

На правах рукописи

УСОВА

Елена Ивановна

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

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Конради Александра Олеговна

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель.

Нифонтов Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «23» декабря 2024 г. в 15:30 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

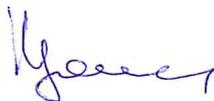
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; адрес сайта: <http://www.almazovcentre.ru>).

Автореферат разослан « » 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

21.1.028.02 (Д 208.054.04)

доктор медицинских наук, профессор



Недошвин

Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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) (Lindstrom M. et al., 2022). Несмотря на активную реализацию профилактических, диагностических и терапевтических мероприятий, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти во всем мире (Benjamin E.J. et al., 2019; Timmis A. et al., 2022). Как правило, непосредственной причиной смерти при ИБС является острый коронарный синдром (ОКС). Поскольку пациенты с ОКС подвержены высокому риску развития повторных сердечно-сосудистых событий (Chaudhry S.I., et al., 2014; Jernberg T. et al., 2015; Townsend N. et al., 2016; Abtan J. et al., 2016; Abu-Assi E. et al., 2016; Byrne R.A. et al., 2024), 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 (Ежов М.В. и др., 2023; Mach F. et al., 2020). 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%) (Ridker P.M. et al., 2002), тогда как 20% таких пациентов не имеют ни одного из традиционных факторов риска ИБС (Khot U.N. et al., 2003). 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 (Sachdeva A. et al., 2009). 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 (Ridker P.M. et al., 2023). 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 (Alshehry Z.H. et al., 2016), приводя к недооценке значительной части пациентов очень высокого риска (Tarasov K. et al., 2014), 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 (Watson A.D., 2006). Липидомный анализ позволяет идентифицировать и количественно оценивать сотни молекулярных видов липидов в различных биообразцах человека (Yu Z. et al., 2011), тем самым расширяя представление о механизмах, лежащих в основе дестабилизации ИБС (Ekroos K. et al., 2010).

Исходя из результатов проведенных исследований, полученных в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, перспективным становится значение уровня церамидов как потенциальных предикторов риска (Bismuth J. et al., 2008; Havulinna A.S. et al., 2016; Wang D.D. et al., 2017; de Carvalho L.P. et al., 2018; Meeusen J.W. et al., 2018; Peterson L.R. et al., 2018; Anroedh S. et al., 2018; Hilvo M. et al., 2020). Являясь представителями класса сфинголипидов, своеобразный состав церамидов (соединение сфингозина с жирной кислотой посредством амидной связи) (Maseyka M., 2014; Meikle P.J., 2017) 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 (Bismuth J. et al., 2008; Borodzicz S. et al., 2015; Meikle P.J., 2017). Церамиды содержатся в клеточных мембранах в небольших количествах, но при определенных условиях их концентрация может многократно увеличиваться (Maseyka M., 2014; Castro V.M., 2014; Meikle P.J., 2017). 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 (Tani M., 2007; Pavoine C., 2009; Aburasayn H., 2016; Hannun Y.A., 2018). Помимо этого, сам миокард способен продуцировать церамиды в ответ на ишемию и реперфузию, что приводит к увеличению их количества и активации митохондриальной аутофагии и апоптоза (Bielawska A.E. et al., 1997; Novgorodov S.A., 2009). Увеличение уровня церамидов может способствовать субэндотелиальной агрегации липопротеидов, увеличивая их аффинность к протеогликанам артериальных стенок, приводя к формированию пенистых клеток (Tabas I., 2007), развитию и прогрессированию процессов атеросклероза (Maseyka M., 2014; Castro V.M., 2014; Meikle P.J., 2017). Принимая во внимание результаты исследований, указывающих на высокий уровень церамидов в атеросклеротических бляшках (Cheng J.M. et al., 2015; Edsfeldt A. et al., 2016), 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) (Laaksonen R. et al., 2016; Havulinna A.S. et al., 2016; Wang D.D. et al., 2017; de Carvalho L.P. et al., 2018; Meeusen J.W. et al., 2018; Peterson L.R. et al., 2018; Anroedh S. et al., 2018; Hilvo M. et al., 2020; Ridker P.M. et al., 2023). 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 (Laaksonen R. et al., 2016). 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 (Meeusen J.W. et al., 2018). 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 (Anroedh S. et al., 2018).

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 (Cheng J.M. et al., 2015; Akhiyat N. et al., 2022). Роль Cer(d18:1/24:0) остается не до конца изученной: в ряде исследований нет подтверждений его связи с развитием сердечно-сосудистых событий (Meeusen J.W. et al., 2018), более того, предполагается, что его повышение ассоциируется со снижением риска возникновения сердечно-сосудистых событий (Laaksonen R. et al., 2016).

