*. – 2014. – Vol. 54. – P. 53-67.
33. Aburasayn, H. Targeting ceramide metabolism in obesity / H. Aburasayn, R.Al. Batran, J.R. Ussher // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2016. – Vol. 311, № 2. – P. 423-435.
34. Tani, M. Ceramide/sphingosine/sphingosine 1-phosphate metabolism on the cell surface and in the extracellular space / M. Tani, M. Ito, Y. Igarashi // *Cell signaling*. – 2007. – Vol. 19, № 2. – P. 229-237.
35. Pavoine, C. Sphingomyelinases: their regulation and roles in cardiovascular pathophysiology / C. Pavoine, F. Pecker // *Cardiovascular Research*. – 2009. – Vol. 82, № 2. – P. 175-183.
36. Hannun, Y.A. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease / Y.A. Hannun, L.M. Obeid // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 175-191.
37. Novgorodov, S.A. Ceramide and mitochondria in ischemia/reperfusion / S.A. Novgorodov, T.I. Gudz // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 198-208.
38. Ceramide is involved in triggering of cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia and reperfusion / A.E. Bielawska, J.P. Shapiro, L. Jiang [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 1997. – Vol. 151, № 5. – P. 1257-1263.

39. Tabas, I. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications / I. Tabas, K.J. Williams, J. Borén // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 16. – P. 1832-1844.
40. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: Results of the ATHEROREMO-IVUS study / J.M. Cheng, M. Suoniemi, I. Kardys [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 243, № 2. – P. 560-566.
41. Sphingolipids Contribute to Human Atherosclerotic Plaque Inflammation / A. Edsfeldt, P. Dunér, M. Ståhlman [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 1132-1140.
42. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol / R. Laaksonen, K. Ekroos, M. Sysi-Aho [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 25. – P. 1967-1976.
43. Plasma Ceramide Levels Are Elevated in Patients With Early Coronary Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction / N. Akhiyat, V. Vasile, A. Ahmad [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. e022852.
44. Periods of differing mortality distribution during the first year after acute myocardial infarction / E.A. Gilpin, J.A. Koziol, E.B. Madsen [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1983. – Vol. 52, № 3. – P. 240-244.
45. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M. Haffner, S. Lehto, T. Rönnemaa [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339, № 4. – P. 229-234.
46. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review / S. Johansson, A. Rosengren, K. Young [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 53.
47. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI / A. Doost Hosseiny, S. Moloi, J. Chandrasekhar [et al.] // *Open Heart*. – 2016. – Vol. 3, № 3. – P. e000405.
48. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D.L. Bhatt, K.A. Eagle, E.M. Ohman [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2010. – Vol. 304, № 12. – P. 1350-1357.
49. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9921. – P. 999-1008.
50. Hajar, R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives / R. Hajar // *Heart Views*. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 109-114.

51. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937-952.
52. Mantovani, A. Ceramides and risk of major adverse cardiovascular events: A meta-analysis of longitudinal studies / A. Mantovani, C. Dugo // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 176-185.
53. Lipid Metabolite Biomarkers in Cardiovascular Disease: Discovery and Biomechanism Translation from Human Studies / P. McGranaghan, J.A. Kirwan, M.A. Garcia-Rivera [et al.] // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 621.
54. Stone, P.H. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review / P.H. Stone, P. Libby P, W.E. Boden // *JAMA Cardiology*. – 2023. – Vol. 8, № 2. – P. 192-201.
55. Kessler, T. The impact of genome-wide association studies on the pathophysiology and therapy of cardiovascular disease / T. Kessler, B. Vilne, H. Schunkert // *EMBO Molecular Medicine*. – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 688-701.
56. ABCA1, TCF7, NFATC1, PRKCZ, and PDGFA DNA methylation as potential epigenetic-sensitive targets in acute coronary syndrome via network analysis / T. Infante, M. Franzese, A. Ruocco [et al.] // *Epigenetics*. – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. 547-563.
