

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*



**КУРУПАНОВА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА**

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И  
ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ  
СЕГМЕНТА ST С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор

Ларёва Н.В.

Чита - 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. Обзор литературы .....	15
1.1 Эпидемиология острого коронарного синдрома: гендерные особенности .....	15
1.2 Современные прогностические шкалы оценки риска при инфаркте миокарда .....	17
1.3 Роль полиморфизмов генов <i>ITGB3</i> , <i>ITGA2</i> , <i>GP1BA</i> в процессах атеротромбоза и его осложнений .....	21
1.4 Влияние полиморфизмов генов <i>MDR1</i> , <i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*17</i> на резистентность клопидогреля .....	27
1.5 Прогнозирование сердечно-сосудистых рисков с помощью параметров липидного спектра .....	38
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....	41
2.1 Клиническая характеристика группы .....	41
2.2 Методы исследования .....	49
2.2.1 Лабораторные методы исследования .....	49
2.2.2 Молекулярно-генетические методы исследования .....	50
2.2.3 Инструментальные методы исследования .....	53
2.2.4 Изучение аффективных расстройств .....	55
2.2.5 Статистические методы .....	63
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований .....	66
3.1 Клинические и гемодинамические особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин .....	66
3.2 Липидные нарушения и маркеры воспаления при ОКССПСТ в гендерном аспекте .....	75
3.3 Ассоциация полиморфизмов генов <i>MDR1</i> , <i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*17</i> , <i>GP1BA</i> , <i>ITGB3</i> , <i>ITGA2</i> с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами .....	86
3.4 Моделирование межгенных взаимодействий у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST .....	123
3.5 Прогнозирование неблагоприятных исходов у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST .....	129
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов .....	166
ВЫВОДЫ .....	177
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	180
Список литературы .....	181

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АДФ – аденозиндифосфат
- АКО – абдоминально-конституциональное ожирение
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АпоЛПА1 – аполипопротеин А1
- АпоЛПВ – аполипопротеин В
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БАП – баллонная ангиопластика
- БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гисса
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов
- ВКТ – вторичная конечная точка
- ВТК – ветвь тупого края
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГТГ – гипертриглицеридемия
- ДА – диагональная артерия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЕОК – европейское общество кардиологов
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ИА – индекс атерогенности
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ – интерлейкин  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
ИМТ – индекс массы тела  
КА – коронарная артерия  
КАГ – коронарная ангиография  
ККТ – комбинированная конечная точка  
КФК – креатинфосфокиназа  
КШ – коронарное шунтирование  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛКА – левая коронарная артерия  
Лп(а) – липопротеин (а)  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛТ – личностная тревожность  
НУП – натрийуретический пептид  
ОА – огибающая артерия  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОКСБПST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST  
ОКССПST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР – относительный риск  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОХС – общий холестерин  
ОШ – отношение шансов  
ПЖ – правый желудочек  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПКТ – первичная конечная точка

ПНА – передняя нисходящая артерия  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РКО – Российское кардиологическое общество  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СТ – ситуационная тревожность  
СУ – систолическое укорочение  
ТАГ – триглицериды  
ТЗСд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу  
ТЛТ – тромболитическая терапия  
ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ФР – фактор риска  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХС–ЛПВП – липопротеин высокой плотности  
ХС–ЛПНП – липопротеин низкой плотности  
ХС–ЛПОНП – липопротеин очень низкой плотности  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ФЖ – фибрилляция желудочков  
СІ – доверительный интервал

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

MoCa – монреальская шкала оценки когнитивных функций

Nt-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид

OR – отношение шансов

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Несмотря на то, что в течение последнего десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), разработаны высокотехнологичные методы медицинской помощи, уменьшить вклад этих заболеваний в структуру смертности не удастся. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в большинстве стран имеет тенденцию к росту, омоложению, распространению на категории населения, ранее менее подверженные развитию этой патологии. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году около 23,6 млн. человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые останутся единственными основными причинами смерти [83].

Установлено, что стратификация пациентов с учетом риска ухудшения течения ИБС обуславливает эффективность последующего ведения пациентов. Однако вопрос в отношении факторов сердечно-сосудистого риска, которые необходимо учитывать при прогнозировании течения заболевания, остается дискуссионным [139, 148].

В проведенном исследовании [5] были определены преимущества и ограничения шкал в практике врача и установлено, что комбинирование клинических, лабораторных и инструментальных критериев оценки риска обладает большей предсказательной силой. В настоящее время для объективизации прогноза при острых формах ишемической болезни сердца ведется разработка универсальных прогностических систем, а в практике научных и клинических исследований по проблеме острого коронарного синдрома (ОКС) используется множество прогностических моделей оценки риска неблагоприятного течения ОКС (GRACE, TIMI, PAMI, CADILLAC) [103, 136, 137, 155, 164]. Во всех перечисленных шкалах применялись разные клинические предикторы, на выборках больных из разных стран, с разными методами реперфузии, поэтому не являются универсальными.

В реальной же клинической практике прогностические шкалы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКССПСТ) используются не часто, так как не оговариваются в регламентирующей документации при оформлении истории болезни, а также имеют дополнительные временные затраты для расчета. Стратификация риска является важным индикатором качества оказания медицинской помощи пациентам с ОКС для выбора тактики лечения, ее коррекции в остром и долгосрочном периодах наблюдения. С учетом отсутствия универсальной шкалы, актуальным остается и вопрос выбора из существующих наиболее удобной и отличающейся высокой прогностической значимостью.

Наряду с этим, генетические факторы являются важной характеристикой, определяющей течение и долгосрочный прогноз ОКССПСТ. Осмысление и понимание генетического вклада в функции тромбоцитов может иметь глубокое клиническое значение для персонализированной фармакотерапии, обращенной к анализу рисков и возможных преимуществ, связанных с конкретными генотипами. Клопидогрель является одним из наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире [63]. При этом, фармакодинамический ответ на клопидогрель существенно варьирует. Пациенты могут быть подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых событий с низким ингибированием тромбоцитов во время лечения клопидогрелем. Таким образом, поиск взаимосвязей генетических факторов с резистентностью к клопидогрелю может помочь в оценке риска заболевания и предсказать его прогноз.

По данным Росстата, благодаря новым технологиям лечения, отмечается положительная тенденция к снижению смертности от инфаркта миокарда (ИМ). В 2010 г смертность мужчин от ИМ составила 27,4 на 100000 населения, в 2013 г - 23,3 на 100000 населения. Смертность женщин в 2010 г составила 2,6 на 100000 населения, в 2013 г – 2,2 на 100000 населения [13]. По данным Фремингемского исследования, смертность от ИБС у женщин снижается, но в меньшей степени, чем у мужчин (на 20 и 30% соответственно) [23]. Также в



последнее время было отмечено увеличение заболеваемости ИБС у женщин молодого возраста, в том числе фертильного [15].

Таким образом, результаты научных трудов, имеющих на настоящий момент, не дают полной картины о влиянии различных предикторов на прогноз пациентов с ОКССПИТ и определении максимально точных и универсальных факторов оценки смертности и ухудшения течения ИБС, особенно в разрезе половых различий, которые остаются не до конца раскрытыми.

**Степень разработанности темы исследования.** Чазов Е. И. (2014), Кухарчук В. В. (2013), Бокерия Л. А. (2015), Панченко Е. П. (2008), Авалиани В. М. (2011), Балахонова Т. В. (2010), Лутай М. И. (2010), Руда М. Я., Libby P. V. (2015), Ridker P. M. (2016), Aboyans V. (2017) внесли существенный вклад в исследование генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Вместе с тем, влияние генетических факторов на ухудшение прогноза при ОКССПИТ самостоятельно или в сочетании с клиническими факторами противоречиво в разных исследованиях. Это детально исследовано в работах Lafitte M. (2018), Martins A. (2013), Halkin A. (2005), Morrow D.A. (2000), Goldberg R. S. (2006), Addala S. (2004), Harrington R.A. (2010). Большая часть работ посвящена монолокусному анализу генов, однако Гринштейн Ю.И. (2018), Круглов В.Н. (2016) изучали комбинации генов, влияющих на развитие сердечно-сосудистых событий, что является перспективным направлением. Отдельный интерес представляет генетическая резистентность к клопидогрелю. Это было описано в работах Pena A. (2009), Collet J.P. (2009), Taubert D. (2006), Giusti B. (2007), Holmes D.R., Mega J.L. (2009), Витковский Ю.А. (2015), Пучинян Н.Ф. (2016). Авторами были определены гены-кандидаты резистентности к клопидогрелю.

Влияние факторов риска на течение ИБС в гендерном аспекте изучали Сайгитов Р.Т. (2017), Глезер М.Г. (2017), Brunner E.J. (2014), Rosengren A.

(2015), установив возможности прогнозирования госпитальных исходов у пациентов с ОКССПСТ с учетом пола.

Данные исследований, имеющиеся в настоящее время, не позволяют составить точную прогностическую шкалу оценки смертности и ухудшения течения ИБС с учетом комбинаций генов-кандидатов в разрезе половых различий.

**Целью диссертационной работы** является определение клинических и генетических особенностей острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в зависимости от пола для прогнозирования кратко- и долгосрочных рисков неблагоприятных исходов.

Для достижения поставленной цели сформулированы и решены следующие **задачи**:

1. Выявить клинические, гемодинамические особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин.
2. Оценить распространенность аффективных расстройств у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола.
3. Выявить встречаемость и ассоциацию полиморфных вариантов генов, отвечающих за метаболизм клопидогреля (*MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*), тромбоцитарных рецепторов (*GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2*) с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин, госпитализированных в стационар по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.
4. Установить особенности липидного спектра в острый период острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин, ассоциацию с полиморфными вариантами генов *ITGB3*, *ITGA2*, влияние на кратко- и долгосрочный прогноз.
5. В процессе динамического наблюдения оценить исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин на стационарном этапе, а также в отдаленном периоде и разработать прогностические критерии неблагоприятных исходов.

**Научная новизна работы.** Получены эпидемиологические данные о распространенности заболеваемости ОКССПСТ у мужчин и женщин в Забайкальском крае. Определены гендерные клинические, гемодинамические особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Установлены особенности тревожно-депрессивных расстройств у мужчин и женщин в острый период ИМ. Определены частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* у мужчин и женщин с ОКССПСТ в Забайкальском крае. Установлена ассоциация полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами с учетом гендерных различий. Созданы модели межгенных взаимодействий у мужчин ( $ITGA2 \times GP1BA$ ) и женщин ( $ITGA2 \times MDR1 \times CYP2C19*17$ ), влияющие на неблагоприятное течение ИБС после перенесенного ОКССПСТ в течение 1,5 лет. Выявлены различия средних уровней липидного спектра между мужчинами и женщинами с ОКССПСТ. Определены ассоциации генов *ITGB3* и *ITGA2* с изменением параметров липидного спектра у мужчин и женщин. Разработаны 4 модели прогнозирования смертности и ухудшения течения ИБС с учетом влияния всех изучаемых факторов на мужчин и женщин с ОКССПСТ. Применялись модели межгенного взаимодействия в прогнозировании ухудшения течения ИБС.

**Теоретическая и практическая значимость работы:**

Установлены ассоциации полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами с учетом гендерных различий у пациентов с ОКССПСТ. Созданы модели межгенных взаимодействий у мужчин ( $ITGA2 \times GP1BA$ ) и женщин ( $ITGA2 \times MDR1 \times CYP2C19*17$ ), влияющие на неблагоприятное течение ИБС после перенесенного ОКССПСТ в течение 1,5 лет.

Выявленные предикторы смертности и ухудшения течения ИБС у мужчин и женщин позволят определить группу повышенного риска, активно

формировать программы по кардиореабилитации и проводить мероприятия по вторичной профилактике ИБС у этих пациентов. Выявленные аффективные расстройства в период острого ИМ позволяют акцентировать внимание на необходимости проведения психологической реабилитации. Выявлено, что курение у женщин и курение у мужчин с ИК более 75 пачка/лет ухудшает течение ИБС после перенесенного ИМ, что поможет усилить мотивацию пациентов в борьбе с курением.

На основании полученных данных разработаны компьютерные программы в виде калькулятора: «Программа для оценки вероятности летального исхода при остром инфаркте миокарда» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019619211 от 12.07.2019 г.) для индивидуализации оценки риска летальности в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и «Программа для прогнозирования неблагоприятного течения ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019663211 от 11.10.2019 г.) для индивидуализации оценки риска ухудшения течения ИБС в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST).

**Методология и методы исследования.** Использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных ОКССПСТ имеются гендерные особенности клинического течения заболевания, коморбидной патологии и факторов риска, характера проводимого интервенционного лечения, а также внутрисердечной гемодинамики; при этом характер поражения коронарного русла у мужчин и женщин значимо не различается.
2. У мужчин и женщин с ОКССПСТ имеются различия в частоте и выраженности тревожных и депрессивных расстройств при одинаково частой встречаемости нарушений когнитивных функций; при этом с

неблагоприятными исходами взаимосвязан высокий уровень тревожности у мужчин и наличие депрессии у женщин.

3. При ОКССПСТ имеются взаимосвязи ряда молекулярно-генетических маркеров с факторами риска, особенностями коронарной анатомии, клинического течения и исходов заболевания, различающиеся у мужчин и женщин.
4. На основании комплексного анализа клинических, психопатологических, биохимических, эхокардиографических и генетических предикторов возможно прогнозирование смертельного исхода и ухудшения течения ИБС в течение ближайших 18 месяцев после перенесенного ОКССПСТ, при этом указанные предикторы у мужчин и женщин различаются между собой.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», в практическую работу отделения кардиологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

**Достоверность результатов работы.** Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных (200 пациентов, для подисследований 150 пациентов), широкий спектр проведенных лабораторных, молекулярно-генетических и инструментально-клинических исследований. Анализ и обработка полученных данных проведены автором. Статистический анализ результатов проведен с помощью программ Statistica 10.0, SPSS Statistics 25.0, MDR 3.0.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы по клиническим и гемодинамическим особенностям ОКССПСТ у мужчин и женщин представлялись и докладывались на научно-практической конференции «VII съезд терапевтов Забайкальского края» (Чита, 2019), были представлены на XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017 г); VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018 г.); VII Международном

образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019 г.); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 2019 г.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); III съезде терапевтов республики Саха (Якутия, 2019г).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, получено 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы. Содержит 203 страницы машинописного текста, 35 рисунков и 80 таблиц. Библиография включает 171 источник, из них 49 отечественных и 122 иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология острого коронарного синдрома: гендерные особенности

В течение многих лет считалось, что распространенность ИБС преобладает среди мужчин, однако данная точка зрения не нашла подтверждения в эпидемиологических исследованиях. По данным американской ассоциации кардиологов, в 2004 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 32% женщин и 27% мужчин во всем мире [54]. По данным канадской ассоциации кардиологов, в период с 2001 по 2003 г. и с 2007 г. по 2009 г. смертность с учетом возраста после ИМ снижалась среди мужчин белой расы, но никаких изменений не наблюдалось среди женщин белой расы, мужчин или женщин негроидной расы [152]. В исследовании ARIC (1987–2011) [61] частота госпитализации с ОИМ, в том числе фатальным, снижалась на 5,0% в год (95% ДИ: 5,3 – 4,7) среди мужчин белой расы, на 3,9% в год (95% ДИ: 4,4% – 3,5%) среди женщин белой расы, на 2,2% в год (95% ДИ: 2,8 – 1,6) среди чернокожих мужчин и 3,4% в год (95% ДИ: 4,2 – 2,7) среди чернокожих женщин. Таким образом, смертность среди женщин с ИМ снижается в меньшей степени, чем среди мужчин.

Российская Федерация, согласно статданным Всемирной организации здравоохранения, относится к одному из 18 государств, где население убывает [170]. Одна из весомых причин негативной динамики является высокая смертность от ССЗ. По данным «Регистра острого инфаркта миокарда», проводившегося в России в течение 27 лет [36], среди всех заболевших острым ИМ доля мужчин варьировала в пределах 58,4 – 63,8%. Доля женщин среди заболевших острым ИМ меньше, чем мужчин. В 78,4–86,0% острый ИМ у женщин развивался в возрасте старше 60 лет и часто протекал с осложнениями, рецидивирующим течением и, соответственно, приводил к высокому уровню летальности. Таким образом, эпидемиологически смертность мужчин в России от острого ИМ относительно Америки и Европы

статистики выше, чем женщин. Однако, что касается снижения смертности от ИМ у мужчин и женщин, данные сопоставимы. Так, в Томской области снижение смертности от острого инфаркта миокарда у мужчин с 2009 по 2010 гг составило 12,6 на 100 тыс. населения, а женщин 2,0 в эти же годы [36], что не противоречит данным Американского и Европейского общества кардиологов. Учитывая остроту социально-экономической проблемы, в США и Европе начали свою работу две программы – «Go Red for Women» и «Women at Heart» [144].

В исследовании, включающим 285736 пациентов, изучалась заболеваемость острыми формами ИБС и смертность от них в мужской и женской популяции [8]. Были сделаны выводы о том, что заболеваемость и смертность у мужчин от фатальных случаев острой ИБС (с пиком к 50-летнему возрасту и плато в возрасте 50-79 лет) «опережают» такие случаи у женщин на 10-20 лет. Также в данном исследовании обнаружено «отставание» развития острых форм ИБС в женской популяции по сравнению с мужской, что подтверждается данными других авторов и объясняется, прежде всего, защитой половых гормонов женщин до менопаузы [76, 104, 120].