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

1. 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.
2. 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.
3. Получено, что увеличение уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар ассоциировано со снижением вероятности наступления повторных сердечно-сосудистых событий.
4. 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-анамнестическими 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 липидомного 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, проведена 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 ФГБУ «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» ФГБУ «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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и одобрено локальным этическим комитетом. Дизайн исследования основан на двух взаимосвязанных этапах, представленных на рисунке 1.

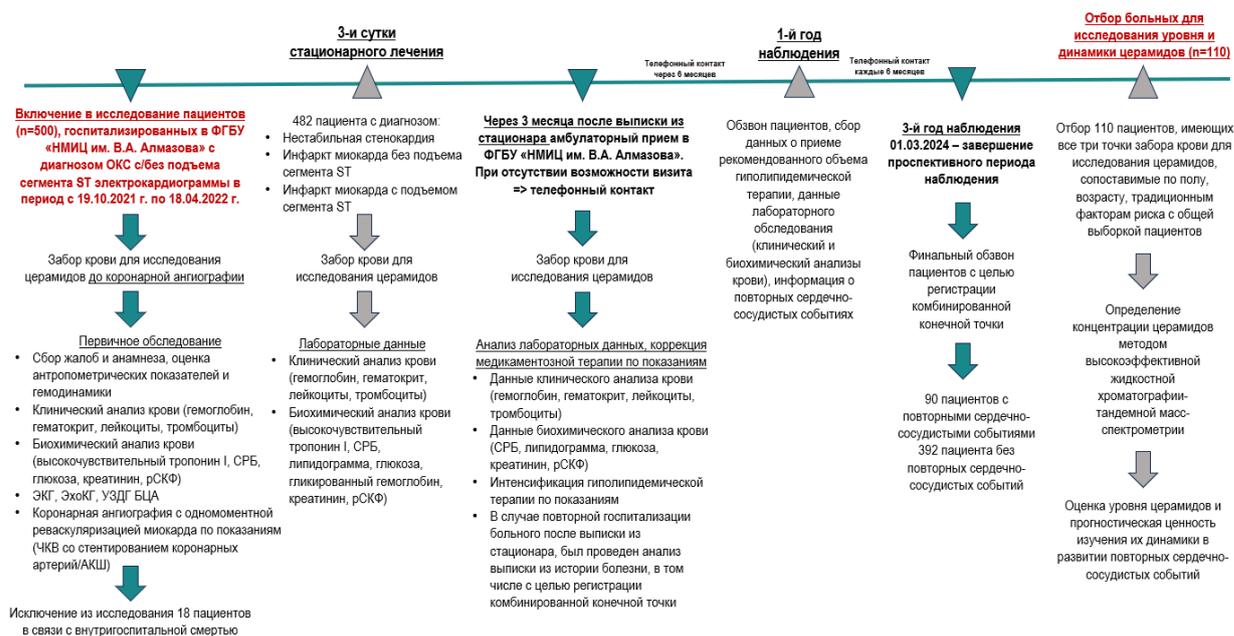


Рисунок 1 – Дизайн проспективного наблюдательного исследования

На первом этапе исследования было включено 500 больных, удовлетворяющих следующим критериям включения: (1) мужчины и женщины старше 18 лет; (2) верифицированный диагноз нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ИМбпST), инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST); (3) 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.

При поступлении в стационар у всех пациентов был осуществлен сбор жалоб и анамнеза, включая оценку традиционных факторов риска ССЗ, коморбидный профиль, характер дебюта заболевания, наличие предшествующих реваскуляризаций миокарда с указанием бассейна коронарных артерий, в которых было проведено оперативное вмешательство. Клиническое обследование включало оценку антропометрических параметров (рост, вес, расчет индекса массы тела) и показателей гемодинамики (измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью тонометра OMRON M3 Expert (Япония)).

Забор крови для исследования рутинных лабораторных показателей и церамидов проведен три раза: (1) в первые 6/48 часов от начала ОКС и до проведения коронарной ангиографии в первые сутки от момента поступления в стационар, (2) на третьи сутки стационарного лечения и (3) через 3 месяца после выписки из стационара на амбулаторном этапе. Забор крови был осуществлен в пластиковые пробирки системы Vacuette с антикоагулянтом ЭДТА. Полученные образцы центрифугировали при 2000 об/мин на протяжении 10 минут при температуре +4°C. Показатели клинического анализа (уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) крови были определены на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i (Япония). Определение 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). 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 (pCKФ) осуществляли по формуле СКД-ЕРІ. Значение гликированного гемоглобина было получено с помощью автоматического анализатора Bio-Rad D-10 (США). 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).