57. Identification of key molecular markers of acute coronary syndrome using peripheral blood transcriptome sequencing analysis and mRNA-lncRNA co-expression network construction / M. Shen, R. Gong, H. Li [et al.] // *Bioengineered*. – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 12087-12106.
58. Proteomics: Technologies and Their Applications / B. Aslam, M. Basit, M.A. Nisar [et al.] // *Journal of Chromatographic Science*. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 182-196.
59. Metabolomics as a tool for cardiac research / J.L. Griffin, H. Atherton, J. Shockcor [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2011. – Vol. 8, № 11. – P. 630-643.
60. Recent advances of chromatography and mass spectrometry in lipidomics / M. Li, Z. Zhou, H. Nie [et al.] // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2011. – Vol. 399, № 1. – P. 243-249.
61. Alteration in metabolic signature and lipid metabolism in patients with angina pectoris and myocardial infarction / J.Y. Park, S.H. Lee, M.J. Shin [et al.] // *PLOS One*. – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0135228.
62. Large-scale plasma lipidomic profiling identifies lipids that predict cardiovascular events in secondary prevention / P.A. Mundra, C.K. Barlow, P.J. Nestel [et al.] // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 17. – P. e121326.

63. Myocardial Infarction Before and After Percutaneous Coronary Intervention by Lipidomics Analysis / L. Feng, J. Yang, W. Liu [et al.] // *Medical Science Monitor.* – 2018. – Vol. 24. – P. 4175-4182.
64. Sphingolipid composition of circulating extracellular vesicles after myocardial ischemia / J. Burrello, V. Biemmi, M. Dei Cas [et al.] // *Scientific Reports.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 16182.
65. Acute coronary syndrome is associated with a substantial change in the platelet lipidome / T. Harm, A. Bild, K. Dittrich [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2022. – Vol. 118, № 8. – P. 1904-1916.
66. Chatham, J.C. Metabolic remodeling in the hypertrophic heart: fuel for thought / J.C. Chatham, M.E. Young // *Circulation Research.* – 2012. – Vol. 111. – P. 666-668.
67. Summers, S.A. Metabolic Messengers: Ceramides / S.A. Summers, B. Chaurasia. W.L. Holland // *Nature Metabolism.* – 2019. – Vol. 1, № 11. – P. 1051-1058.
68. An endothelial-to-adipocyte extracellular vesicle axis governed by metabolic state / C. Crewe, N. Joffi, J.M. Rutkowski [et al.] // *Cell.* – 2018. – Vol. 175, № 3. – P. 695-708.
69. Ceramides and mitochondrial fatty acid oxidation in obesity / R. Fucho, N. Casals, D. Serra [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 1263-1272.
70. Bartke, N. Bioactive sphingolipids: metabolism and function / N. Bartke, Y.A. Hannun // *The Journal of Lipid Research.* – 2009. – Vol. 50. – P. 91-96.
71. SphK1 and SphK2, sphingosine kinase isoenzymes with opposing functions in sphingolipid metabolism / M. Maceyka, H. Sankala, N.C. Hait [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2005. – Vol. 280, № 44. – P. 37118-37129.
72. Chatterjee, S. Sphingolipids in atherosclerosis and vascular biology / S. Chatterjee // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1998. – Vol. 18, № 10. – P. 1523-1533.
73. Gulbins, E. Physiological and pathophysiological aspects of ceramide / E. Gulbins, P.L. Li // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology.* – 2006. – Vol. 209, № 1. – P. 11-26.
74. Mallat, Z. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease / Z. Mallat Z, A. Tedgui // *Circulation Research.* – 2001. – Vol. 88, № 10. – P. 998-1003.
75. Induction of tissue factor production but not the upregulation of adhesion molecule expression by ceramide in human vascular endothelial cells / M. Hirokawa, A. Kitabayashi, J. Kuroki [et al.] // *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* – 2000. – Vol. 191, № 3. – P. 167-176.