В исследовании Y.T. van der Schouw обобщены данные о смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также освещены вопросы, касающиеся женщин в постменопаузе [166]. Значимость традиционных факторов риска, таких как АГ, курение и гипертриглицеридемия (ГТГ) более высокая для женщин, чем для мужчин. В другом зарубежном исследовании [152] у молодых женщин с семейным анамнезом ишемической болезнью сердца факторы риска, включая АГ (67%), дислипидемию (67%), ожирение (53%), курение (42%), сахарный диабет (33%), тревогу (55%) вносили больший вклад в развитие 10-летнего риска ССЗ, чем у мужчин.

Таким образом, заболеваемость и смертность от острой коронарной патологии среди мужчин «опережают» таковую среди женщин, что привело к мифу о том, что сердечно-сосудистые заболевания относятся к разряду «мужской патологии». Однако, у женщин имеет большую значимость



различные факторы риска, в том числе постменопауза. Соответственно, поиск профилактических мер сердечно-сосудистых событий, с учетом гендерных различий, имеет важный приоритет в научных исследованиях.

## **1.2 Современные прогностические шкалы оценки риска при инфаркте миокарда**

Несмотря на то, что пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST относятся к пациентам с очень высоким кардиоваскулярным риском по сравнению с другими нозологическими формами ИБС, актуальной остается проблема стратификации кратко- и долгосрочных рисков у таких пациентов. С начала XX века накапливался опыт прогнозирования у пациентов с ОКССПСТ [4, 49, 150]. По данным ряда авторов, была выявлена прогностическая ценность некоторых факторов у пациентов с ИМ. Свою достоверность в многочисленных исследованиях показали гендерные, демографические, клинические данные (систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, острая сердечная недостаточность), анамнестические данные (постинфарктный кардиосклероз, наличие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ИБС, длительность от начала заболевания до реваскуляризации), данные инструментальных исследований (систолическая дисфункция миокарда ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ, рецидивирующие желудочковые нарушения ритма) и лабораторных исследований (биохимические маркеры некроза миокарда, NT-proBNP, С-реактивный белок, фибриноген, СКФ, ТАГ, ЛПНП) [6, 27, 44, 70, 117, 126, 141].

При этом, рискметрия, основанная на ряде параметров, в отличие от рискметрии, основанной на параметрах одной группы, имеет большую статистическую мощность [34]. Многофакторное прогнозирование с применением математических моделей в настоящее время является наиболее прогрессивным подходом в рискметрии. Наиболее распространены модели

прогнозирования при остром ИМ: TIMI, TIMI Risk Score-STEMI, CADILLAC, GRACE, PAMI, PURSUIT.

Модель рисков TIMI была предложена авторами группы клинических исследований, в которые были включены пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, поступившие в первые 6 часов ангинозного синдрома и которым проводилась тромболитическая терапия. Данная шкала рассматривает 7 факторов риска: возраст старше 65 лет, наличие 3 факторов риска (семейный анамнез ИБС, гиперхолестеринемия, СД, АГ), ранее выявленный стеноз 50% и более коронарных артерий, смещение сегмента ST, два и более приступа стенокардии в предыдущие 24 часа, прием аспирина в течение последних 7 дней, повышение уровня сердечных биомаркеров в сыворотке крови. Данная шкала показывает риск смерти и ИМ в ближайшие 2 недели, а также доказала свою пользу в 30-дневном и годичном прогнозе смерти у пациентов не только с ОКССПИСТ, но и ОКСБПИСТ [153].

Модель риска TIMI Risk Score-STEMI также обладает предсказательной ценностью 30-дневной летальности у пациентов с ИМ, подвергнутых системной ТЛТ. Модель включает в себя: данные о возрасте, ЧСС, АД, наличия ранее перенесенных ССЗ, ОЧН по Killip, массе тела больного, локализации ИМ по ЭКГ и времени от начала ангинозных болей. Количество максимально набранных баллов – 14. При набранных пациентом более 8 баллов вероятность риска смерти составляет 35,9%, если не набрано ни одного балла - только 0,8% [66]. В связи с внедрением инвазивной стратегии ведения пациентов ОКС, данная шкала также применялась к пациентам, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [163], были сделаны выводы о том, что шкала риска TIMI Risk Score-STEMI может применяться для стратификации рисков пациентов с первичным ЧКВ для прогнозирования риска летального исхода и нежелательных событий. Площадь под ROC-кривой составляет 0,8.

В Португалии в 2004 г [136] провели исследование для изучения предикторов смерти после первичного чрескожного коронарного

вмешательства у пациентов с ИМ (РАМИ), на основании которого разработали оценку риска в диапазоне от 0 до 15 баллов. Модель включает в себя наличие тех или иных патологических состояний: анемии, трёхсосудистого поражения коронарного русла, сахарного диабета, передней локализации ИМ или острой БЛНПГ, ОЧН по Killip, а также возраста пациентов, ЧСС при поступлении. Показатель риска РАМИ, в отличие от TIMI Risk Score, является предиктором поздней смертности, предназначен для оценки риска смерти в течение 6-ти месяцев после перенесенного ИМ [125].

В Европе и Америке проводили исследование «Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina Suppression Using Integrilin Therapy» с участием пациентов с острым коронарным синдромом, часть из которых подвергалась реваскуляризации, и разработали на его основе модель риска PURSUIT [96]. Данную модель отличает использование для подсчета сердечных биомаркеров. Также оценивается возраст, ЧСС, САД, наличие подъема сегмента ST, сердечная недостаточность. Данная модель показала свою пользу в оценке риска 30-дневной смертности, первичного или повторного ИМ.

CADILLAC - еще одна модель рисков, использовавшая результаты коронароангиографии. Кроме этого, она учитывает возраст больного, класс ОЧН по Killip, наличие почечной дисфункции и систолической дисфункции миокарда левого желудочка. С помощью данной модели возможно проведение стратификации риска смерти в течение 30-ти дней после эпизода ИМ (расчетные значения C-статистики составили 0,83) или 12 месяцев (C-статистика - 0,79) [115].

Шкала GRACE была сформирована не по результатам клинического исследования, а по результатам регистра ОКС в реальной клинической практике [138, 140] на основе анализа данных 43810 пациентов. Эта прогностическая модель включает в себя 8 переменных: возраст, класс ОЧН по Killip, уровень САД, ЧСС, уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, динамику сегмента ST, остановку сердца [77, 142]. Модель GRACE оценивает, как госпитальный риск осложнений, так и

отдаленный неблагоприятный прогноз в течение 6 месяцев. Для оценки отдаленного прогноза учитываются такие факторы, как возраст пациента, класс ОСН по Killip, уровень креатинина, гемодинамические показатели, девиация сегмента ST по ЭКГ, повышение кардиоспецифических ферментов на момент выписки из стационара, возраст больного, ПИКС, выявление признаков застойной сердечной недостаточности, проведение ЧКВ или аортокоронарного шунтирования (АКШ) во время госпитализации. Однако, данная шкала не лишена недостатков. Главным, из которых является трудность расчета суммы полученных баллов. Для упрощения расчета оценки неблагоприятного прогноза была создана программа `acs_risk.exe`, которой можно воспользоваться на сайте <http://www.outcomes.org>. Однако, при отсутствии выхода в интернет доступ к использованию данной прогностической модели будет ограничен.

В России также проводилась попытка формирования прогностической модели рискметрии на основе регистра «ЛИС» у пациентов с инфарктом миокарда [42]. В данном исследовании были определены 15 предикторов, влияющих на отдаленный прогноз пациентов после перенесенного инфаркта миокарда: ЧСС покоя, ЧСС при поступлении, признаки гипертрофии ЛЖ, девиация сегмента ST, полная блокада левой ножки пучка Гиса, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие сахарного диабета, низкий социально-экономический статус, регулярный прием антиангинальной терапии до госпитализации (бета-блокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ), прием антиагрегантов во время лечения в стационаре, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нарушения уровня калия.

Таким образом, многообразие моделей рискметрии у пациентов с ОКС подтверждают перспективность научного направления и их необходимость в клинической практике. Однако, несмотря на наличие многообразных способов оценки прогноза у пациентов с ОКС, несмотря на достоинства имеющихся моделей рискметрии [67, 100], они все же не лишены недостатков. Некоторые прогностические модели не полностью удовлетворяют потребности

практических врачей своей прогностической мощностью, не всегда соответствуют клинической практике [31], весьма сложны, построены на основе европейской и американской популяциях. Перспективным направлением для пациентов с ОКС является поиск «новых» факторов прогноза, в том числе генетических.

### **1.3 Роль полиморфизмов генов *ITGB3*, *ITGA2*, *GP1BA* в процессах атеротромбоза и его осложнений**

В последнее время возрос интерес к роли генетических факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, как острых, так и хронических форм. Современная стратегия исследования мультифакторных заболеваний заключается в поиске генов-кандидатов, которые вносят вклад в развитие и прогрессирование заболеваний. Атеротромбоз играет важную роль в реализации атеросклеротического поражения артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях, а его развитие у пациентов с ОКС связано с исходной генетической предрасположенностью [2, 17, 93]. Идентифицирован полиморфизм ряда генов, кодирующих рецепторы и белки нейрогуморальных систем, относящихся к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний, а также генов, участвующих в развитии окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [19, 33, 94].

По данным Фремингемского когортного исследования [69] в случае смерти родителей по причине ИБС у их детей риск развития ССЗ повышен независимо от наличия других факторов риска, наряду с этим, риск ССЗ выше при условии раннего развития заболевания (возраст постановки диагноза до 60 лет). Lloyd-Jones с соавторами в своем исследовании провели коррекцию традиционных факторов риска (дислипидемия, АГ, СД 2 типа), это уменьшает повышенный риск ССЗ, но не убирает его полностью, что позволяет сделать предположение о том, что к факторам риска ССЗ относятся еще неизвестные генетические факторы [127]. В нескольких исследованиях проводили попытку оценки вклада наследственных факторов в развитие ИБС [64, 118], был сделан

вывод о том, что от 40 до 60% случаев заболевания в популяции могут быть объяснены генетическими факторами.

С 2007 г. полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) позволил существенно углубиться в области идентификации генетических факторов риска для обоснованного прогноза о предрасположенности к различным многофакторным заболеваниям человека, в том числе ИБС, а также в выявлении биологических основ восприимчивости к болезни для разработки профилактики и лечения [128].

Несмотря на наличие множества различных прогностических шкал ССЗ, ни одна из них не использует генетические факторы для оценки риска смертности в кратко- или долгосрочном периоде после перенесенного острого ИМ [113]. Включение полиморфизмов генов, ассоциированных с ИБС и ухудшением прогноза, может потенциально улучшить их диагностическую ценность. Однако до сегодняшнего дня не был обнаружен один единственный ген, с помощью которого возможно определение риска развития атеротромбоза и его последствий.

Актуальной на сегодняшний день является концепция мультифакторности ССЗ заболеваний, то есть совместный вклад в их развитие вносят ассоциации полиморфизмов ряда генов и внешнего средового воздействия. Таким образом, актуальной задачей современной науки является установление роли множества факторов в формировании и прогрессировании атеросклероза [47].

Понимание генетического вклада в рецепторную функцию тромбоцитов может иметь клиническое значение для персонализированной фармакотерапии, связанной с конкретными полиморфизмами. В работе Гараевой с соавторами [9] изучались полиморфизмы *FGB* (*rs1800788*), *LPL* (*rs328*), *ITGB3* (*rs5918*) и *TGFB* (*rs1800469*) у пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом. Было показано, что изученные полиморфизмы генов связаны с тяжелым течением атеросклероза.

Полиморфизм *ITGB3* определялся у пациентов с более тяжелым течением независимо от окклюзии, количества и тяжести стенозов.

В китайской популяции проводили поиск генов-кандидатов [89] усиления рисков ССЗ у когорты пациентов после ОКС с проведением ЧКВ. В этом исследовании полиморфизм гена *ITGB3* и *GP1BA* не оказали существенного влияния на клинические исходы. Эти данные также подтверждают другое исследование, проводившееся у пациентов с ОКССПСТ [24]

В другом исследовании [80], изучали полиморфизм гена *ITGB3* у пациентов, принимавших аспирин и клопидогрель. Пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия полиморфного аллеля в генотипе гена *ITGB3*, в каждой из групп половина пациентов получала аспирин, другая половина – клопидогрель. Через 10 дней была изучена функция тромбоцитов. В случае приема аспирина тромбоциты у пациентов с полиморфизмом гена *ITGB3* были менее ингибированы. В случае клопидогреля не было обнаружено различий между группами. Был сделан вывод о том, что прием двойной дезагрегантной терапии, по-видимому, превосходит влияние полиморфизма гена *ITGB3* в подавлении функции тромбоцитов.

Проводилась попытка построения прогностической модели с вовлечением в нее полиморфизма гена *ITGB3* [38]. Для этого исследовали 165 пациентов после острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в течение одного года. Лучшая модель для стратификации пациентов по риску осложнений после острого ИМ включала варианты rs4291 в гене *ACE*, rs6025 в гене *F5* и rs5918 (*Leu59Pro*) в *ITGB3*. Статистика С для генетической модели составила 0,75 (0,64; 0,86), p=0,001.

Также представляет интерес исследование [124], в котором искали потенциальную роль полиморфизмов генов тромбоцитов *GP1BA* (rs2243093, rs6065 и *VNTR*), *ITGB3* (rs5918), *ITGA2* (rs938043469) и *P2RY12* (rs2046934, rs6801273 и rs6798347) в качестве факторов риска инфаркта миокарда, разделив пациентов с острым ИМ на 2 группы в зависимости от возраста: до

45 лет и после. Для изучаемого полиморфизма *ITGA2* статистическая разница была обнаружена при сравнении группы пациентов со случившимся ИМ в возрасте старше 45 лет с контрольной группой, с более высоким риском ИМ у пациентов с генотипом *TT* (ОШ: 2,852; 95% ДИ: 1,092 – 7,451;  $p=0,032$ ). Что касается полиморфизма *GP1BA rs6065*, было обнаружено значимое различие между мужчинами контрольной группой в возрасте менее 45 лет и мужчинами с острым ИМ менее 45 лет, с более высоким риском в генотипе *CT* (ОР: 5,568; 95% ДИ: 1,421 – 21,822;  $p=0,016$ ). Другие изучаемые полиморфизмы не показали каких-либо значимых отличий.

В отличие от этого исследования, в другом более масштабном [114], была обнаружена ассоциация полиморфизма *rs5918* и ИБС в соответствии с доминантной и рецессивной моделями (доминантная модель ОШ: 2,40; 95% ДИ: 1,33 – 4,35;  $p=0,003$ , рецессивная модель ОШ: 4,71; 95% ДИ: 1,32 – 1,60;  $p=0,0067$ ).

Также представляют интерес исследования, где изучались комбинации генов и межгенные взаимодействия. В исследовании Гринштейна с соавторами [160], в протоколе которого приняли участие 130 пациентов после АКШ, функцию тромбоцитов оценивали с помощью светопропускающей агрегометрии с АДФ и арахидоновой кислотой, определяли комбинацию генетических полиморфизмов в генах *ITGB3*, *ITGA2* и *CYP2C19\*2*. Было определено, что у пациентов с комбинацией полиморфизмов в генах *ITGB3* + *CYP2C19\*2* или *CYP2C19\*2* + *ITGA2* конечная точка, включающая летальный исход, инфаркт или инсульт, встречалась чаще, чем у пациентов с другими комбинациями генов (гомозиготы дикого типа, наличие одного полиморфного аллеля *ITGB3* или *ITGA2*, комбинации полиморфных аллелей *ITGB3* + *ITGA2* или *ITGB3* + *ITGA2* + *CYP2C19\*2*; OR: 4,0; 95% CI: 2,19 – 7,29;  $p=0,008$ ).

В еще одном исследовании [21] также изучали сочетание полиморфных генов у когорты пациентов с ОКССПСТ после ЧКВ. Наблюдаемый период составил 12 месяцев. Было выяснено, что сочетание генетических



полиморфизмов *FI+ITGB3* увеличивает риск рестенозов в 2,1 раз, сочетание полиморфизмов *FI+ITGB3+PAI-1+FVII* в 3,5 раз, *FI +FVII +ITGB3* в 4,2 раза.

В масштабном исследовании [130] изучалась частота аллелей генов, связанных с ответом тромбоцитов на аспирин, в разных популяциях с 2013 по 2016 год. Было обнаружено 23 варианта, связанных со сниженным ответом на аспирин, среди них полиморфизм генов *GP1BA* и *ITGA2*, при этом распределение в Европе и Восточной Азии не имели значимых различий.

Также могут представлять интерес исследования, изучающие ассоциацию полиморфизмов с риском инсультов, так как в основе ИМ и инсульта лежат процессы атеротромбоза. Был изучен метаанализ [134], объединяющий исследования полиморфизма *GP1BA* в отношении ишемического инсульта. Риск инсульта с аллельным вариантом *TT* в 1,0-2,0 выше в зависимости от анализа чувствительности, чем с аллельным вариантом *CC*, а для *CT* в сравнении с *CC* ОШ составило от 1,3 до 1,4.

В другом метаанализе [59] исследовалась роль генных полиморфизмов к сниженной чувствительности к аспирину. Было проанализировано 22 кандидата полиморфизма генов, в том числе *ITGA2 rs1126643*. Дальнейшее изучение в подгруппах показало, что полиморфизм *ITGA2 rs1126643* был связан с плохой чувствительностью к аспирину у азиатов. Таким образом, полиморфизм *ITGA2* может служить генетическим биомаркером сниженной чувствительности к аспирину в определенных этнических группах.