Регистрация электрокардиограммы выполнялась всем пациентам при поступлении в стационар в положении лежа, в двенадцати общепринятых отведениях. Ультразвуковое исследование общих сонных артерий проводили при использовании аппарата My Sono U6 (Samsung, Корея) в соответствии с общепринятым протоколом обследования. Трансторакальная эхокардиография была выполнена при использовании диагностических аппаратов Vivid 7 (GE Healthcare, США) и Sonos 7500 (Philips, США). Выполнение коронарной ангиографии было осуществлено в первые сутки при поступлении в стационар, коронарное русло было визуализировано при использовании ангиографической установки Allura FD20 (Philips, Нидерланды).

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. 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 лично 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 выявления 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.

Методы статистического анализа

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS v.28. Количественные показатели оценивались на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные показатели указаны 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.

Результаты исследования

I этап исследования. 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. Наступление ККТ было выявлено у 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 коронарной реваскуляризации, у 11 (2,3%) пациентов произошло нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, 10 (2,1%) пациентам потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, 15 (3,1%) умерли. Группу больных без ККТ составило 392 пациента. Медиана срока наступления ККТ составила 7 [4; 9] месяцев. Среди пациентов с ОКС выявлена высокая распространенность традиционных факторов риска ИБС, проанализирован их клиничко-anamнестический профиль (таблица 1).

Таблица 1 – 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
Чувство нехватки воздуха (n, %)	210 (43,7%)	160 (40,9%)	50 (55,6%)	0,013
САД при поступлении, мм рт.ст.	140 [127; 160]	140 [126; 160]	140 [130; 160]	0,888
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
Индекс массы тела, 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
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%)	
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
Вмешательство в бассейне ствола левой коронарной артерии, (n, %)	9 (1,9%)	3 (0,8%)	6 (6,7%)	0,002
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
Перенесенный ишемический инсульт (n, %)	55 (11,4%)	37 (9,4%)	18 (20,0%)	0,009
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)				
- с сохраненной ФВ ЛЖ (n, %)	135 (28,0%)	109 (27,8%)	26 (28,9%)	0,897
- с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (n, %)	57 (42,2%)	51 (46,8%)	6 (23,1%)	0,105
- с 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: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, 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.

Серийные измерения высокочувствительного тропонина I проводились каждые 6 часов (при ИМ значение - 0,0875 нг/мл). Пик концентрации приходился на первые 12 часов (медиана в общей выборке - 0,469 [0,060; 7,661], у больных без ККТ - 0,478 [0,061; 9,505], у пациентов с ККТ - 0,321 [0,049; 5,605], $p=0,347$). Значимых межгрупповых различий среди пациентов с/без ККТ не было получено. Пациенты с ККТ имели более низкие показатели концентрации гемоглобина (медиана концентрации на момент госпитализации - 136,9

[123,7; 148,2] vs. 141,2 [129,8; 153,5], $p=0,013$, 3-и сутки лечения - 132,5 [114,2; 142,1] vs. 135,1 [124,0; 145,9], $p=0,041$, через 3 месяца после выписки - 130,6 [115,0; 141,6] vs. 141,2 [129,8; 153,5], $p=0,014$, через год 132,0 [117,6; 141,0] vs. 141,2 [129,8; 153,5], $p=0,004$) и гематокрита (медиана концентрации на момент госпитализации - 40,3 [37,2; 42,8] vs. 42,3 [38,4; 45,3], $p=0,003$, 3-и сутки - 38,1 [33,1; 41,0] vs. 39,3 [36,0; 42,5], $p=0,006$, через 3 месяца - 38,1 [35,1; 40,9] vs. 39,4 [36,0; 42,1], $p=0,035$) по сравнению с больными без ККТ. Значимых межгрупповых отличий по уровню СРБ, глюкозы, гликированного гемоглобина, показателям почечной функции не было получено, за исключением уровня рСКФ при поступлении в стационар, который был значимо ниже у пациентов с ККТ, чем у пациентов без ККТ (76,8 [61,9; 92,4] vs. 73,9 [59,1; 86,0], $p=0,025$). Относительно невысокий уровень атерогенных липидов был обусловлен длительным приемом гиполипидемической терапии до госпитализации (в общей выборке среди 299 (62,0%) пациентов, в группе без ККТ среди 230 (58,7%) больных, в группе с ККТ 69 (76,7%) пациентов), а также высокодозовой терапией ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) при поступлении в стационар (рисунок 2).