76. Sphingomyelinase and cell-permeable ceramide analogs increase the release of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured endothelial cells / S. Soeda, O. Honda, H. Shimeno [et al.] // *Thrombosis Research.* – 1995. – Vol. 80, № 6. – P. 509-518.

77. Relationship between elevated plasma ceramides and plaque rupture in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / W. Pan, M. Sun, J. Wu [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 302. – P. 8-14.
78. Age-related changes in endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and nitric oxide dependent vasodilation: evidence for a novel mechanism involving sphingomyelinase and ceramide-activated phosphatase 2A / A.R. Smith, F. Visioli, B. Frei [et al.] // *Aging Cell*. – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 391-400.
79. Chaurasia, B. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders / B. Chaurasia, S.A. Summers // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 26, № 10. – P. – 538-550.
80. Summers, S.A. Metabolic Messengers: ceramides / S.A. Summers, B. Chaurasia, W.L. Holland // *Nature Metabolism*. – 2019. – Vol. 1, № 11. – P. 1051-1058.
81. Morad, S.A. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells / S.A. Morad, M.C. Cabot // *Nature Reviews Cancer*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 51-65.
82. Stiban, J. Ceramide synthesis in the endoplasmic reticulum can permeabilize mitochondria to proapoptotic proteins / J. Stiban, L. Caputo, M. Colombini // *The Journal of Lipid Research*. – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 625-634.
83. Ceramide-Protein Interactions Modulate Ceramide-Associated Lipotoxic Cardiomyopathy / S.M. Walls, A. Cammarato, D.A. Chatfield [et al.] // *Cell Reports*. – 2018. – Vol. 22, № 10. – P. 2702-2715.
84. Endogenous ceramide contributes to the transcytosis of oxLDL across endothelial cells and promotes its subendothelial retention in vascular wall / W. Li, X. Yang, S. Xing [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 823071.
85. Белик, Е.В. Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, О.В. Груздева // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2023. – Том 38, № 1. – С. 28-36.
86. Plasma and serum from nonfasting men and women differ in their lipidomic profiles / M. Ishikawa, Y. Tajima, M. Murayama [et al.] // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. 682-685.
87. Plasma lipid profiling in a large population-based cohort / J.M. Weir, G.Wong, C.K. Barlow [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2013. – Vol. 54, №10. – P. 2898-908.
88. Bui, H.H. Analysis of sphingolipids in extracted human plasma using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry / H.H. Bui, J.K. Leohr, M.S. Kuo // *Analytical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 423, № 2. – P. 187-194.

89. Association between plasma ceramides and inducible myocardial ischemia in patients with established or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion scintigraphy / A. Mantovani, S. Bonapace, G. Lunardi [et al.] // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 85. – P. 305-312.
90. Blood sphingolipidomics in healthy humans: impact of sample collection methodology / S.M. Hammad, J.S. Pierce, F. Soodavar [et al.] // *The Journal of Lipid Research*. – 2010. – Vol. 51, № 10. – P. 3074-3087.
91. Demographic and clinical variables affecting mid- to late-life trajectories of plasma ceramide and dihydroceramide species / M.M. Mielke, V.V. Bandaru, D. Han [et al.] // *Aging Cell*. – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. 1014-1023.
92. McGurk, K.A. Circulating ceramides as biomarkers of cardiovascular disease: Evidence from phenotypic and genomic studies / K.A. McGurk, B.D. Keavney, A. Nicolaou // *Atherosclerosis*. – 2021. – Vol. 327. – P. 18-30.
93. Elevated plasma ceramide levels in post-menopausal women: a cross-sectional study / V. Vozella, A. Basit, F. Piras [et al.] // *Aging*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 73-88.
94. Factors affecting longitudinal trajectories of plasma sphingomyelins: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M.M. Mielke, V.V. Bandaru, D. Han [et al.] // *Aging Cell*. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 112-121.