В исследовании Rath D и соавт. [99] изучалось влияние на сердечно-сосудистые заболевания SNP гена *ITGA2* в большой когорте пациентов, включая пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с аллельным вариантом *TT* показали значительно худшую выживаемость по сравнению с аллельными носителями *CC* в общей группе, а также в подгруппе пациентов высокого риска (имеющих все факторы риска: сахарный диабет 2 типа, АГ, гиперлипидемию). Не было значительных различий в подгруппе пациентов с низким риском (не имеющих ни одного из трех факторов риска).

Другое исследование по изучению полиморфизма гена *ITGA2* проводилось в китайской популяции [65] среди 1592 пациентов, перенесших КШ. Период наблюдения составил в среднем 72,8 месяца. Пациенты, являющиеся носителями *T*-аллеля *rs1126643*, имели более высокий риск сердечных или цереброваскулярных событий после КШ, чем те, которые являются гомозиготами *CC* (отношение рисков = 1,29;  $p=0,022$ ). Еще одно исследование также проводилось в китайской популяции [81]. Изучалось 5 полиморфизмов: *ITGA2* (*rs1126643*), *GP6* (*rs1613662*), *F2R* (*rs168753*) и *P2RY12* (*rs6785930* и *rs6809699*), – у 503 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства, принимавших двойную дезагрегантную терапию в течение 12 месяцев, на ассоциацию с риском возникновения ишемических событий и кровотечений. В этом исследовании *ITGA2* не оказал своего влияния на ухудшение прогноза. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что минорный аллель *F2R* был независимым предиктором сложных ишемических событий (ОШ: 0,387; 95% ДИ: 0,19 – 0,78;  $p=0,008$ ), минорный аллель *P2RY12 rs6809699* (ОШ: 2,71; 95% ДИ: 1,3 – 5,66;  $p=0,008$ ) был предиктором серьезных кровотечений. В этих двух исследованиях различался наблюдаемый период, в одном исследовании наблюдение длилось 6 лет, в другом - 1 год, что может являться причиной различия в результатах.

Исследование, проведенное в Пакистане [50], у 90 местных жителей не показало значимых различий между респондентами с «диким» типом аллелей генов *ITGB3* и *ITGA2* и респондентами с полиморфизмами данных генов при сравнении тромбоцитов на реактивность после приема аспирина.

С учетом этнических различий, был проведен метаанализ [155], в который вошли 7 исследований по полиморфизму *ITGA2*. Полиморфизм *ITGA2* увеличивал риск сердечно-сосудистых событий в 2,37 раз (95% ДИ: 1,44 – 3,89;  $p=0,001$ ). Были сделаны выводы о том, что генетический полиморфизм *ITGA2* увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, особенно в популяции Китая.

Также исследовалось индивидуальное изменение среднего объема тромбоцитов (MPV) с учетом полиморфизмов *ITGA2* и *ITGB3* у пациентов с ОКССПСТ (320 пациентов) и здоровых людей (128 группа контроля) [119]. Полиморфизм *ITGB3 rs5918* не оказал влияния на MPV и на рецепторы тромбоцитов. Аллель *T* гена *ITGA2* влияет на количество рецепторов  $\alpha$  (2)  $\beta$  (1) на тромбоцитах и слабо влияет на MPV. Авторами было сделано предположение о том, что аллель *T* гена *ITGA2*, вероятно, оказывает эффект через  $\alpha$  (2)  $\beta$  (1) на созревание мегакариоцитов. Из-за гиперактивности более крупных тромбоцитов MPV является точной метрикой риска неблагоприятного исхода при ОКС.

Таким образом, несмотря на многообразие исследований генов *ITGB3*, *ITGA2*, *GP1BA* результаты несколько противоречивы в зависимости от когорты пациентов, их нозологий, принимаемой терапии и длительности наблюдений. Следовательно, есть необходимость в продолжении изучения этих полиморфизмов, их роли в оценке рисков и прогнозирования летальности и ухудшения течения ИБС в кратко- и долгосрочном периоде.

#### **1.4 Влияние полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17* на резистентность клопидогреля**

Также актуальной проблемой является варьирование фармакологического ответа клопидогреля между пациентами. Клопидогрель является одним из наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире [60]. Люди с низким ингибированием тромбоцитов во время лечения клопидогрелем подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых событий. Таким образом, поиск взаимосвязи гена с заболеванием может помочь оценить риск заболевания и предсказать его прогноз.

Клопидогрель является пролекарством, следовательно, необходимо его преобразование в активные метаболиты. Клопидогрель начинает свой путь активации с всасывания в желудочно-кишечном тракте с помощью кишечного транспортера – Р-гликопротеина, кодируемого геном *ABCB1*. *ABCB1*

полиморфный ген и более 50 его вариантов находятся в области кодирования, что может вызвать изменение функции [108]. Затем биотрансформация клопидогреля в его активный метаболит опосредуется главным образом печеночным цитохромом P450 (CYP), с вкладом изоферментов, таких как: *CYP2C19*, *CYP3A4* или *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP1A2*, и *CYP2B6*. И затем клопидогрель необратимо связывается с рецептором тромбоцитов к фибриногену P2Y<sub>12</sub>. *CYP2C19* является ключевым ферментом в этой активации. В гене *CYP2C19* имеется по меньшей мере 9 аллелей с измененной функцией: \* 2-\* 8 с полной утратой функции, \* 9-\* 10 со сниженной функцией. Наличие у пациента аллелей с потерями функции в гене *CYP2C19* ассоциируется с резистентностью клопидогреля [73]. Согласно АСС / АНА рекомендациям, существующая база фактических данных недостаточна для того, чтобы рекомендовать либо генетическое тестирование, либо определение остаточной реактивности тромбоцитов. Нет информации, что рутинное тестирование улучшает исход в больших подгруппах пациентов и, следовательно, в настоящее время не рекомендуется [52].

Двойная дезагрегантная терапия (ДАТ) аспирином (АСК) и клопидогрелем в настоящее время является стандартом помощи для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и пациентов с острым коронарным синдромом [53, 61]. Однако, несмотря на использование двойной дезагрегантной терапии, почти у 10% пациентов по-прежнему случаются кардиоваскулярные события [110].

В небольшом исследовании с включением 97 пациентов [105] изучали частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне ДАТ АСК и клопидогрелем. Для этого использовали метод оптической агрегатометрии. ВОРТ, не смотря на прием ДАТ часто встречается в реальной клинической практике у больных ИБС после ЧКВ. Авторы предлагают использовать оптическую агрегатометрию для выявления пациентов с повышенным риском тромботических событий после ЧКВ и рассмотреть у них назначение альтернативной ДАТ. Данное исследование

подтверждает проблему резистентности клопидогреля и необходимости поиска ее причин.

Учитывая биотрансформацию клопидогреля, детерминированную вышеперечисленными полиморфизмами, вероятно изменчивость его ответа. Есть же альтернативные препараты, имеющие иную абсорбцию и активацию (тикагрелор и прасугрель). Исследование TRITON-TIMI 38 [145] включало в себя 13 608 пациентов с ОКС, которым в дальнейшем проводилось ЧКВ для сравнения эффектов прасугреля и клопидогреля. Частота развития первичной конечной точки (нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин) в группе пациентов, получавших прасугрель, была ниже, чем в группе пациентов клопидогреля ( $p < 0,001$ ). В группе прасугреля частота ИМ составила 7,4%, тогда как в группе клопидогреля 9,7% (ОШ: 0,76; 95% ДИ: 0,67 – 0,85,  $p < 0,001$ ). По частоте ОНМК или других причин коронарной смерти различий в группах не наблюдалось. Среди пациентов, принимавших прасугрель, число случаев определенного или вероятного тромбоза стента было 1,1%, что достоверно меньше, чем среди пациентов, принимавших клопидогрель – 2,4%,  $p < 0,001$ . Однако, в группе прасугреля частота не связанных с АКШ массивных кровотечений по классификации TIMI была выше (2,4%), чем в группе клопидогреля (1,8%),  $p = 0,03$ . Также изучалась частота массивных кровотечений среди пациентов, которым впоследствии выполнялось АКШ (около 1% от исследуемой популяции). В группе прасугреля она составила 13,4%, что значительно выше, чем при лечении клопидогрелем (3,2%;  $p < 0,001$ ). Отсюда следует, что для получения преимущества при лечении прасугрелем необходимо оценивать баланс между предупреждением случаев необратимой ишемии и риском кровотечений. С учетом того, что среди пациентов моложе 75 лет, с массой тела 60 кг и более и отсутствием анамнеза инсульта или ТИА достоверных различий по частоте массивных кровотечений на фоне терапии прасугрелем и клопидогрелем не наблюдалось, то максимальная польза от применения

прасугреля может быть получена у пациентов без этих 3 основных факторов риска.

Через 2 года Mega и соавт. провели генетическое подисследование [74], включив 162 здоровых человека и 1477 пациентов с острым коронарным синдромом, получавших клопидогрель в исследовании TRITON -TIMI 38. Здоровые лица, которые получали клопидогрель, носители по меньшей мере одного аллеля с пониженной функцией гена *CYP2C19* (приблизительно 30% исследуемой популяции) имели относительное снижение активного метаболита клопидогреля на 32,4% в по сравнению с неносителями ( $p<0,001$ ). Носители также имели абсолютное снижение максимальной агрегации тромбоцитов в ответ на клопидогрель, что на 9 % меньше, чем у неносителей ( $p<0,001$ ). Среди пациентов, получавших клопидогрель в TRITON-TIMI 38, носители имели относительное увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта на 53% по сравнению с неносителями (12,1% против 8,0 %, ОШ: 1,53; 95% ДИ: 1,07 – 2,19;  $p=0,01$ ) и увеличение в 3 раза риска тромбоза стента (2,6% против 0,8%, ОШ: 3,09; 95% ДИ: 1,19 – 8,00;  $p=0,02$ ).

В исследование PLATO [68] были включены 18624 пациента с ОКССПИСТ, которым проводилось первичное ЧКВ, и пациенты с ОКСБПИСТ с разной тактикой ведения, госпитализированные в первые 24 ч от начала ангинозного синдрома. 9291 принимали клопидогрель, а 9333 — тикагрелор. Длительность лечения и наблюдения составляла 12 мес, в течение которых оценивались «конечные точки»: смерть от сосудистых причин, новый ИМ или инсульт, крупные кровотечения. Было выявлено, что в группе тикагрелора первичная конечная точка встречалась в 9,8%, что значительно меньше, чем в группе сравнения – 11,7% ( $p<0,001$ ). Также было выявлено, что прием тикагрелора снижал риск сердечно-сосудистой смерти, или нового ИМ, или инсульта на 1,9% и относительно клопидогреля снижал риск возникновения этих событий на 16%. В первый месяц исследования частота наступления первичной конечной точки также была меньше у пациентов, принимавших

тикагрелор: (4,0% против 5,1%;  $p=0,001$ ). По частоте развития ОНМК достоверных различий между группами пациентов не было. Также не было отличий по частоте развития крупных кровотечений; частота фатальных кровотечений составила 0,3% в обеих группах.

Через 7 месяцев было проведено генетическое подисследование [78] с включением 10285 пациентов. Хотя генетические варианты в гене *ABCB1* не оказывали статистического воздействия на разные клинические конечные точки, наличие аллей со сниженной функцией в гене *CYP2C19* (\*2, \*3, \*8) было связано с более высокой частотой развития «конечной точки» в течение 1 месяца (5,7 % против 3,8%  $p=0,028$ ), но потеряло свое значение через 1 год (клопидогрель: 11,2 против 10,0%, тикагрелор: 8,6 против 8,8%). У носителей аллеля *CYP2C19* \*17 с усиленной функцией наблюдалась тенденция к более высокой частоте кровотечений.

Таким образом, данными масштабными исследованиями была заложена проблема, что одним из факторов изменчивости ответа клопидогреля является фармакогенетика его метаболизма.

Во многих исследованиях была показана связь носительства *CYP2C19*\*2 с увеличением сердечно-сосудистых событий. Так в мета-анализ, проведенный в Чикагском медицинском университете Mukesh Singh, et. al. [71], были включены 19 601 пациент из 14 исследований для изучения влияния генотипа *CYP2C19* на клинические исходы. В группе носителей аллельного варианта *CYP2C19*\*2 риск сердечно-сосудистой смерти выше в 3,21 раза (ОШ: 3,21; 95% ДИ: 1,65 – 6,23;  $p=0,001$ ). Кроме того, большее число случаев инфаркта миокарда были в группе носителей (143 человека - 9,04%), чем в группе неносителей (275 человека - 6,74%), таким образом было подсчитано, что риск инфаркта миокарда выше в 1,3 раза у пациентов с аллельным вариантом *CYP2C19*\*2 [ОШ: 1,36; 95% ДИ: 1,12 – 1,65;  $p=0,002$ ]. Риск тромбоза стента в 2,4 раза выше в группе носителей аллельного варианта *CYP2C19*\*2 (ОШ: 2,41; 95% ДИ: 1,69 – 3,41;  $p<0,001$ ). Так, возникновение тромбоза стента произошло в целом у 128 пациентов (1,56%); из которых 63

(2,72%) находились в группе носителей, тогда как 65 (1,10%) в группе неносителей. Различия не наблюдались при кровотечениях. Основываясь на анализируемых данных, генотипирование полиморфизма *CYP2C19\*2* имеет около 10% положительного прогнозирующего значения почти для каждого неблагоприятного исхода (инфаркт миокарда, кардиоваскулярные события, сердечно-сосудистая смертность и т. д.). С другой стороны, нормальный генотип *CYP2C19* имел очень высокое (90-100%) отрицательное прогностическое значение почти для каждого неблагоприятного исхода. Полиморфизм *CYP2C19\*2* имеет низкую чувствительность (28-58%), специфичность (71-73%). Также в данном мета-анализе оценивался полиморфизм *ABCB1*, однако он не доказал своей роли в резистентности клопидогреля у пациентов с ЧКВ или пациентов с ОКС. Эти же данные подтверждаются в другом исследовании [25], где также была обнаружена ассоциация полиморфизма *CYP2C19\*2* с тромбозом стента у мужчин. Ген *MDR1* не оказал влияния на конечные точки.

В другом исследовании Corinne Frere et.al. изучали влияние и других полиморфизмов цитохрома P450: *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19\*2*, – на реактивность тромбоцитов после лечения клопидогрелем [79]. В этом исследовании участвовали 603 пациента с ОКС без подъема сегмента ST. Реакционную способность тромбоцитов оценивали путем аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов, VASP-индуцированной АДФ экспрессии P-селектина. Однако, было выявлено, что полиморфизм *CYP2C19\*2* был значительно связан с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов, VASP и АДФ-индуцированной экспрессией P-селектина у рецессивов ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,007$  и  $p < 0,06$  соответственно) и кодоминантов ( $p < 0,08$ ,  $p < 0,0001$  и  $p < 0,009$  соответственно), тогда как *CYP3A4\*1B* и *CYP3A5\*3* полиморфизмы связаны не были. Также было выявлено, что у пациентов, резистентных к клопидогрелю, был выше индексы массы тела ( $p \leq 0,03$ ).

В 2013 году Shalia K. et. al. проводили исследование «Полиморфизмы генов *MDR1*, *CYP2C19* и *P2Y12* в популяции индийцев: эффекты ответа



клопидогреля», которое имело противоречивые результаты [135]. В исследование были включены 102 здоровых человека и 26 пациентов с острым инфарктом миокарда. Агрегация тромбоцитов у этих пациентов сравнивалась до и после приема клопидогреля. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ. Таким образом, изучалось ингибирование агрегации тромбоцитов, также анализировалось влияние генотипа *MDR1* (*C3435T*), *CYP2C19\*2* (*G681A*), *CYP2C19\*3* e (*G636A*), *CYP2C19\*17* (*C806T*), *P2Y12* (*i-T744C*) на агрегацию тромбоцитов. Пациенты с острым инфарктом миокарда, участвующие в исследовании, имели первый эпизод ангинозных болей, в анамнезе отсутствовала ИБС, а соответственно они не принимали дезагреганты ранее. В результате исследования статистически значимого различия генотипов здоровых людей и пациентов с острым инфарктом миокарда не было. Однако, было отмечено, что преобладание частоты аллеля дикого типа *CYP2C19\*17* (*C806*,  $0,897 > 0,865$ ), *3435T MDR1* ( $0,576 > 0,524$ ), *CYP2C19 \* 2* (*681A*,  $0,423 > 0,352$ ), а также *i744C P2Y12* ( $0,173 > 0,088$ ) у пациентов с ОИМ, хотя и незначительно, было больше, чем у здоровых людей. Агрегация тромбоцитов здоровых лиц была в диапазоне 60-80% ( $70,4 \times 8,87$ ), что почти аналогично средней агрегации тромбоцитов пациентов с острым инфарктом миокарда (69,16%). Выявленные полиморфные аллели *CYP2C19\*2* и *iT744C P2Y12* показали тенденцию к снижению реакции клопидогреля на ингибирование тромбоцитов по сравнению с соответствующими «дикими» генотипами в течение 24 часов. Также исследование не обнаружило значительного эффекта полиморфного варианта гена *CYP2C19\*2* на агрегацию тромбоцитов на 6-й день, когда пациенты с острым инфарктом миокарда принимали поддерживающую дозу клопидогреля 75 мг. Это было объяснено тем, что низкая фармакодинамическая реакция клопидогреля, обусловленная полиморфизмом *CYP2C19\*2*, может в некоторой степени изменяться повторным дозированием.