Время, группы	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	Холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
3-и сутки					
Все (n=482)	4,8 [4,2; 5,8]	3,8 [3,1; 4,7]	3,0 [2,3; 3,7]	0,8 [0,6; 1,0]	1,7 [1,3; 2,2]
ККТ (-) (n=392)	4,8 [4,2; 5,9]	3,8 [3,2; 4,7]	3,0 [2,3; 3,9]	0,8 [0,6; 1,0]	1,7 [1,3; 2,2]
ККТ (+) (n=90)	4,9 [4,1; 5,6]	3,9 [2,9; 4,3]	3,0 [2,2; 3,6]	0,8 [0,6; 1,0]	1,7 [1,2; 2,1]
	$p=0,206$	$p=0,162$	$p=0,121$	$p=0,133$	$p=0,090$
Через 3 месяца					
Все (n=482)	4,1 [3,3; 4,5]	2,9 [2,2; 3,3]	2,2 [1,7; 2,8]	0,7 [0,5; 0,9]	1,4 [1,1; 1,7]
ККТ (-) (n=392)	4,1 [3,2; 4,6]	2,9 [2,2; 3,4]	2,2 [1,7; 2,8]	0,7 [0,5; 0,9]	1,4 [1,1; 1,7]
ККТ (+) (n=90)	4,0 [3,6; 4,3]	2,8 [2,4; 3,1]	2,4 [1,9; 2,5]	0,6 [0,4; 0,8]	1,1 [0,9; 1,6]
	$p=0,528$	$p=0,608$	$p=0,914$	$p=0,011$	$p=0,026$
Через 1 год					
Все (n=482)	3,8 [3,0; 4,2]	2,5 [1,8; 3,2]	1,9 [1,5; 2,8]	0,6 [0,4; 0,9]	1,2 [0,9; 1,6]
ККТ (-) (n=392)	3,8 [3,0; 4,2]	2,5 [1,8; 3,2]	1,9 [1,4; 2,8]	0,6 [0,4; 0,9]	1,2 [1,0; 1,5]
ККТ (+) (n=90)	3,7 [3,1; 4,1]	2,4 [2,0; 3,2]	1,9 [1,6; 2,5]	0,7 [0,5; 0,9]	1,3 [0,9; 1,7]
	$p=0,969$	$p=0,892$	$p=0,765$	$p=0,429$	$p=0,521$

Рисунок 2 – Показатели липидограммы в период госпитализации и на амбулаторном этапе

По данным коронарной ангиографии выявлен преимущественно правый тип кровоснабжения (397 (82,4%) пациентов) и двухсосудистое поражение коронарного русла (172 (38,5%) пациентов). Основным методом реваскуляризации миокарда стало чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий (428 (88,8%) пациентов). Значимых межгрупповых различий среди пациентов с/без ККТ по ангиографической картине и проведенному вмешательству не было получено.

Предшествующий прием дезагрегантной и гиполипидемической терапии был значимо чаще у пациентов с ККТ (83 (92,2%) vs. 297 (75,8%), $p<0,001$, и 69 (76,7%) vs. 230 (58,7%), $p=0,002$, соответственно) по сравнению с пациентами без ККТ. В период госпитализации все пациенты получили оптимальное медикаментозное лечение. Через 3 месяца после выписки прием статинов отмечался у 366 (91,3%) пациентов без ККТ, у 86 (95,6%) с ККТ. Группе пациентов с ККТ интенсификация гиполипидемической терапии требовалась значимо чаще по сравнению с пациентами без ККТ (86 (100%) vs. 334 (85,2%), $p=0,002$), однако, соблюдение рекомендованного объема гиполипидемической терапии было значимо ниже в группе пациентов с ККТ по сравнению с пациентами без ККТ (6 (6,7%) vs. 105 (26,8%), $p<0,001$, соответственно). Аналогичные данные получены по соблюдению приема дезагрегантной и антигипертензивной терапии (75 (83,3%) vs. 392 (100%), $p<0,001$ и 66 (73,3%) vs. 347 (88,5%), $p<0,001$, соответственно).

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. Бинарные предикторы были объединены в единый дихотомический критерий. Комбинация перенесенного вмешательства в бассейне ствола ЛКА и несоблюдение рекомендованной гиполипидемической терапии продемонстрировала значительно меньшую свободу от ККТ в сравнении с остальными пациентами (77,4% vs 94,6%, $p < 0,001$) (рисунок 3).