95. Mechanisms of ceramide-mediated repression of the human telomerase reverse transcriptase promoter via deacetylation of Sp3 by histone deacetylase 1 / L.G. Wooten-Blanks, P. Song, C.E. Senkal [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2007. – Vol. 21, № 12. – P. 3386-3397.
96. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130,000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: The pure study / S.A. Lear, W. Hu, S. Rangarajan [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2643-2654.
97. Serum sphingolipids: relationships to insulin sensitivity and changes with exercise in humans / B.C. Bergman, J.T. Brozinick, A. Strauss [et al.] // *Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 309, № 4. – P. 398-408.
98. Exercise and training effects on ceramide metabolism in human skeletal muscle / J.W. Helge, A. Dobrzyn, B. Saltin [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2004. – Vol. 89, № 1. – P. 119-127.
99. Improved insulin sensitivity after exercise training is linked to reduced plasma C14:0 ceramide in obesity and type 2 diabetes / T. Kasumov, T.P. Solomon, C. Hwang [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2015. – Vol. 23, № 7. – P. 1414-1421.
100. Lipid droplet remodelling and reduced muscle ceramides following sprint interval and moderate-intensity continuous exercise training in obese males / O. Shepherd, M. Cocks, P.J. Meikle [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2017. – Vol. 41, № 12. – P. 1745-1754.

101. Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content / K. Bruce, A.B. Thrush, V.A. Mertz [et al.] // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 291, № 1. – P. 99-107.
102. Ceramide Biomarkers Predictive of Cardiovascular Disease Risk Increase in Healthy Older Adults After Bed Rest / J.J. Petrocelli, A.I. McKenzie, Z.S. Mahmassani [et al.] // *Journal of Gerontology: biological sciences*. – 2020. – Vol. 75, № 9. – P. 1663-1670.
103. Adherence to the Healthy Eating Index and Alternative Healthy Eating Index dietary patterns and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a meta-analysis of observational studies / S. Onvani, F. Haghighatdoost, P.J. Surkan [et al.] // *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 216-226.
104. Healthy Nordic Diet Alters the Plasma Lipidomic Profile in Adults with Features of Metabolic Syndrome in a Multicenter Randomized Dietary Intervention / M. Lankinen, U. Schwab, M. Kolehmainen [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 146, № 4. – P. 662-672.
105. High-Fat Diet Affects Ceramide Content, Disturbs Mitochondrial Redox Balance, and Induces Apoptosis in the Submandibular Glands of Mice / A. Zalewska, M. Maciejczyk, J. Imierska [et al.] // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 15, № 12. – P. 877.
106. Changes in Choline Metabolites and Ceramides in Response to a DASH-Style Diet in Older Adults / B.N. Tate, G.P. Van Guilder, M. Aly [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 17. – P. 3687.
107. Efficacy of nutritional interventions to lower circulating ceramides in young adults: FRUVEDomic pilot study / A.T. Mathews, O.A. Famodu, M.D. Olfert [et al.] // *Physiological Reports*. – 2017. – Vol. 5, № 13. – P. 13329.
108. A lipidomics analysis of the relationship between dietary fatty acid composition and insulin sensitivity in young adults / C.L. Kien, J.Y. Bunn, M.E. Poynter [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 1054-1063.
109. Aittokallio, J. Smoking is the strongest modifiable risk factor for mortality post coronary revascularisation / J. Aittokallio, J. Palmu, T. Niiranen // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2020. – Vol. 27, № 19. – P. 2308-2310.
110. Transient and persistent metabolomic changes in plasma following chronic cigarette smoke exposure in a mouse model / S.I. Cruickshank-Quinn, S. Mahaffey, M.J. Justice [et al.] // *PLOS one*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. 101855.
111. Modulation of atherogenic lipidome by cigarette smoke in apolipoprotein E-deficient mice / S. Boué, K. Tarasov, M. Jänis [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 225, № 2. – P. 328-334.

112. Ожирение и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: взгляд на современную проблему / А.У. Маматов, Т.Т. Орозматов, Ж.Б. Мадаминов [и др.] // *The Scientific Heritage*. – 2021. – № 64. – С. 35-42.