В метаанализе, проведенном Man Luo et.al. [51], целью было выявить связь полиморфизма *ABCB1 C3435T* и риска неблагоприятных клинических

событий у пациентов, принимающих клопидогрель. В этот метаанализ были включены 6 исследований с участием 10 153 пациентов, среди них 6779 (73,5%) пациентов после проведенного ЧКВ и 9003 (88,7%) с острым коронарным синдром. Изучалась комбинированная конечная точка в виде сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Данный анализ не показал статистически значимой связи с рецидивирующими ишемическими событиями для всех генетических моделей. Однако, была выявлена значительная связь рецидивирующих ишемических событий в первые 30 дней во всех сравниваемых группах: *TT + TC* в сравнении с *CC* (ОШ: 1,55; 95% ДИ: 1,09 – 2,20;  $p=0,01$ ); *TT* в сравнении с *CC + TC* (ОШ: 1,41; 95% ДИ: 1,06 – 1,87;  $p=0,02$ ); *TT* в сравнении с *CC* (ОШ: 1,77; 95% ДИ: 1,19 – 2,63;  $p=0,005$ ). В трех включенных исследованиях анализировались тромбозы стента. Выявлено, что полиморфизм *C3435T* не связан с риском тромбоза стента. Также не была найдена статистически значимая связь между полиморфизмом *ABCB1 C3435T* и кровотечениями.

Simon T. с соавт. проводили исследование у 2208 пациентов с инфарктом миокарда, у которых они оценивали влияние генов *ABCB1*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, влияющих на биодоступность, *P2RY12* и *ITGB3*, влияющих на биологическую активность, на риск смерти (по разным причинам), нефатального острого нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда в течение 1 года наблюдения [90]. Не была найдена взаимосвязь полиморфизмов генов *CYP3A5*, *P2RY12* или *ITGB3* с риском неблагоприятных исходов. Оценивая влияние гена *ABCB1*, было выявлено, что пациенты с аллелем *TT* имели большее количество первичных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года, чем пациенты с генотипом *CC* («дикий тип», 15,5 против 10,7%). Наличие какого-либо из двух аллелей гена *CYP2C19* со сниженной функцией (\*2, \*3, \*4 или \*5) и одного или более вариантного аллеля *ABCB1* ассоциировалось с высоким риском событий.

Jia-Hui Zhang et. al. [146]. провели исследование «Взаимосвязь полиморфизмов *ABCB1*, *CYP2C19\*17* и риск кровотечений у пациентов с

ОКССПСТ, принимающих клопидогрель». В исследовании принимали участие 467 пациентов из Китая с ОКС с подъемом сегмента ST после ЧКВ, все использованные стенты были с лекарственным покрытием. Все пациенты принимали двойную дезагрегантную терапию, наблюдались в течение года. Проводилась оценка аллелей с усиленной функцией *CYP2C19\*17*, и полиморфизмов *ABCB1*. В течение одного года наблюдения произошло 26 ишемических событий (5,8%), в том числе 11 (2,4%) смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, 3 (0,7%) нефатальных ИМ, 7 (1,5%) незапланированных реваскуляризаций сосудов и 5 (1,1%) тромбозов стента. В общей сложности произошло 43 события с кровотечениями, из них 11 (2,4%) случаев кровотечений BARC 3b и 32 (7,1%) случая кровотечений BARC 3a. Не была обнаружена существенная связь между полиморфизмом *CYP2C19\*17* с кровотечениями в данном исследовании. Частота *CYP2C19\*17* в китайской популяции (1,6%) значительно ниже, чем в Западной [72]. Другое исследование в китайской популяции показало аналогичные результаты по частоте *CYP2C19\*17* [82].

Известно, что повышение абсорбции клопидогреля в ЖКТ, кодируемое Р-гликопротеином, может увеличить системное воздействие клопидогреля, его активного метаболита и клинические эффекты [121]. Многомерная модель логистической регрессии продемонстрировала, что SNPs гена *ABCB1 rs1045642* (ОШ: 2,943; 95% ДИ: 1,195 – 7,247;  $p=0,019$ ) является независимым предиктором  $\text{BARC} \geq 3$  кровотечений. Снижение почечной функции, использование ингибиторов протонного насоса и использование тирофибана были также значительно связаны с риском  $\text{BARC} \geq 3$  кровотечений. Генотипы *TC* и *TT rs1045642* были значительно связаны с более высоким риском кровотечений (ОШ: 1,86; 95% ДИ: 1,16 – 2,98;  $p=0,009$ ), тогда как генотип *CC* не был связан (ОШ: 0,46; 95% ДИ: 0,23 – 0,92;  $p=0,02$ ).

С целью определить изменяется ли влияние клопидогреля с течением времени у пациентов с ИБС, как со стабильной стенокардией, так и с ОКС, перенесших ЧКВ проводилось исследование Gianluca Campo с соавторами

[143]. Определялись следующие генотипы: полиморфизмы *CYP2C19\*2*, *\*17*, *CYP3A5\*3* и *ABCB1* у 300 пациентов. В течение года мониторировали следующие конечные точки: смерть, инсульт, инфаркт миокарда и кровотечения. Все пациенты получали в лечении аспирин 100 мг, клопидогрель 600 мг перед ЧКВ и по 75 мг после вмешательства на протяжении года. Образцы крови были взяты непосредственно перед ЧКВ, также в 1 и 6 месяцы после ЧКВ. Для регистрации агрегации тромбоцитов использовался метод VerifyNow. Количество пациентов с ослабленным ответом на клопидогрель уменьшилось с 35% от исходного уровня до 13% в первый месяц, далее сохранялась до 6 месяцев без дополнительных изменений. Таким образом, 75 из 107 пациентов изменили свой статус ответа на клопидогрель со сниженного до нормального. Полиморфизм генов обосновывает около 18% этой тенденции. Влияние гена *CYP2C19\*2* и *\*17* было постоянно, тогда как ген *ABCB1* оказывал более значимое влияние в начале наблюдения с уменьшением влияния с течением времени. Поскольку *ABCB1* участвует в процессе абсорбции клопидогреля, можно предположить, что его роль может быть относительно высокой в первые дни после начала лечения. Таким образом, в первые 30 дней было зафиксировано наибольшее число ишемических событий. Уникальность данного исследования заключается в том, что изучалась агрегация тромбоцитов на протяжении 6 месяцев. Новая важная информация, вытекающая из настоящего анализа, это прогностическая роль снижения влияния клопидогреля на тромбоциты, оцененная с помощью VerifyNow, на 1 месяце. Исходные значения реактивности тромбоцитов зависят от нескольких факторов, в их числе воспаление, клиренс креатинина. Некоторые факторы постепенно уменьшают свое влияние или исчезают, что можно увидеть на результатах через 1 месяц. Кроме того, в раннюю фазу клинические особенности, ЧКВ и его осложнения могут иметь более сильное воздействие на краткосрочный результат, чем сниженный ответ на клопидогрель. Наоборот, на более позднем этапе все эти

факторы менее важны, а «истинный сниженный ответ на клопидогрель» является самым сильным детерминирующим фактором в ухудшении прогноза.

Достаточно много исследований посвящено ассоциации *CYP2C19* и *ABCB1* на фармакологический ответ при лечении клопидогрелем. Меситская с соавторами [20] в течение 18 месяцев проводила наблюдение за 250 пациентами, исследовала же не только *CYP2C19* и *ABCB1*, но и ген тромбоксансинтазы (*TBS1*). Ими было выявлено, что на возникновение резистентности к клопидогрелю влияет форма ИБС. Так, пациенты со стабильной формой ИБС, но мультифокальным атеросклерозом оказались менее чувствительны к терапии клопидогрелем – 47,6 % резистентных пациентов через 7 дней лечения, согласно принятому критерию резистентности (снижение АДФ агрегации менее чем на 10%). Внутри группы пациентов с ОКС, с ИМБПСТ оказались более чувствительны к лечению клопидогрелем, чем с ИМСПСТ (15,5% резистентности против 30,9%;  $p < 0,05$ ). Также на резистентность оказал большое влияние углеводный обмен, 40,3% резистентных пациентов с СД 1 или 2 типа, в то время как без СД только 19,6%. Кроме того, было отмечено достоверное влияние генотипа *AA CYP2C19\*2* на высокий уровень АДФ-агрегации через 7 дней после приема клопидогреля.

У пациентов с генотипом *AA* гена *TBS1* в 100% случаях отсутствовали случаи сердечно-сосудистой смерти и ПКТ. Тогда как генотип *TT* был ассоциирован с развитием ПКТ в 25% при наличии более 4 факторов риска развития ИБС.

Данные результаты подтверждаются исследованием Wang Bz [57], в котором исследовалась связь между полиморфизмом гена тромбоксансинтазы (*CYP5A1*) и инфарктом миокарда (ИМ) в Синьцзяне с участием 318 пациентов и 232 здоровых добровольцев. Логистический регрессионный анализ показал, что *T*-аллель гена *CYP5A1* является независимым фактором риска инфаркта миокарда (ОШ: 1,673; 95% ДИ: 1,020 – 2,146), что связано с повышенным

уровнем тромбоксана A2. Дальнейшие исследования помогут внести ясность в прогностическую значимость данного полиморфизма.

Обобщая данные, можно сделать вывод, что в большинстве исследований представлены значительные доказательства влияния аллелей гена *CYP2C19* на высокий риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после ЧКВ и с ОКС. Полиморфизм *ABCB1* не оказывает влияния как независимый фактор, однако играет роль в комплексной оценке. В перспективе должны быть даны рекомендации, определяющие стратегию персонализации ДАТ, с учетом генетических и клинических особенностей пациента, особенно у пациентов с высоким риском неблагоприятных событий.

### **1.5 Прогнозирование сердечно-сосудистых рисков с помощью параметров липидного спектра**

Дислипидемия играет важную роль в повреждении эндотелия сосудов, что может приводить к тромбообразованию и в последствии нарушению гемодинамики и трофических функций миокарда. В качестве перспективных предикторов для рискометрии изучают показатели липидного метаболизма.

В 2014 г проводилось исследование [28] с включением 133 пациентов с диагнозом ОКССПИТ. Через год оценивались показатели липидного спектра (общий холестерола, триацилглицериды, холестерин липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, апопротеины В и А (Апо В, Апо А), СЖК в сыворотке крови) и сравнивались с показателями, определенными во время госпитализации. Были сделаны выводы о том, что уровень свободных жирных кислот, окисленно-модифицированных липопротеинов низкой плотности и антител к ним могут применяться в качестве прогностических предикторов увеличения риска развития отдаленных осложнений инфаркта миокарда.

В другом исследовании [131] кроме лабораторных методов, применялись и инструментальные. Исследование было направлено на изучение ассоциаций параметров липидного спектра с характеристиками бляшек в коронарных артериях, полученных с помощью ВСУЗИ –

виртуальной гистологии (IVUS-VH), с индексом величины липидного ядра (LCBI) при спектроскопии и с однолетним сердечно-сосудистым исходом у пациентов с ИБС. Визуализация IVUS-VH коронарных артерий была выполнена 581 пациенту, после коронароангиографии, проводимой по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) или стабильной ИБС. ТАГ, в частности церамид (d18: 1/16: 0), ассоциирован с индексом величины липидного ядра при спектрометрии, увеличивал риск cerebro-vasкулярной смерти в 1,79 раз (95% ДИ: 1,24 – 2,59;  $p=0,002$ ) для 1-летнего периода наблюдения.

В работе Olsson с соавторами [107] определялся краткосрочный прогноз в течение 16-недель после ОКС. Пациенты в качестве лечения получали аторвастатин 80 мг/сутки. Уровень холестерина определяли исходно, затем через 6 недель. Исходный уровень ХС-ЛПНП не прогнозировал исход. Исходный уровень ХС-ЛПВП прогнозировал исход, на каждый 1 мг / дл увеличения ХС-ЛПВП на 6 неделе снижался риск на 1,4%. Еще одно исследование [161] также подтверждает, что уровень ХС-ЛПНП при поступлении не имеет независимой прогностической роли в отношении долгосрочной смертности.

Hagström E. с соавт. [56] прицельно исследовал ХС-ЛПВП в качестве прогностического предиктора. Изучали 9064 пациентов с ОКС без ЧКВ, включенных в исследование TRILOGY ACS Trial от 6 до 30 месяцев. Были проанализированы взаимосвязи между исходным уровнем ХС-ЛПВП и конечной точкой, включающей случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта через 30 месяцев. Средний исходный уровень ХС-ЛПВП составлял 42 мг / дл. Пациенты с ОКС с очень низким исходным уровнем ХС-ЛПВП имеют риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в 1,42 раза выше по сравнению с пациентами со средним и высоким исходным уровнем ХС-ЛПВП (95% ДИ: 1,13 – 1,78).

В другом масштабном исследовании [171] для определения прогноза изучали ассоциацию Лп(а) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (сердечная смерть и острый коронарный синдром) у пациентов с

ИБС. Анализировали 4254 пациента. Всем пациентам проводилась коронарнагиография, в исследование включили 451 пациента со стенозами в коронарных артериях менее 50%. Средний период наблюдения составил  $32 \pm 22$  месяца. Анализ Каплана-Мейера показал, что повышенный уровень Лп(а) был связан с ухудшением прогноза ( $p=0,001$ ). После многомерной корректировки Кокса для других факторов риска повышенный уровень Лп(а) оставался независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР: 1,031; 95% ДИ: 1,019 – 1,043;  $p<0,001$ ). Повышенный уровень Лп(а) независимо связан с ухудшением прогноза и может быть применен в стратификации риска у пациентов с ИБС.

Несмотря на широко изученные параметры липидного спектра при ИБС, в прогностических моделях кратко- и долгосрочного прогноза после ОКССПИТ в клинической практике не применяются. Однако, это может явиться перспективным направлением в рискометрии. Таким образом, наше исследование будет посвящено комплексному подходу для оценки сердечно-сосудистого риска в течение 1,5 лет на примере пациентов с ОКССПИТ с применением биохимических и генетических показателей и с учетом гендерных различий.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика группы

В настоящее проспективное исследование было включено 200 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр г.Читы с декабря 2016 г. по октябрь 2017 г. Пациенты были разделены на две группы: 100 мужчин и 100 женщин.

Диагноз ОКССПСТ у данных пациентов был установлен согласно критериям Европейского общества кардиологов [83]: на основании клинических признаков (ангинозный синдром, возникший в покое, продолжительностью более 20 минут), электрокардиографических (ЭКГ) признаков, биохимических показателей (повышение сердечного тропонина Т в сыворотке крови) и патологических характеристик этого заболевания. Критериями диагноза по ЭКГ являлись элевация сегмента ST  $\geq 2,5$  мм у мужчин менее 40 лет,  $\geq 2$  мм у мужчин более 40 лет или  $\geq 1,5$  мм у женщин в отведениях V2 – V3 и / или  $\geq 1$  мм в других отведениях (при отсутствии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) или блокады левой ножки пучка Гиса). Рецидивом инфаркта миокарда считали повторный эпизод ишемии миокарда с соответствующими признаками, возникающий в периоде от 3 до 28 дней с момента предыдущего.

Для оценки острой сердечной недостаточности применяли классификацию Killip. Хроническую сердечную недостаточность оценивали при помощи классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Оценка функционального класса стенокардии проводилась с помощью Канадской классификации.

#### **Критерии исключения из исследования:**

1. онкологические заболевания (любой локализации);
2. болезни крови (острые и хронические лейкозы);
3. эндокринные заболевания в стадию декомпенсации;

4. воспалительные заболевания (острые и хронические в стадию обострения);
5. беременность и лактация.

Всем пациентам с учетом показаний в кратчайшие сроки проводили реперфузионную терапию, выбирая инвазивную (ангиопластика и/или стентирование инфаркт-зависимой артерии) или неинвазивную (системная тромболитическая терапия) стратегию. Реваскуляризация миокарда не проводилась при наличии таких причин, как особенности коронарной анатомии и атеросклеротического поражения, отказа пациента от проведения этиопатогенетически обоснованного лечения.

Обращает на себя внимание, что средний возраст женщин превышал средний возраст мужчин. Средний возраст мужчин составил 59 [49,5; 64], женщин 64 [60; 69] лет ( $p < 0,0001$ ), что не противоречит данным, полученным в других крупных эпидемиологических исследований в России и за рубежом [10, 30, 168].

Большинство пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию ( $n = 171, 85,5 \%$ ). Кроме этого, у 74 пациентов (37%) выявлялась почечная дисфункция. Часть пациентов переносили ранее инфаркт миокарда ( $n = 28, 14 \%$ ), ОНМК в анамнезе имели 15 пациентов (7,5%). У 24 % исследуемых выставлен диагноз сахарного диабета, из них у 16 % ( $n=32$ ) СД был в анамнезе и у 8% ( $n=16$ ) впервые выявленный за время госпитализации. Эти данные соответствуют эпидемиологическим данным, проведенным в России, и отражают подлинную картину клинической тяжести поступающих пациентов с ОКССПСТ [21, 168]. Исходные характеристики пациентов, участвующих в исследовании, представлены в таблице. 1. Обращает на себя внимание различия между группами мужчин и женщин. СД 2 типа чаще встречался у женщин (30 %), чем у мужчин (18 %;  $p=0,048$ ). Женщины чаще госпитализировались с указанием на ИБС в анамнезе. Так, 73 % женщин, поступивших с ОКССПСТ, уже имели ранее ИБС, а среди мужчин только 56 % ( $p=0,012$ ). Также у женщин в анамнезе чаще встречалась гипертоническая

болезнь (ГБ), ей страдали 91 % женщин и 80 % мужчин ( $p=0,028$ ). Курение было шире распространено среди мужчин (77 %), чем среди женщин (40 %;  $p<0,0001$ ). Представленные различия между женщинами и мужчинами с ИБС, подтверждаются данными и других авторов [31, 43, 85, 147].