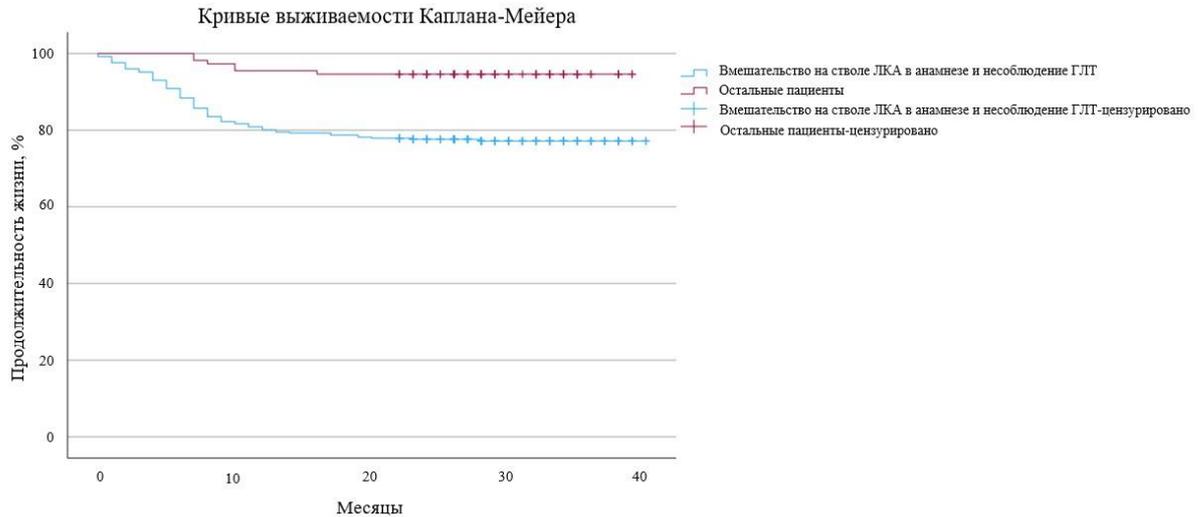


Рисунок 3 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера в общей выборке пациентов с острым коронарным синдромом

II этап исследования. 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.

Из 110 больных (медиана возраста 66 лет, 71 (64,5%) мужчин), наступление ККТ отмечено 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 хронической сердечной недостаточности, 5 (8,9%) умерли. Группу больных без ККТ составило 54 пациента. Оценивались повторные сердечно-сосудистые события, наступившие через 3 месяца после выписки из стационара. Медиана срока наступления ККТ составила 7 [4; 9] месяцев. Подробный клинико-анамнестический профиль пациентов представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Клинический портрет пациентов с острым коронарным синдромом, отобранных для исследования уровня и динамики церамидов

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				<0,001
- нестабильная стенокардия (n, %)	56 (50,9%)	17 (31,5%)	39 (69,6%)	
- ИМбпST (n, %)	15 (13,6%)	6 (11,1%)	9 (16,1%)	
- ИМпST (n, %)	39 (35,5%)	31 (57,4%)	8 (14,3%)	
Вид реваскуляризации				

- ЧКВ со стентированием коронарных артерий (n, %)	105 (95,5%) 4 (3,6%)	52 (96,3%) 2 (3,7%)	53 (94,6%) 2 (3,6%)	0,615
- АКШ (n, %)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
- Не проводилась (n, %)				
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
Индекс массы тела, 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
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%)	
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (n, %)	28 (25,5%)	9 (16,7%)	19 (33,9%)	0,049
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
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				
- средней интенсивности (n, %)	8 (7,3%)	4 (7,4%)	4 (7,1%)	1,000
- высокой интенсивности (n, %)	102 (92,7%)	50 (92,6%)	52 (92,9%)	
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, ККТ – комбинированная конечная точка, ОКС – острый коронарный синдром, САД – систолическое артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, 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 из стационара, соблюдали лишь 42 (38,2%) пациента (значимых межгрупповых различий между пациентами с/без ККТ не было выявлено (24 (42,9%) и 18 (33,3%), соответственно, $p=0,332$). Однако, по прошествии первого года после ОКС лишь 23 (20,9%) пациента соблюдали прием рекомендованного объема 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, $p=0,057$).

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 3. 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 3 – 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 и 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. При подгрупповом анализе изменения концентрации церамидов среди пациентов с ОКС с/без подъема сегмента ST было выявлено, что при поступлении в стационар пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы имели значимо более высокие значения Cer(d18:1/16:0) (502,1 [337,5; 667,3] vs. 435,4 [309,3; 530,3], p=0,004) и Cer(d18:1/24:0) (6064,8 [4449,1; 7998,0] vs. 4711,2 [3755,6; 6185,9] p=0,001) по сравнению с пациентами с ОКС без подъема сегмента ST. 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) (223,5 [185,5; 253,2] vs. 203,8 [139,5; 234,9], p=0,015) и Cer(d18:1/24:0) (4030,2 [3216,1; 4663,2] vs. 3458,6 [2902,0; 4024,7], p=0,019) в сравнении с подгруппой пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.