113. Summers, S. A. Metabolic Messengers: ceramides / S. A. Summers, B. Chaurasia, W. L. Holland // *Nature Metabolism*. – 2019. – Vol. 1, № 11. – P. 1051-1058.
114. CerS2 haploinsufficiency inhibits β -oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance / S. Raichur, S.T. Wang, P.W. Chan [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 687-695.
115. Role of ceramide in diabetes mellitus: evidence and mechanisms / S. Galadari, A. Rahman, S. Pallichankandy [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 98.
116. Sesti, G. Pathophysiology of insulin resistance / G. Sesti // *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 665-679.
117. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated / R. Lupi, F. Dotta, L.P Marselli [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 1437-1442.
118. Major, C.D. Activation of the sphingomyelinase/ceramide signal transduction pathway in insulin-secreting beta-cells: role in cytokine-induced beta-cell death / C.D. Major, Z.Y. Gao, B.A. Wolf // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48, № 7. – P. 1372-1380.
119. Circulating Ceramide: A New Cardiometabolic Biomarker in Patients With Comorbid Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus / R. Cao, Z. Fang, S. Li [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. 1104.
120. Sphingolipid metabolism and signaling in cardiovascular diseases / S. Borodzicz-Jażdzyk, P. Jażdzyk, W. Łysik [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. e915961.
121. Hypertension is associated with marked alterations in sphingolipid biology: a potential role for ceramide / L.J. Spijkers, R.F. van den Akker, B.J. Janssen [et al.] // *PLOS One*. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. e21817.
122. Antihypertensive treatment differentially affects vascular sphingolipid biology in spontaneously hypertensive rats / L.J. Spijkers, B.J. Janssen, J. Nelissen [et al.] // *PLOS One*. – 2020. – Vol. 6, № 12. – P. 29222.
123. Félétou, M. Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors / M. Félétou, T.J. Verbeuren, P.M. Vanhoutte // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 156, № 4. – P. 563-574.

124. Global Plasma Metabolomics to Identify Potential Biomarkers of Blood Pressure Progression / Y.T. Lin, S. Salihovic, T. Fall [et al.] // *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* – 2020. – Vol. 40. – P. 227-237.
125. Plasma lipidomic profile signature of hypertension in Mexican American families: specific role of diacylglycerols / H. Kulkarni, P.J. Meikle, M. Mamtani [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62, № 3. – P. 621-626.
126. Dose-dependent effects of rosuvastatin on the plasma sphingolipidome and phospholipidome in the metabolic syndrome / T.W. Ng, E.M. Ooi, G.F. Watts [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, № 11. – P. 2335-2340.
127. Изменение концентрации сфинголипидов в плазме крови на фоне гиполипидемической терапии у пациентов с ранним атеросклерозом / А. А. Рогожина, А. В. Алесенко, И. Н. Курочкин [и др.] // *Вестник РГМУ*. – 2021. – № 3. – С. 39-48.
128. PCSK9 inhibition alters the lipidome of plasma and lipoprotein fractions / M. Hilvo, H. Simolin, J. Metso [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 269. – P. 159-165.
129. Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Plasma Ceramide Levels / Q. Ye, A. Svatikova, J.W. Kludtke [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 128 – P. 163-167.
130. How Ceramides Orchestrate Cardiometabolic Health-An Ode to Physically Active Living / J. Carrard, H. Gallart-Ayala, N. Weber [et al.] // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, № 10. – P. 675.
131. Association Between Plasma Ceramides and One-Year Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: Insight from the PEACP Study / F. Li, D. Li, J. Yu [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2023. – Vol. 18. – P. 571-584.
132. Machine learning reveals serum sphingolipids as cholesterol-independent biomarkers of coronary artery disease / A.M. Poss, J.A. Maschek, J.E. Cox [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130, № 3. – P. 1363-1376.