Таблица 1.

## Исходные характеристики исследуемых пациентов

Характеристики	Общая выборка (n=200)	Мужчины (n=100)	Женщины (n=100)	P (сравнение между мужчинами и женщинами)
Возраст (в годах), [Me] (75% ДИ)	60,3 [54,5-67,0]	59,0 [49,5-64,0]	64,0 [60,0-69,0]	< 0,0001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) [Me (75% ДИ)]	28,7 [25,5-37,9]	27,65 [25,3-31,1]	29,3 [25,6-32,2]	0,13
Анамнестические данные				
СД, n (%)	48 (24)	18 (18)	30 (30)	0,048
АГ, n (%)	171 (85,5)	80 (80)	91 (91)	0,028
ИБС, n (%)	129 (64,5)	56 (56)	73 (73)	0,012
ПИКС, n (%)	28 (14)	13 (13)	15 (15)	0,69
ОНМК, n (%)	15 (7,5)	5 (5)	10 (10)	0,18
ЧКВ, n (%)	7 (3,5)	5 (5)	2 (2)	0,25
Курение, n (%)	117 (58,5)	77 (77)	40 (40)	<0,0001
Данные при поступлении				
САД при поступлении < 100 мм рт.ст., n (%)	30 (15)	10 (10)	20 (20)	0,048
ЧСС при поступлении $\geq$ 100 уд/мин, n (%)	19 (9,5)	7 (7)	12 (12)	0,23
ОСН по Killip II-IV, n (%)	47 (23,5)	17 (17)	30 (30)	0,034
Нб (г/л), [Me (75% ДИ)]	140 [132-151]	149,0 [137,5-159,5]	134,0 [124,0-143,0]	<0,0001
ХБП I-IV, n (%)	74 (37)	30 (30)	44 (44)	0,028

Ведение пациентов с ОКССПИТ при поступлении в стационар могло проводиться по следующим вариантам:

1) Проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА),

имплантация интракоронарных стентов в области симптомзависимого поражения КА), при наличии согласия пациента на вмешательство, что подтверждалось подписанием информированного согласия.

2) Проведение тромболитической терапии (ТЛТ) тканевым активатором плазминогена (Актилизе®) в дозе 100 мг или рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную последовательность стафилокиназы (Фортелизин®) по стационарным схемам ведения с мониторингом ЭКГ и гемодинамических показателей. ТЛТ проводилось при поступлении пациента в течение 12 часов от начала ангинозного синдрома. Противопоказания к проведению ТЛТ определяли по критериям Российского общества кардиологов [13].

3) Ведения пациента с ОКС/СПСТ без реперфузионной терапии проводилось при особенностях коронарной анатомии и, в связи с этим невозможностью проведения ЧКВ, и противопоказаний к ТЛТ.

При поступлении из приемного отделения пациентам в отделении реанимации проводилось мониторинг гемодинамических показателей, ЭКГ на срок 24 – 48 часов, интенсивная терапия коронарной и сердечной недостаточности с последующим переводом в отделение кардиологии. Обследование пациентов охватывало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр. Проводилась запись ЭКГ в 12 отведениях (стандартные: I, II, III; усиленные от конечностей: avR, avL, avF; грудные: V1-6) со скоростью 50 мм/сек. Проводился тропониновый тест, как маркер некроза миокарда, (тропонин Т). При поступлении определялись общий анализ крови и биохимический: креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, глюкоза. Проводилось ЭхоКГ. Для купирования ангинозного синдрома в остром периоде ИМ использовали наркотические анальгетики. В качестве антикоагулянтной терапии пациентам, перенесшим ЧКВ, вводился подкожно низкомолекулярный гепарин - эноксапарин натрия, пациентам после ТЛТ назначался эноксапарин или селективный ингибитор активированного фактора X – фондапаринукс натрия в течение 5-7 дней. Также пациентам

назначалась двойная дезагрегантная терапия. Как правило, на догоспитальном этапе пациенты получали нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (150-500 мг) и клопидогреля (300 мг). Если же они не были даны, то получали в приемном отделении стационара. Перед проведением ЧКВ, пациенты дополнительно принимали 300 мг клопидогреля перорально. Кроме того, пациентам назначались ингибиторы АПФ, статины,  $\beta$ -адреноблокаторы. По показаниям к лечению добавляли диуретики и нитраты. При наличии кардиогенного шока ингибиторы АПФ не назначались. При наличии AV-блокады II и III степени  $\beta$ -адреноблокаторы не применяли.

Для решения задач прогнозирования исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин в сравнении друг с другом были сформированы три подисследования:

- 1) биохимическое подисследование. Включало изучение расширенного липидного спектра и hsCRP (n=150, 75 мужчин и 75 женщин);
- 2) молекулярно-генетическое подисследование, которое сформировалось из предыдущей группы (n=150, 75 мужчин и 75 женщин)
- 3) подисследование изучения аффективных расстройств и когнитивных функций, сформированное из общей группы среди пациентов, ответивших на опросники (n=150, 75 мужчин и 75 женщин).

Для определения прогностической ценности тех или иных факторов, был выбран следующий дизайн исследования. В 1 сутки у пациентов определяли тропониновый тест, биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, креатинин, фибриноген), выполняли ЭКГ, ЭхоКГ, коронарную ангиографию (КАГ). На 5-7 сутки госпитализации исследовали липидограмму, hsCRP, проводили генетическое тестирование, оценку по шкале депрессий центра эпидемиологических исследований CES-D, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, также пациент заполнял опросник Мориски-

Грина, выполнял тест Спилбергера. Через 18 месяцев определяли наличие конечных точек.

Нами было проведено сопоставление групп подисследований и общей выборки пациентов (табл.2). Подисследования и общая выборка по возрасту, ИМТ, анамнестическим данным и некоторым клиническим характеристикам не отличались. Это свидетельствует о том, что по тяжести состояния группы сопоставимы. Статистически различались показатели глюкозы крови при поступлении: в общей выборке составили 5,85 [5,3-8,8], в группе подисследований – 5,6 [5,2-7,3] ммоль/л, ( $p=0,042$ ), однако, эти различия не имели клинического значения. С учетом того, что не было различий в группах по наличию СД, нельзя говорить о том, что группа подисследований более благоприятна по данному фактору риска.

**Таблица 2.**

**Факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с ОКССПСТ**

Характеристики	Общая выборка (n=200)	Группа подисследований: молекулярно- генетического и биохимического (n=150)	P
1	2	3	4
Возраст (в годах) [Me] (75% ДИ)	60,3 [54,5-67,0]	61,0 [53,0-65,0]	0,21
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) [Me] (75% ДИ)	28,7 [25,5-31,7]	29,0 [25,1-31,9]	0,95
Анамнестические данные			
СД, n (%)	48 (24)	33 (22)	0,66
АГ, n (%)	171 (85,5)	127 (84,7)	0,83
ИБС, n (%)	129 (64,5)	91 (60,7)	0,46
ПИКС, n (%)	28 (14)	17 (11,3)	0,46
ОНМК, n (%)	15 (7,5)	14 (9,3)	0,54
Предшествующее ЧКВ, n (%)	7 (3,5)	5 (3,3)	0,93

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4
Курение, n (%)	117 (58,5)	92 (61,3)	0,59
Данные при поступлении			
САД при поступлении < 100 мм рт.ст., n (%)	30 (15)	17 (11,3)	0,65
ЧСС при поступлении ≥ 100 уд/мин, n (%)	19 (9,5)	13 (8,7)	0,79
ОСН по Killip II-IV, n (%)	47 (23,5)	25 (16,7)	0,12
Нб (г/л), [Ме (75% ДИ)]	140 [132-151]	140,0 [132,0-151,0]	0,79
ХБП I-IV, n (%)	74 (37)	49 (32,7)	0,4
Глюкоза крови (ммоль/л), [Ме (75% ДИ)]	5,85 [5,3-8,8]	5,6 [5,2-7,3]	0,04
Фибриноген (мг/дл), [Ме (75% ДИ)]	464,5 [380,5-594,0]	461,0 [381,0-589,0]	0,71

Протокол подисследований одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 82 от 02.12.2016 г при ФГБОУ ВО ЧГМА). Из 200 пациентов у 33 произошла острая коронарная смерть в стационаре. Полутораговое наблюдение проводили за 167 пациентами, приглашая их на очную консультацию, или по телефонному звонку. В таблице 3 отражены результаты 1,5 - годового этапа наблюдения у 167 пациентов (83,5 %).

Таблица 3.

### Результаты наблюдения пациентов с ОКССПСТ в течение 1,5 лет

Показатели (n= 167)	Количество пациентов, n (%)
Смерть после выписки	11 (6,6)
Декомпенсация ХСН	30 (18)
Повторный ИМ	10 (5,9)
ОНМК	3 (1,8)
Ранняя постинфарктная стенокардия	4 (2,4)
Прогрессирующая стенокардия	23 (13,8)

Продолжение таблицы 3.

Показатели (n= 167)	Количество пациентов, n (%)
Рестеноз в стенте	10 (6)
Плановые ЧКВ	15 (9)
Плановые АКШ	1 (0,6)
Регулярный прием статинов в течение 1,5 лет	98 (58,7)
Регулярный прием ингибиторов АПФ в течение 1,5 лет	114 (68,3)
Регулярный прием бета-блокаторов в течение 1,5 лет	123 (73,7)
Регулярный прием аспирина в течение 1,5 лет	135 (80,8)
Регулярный прием клопидогреля в течение 1,5 лет	107 (64,1)
Регулярный прием спиронолактона в течение 1,5 лет	16 (9,6)
Регулярный прием блокаторов медленных кальциевых каналов в течение 1,5 лет	54 (32,3)
Регулярный прием диуретиков в течение 1,5 лет	22 (13,2)

Нами проводился подсчет случаев конечных точек (смерть от ССЗ, проведение пациентам реваскуляризации по показаниям, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС, декомпенсация ХСН), объема и полноты принимаемой медикаментозной терапии в течение 18 месяцев после выписки из стационара. Прогноз оценивали с учетом следующих комбинированных конечных точек (ККТ). Первичная ККТ включала случаи смерти от всех причин, случаи фатальных сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, фатальный ИМ в стационаре, фатальный повторный ИМ). Вторичная комбинированная конечная точка охватывала проведение пациентам реваскуляризации по показаниям (аортокоронарное шунтирование — АКШ, чрескожные коронарные вмешательства — ЧКВ), возобновление симптомов стенокардии, ранние постинфарктные стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС. Первичная ККТ зафиксирована у 44 (22 %) больных, из них у 13 пациентов (7,8 %) из группы молекулярно-генетического и



биохимического подисследований. Вторичная ККТ зарегистрирована у 72 пациентов (43,1%), из них 71 (42,5%) входили в группу подисследований.

Проанализировав медикаментозную терапию, принимаемую пациентами на амбулаторном этапе в течение 18 месяцев после перенесенного ИМ, мы выявили несоответствие выполняемых пациентами назначений и современных рекомендаций ЕОК [83, 84], что, как мы считаем, могло повлиять на высокие показатели сердечно-сосудистых осложнений в течение 18 месяцев наблюдения после госпитализации.

## **2.2 Методы исследования**

- **Общеклиническое обследование** состояло из сбора жалоб и анамнеза заболевания, анамнеза жизни, определении роста (м), массы тела (кг), объема талии (см), физикального осмотра, измерения АД и ЧСС.

- **Лабораторные методы** охватывали определение общего анализа крови, биохимии крови (креатинин, АСТ, АЛТ, глюкоза, тропониновый тест, фибриноген), липидный спектр, hsCRP.

- **Инструментальные методы** заключались в проведении ЭКГ, ЭхоКГ, КАГ.

- **Молекулярно-генетическое исследование**

### **2.2.1 Лабораторные методы исследования**

**Оценка гемоглобина крови.** Определение уровня гемоглобина крови проводилось с помощью автоматического геманализатора Coulter AcT Diff (Beckman, США).

**Концентрация глюкозы крови, АСТ, АЛТ, креатинина, мочевины.** Определение уровня глюкозы, АСТ и АЛТ, креатинина и мочевины в сыворотке крови осуществлялось с помощью биохимического анализатора UniCel® DxС 800 Synchron Clinical system, произведенного Beckman Coulter (США).

**Исследование фибриногена.** Определение уровня фибриногена проводили на автоматизированном коагулометрическом анализаторе ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США).

**Исследование тропонина Т.** Определение тропонина Т осуществляли количественным иммунологическим тестом в гепаринизированной венозной крови с использованием системы Cobas h 232 (Roche, Германия).

**Липидограмма.** Пациентам из группы биохимического подисследования определяли содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина А-1 (АpoА), аполипопротеина В (АpoВ), липопротеина (а) (Лп(а)) при помощи биохимического анализатора Indiko, произведенного Thermoscientific (Финляндия). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле [Климов А.Н., 1999]:  $ИА = (ХС\ ЛПНП + ХС\ ЛПОНП) / ХС\ ЛПВП$ .

**Исследование СРБ.** Также пациентам группы биохимического подисследования определяли концентрацию С-реактивного белка с помощью высокочувствительного количественного метода твёрдофазного иммуноферментного анализа (набор hsCRP [BIOMERICA, Австрия]). Все измерения осуществлялись на иммуноферментном планшетном ридере «Униплан» производства фирмы «ПИКОН» (г. Москва, Россия).

### 2.2.2 Молекулярно-генетические методы исследования

**Генетическое тестирование.** У всех пациентов из группы молекулярно-генетического подисследования были определены генотипы 6 генов-кандидатов сердечно-сосудистой патологии (таблица 4): *ITGB3* (*T1565C*), *GP1BA* (*C145T*), *ITGA2* (*C807T*), *CYP2C19\*2* (*G681A*), *MDR1* (*C3435T*), *CYP2C19\*17* (*C4195T*).

Таблица 4.

**Перечень проанализированных полиморфных генетических вариантов в выборке пациентов с ОКССПСТ**

Ген	Локализация в хромосоме	SNP-ID
<i>ITGB3</i> (ген тромбоцитарного гликопротеина IIIa/ ген $\beta$ 3-интегрин)	chr17:47283364 (GRCh38.p12)	<i>rs5918</i>
<i>GP1BA</i> (ген бета-субъединицы тромбоцитарного гликопротеина Ib)	chr17:4933086 (GRCh38.p12)	<i>rs6065</i>
<i>ITGA2</i> (ген, кодирующий альфа-субъединицу трансмембранного рецептора тромбоцитов для коллагена)	chr5:53051539 (GRCh38.p12)	<i>rs1126643</i>
<i>CYP2C19*2</i> (ген, кодирующий изофермент, снижающий трансформацию клопидогреля)	chr10:94781859 (GRCh38.p12)	<i>rs4244285</i>
<i>CYP2C19*17</i> (ген, кодирующий изофермент ультрабыстрой трансформации клопидогреля)	chr10:94761900 (GRCh38.p12)	<i>rs1224860</i>
<i>MDR1</i> (ген, кодирующий белок-транспортер Р-гликопротеин, функционирующий в качестве физиологического кишечного барьера против всасывания лекарств)	chr7:87509329 (GRCh38.p12)	<i>rs1045642</i>

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью коммерческого набора реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя. Забор крови осуществляли с использованием вакуумных пробирок, содержащих нанесенный на стенки антикоагулянт ЭДТА-К3. Анализ генетического полиморфизма гена *CYP2C19\*17* (*C4195T*) осуществляли методом ПЦР с последующей электрофоретической детекцией продуктов амплификации. С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Разделение продуктов амплификации проводили в 3% агарозном геле, приготовленном на TAE буфере, методом горизонтального электрофореза. Для визуализации результатов электрофореза в качестве красителя вносили 1% раствор бромистого этидия из расчета 5 мкл на 50 мл расплавленного геля. Фрагменты анализируемой ДНК визуализировались под УФ-излучением с длиной волны

310 нм. Результаты анализа флуоресцентного сигнала для каждого из образцов позволили дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля в гетеро- или гомозиготной форме.

Анализ генетических полиморфизмов генов *ITGB3* (*T1565C*), *GP1BA* (*C145T*), *ITGA2* (*C807T*), *CYP2C19\*2* (*G681A*), *MDR1* (*C3435T*) осуществляли методом ПЦР «SNP-экспресс» в режиме реального времени. С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В работе были использованы стандартные наборы праймеров НПФ «Литех» – «SNP-экспресс-РВ» (Россия). Рабочие смеси реагентов для амплификации готовились из расчета на 1 пробу 0,2 мкл красителя SYBR Green. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором «ДТ-96» автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих данных программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу. Результаты анализа для каждого из образцов позволили дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля.

Определение полиморфизмов проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института Молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

На первом этапе проведен расчет ожидаемых и наблюдаемых в исследовании частот генотипов для определения соответствия закону равновесия Харди-Вайнберга.

Дальнейший анализ включал изучение ассоциации факторов риска, анамнестических данных, данных ЭхоКГ, коронарной анатомии, лабораторных данных (гиперхолестеринемии, повышения фибриногена, изменения уровня гемоглобина), комбинированных конечных точек с отдельными полиморфизмами генов. Далее анализировались межгенные взаимодействия и конечные точки.