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

Особенности содержания церамидов в плазме крови в зависимости от параметров пациентов с ОКС представлены в таблице 4. Получены значимые данные об ассоциации концентраций церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) с типом ОКС, дебютом заболевания, длительностью ангинозного приступа, наличием отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ и приемом гиполипидемической терапии.

Таблица 4 – Концентрации церамидов в плазме крови в зависимости от демографических и клиничко-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 длительно текущего 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]

ИМбпST (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]
ИМпST (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
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
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
Деагрегант-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 клинично-анамнестических 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 (483,1 [354,1; 577,8] vs. 380,2 [301,6; 523,2], p=0,041); кроме того, пациенты с предшествующим приемом терапии статинами имели более низкое содержание Cer(d18:1/16:0) по сравнению со статин-наивными пациентами (384,5 [304,5; 505,2] vs. 545,9 [436,1; 582,8], p=0,045). 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 (301,3 [194,1; 396,9] vs. 254,2 [191,2; 285,5], p=0,036).

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

По мере увеличения возраста отмечалось снижение концентрации Cer(d18:1/24:0) (коэффициент корреляции $-0,228$, $p=0,016$). 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.

На третьи сутки стационарного лечения отмечалась слабая ассоциация Cer(d18:1/16:0) с высокочувствительным тропонином I (коэффициент корреляции $0,272$, $p=0,004$). Выявлена слабая ассоциация между значениями Cer(d18:1/18:0) и ОХС (коэффициент корреляции $0,189$, $p=0,048$), ХС неЛВП (коэффициент корреляции $0,189$, $p=0,048$), триглицеридов (коэффициент корреляции $0,219$, $p=0,022$). Определена умеренная ассоциация между концентрациями Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции $0,354$, $p<0,001$), ХС неЛВП (коэффициент корреляции $0,359$, $p < 0,001$), ХС ЛНП (коэффициент корреляции $0,310$, $p=0,001$), ХС ЛОНП (коэффициент корреляции $0,261$, $p=0,006$), триглицеридами (коэффициент корреляции $0,277$, $p=0,003$). При подгрупповом анализе 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 $0,341$, $p=0,004$). Выявлена умеренная ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/18:0) с ХС ЛОНП (коэффициент корреляции $0,394$, $p=0,001$) и триглицеридами (коэффициент корреляции $0,369$, $p=0,002$). 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 выявлена умеренная ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции $0,523$, $p=0,001$), ХС неЛВП (коэффициент корреляции $0,498$, $p=0,001$).

Через 3 месяца после выписки сохранялась умеренная ассоциация между уровнями Cer(d18:1/24:0) и ОХС (коэффициент корреляции $0,312$, $p=0,001$), ХС неЛВП (коэффициент корреляции $0,310$, $p=0,001$), ХС ЛНП (коэффициент корреляции $0,221$, $p=0,021$). Отмечена слабая ассоциация значений Cer(d18:1/24:1) с ОХС (коэффициент корреляции $0,215$, $p=0,025$), а снижение Cer(d18:1/24:1) ассоциировалось с увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации (коэффициент корреляции $-0,200$, $p=0,037$). При подгрупповом анализе выявлено, что 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 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 $0,342$, $p=0,033$). Определена умеренная ассоциация между концентрацией Cer(d18:1/24:1) и ОХС (коэффициент корреляции $0,330$, $p=0,040$), ХС неЛВП (коэффициент корреляции $0,348$, $p=0,030$).

Анализ прогностической значимости церамидов

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 мкг/мл ассоциировалось со снижением вероятности наступления ККТ (ОР 0,926, 95% ДИ 0,861-0,996, $p=0,039$) (таблица 5).

Таблица 5 – Прогнозирование возникновения 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 мкг/мл	0.907 [0.781-1.054], 0.203
Cer(d18:1/18:0), на 100 мкг/мл	0.916 [0.695-1.209], 0.536
Cer(d18:1/24:0), на 500 мкг/мл	0.926 [0.861-0.996], 0.039
Cer(d18:1/24:1), на 500 мкг/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 (таблица 6). Ввиду непропорциональности рисков между мужчинами и женщинами (рисунок 4), выполняли многофакторный анализ, стратифицированный по полу.