133. Eggers, L.F. Liquid Extraction: Folch / L.F. Eggers, D. Schwudke // *Encyclopedia of Lipidomics*. – 2016. – P. 1-6.
134. Health outcomes in patients with stable coronary artery disease following myocardial infarction; construction of a PEGASUS-TIMI-54 like population in UK linked electronic health records / E. Rapsomaniki, D. Stogiannis D, C. Emma [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014/ - Vol. 35. – P. 363.
135. Ceramides improve atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment beyond standard risk factors / J.W. Meeusen, L.J. Donato, S.L. Kopecky [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 511. – P. 138-142.

136. Association between ceramides and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease / C. Tu, L. Xie, Z. Wang [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 151.
137. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes / W. Pan, J. Yu, R. Shi [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 230-235.
138. Detection of Ceramide, a Risk Factor for Coronary Artery Disease, in Human Coronary Plaques by Fluorescent Angioscopy / Y. Uchida, Y. Uchida, T. Kobayashi [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 81, № 12. – P. 1886-1893.
139. Plasma ceramides are associated with coronary atherosclerotic burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / W. Pan, L. Li, M. Sun [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 320. – P. 155-160.
140. Grösch, S. Chain length-specific properties of ceramides / S. Grösch, S. Schiffmann, G. Geisslinger // *Progress in Lipid Research*. – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 50-62.
141. Plasma Ceramides and Sphingomyelins in Relation to Atrial Fibrillation Risk: The Cardiovascular Health Study / P.N. Jensen, A.M. Fretts, A.N. Hoofnagle [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. e012853.
142. Plasma ceramide and phospholipid-based risk score and the risk of cardiovascular death in patients after acute coronary syndrome / B. Gencer, D.A. Morrow, E. Braunwald [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, № 6. – P. 895-902.
143. Altering Sphingolipid Metabolism Attenuates Cell Death and Inflammatory Response After Myocardial Infarction / Y. Hadas, A.S. Vincek, E. Youssef [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 11. – P. 916-930.
144. Chaurasia, B. Ceramides in Metabolism: Key Lipotoxic Players / B. Chaurasia, S.A. Summers // *Annual Review of Physiology*. – 2021. – Vol. 83. – P. 303-330.
145. Lipidomic Analysis to Assess the Correlation between Ceramides, Stress Hyperglycemia, and HbA1c in Acute Myocardial Infarction / M. Gaggini, E. Michelucci, R. Ndreu [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, № 2. – P. 716.
146. Dose-dependent effect of aspirin on the level of sphingolipids in human blood / M. Knapp, A. Lisowska, P. Knapp [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 274-81.
147. Bioactive Sphingolipids as Major Regulators of Coronary Artery Disease / J.H. Song, G.T. Kim, K.H. Park [et al.] // *Biomolecules and therapeutics (Seoul)*. – 2021. – Vol. 29, № 4. – P. 373-383.

148. Targeting acid sphingomyelinase reduces cardiac ceramide accumulation in the post-ischemic heart / M. Klevstig, M. Ståhlman, A. Lundqvist [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2016. – Vol. 93. – P. 69-72.
149. Heusch, G. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge / G. Heusch, B.J. Gersh // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 11. – P. 774-784.
150. Stanley, W.C. Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies / W.C. Stanley // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2004. – Vol. 9. – P. 31-45.
151. Metabolic Disturbances Identified in Plasma Samples from ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients / V.A.M. Goulart, A.K. Santos, V.C. Sandrim // *Disease Markers*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7676189.
152. Ceramides improve cardiovascular risk prediction beyond low-density lipoprotein cholesterol / A. Leihner, A. Muendlein, C.H. Saely [et al.] // *European Heart Journal - Open*. – 2024. – Vol. 4, № 1. – P. oeae001.
153. Plasma Ceramide Levels Are Elevated in Patients With Early Coronary Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction / N. Akhiyat, V. Vasile, A. Ahmad [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. e022852.
154. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction / N.S. Nurmohamed, J.M. Kraaijenhof, M. Mayr [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 18. – P. 1594-1607.