### 2.2.3 Инструментальные методы исследования

**Электрокардиография.** Была проведена в 12 отведениях (6 стандартных, 6 грудных) на ЭКГ-аппарате «Megacart-400», Siemens. При необходимости также снимали 3 отведения по Небу. Запись ЭКГ осуществлялась при поступлении, после проведения реваскуляризации, до формирования подострого периода ИМ ежедневно, а затем один раз в 3-4 дня и за сутки до выписки пациента из стационара. Признаком ОКССПСТ по ЭКГ была элевация сегмента  $ST \geq 2,5$  мм у мужчин менее 40 лет,  $\geq 2$  мм у мужчин более 40 лет или  $\geq 1,5$  мм у женщин в отведениях V2 – V3 и / или  $\geq 1$  мм в других отведениях. Признаком некроза миокарда считали наличие патологического зубца Q, подострой стадии – снижение сегмента ST к изолинии и формирование глубокого отрицательного зубца T, критерием постинфарктного кардиосклероза – наличие патологического зубца Q и/или отрицательного зубца T и положение сегмента ST на изоэлектрической линии.

**Эхокардиография** проводилась прибором «Vivid E 9» (General Electric, США) методами двухмерной и доплер-эхокардиографии в режимах: импульсном и непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Эхокардиография проводилась двумя доступами: парастернальным и апикальным в двух-, четырех- и пятикамерном сечениях с помощью секторального датчика с частотой 2,5 МГц. У каждого обследованного пациента определялись следующие показатели:

- размер левого предсердия в диастолу в 4-х камерной позиции (ширина и длина, мм);
- размер правого предсердия в диастолу в 4-х камерной позиции (ширина и длина, мм).

Дилатацию левого предсердия диагностировали при размерах левого предсердия в апикальной позиции более 40×48 мм, правого – 38×46 мм [39].

- размер правого желудочка в диастолу;

- конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно);
- по методике Simpson рассчитывали конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО, соответственно), а также ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ);
- толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖПд и ТЗСд, соответственно);
- систолическое укорочение (СУ):  $\%FS = ((КДР\ ЛЖ - КСР\ ЛЖ) / КДР\ ЛЖ) * 100\%$ ;
- фракция выброса левого желудочка по Гейчольцу (%EF):

$$\%EF = (КДО - КСО / КДО) \times 100\%.$$

- фракция выброса левого желудочка по Симпсону с четырехкамерной позиции:

$$\%EF = (A1 + A2) \times b + A3 \times b / 2 + \pi b^3 / 6,$$

где b = длина ЛЖ/3,

A1 - площадь ЛЖ, измеренная по короткой оси на уровне концов створок митрального клапана

A2 – площадь ЛЖ, измеренная на уровне папиллярных мышц

A3 – площадь ЛЖ, измеренная в апикальной четырехмерной позиции.

- оценивалось наличие зон а- гипокинезий миокарда, рубцовых зон, аневризм, дисфункции папиллярных мышц, зон разрыва миокарда по стандартной методике в двухмерном и одномерном режимах, а также в режимах импульсной и непрерывно-волновой доплер-ЭхоКГ.

**Коронарная ангиография и чрескожное коронарное вмешательство** проводилась на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США) по показаниям пациентам с ОКС СПСТ при поступлении в стационар. Под местной инфильтрационной анестезией выполнялась пункция бедренной или лучевой артерии по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 5-6 френч

(Fr). Для селективной катетеризации левой коронарной артерии (ЛКА) применялся стандартный катетер Judkins left (JL 4.0), правой коронарной артерии (ПКА) – стандартный катетер Judkins right (JR 4.0). Контрастное вещество вводилось в объеме 6-8 миллилитров на одну съемку. ЛКА визуализировали в 4 проекциях, а ПКА в не менее трех. Для оценки гемодинамических параметров и ЭКГ контроля применяли физиологическую станцию «Solar» (General Electric, США). Затем коллегиально кардиолог и рентген-хирург принимали решение о необходимости и оптимальном способе выполнения ЧКВ. Дополнительная оценка ангиографической картины коронарного русла (окклюзия сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, продольное атеросклеротическое поражение, кальциноз, интракоронарный тромб) проводилась по шкале SYNTAX [162].

ЧКВ, включая стентирование инфаркт-зависимой артерии, выполнялось при выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарной артерии более 65% и более 50% при поражении ствола ЛКА по методике прямого стентирования или чаще после преддилатации баллонным катетером.

#### 2.2.4 Изучение аффективных расстройств

У исследуемых пациентов на 5-7 сутки госпитализации изучались аффективные расстройства, когнитивная функция и приверженность к лечению. Были исследованы 75 мужчин и 75 женщин. Для этого определялся уровень ситуационной (таблица 5) и личностной (таблица 6) тревожности с помощью теста Спилбергера-Ханина.

**Таблица 5.**

#### **Шкала ситуативной тревожности (СТ) Спилбергера-Ханина**

	Нет, это не так	Скорее нет, чем да	Скорее да, чем нет	Совершенно верно
1. я спокоен				
2. мне ничего не угрожает				
3. я нахожусь в напряжении				

Продолжение таблицы 5.

	Нет, это не так	Скорее нет, чем да	Скорее да, чем нет	Совершенно верно
4. я внутренне скован				
5. я чувствую себя свободно				
6. я расстроен				
7. меня волнуют возможные неудачи				
8. я ощущаю душевный покой				
9. я встревожен				
10. я испытываю чувство внутреннего удовлетворения				
11. я уверен в себе				
12. я нервничаю				
13. я не нахожу себе места				
14. я взвинчен				
15. я не чувствую скованности, напряженности				
16. я доволен				
17. я озабочен				
18. я слишком возбужден и мне не по себе				
19. мне радостно				
20. мне приятно				

Таблица 6.

**Шкала личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера-Ханина**

	никогда	иногда	часто	почти всегда
1. у меня бывает приподнятое настроение				
2. я бываю раздражительным				
3. я легко могу расстроиться				
4. я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие				
5. я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть				



## Продолжение таблицы 6.

	никогда	иногда	часто	почти всегда
6. я чувствую прилив сил, желание работать				
7. я спокоен, хладнокровен и собран				
8. меня тревожат возможные трудности				
9. я слишком переживаю из-за пустяков				
10. я бываю вполне счастлив				
11. я все принимаю близко к сердцу				
12. мне не хватает уверенности в себе				
13. я чувствую себя незащищенным				
14. я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей				
15. у меня бывает хандра				
16. я бываю доволен				
17. всякие пустяки отвлекают и волнуют меня				
18. бывает, что я чувствую себя неудачником				
19. я уравновешенный человек				
20. меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах				

При расшифровке данного теста использовался специальный «ключ», уровень тревожности при этом определялся следующим образом: до 30 баллов – низкая, 31-44 балла – умеренная, 45 и более – высокая.

Также применялась шкала депрессий центра эпидемиологических исследований (CES-D) (таблица 7), состоящая из 20 вопросов.

Таблица 7.

## Шкала депрессий центра эпидемиологических исследований (CES-D)

Пункт	Баллы	Состояние
1		<b>Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило</b>
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
2		<b>Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит</b>
	0	Очень редко
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
3		<b>Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удается избавиться от чувства тоски</b>
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
4		<b>Мне кажется, что я не хуже других</b>
	0	Практически все время
	1	Значительную часть времени
	2	Иногда
	3	Очень редко
5		<b>Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься</b>
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
6		<b>Я чувствую подавленность</b>
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
	Баллы	Состояние
		Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий
0	Очень редко или никогда	
1	Иногда	

Пункт	Баллы	Состояние
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		Я надеюсь на хорошее будущее
	0	Практически все время
	1	Значительную часть времени
	2	Иногда
	3	Очень редко
		Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		Я испытываю беспокойство, страхи
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		У меня плохой ночной сон
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		Я чувствую себя счастливым человеком
	0	Практически все время
	1	Значительную часть времени
	2	Иногда
	3	Очень редко
		Мне кажется, что я стал меньше говорить
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		Меня беспокоит чувство одиночества
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	Баллы	Состояние
	3	Практически все время
		Окружающие настроены недружелюбно ко мне
	0	Очень редко или никогда

Пункт	Баллы	Состояние
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		Жизнь доставляет мне удовольствие
	0	Практически все время
	1	Значительную часть времени
	2	Иногда
	3	Очень редко
		Я легко могу заплакать
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		Я испытываю грусть, хандру
	3	Практически все время
	2	Значительную часть времени
	1	Иногда
	0	Очень редко
		Мне кажется, что люди меня не любят
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время
		У меня нет сил и желания что-либо делать
	0	Очень редко или никогда
	1	Иногда
	2	Значительную часть времени
	3	Практически все время

При расшифровке данного теста использовался специальный «ключ»: 17 и менее баллов – нет депрессии, от 18 до 26 баллов – легкая депрессия, от 26 до 30 баллов – депрессия средней тяжести, 31 и более баллов – тяжелая депрессия уровень тревожности при этом определялся следующим образом: до 30 баллов – низкая, 31-44 балла – умеренная, 45 и более – высокая.

Для оценки приверженности пациентов к терапии применяли опросник Мориски-Грина [1], состоящий из 4 вопросов:

- 1). Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?
- 2). Относятся ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?

3). Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?

4). Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла. Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы, выбирая один ответ из 2-х вариантов. 1 бал присваивался за ответы: не забывал, нет, не пропускаю, не пропускаю за 1,2,3 и 4 вопросы соответственно.

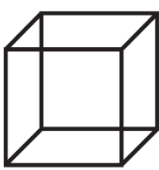
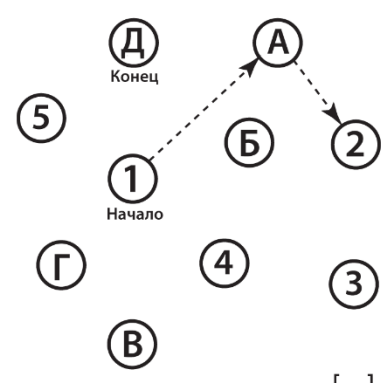

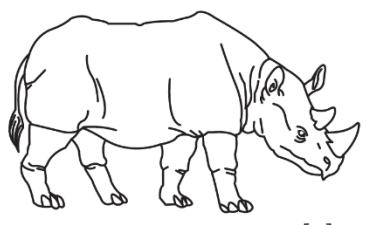
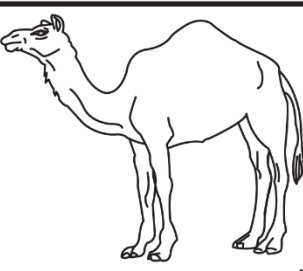
Также пациентам проводили оценку когнитивных функций при помощи Монреальской шкалы (MoCA) (рис 1) [159].

Согласно результатам, полученным по шкале MoCA, наличие когнитивных расстройств признавалось при оценке 25 и менее баллов. От 26 баллов – норма.

**Монреальская шкала оценки когнитивных функций**

ИМЯ:  
Образование:  
Пол:

Дата рождения:  
ДАТА:

<b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>		 Скопируйте куб	Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)	БАЛЛЫ																	
	[ ]	[ ]	<input type="checkbox"/> Контур <input type="checkbox"/> Цифры <input type="checkbox"/> Стрелки	___/5																	
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>																					
 [ ]	 [ ]	 [ ]	___/3																		
<b>ПАМЯТЬ</b>	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Попытка 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Попытка 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Попытка 1						Попытка 2						нет баллов
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ																
Попытка 1																					
Попытка 2																					
<b>ВНИМАНИЕ</b>																					
Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2			___/2																
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ			___/1																
Серийное вычитание по 7 из 100.		[ ] 93    [ ] 86    [ ] 79    [ ] 72    [ ] 65 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.			___/3																
<b>РЕЧЬ</b>																					
Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]			___/2																
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[ ] _____ (N ≥ 11 слов)			___/1																
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>																					
Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[ ] поезд - велосипед    [ ] часы - линейка			___/2																
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	___/5												
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>		Подсказка категории																			
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>		<input type="checkbox"/> Дата <input type="checkbox"/> Месяц <input type="checkbox"/> Год <input type="checkbox"/> День недели <input type="checkbox"/> Место <input type="checkbox"/> Город						___/6													
© Z.Nasreddine MD    Version 7.1		<a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a>		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ    ___/30															
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12																	

**Рисунок 1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций.**

### 2.2.5 Статистические методы

Накопление данных проводили с использованием программы MS Excel 2016 (Microsoft Office). Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли с помощью пакета компьютерных программ: Statistica 10 Advanced компании StatSoft, Inc (США, серийный номер AXAR507G794202FA-B), IBM SPSS Statistics 25 компании SPSS Inc (США), MDR 3.0. Также применяли он-лайн калькуляторы: «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» [16], Hardy-Weinberg equilibrium calculator including analysis for ascertainment bias [102].

Теоретическое обоснование применяемых статистических методов исследования проводилось с помощью руководств Боровикова В. [7], Халафяна А.А. [45, 46], Ребровой О.Ю. [35].

Оценку распределения признаков проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка, большинство показателей не отвечают нормальному распределению, в связи с чем в дальнейшей работе применяли непараметрические статистические методы. Описание количественных признаков представлено в виде  $Me [Q25; Q75]$ , где  $Me$  – медиана, а  $Q25$  и  $Q75$  – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Сравнение двух независимых групп пациентов по количественным признакам проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни, для сравнения трех групп применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для сравнения генотипов между исследуемыми группами, показателей качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона, при анализе четырехпольных таблиц, содержащих ожидаемое явление, менее 5 использовали двусторонний критерий Фишера. Также оценивали показатель отношения шансов (ОШ, OR), относительный риск (ОР, RR) с оценкой 95% доверительного интервала (95% ДИ, 95% CI). Для выявления взаимосвязи между двумя количественными признаками использован корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции  $r$  Спирмена. Сравнение ожидаемых частот генотипов с

полученными в исследовании проводилось путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга с применением критерия  $\chi^2$ .

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Для определения круга зависимых переменных, а также их редукции, проводился разведочный анализ. Зависимые переменные являлись бинарными или трансформировались намеренно с целью создать в дальнейшем прогностическую шкалу. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом и уровня статистической значимости.

Для определения диагностической ценности полученной прогностической модели рассчитывались следующие характеристики: диагностическая специфичность (ДС) и диагностическая чувствительность (ДЧ) по формулам:

$$\text{ДС} = d / (d + b) \times 100\%,$$

$$\text{ДЧ} = a / (a + c) \times 100\%.$$

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) по следующим формулам:

$$\text{ПЦПР} = a / (a + b) \times 100\%,$$

$$\text{ПЦОР} = d / (c + d) \times 100\%,$$

где а – истинноположительный результат,



b – ложноположительный результат,

c – ложноотрицательный результат,

d – истинноотрицательный результат

Значимыми различия в сравниваемых группах считались при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

Моделирование межгенных взаимодействий осуществляли методом сокращения многофакторной размерности с помощью программы MDR 3.0 [122].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинические и гемодинамические особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин

Особый интерес представляет изучение гендерных различий в течении и прогнозировании ОКССПСТ. Для этого проведен анализ пациентов, сравнение групп мужчин и женщин, а также оценка влияния факторов риска, анамнестических данных, особенностей коронарного русла, показателей ЭхоКГ, тревожно-депрессивных расстройств в гендерном аспекте.

Средний возраст мужчин составил 59 [49,5; 64] лет, женщин 64 [60; 69] года,  $p < 0,0001$ . Среднее время от момента начала ангинозного синдрома до поступления в стационар у мужчин и женщин значительно различалось ( $p = 0,013$ ). Мужчины обращались за медицинской помощью раньше (таблица 8). В первые 6 часов среди обратившихся за медицинской помощью преобладали мужчины ( $p = 0,03$ ). После первых суток обратившихся женщин было на 9% больше. Систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.) при поступлении у мужчин и у женщин не отличалось. Женщины чаще госпитализировались с указанием на ИБС в анамнезе. Так женщин, поступивших с ОКССПСТ, имеющих ИБС ранее, на 17% больше, чем мужчин ( $p = 0,012$ ). Также у женщин в анамнезе чаще встречалась гипертоническая болезнь, на 11% больше, чем у мужчин. До поступления в стационар (пациенты с ГБ в анамнезе) гипотензивную терапию чаще принимали женщины (67,0%), чем мужчины (48,8%),  $p = 0,026$ . Из пациентов, принимавших гипотензивную терапию, отмечалась тенденция к более частому достижению целевых значений АД у женщин (55,7%) по сравнению с мужчинами (48,7%,  $p = 0,29$ ). СД 2 типа женщины страдали на 12% чаще, чем мужчины (18%;  $p = 0,048$ ). Абдоминальное ожирение имело тенденцию чаще встречаться среди женщин чем среди мужчин на 9% ( $p = 0,2$ ). Распространенность курения среди мужчин выявлялась почти в два раза чаще, чем среди женщин ( $p < 0,0001$ ). Тем не менее среди курящих пациентов ИК был

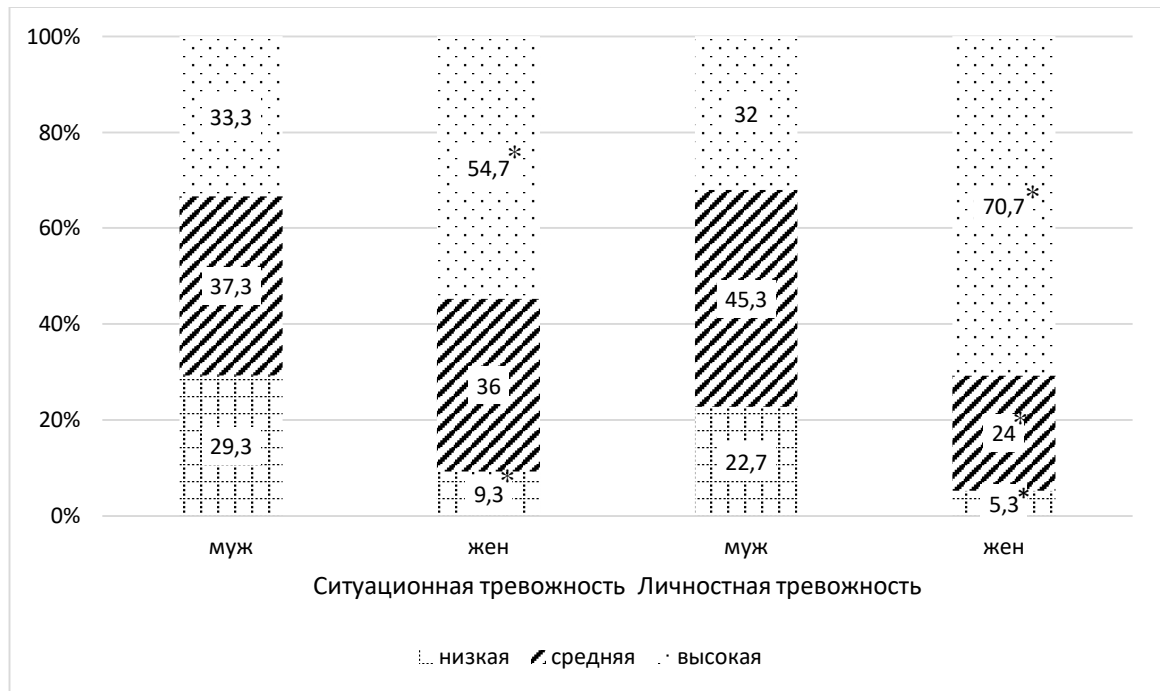
сопоставим, средний ИК мужчин составил 35 [22,0-46,0], женщин 30,0 [20,0-44,0] пачка/лет.