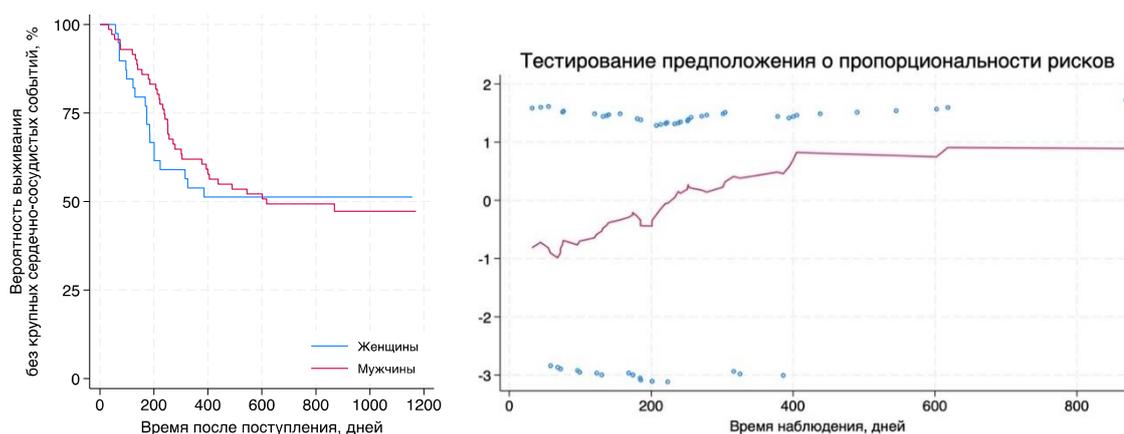


Рисунок 4 – Вероятность выживания в зависимости от пола

Дополнительно выполненная оценка прогностической значимости Cer(d18:1/24:0) в стразах 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 (рисунок 5).

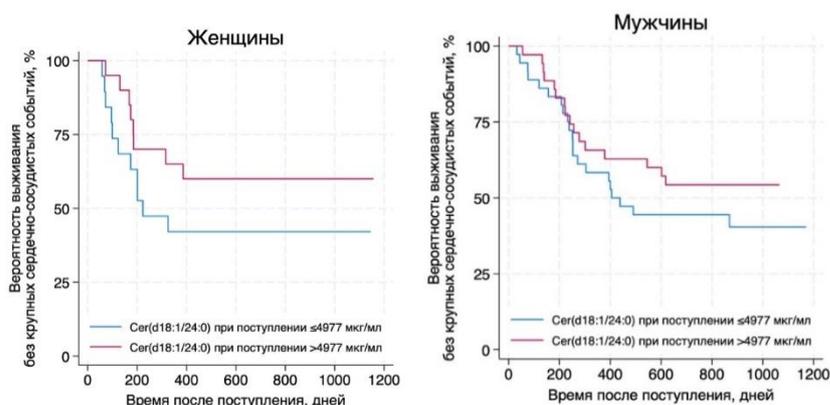


Рисунок 5 – Вероятность выживания в зависимости от уровня Cer(d18:1/24:0) у женщин и мужчин

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 (таблица 6).

Таблица 6 – Прогнозирование наступления 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. При анализе прогностической значимости риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от динамики уровня церамидов в период госпитализации и через 3 месяца после выписки из стационара не продемонстрировал значимых ассоциаций с развитием повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС.

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

С помощью метода объяснения индивидуальных прогнозов Шепли (Shapley Additive Explanation – SHAP) выявлен ряд переменных, имеющих наиболее сильное прогностическое значение, и их вклад в выходные данные модели с использованием значений SHAP (рисунок 6). 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.