Таблица 8.

**Клинические характеристики пациентов с ОКССПСТ с учетом половых различий**

Клинические характеристики	Мужчины (n=100)	Женщины (n=100)	p
Возраст (Ме [P25-P75])	59 [49,5; 64]	64 [60; 69]	<0,0001
Время от момента начала ангинозного синдрома до поступления в стационар, ч (Ме [P25-P75])	4,0 [2,5-10,5]	7,5 [3,0-24,0]	0,021
Поступившие в первые 6 ч, n (%)	63 (63)	49 (49)	0,03
Поступившие в 7-24 ч, n (%)	24 (24)	29 (29)	0,24
Поступившие в 25 ч и более, n (%)	13 (13)	22 (22)	0,095
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.) при поступлении (Ме [P25-P75])	130 [120-140]	130 [110-140]	0,3
Диастолическое АД при поступлении (Ме [P25-P75])	80 [70-90]	80 [70-90]	0,2
ЧСС при поступлении (Ме [P25-P75])	75 [68-82]	75 [67,5-82,5]	0,99
ИБС в анамнезе, n (%)	56 (56)	73 (73)	0,012
Продолжительность ИБС, г* (Ме [P25-P75])	3 [1-7]	10 [4,5-19]	<0,001
ГБ в анамнезе, n (%)	80 (80)	91 (91)	0,028
Продолжительность ГБ, г** (Ме [P25-P75])	7 [3-12]	12 [5-20]	0,0097
Прием гипотензивной терапии **, n (%)	39 (48,8)	61 (67,0)	0,026
Достигнуто целевое АД **, n (%)	19 (48,7)	34 (55,7)	0,29
СД 2 тип, n (%)	13 (13)	34 (34)	0,029
ИМТ, (Ме [P25-P75])	27,7 [25,1-31,2]	29,3 [25,5-32,4]	0,12
АКО, n (%)	37 (37)	46 (46)	0,2
Курение, n (%)	70 (70)	39 (39)	<0,001
Индекс курильщика***, (Ме [P25-P75])	35 [22,0-46,0]	30,0 [20,0-44,0]	0,28

Примечание: \*- пациенты с ИБС в анамнезе, \*\* - пациенты с ГБ в анамнезе, \*\*\* - среди курящих пациентов.

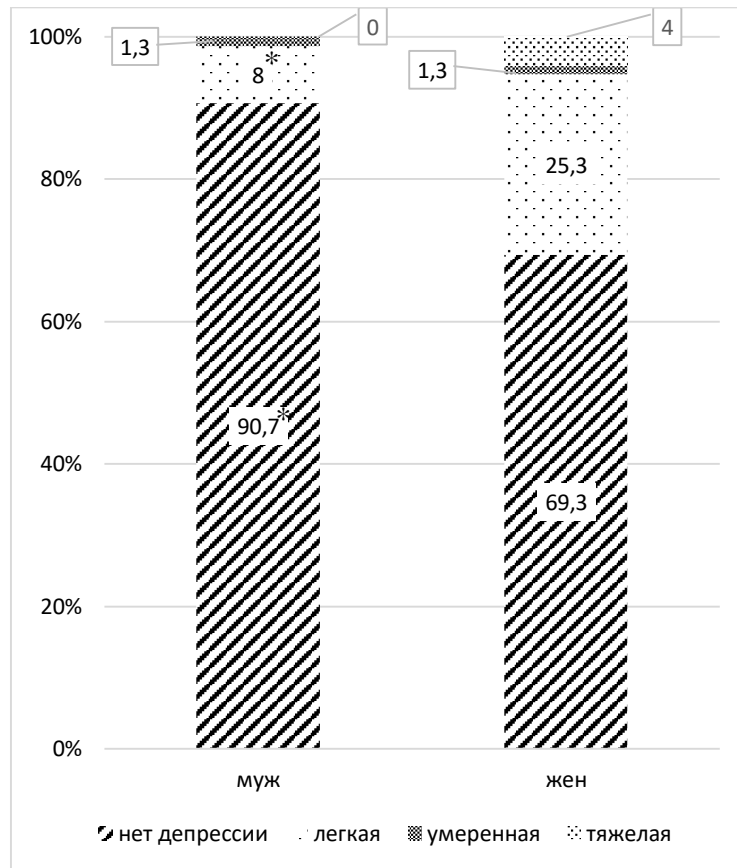


**Рисунок 2. Ситуационная и личностная тревожности в зависимости от пола.**

Примечание: \*- по сравнению с мужчинами–  $p < 0,05$

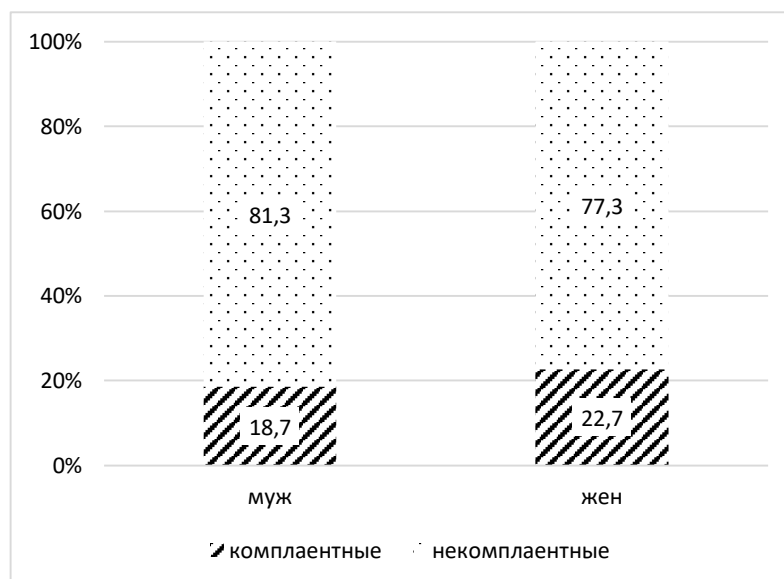
В ходе госпитального наблюдения у пациентов оценивался уровень ситуационной, личностной тревожности тестом Спилбергера (рис.2). Высокий уровень ситуационной тревожности (СТ) у женщин диагностировался чаще, чем у мужчин ( $p = 0,014$ ). Низкая СТ чаще выявлялась у мужчин ( $p < 0,001$ ). Высокий уровень личностной тревожности (ЛТ) чаще встречался у женщин ( $p < 0,001$ ). Умеренная и низкая ЛТ наблюдалась чаще у мужчин ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,002$ ). При помощи шкалы центра эпидемиологических исследований (CES-D) у пациентов выявляли признаки депрессий (рис.3). Признаки тяжелой депрессии у мужчин не выявлялись, но встречались у 4% женщин; средне-тяжелая депрессия встречалась с одинаковой частотой. - у 1 мужчины и у 1 женщины. Легкая депрессия чаще встречалась у женщин (25,3%), чем у мужчин (8%),  $p = 0,0046$ . При этом у 90,7% мужчин и у 69,3% женщин депрессия отсутствовала, ( $p = 0,001$ ). При изучении приверженности к лечению, используя опросник Мориски-Грина, высокая приверженность к лечению была выявлена только у 18,7% мужчин и 22,7 % женщин. ( $p = 0,14$ ) (рис.4). При оценки когнитивных функций Монреальской шкалой, не было

выявлено различий между группами (рис.5). Нормальных значений по данной шкале достигали 34,7% мужчин и 32% женщин. Остальные пациенты показали результат ниже нормы.

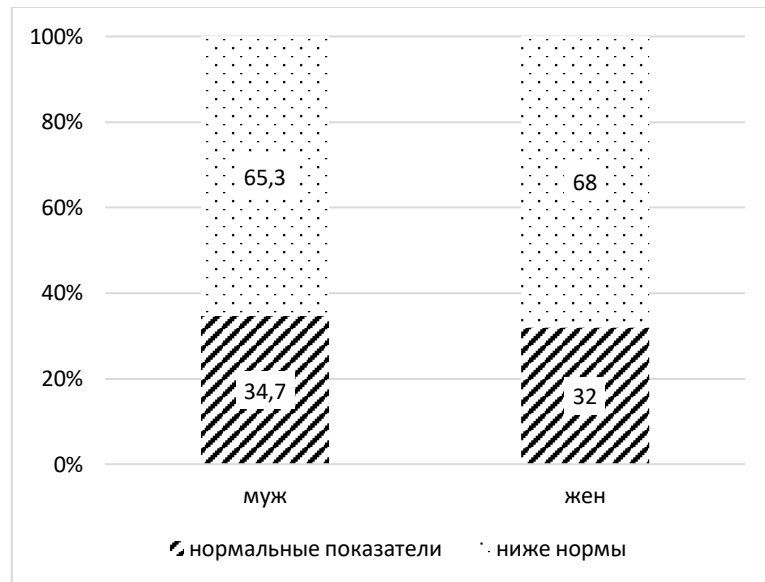


**Рисунок 3. Встречаемость депрессии у мужчин и женщин.**

Примечание: \*- по сравнению с мужчинами  $p < 0,05$



**Рисунок 4. Приверженность к лечению в гендерном аспекте.**



**Рисунок 5. Когнитивные функции в зависимости от пола.**

Чрескожное коронарное вмешательство было проведено у 93 % мужчин и у 88 % женщин, тромболитическая терапия у женщин проводилась чаще (9 %), чем у мужчин (2 %),  $p=0,031$  (табл. 9). За рубежом у женщин также чаще проводится ТЛТ, чем у мужчин [75].

**Таблица 9.**

### Варианты терапии и реваскуляризации

Стратегии лечения	Общая выборка (n=200)	Мужчины (n=100)	Женщины (n=100)	P
ЧКВ, стентирование, n (%)	179 (89,5)	93 (93)	88 (88)	0,23
Системная ТЛТ, n (%)	11 (5,5)	2 (2)	9 (9)	0,031
Консервативная, n (%)	5 (2,5)	3 (3)	2 (2)	0,66
Вазоспазм, n (%)	3 (1,5)	2 (2)	1 (1)	0,57

По локализации варианты ОИМ распределились следующим образом: передний ОИМ диагностирован у 55 (55%) мужчин и 49 (49%) женщин, нижний у 45 (45%) мужчин и 51 (51%) женщины. Наиболее частым осложнением являлся кардиогенный шок (таблица 10). Отек легких чаще встречался у женщин ( $n=12$ ), чем у мужчин ( $n=8$ ), без достоверных отличий. Рецидив ИМ имели 2 пациентов (2%), и 3 пациенток (3), из них у 2 мужчин и 2 женщин рецидив ИМ был вызван тромбозом стента.

Таблица 10.

## Осложнения госпитального этапа лечения ОКССПСТ с учетом пола

События за время пребывания в стационаре	Мужчины (n=100)	Женщины (n=100)	p
Отек легких	8 (8)	12 (12)	0,35
Кардиогенный шок	24 (24)	28 (28)	0,38
Транзиторная АВблокада II-III степени	7 (7)	6 (6)	0,74
Остановка кровообращения	6 (6,7)	9 (10)	0,41
Фибрилляция желудочков	6 (6)	5 (5,6)	0,47
Желудочковая тахикардия	2 (2)	2 (2)	1,0
Рецидив инфаркта миокарда	2 (2)	3 (3)	0,65
Острое нарушение мозгового кровообращения	0 (0)	2 (2)	0,16
Внутреннее кровотечение	1 (1)	0 (0)	0,57

КАГ проводилась у 100% мужчин и 93% женщин (таблица 11). Из всех пациентов с проведенной КАГ, наиболее часто встречалось однососудистое поражение, как у мужчин, так и у женщин. Гемодинамически значимые стенозы отсутствовали у 3 мужчин и 1 женщины. По частоте поражений на первом месте у мужчин и женщин передняя нисходящая артерия (ПНА), на втором правая коронарная артерия (ПКА). Таким образом, характер поражения коронарного русла у мужчин и женщин значимо не отличался.

Таблица 11.

## Ангиографическая характеристика пациентов

Данные КАГ	Мужчины (n=100)	Женщины (n=93)	p
1 сосудистое поражение, n (%)	56 (56)	44 (47,3)	0,23
2 сосудистое поражение, n (%)	26 (26)	25 (26,9)	0,89
3 сосудистое поражение, n (%)	10 (10)	17 (18,3)	0,099
4 сосудистое поражение, n (%)	5 (5)	6 (6,5)	0,67
Вазоспазм	3 (3)	1 (1,08)	0,57
Правая коронарная артерия, n (%)	37 (37)	36 (38,7)	0,81
Передняя нисходящая артерия, n (%)	47 (47)	45 (48,4)	0,73
Огибающая ветвь, n (%)	6 (6)	8 (8,6)	0,49
Диагональная артерия, n (%)	3 (3)	1 (1,08)	0,76
Ветвь тупого края, n (%)	2 (2)	1 (1,08)	0,64
Ствол левой коронарной артерии, n (%)	2 (2)	1 (1,08)	0,64

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (таблица 12). Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) у мужчин составил 50 [47,0-54,0] мм, что достоверно отличалось от данного показателя у женщин 47,0 [45,0-52,5],  $p < 0,05$ . Фракция выброса ЛЖ по Тейчхольцу и Симпсону в двух группах сопоставима. Гипокинезы выявлялись у 91 мужчин и 96 женщин.

Таблица 12.

## Данные ЭхоКГ

ЭхоКГ параметры	Мужчины (n=100)	Женщины (n=100)	p
Дилатация ПП, n (%)	36 (36)	33 (33)	0,73
Дилатация ЛП, n (%)	63 (63)	58 (58)	0,47
КДР ЛЖ, (Ме [P25-P75]), мм	50 [47,0-54,0]	47,0 [45,0-52,5]	0,002
ФВ ЛЖ по Тейчхольцу, (Ме [P25-P75]), %	52,2 [42,0-60,5]	51,0 [43,0-59,0]	0,97
ФВ ЛЖ по Симпсону, (Ме [P25-P75]), %	48,0 [39,0-54,0]	43,0 [38,5-53,0]	0,41
СУ ЛЖ, (Ме [P25-P75]), %	28,0 [22,5-34,0]	28,0 [23,0-32,0]	0,68
ТМЖПд, (Ме [P25-P75]), мм	12,0 [11,0-13,0]	12,0 [11,0-13,0]	0,67
ТЗСд ЛЖ, (Ме [P25-P75]), мм	11,0 [10,0-12,0]	11,0 [10,0-12,0]	0,81
Гипокинез, n (%)	91 (91)	96 (96)	0,18
1 зона, n (%) *	19 (20,9)	25 (26,1)	0,31
2 зоны и более, n (%) *	72 (79,1)	71 (73,9)	0,99

Примечание: \*среди пациентов с сформировавшейся зоной гипокинеза

Смертельные исходы за период наблюдения (1,5 года) в РСЦ г. Читы произошли в 65 случаях, из них 32 мужчины (47%) и 33 женщин (53%). Средний возраст мужчин составил 67,5 [58; 79], женщин 70 [64; 80] лет, не различался. Структура умерших мужчин: 4 ОКСБИСТ, 14 ОКССПИСТ, 14 Повторные инфаркты миокарда. Структура умерших женщин: 6 ОКСБИСТ, 20 ОКССПИСТ, 7 повторные инфаркты миокарда. У мужчин реже встречалась досуточная летальность (n=11, 34,4%), летальность более суток составила 21 (65,6%) случай. У женщин же такой разницы практически не выявлялось, досуточная у 17 (51,5%) человек, более суток у 16 (48,5%). Большая часть пациентов обратилась позже суток от начала болевого синдрома, среди мужчин такое количество пациентов составило 12 (37,5%), среди женщин – 17



(53,1%). До 6 часов обратились 5 мужчин (15,6%) и 7 женщин (21,2%). От 7 до 12 часов за медицинской помощью обратились 10 мужчин (3,1%) и 4 женщины (12,1%). От 13 до 24 часов – 5 мужчин (15,6%) и 5 женщин (15,2%). Сахарным диабетом страдали 11 мужчин (34,4%) и 12 женщин (36,4%). КАГ была проведена 15 мужчинам (46,8%), из них 7 проведено стентирование, 5 рекомендовано АКШ и 13 женщинам (39,4%), среди которых 11 выполнено стентирование, 1 рекомендовано АКШ. Тромболизис проведен 4 мужчинам (12,5%) и 2 женщинам (6%). Остальным КАГ не проведена в связи с тяжестью состояния и кратковременным пребыванием.