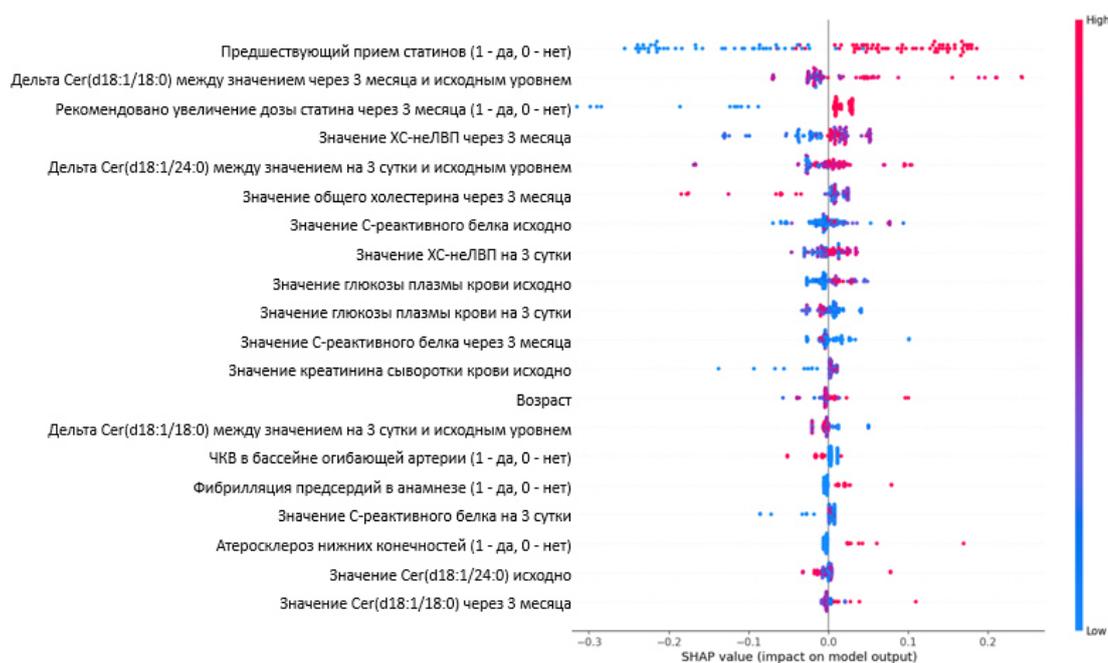


Рисунок 6 – Перечень переменных, оказывающих влияние на развитие повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом
Примечание: ХС-нелВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

На рисунке 7 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. Примечательно, что вне зависимости от предшествующего приема статинов, пациенты с ОКС с большей вероятностью были подвержены наступлению ККТ, 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.

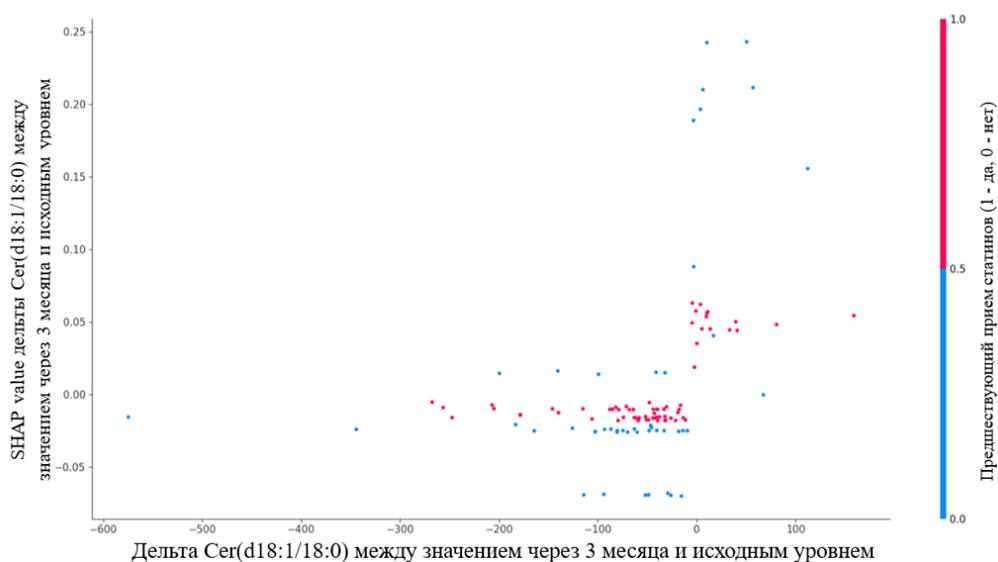


Рисунок 7 – Особенности ассоциации динамики концентраций Cer(d18:1/18:0) с прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от предшествующего госпитализации приема статинов

Заключение

По результатам проведенного исследования продемонстрирована клинико-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 острым коронарным синдромом 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 публикаций автора по теме диссертационного исследования

1. Usova, E.I. Integrative Analysis of Multi-Omics and Genetic Approaches - A New Level in Atherosclerotic Cardiovascular Risk Prediction / E.I. Usova, A.S. Alieva, A.N. Yakovlev [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1597.
2. **Усова, Е.И. Распространенность и клиническая характеристика фенотипов семейной гиперхолестеринемии у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ПРИМА-ОКС) / Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, А.С. Алиева [и др.] // *Атеросклероз*. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 302-316.**
3. Усова, Е.И. Роль мультиомиксных технологий и генетического анализа в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Усова, А.С. Алиева, А.Н. Яковлев [и др.] // *Российский журнал персонализированной медицины*. – 2022. – Том 2, № 1. – С. 6-16.
4. **Усова, Е.И. Анализ предикторов риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, А.С. Алиева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Том 29, № 6. – С. 31-40.**
5. **Усова, Е.И. Особенности концентраций и динамики церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, А.С. Алиева [и др.] // *Трансляционная медицина*. – 2024. – Том 11, № 4. – С. 309-323.**