Из 200 включенных в исследование больных умерло в стационаре 17 женщин и 16 мужчин. Далее наблюдение проводили за 167 пациентами. Наблюдение в течение 18 месяцев отражено в таблице 13.

**Таблица 13.**

**Результаты наблюдения за пациентами в течение 18 месяцев**

Показатели	Мужчины (n=84)	Женщины (n=83)	p
Смерть после выписки	5 (5,95)	6 (7,2)	0,93
Декомпенсация ХСН	14 (16,7)	16 (19,3)	0,69
Госпитализация по поводу фибрилляции предсердий	2 (2,4)	1 (1,2)	0,57
Повторный ИМ	7 (8,3)	3 (3,6)	0,19
ОНМК	3 (3,6)	0 (0)	0,08
Ранняя постинфарктная стенокардия	3 (3,6)	1 (1,2)	0,32
Прогрессирующая стенокардия	16 (19)	7 (8,4)	0,024
Рестеноз в стенке	5 (5,95)	5 (6)	0,98
Плановые ЧКВ	5 (5,95)	10 (12)	0,17
Плановые АКШ	1 (1,2)	0 (0)	0,32
Регулярный прием статинов	47 (55,95)	51 (61,4)	0,52
Регулярный прием ингибиторов АПФ	59 (70,2)	55 (66,3)	0,92
Регулярный прием бета-блокаторов	59 (70,2)	64 (77,1)	0,5
Регулярный прием аспирина	64 (76,2)	71 (85,5)	0,48
Регулярный прием клопидогреля	48 (57,1)	49 (59)	0,98
Регулярный прием спиронолактона	10 (11,9)	6 (7,2)	0,71
Регулярный прием блокаторов медленных кальциевых каналов	24 (28,6)	30 (36,1)	0,69
Регулярный прием диуретиков	13 (15,5)	9 (10,8)	0,63

В течение наблюдаемого периода после выписки умерло 5 мужчин и 6 женщин. Из них причинами смерти мужчин явились у 4 повторный инфаркт миокарда и у 1 ОНМК. Среди женщин у 3 повторный ИМ, и 3 умерли от других причин. Случаев ОНМК среди женщин не встречалось в течение наблюдаемого периода. С декомпенсацией сердечной деятельности поступили на госпитализацию 14 мужчин (16,7%) и 16 женщин (19,3%). Ранняя постинфарктная стенокардия наблюдалась у 3 мужчин (3,6%) и у 1 женщины (1,2%). Мужчины чаще госпитализировались с прогрессирующей стенокардией, чем женщины. Так, за 1,5 года было госпитализировано 16 мужчин (19%) и 7 женщин (8,4),  $p = 0,024$ . Рестенозы в стенке, обнаруженные как при экстренной госпитализации, так и при плановой, у мужчин и женщин наблюдались с одинаковой частотой. Женщины чаще имели тенденцию к проведению планового ЧКВ. Так, у женщин плановое ЧКВ было проведено в 12%, тогда как у мужчин в 5,95%. Первичная ККТ включает в себя случаи смерти в стационаре во время эпизода ОКС/СПСТ и случаи смерти за время наблюдения. У мужчин ПКТ встречалась в 21 случае, у женщин в 23,  $p = 0,87$ . Вторичная конечная точка включала в себя случаи ухудшения течения ИБС, декомпенсация СН, не фатальный повторный ИМ, раннюю постинфарктную стенокардию, прогрессирующую стенокардию. Вторичная конечная точка зарегистрирована у 36 мужчин (42,9%) и 35 женщин (42,2%),  $p = 0,78$ .

Анализируя медикаментозную терапию, можно говорить о том, что отличий между группами не было. Наибольшая приверженность отмечалась к приему аспирина: 76,2% у мужчин и 85,5% у женщин. На втором месте у женщин прием бета-адреноблокаторов (77,1%). Мужчины с одинаковой частотой принимали б-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ (70,2%). Статины мужчины принимали лишь в половине случаев (55,95%), женщины несколько чаще (61,4%). Прием клопидогреля отслеживали в течение года после перенесенного ИМ или ЧКВ. Его прием был сопоставим у мужчин и женщин и составил 57,1% и 59% соответственно. Диуретики, блокаторы Са каналов и

спиринолактон назначали не всем пациентам, кроме того коррекция по лечению данными препаратами проводилась и на амбулаторном этапе.

Проанализировав медикаментозную терапию, принимаемую пациентами на амбулаторном этапе в течение 18 месяцев после перенесенного ИМ, было выявлено несоответствие выполняемых пациентами назначений и современных рекомендаций ЕОК и РКО [13, 83]. По нашему мнению, данный факт мог повлиять на высокие показатели кардиоваскулярных осложнений в течение наблюдаемого периода после госпитализации.

Таким образом, проведен анализ клинических и гемодинамических особенностей ОКС с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин. Женщины старше мужчин, чаще страдают ИБС, ГБ, СД 2 типа, но при этом, больше привержены к приему регулярной гипотензивной терапии и имеют тенденцию к достижению целевых значений АД. ТЛТ женщинам проводилась чаще, чем мужчинам. У мужчин превалирует курение как фактор риска, они обращаются за медицинской помощью с момента начала ангинозного синдрома раньше, чем женщины. Высокий, средний уровень личностной тревожности и высокий уровень ситуационной тревожности чаще встречается у женщин, а низкий ситуационной и личностной у мужчин. У мужчин чаще отсутствовала депрессия. Изучение коронарной анатомии свидетельствует о наличии преимущественно однососудистого поражения, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин чаще формируются нарушения внутрисердечной гемодинамики со склонностью к дилатации полости левого желудочка. Таким образом, женщины имеют больше сопутствующих заболеваний, старше мужчин, что, вероятно, приводит к реже используемой интервенционной стратегии у них.

### **3.2 Липидные нарушения и маркеры воспаления при ОКС/СПСТ в гендерном аспекте**

Общий холестерин и ХС-ЛПНП способствуют развитию атеросклероза, и его клиническим проявлениям, включая острый коронарный синдром. Рекомендации ЕОК и ЕОА установили цели лечения уровня ОХС, ХС-ЛПНП,

ХС-ЛПОНП, ТАГ и др., основываясь на категориях риска пациентов [37]. Уровень липидов, их динамическое изменение в общей популяции и популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями хорошо изучены. Перед нами же стояла задача изучения гендерных различий показателей расширенного липидного спектра, ассоциации с полиморфизмами С1565Т и С807Т, а также влияния на дальнейший прогноз.

Средний уровень ОХС у женщин больше на 0,44 ммоль/л (10%) чем у мужчин,  $p=0,034$  (таблица 14). Средний уровень АпоЛПА1 у женщин больше на 0,09 г/л (14%), чем у мужчин,  $p<0,001$ . Значения плазменного АпоА1, являющегося основным белком ХС-ЛВП, различны для мужчин и для женщин [37] и отражают результаты, полученные в нашем исследовании. Также показал различие уровень Лп(а). У мужчин его уровень оказался меньше на 2,33 мг/дл (15,2%), чем у женщин. Среднее значение Лп(а) у мужчин составило (13,04 [10,78-17,18]) мг/дл, у женщин - (15,37 [12,55-21,87]) мг/дл,  $p=0,003$ . Другие показатели липидного спектра не показали отличий между мужчинами и женщинами.

**Таблица 14.**

**Различия мужчин и женщин по уровню показателей липидного спектра**

Показатели липидного спектра, Me [P25-P75]	Мужчины (n=75)	Женщины (n=75)	p
ОХС (ммоль/л)	4,22 [3,53-5,06]	4,66 [3,82-5,52]	0,034
ТАГ (ммоль/л)	1,55 [1,1-1,91]	1,72 [1,19-2,08]	0,315
ЛПВП (ммоль/л)	0,86 [0,69-1,06]	0,89 [0,74-1,07]	0,0996
ЛПНП (ммоль/л)	2,22 [1,71-2,77]	2,32 [1,94-3,00]	0,117
ЛПОНП (ммоль/л)	0,70 [0,5-0,87]	0,78 [0,54-0,95]	0,319
АпоЛПА1 (г/л)	1,13 [0,99-1,31]	1,29 [1,15-1,46]	0,00001
АпоЛПВ (г/л)	0,89 [0,75-1,14]	0,99 [0,81-1,22]	0,149
Лп(а) (мг/дл)	13,04 [10,78-17,18]	15,37 [12,55-21,87]	0,003
ИА	3,43 [2,54-4,74]	3,46 [2,64-4,56]	0,942

В 2005 г проводилось исследование [167], в котором была найдена связь между Лп(а) и SNP *ITGB3*. Стратифицированный по полу анализ показал, что связь между *ITGB3* и Lp (a) присутствует только у женщин. Мы также провели

анализ ассоциации аллельных вариантов гена *ITGB3* и средних значений параметров липидного профиля у мужчин и женщин с ОКССПСТ (табл.15). Были найдены отличия в группе мужчин между аллельными вариантами и уровнем ХС-ЛПНП ( $p=0,039$ ). При детальном анализе генотип *CC* не показал достоверной разницы с двумя другими, что, вероятно, связано с малой выборкой. Однако была найдена разница между генотипами *CT* и *TT* ( $p=0,029$ ). Генотип *CT* был ассоциирован с увеличением содержания ЛПНП по сравнению с генотипом *TT* на 18,93% ( $p=0,029$ ). Также выявлены отличия аллельных вариантов гена *ITGB3* и уровня апоЛПВ ( $p=0,041$ ). Генотип *CC* полиморфизма *C1565T* не показал достоверной разницы с двумя другими, что, вероятно, связано с малой выборкой. Была установлена разница между генотипами *CT* и *TT* ( $p=0,027$ ). Генотип *CT* ассоциирован с увеличением содержания АпоЛПВ по сравнению с генотипом *TT* на 27,59% ( $p=0,027$ ).

Таблица 15.

**Ассоциация аллельных вариантов гена *ITGB3* и липидного профиля у мужчин с ОКССПСТ**

Переменные, Ме [P25-P75]	<i>TT</i> (n=55)	<i>CT</i> (n=19)	<i>CC</i> (n=1)	p
ХС (ммоль/л)	4,07 [3,46-4,83]	4,71 [4,22-5,33]	5,29	0,057
ТАГ (ммоль/л)	1,41 [1,09-1,78]	1,83 [1,42-2,43]	1,83	0,076
ЛПВП (ммоль/л)	0,83 [0,67-1,04]	0,87 [0,71-1,09]	0,81	0,92
ЛПНП (ммоль/л)	2,06 [1,66-2,59]	2,45 [2,12-3,07]	3,04	0,039
ЛПОНП (ммоль/л)	0,64 [0,49-0,81]	0,83 [0,65-1,10]	0,83	0,067
АпоЛПА1 (г/л)	1,12 [0,99-1,33]	1,13 [0,98-1,24]	1,15	0,99
АпоЛПВ (г/л)	0,87 [0,73-1,08]	1,11 [0,86-1,24]	1,23	0,041
Лп(а) (мг/дл)	12,7 [10,28-16,59]	15,03 [10,83-18,41]	18,58	0,21
ИА	3,39 [2,4-4,65]	3,52 [2,93-5,16]	4,78	0,26

Нами был проведен анализ ассоциации аллельных вариантов гена *ITGB3* и средних значений параметров липидного профиля у женщин с ОКССПСТ (табл.16). Отличий между аллельными вариантами и уровнем липидного спектра у женщин выявлено не было.

Таблица 16.

**Ассоциация аллельных вариантов гена *ITGB3* и липидного профиля у женщин с ОКССПСТ**

Переменные, Me [P25-P75]	<i>TT</i> (n=60)	<i>CT</i> (n=12)	<i>CC</i> (n=3)	p
ХС (ммоль/л)	4,76 [3,94-5,47]	3,96 [3,18-5,51]	4,69 [4,63-5,93]	0,27
ТАГ (ммоль/л)	1,73 [1,25-2,08]	1,26 [0,86-2,26]	1,72 [0,86-1,78]	0,31
ЛПВП (ммоль/л)	0,89 [0,74-1,07]	0,85 [0,73-0,94]	1,01 [0,89-1,25]	0,48
ЛПНП (ммоль/л)	2,35 [2,02-3,04]	1,9 [1,51-3,0]	2,67 [2,51-3,84]	0,16
ЛПОНП (ммоль/л)	0,79 [0,57-0,95]	0,57 [0,39-1,03]	0,78 [0,39-0,81]	0,32
АпоЛПА1 (г/л)	1,28 [1,15-1,46]	1,28 [1,11-1,47]	1,32 [1,2-1,32]	0,94
АпоЛПВ (г/л)	1,01 [0,86-1,25]	0,88 [0,68-1,07]	0,99 [0,89-1,22]	0,24
Лп(а) (мг/дл)	15,5 [12,84-22,22]	13,58 [10,68-18,59]	20,73 [12,55-22,13]	0,36
ИА	3,59 [2,88-4,73]	3,1 [2,42-3,81]	3,46 [2,64-4,56]	0,25

В исследовании Wei Y.S. и др. [58] установили, что относительный риск развития ишемического инсульта у носителя аллеля *T* был в 1,455 раза выше, чем у носителя аллеля *C* (95% ДИ: 1,134 – 1,866). Уровень липидов в плазме у носителей *T* - аллеля был значительно выше, чем у носителей *C*-аллеля ( $p < 0,05$ ). Таким образом, был сделан вывод, что полиморфизм *C807T* гена *ITGA2* может влиять на ишемический инсульт через уровни липидов и липопротеинов в плазме. Нами также был проведен анализ ассоциации аллельных вариантов гена *ITGA2* и средних значений параметров липидного профиля у мужчин и женщин с ОКССПСТ (таблица 17,18).

Таблица 17.

**Ассоциация аллельных вариантов гена *ITGA2* и липидного профиля у мужчин с ОКССПСТ**

Переменные, Me [P25-P75]	<i>CC</i> (n=28)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=15)	p
ХС (ммоль/л)	4,33 [4,06-4,97]	4,1 [3,32-5,22]	4,19 [3,5-4,83]	0,51
ТАГ (ммоль/л)	1,69 [1,19-2,1]	1,43 [1,04-1,84]	1,42 [1,25-1,78]	0,39

Продолжение таблицы 17.

Переменные, Me [P25-P75]	CC (n=28)	CT (n=32)	TT (n=15)	p
ЛПВП (ммоль/л)	0,84 [0,74-1,04]	0,88 [0,66-1,09]	0,74 [0,67-1,11]	0,73
ЛПНП (ммоль/л)	2,26 [2,01-3,01]	2,03 [1,66-2,93]	2,34 [1,78-2,64]	0,48
ЛПОНП (ммоль/л)	0,77 [0,55-0,95]	0,65 [0,47-0,83]	0,65 [0,57-0,81]	0,41
АпоЛПА1 (г/л)	1,13 [1,05-1,23]	1,08 [0,98-1,33]	1,15 [1,0-1,34]	0,87
АпоЛПВ (г/л)	0,96 [0,79-1,18]	0,88 [0,72-1,15]	0,89 [0,72-1,11]	0,52
Лп(а) (мг/дл)	13,28 [11,45- 17,83]	12,72 [10,25- 16,97]	15,41 [11,36- 16,81]	0,61
ИА	3,53 [2,43-5,06]	3,4 [2,59-4,38]	3,62 [2,63-4,74]	0,86

Таблица 18.

**Ассоциация аллельных вариантов гена *ITGA2* и липидного профиля у женщин с ОКССПСТ**

Переменные, Me [P25-P75]	CC (n=25)	CT (n=36)	TT (n=14)	p
ХС (ммоль/л)	4,95 [4,5-5,76]	4,43 [3,82-5,41]	4,43 [3,74-5,16]	0,19
ТАГ (ммоль/л)	1,9 [1,51-2,18]	1,46 [1,17-2,01]	1,65 [0,94-2,5]	0,21
ЛПВП (ммоль/л)	0,92 [0,74-1,07]	0,87 [0,76-1,04]	0,9 [0,74-1,15]	0,83
ЛПНП (ммоль/л)	2,89 [2,2-3,13]	2,28 [1,95-3,11]	2,22 [1,58-2,62]	0,21
ЛПОНП (ммоль/л)	0,86 [0,69-0,99]	0,66 [0,53-0,91]	0,76 [0,43-1,13]	0,21
АпоЛПА1 (г/л)	1,33 [1,14-1,6]	1,26 [1,16-1,42]	1,32 [1,15-1,5]	0,65
АпоЛПВ (г/л)	1,11 [0,91-1,37]	0,96 [0,81-1,14]	0,95 [0,65-1,09]	0,09
Лп(а) (мг/дл)	17,84 [14,13- 24,56]	14,85 [12,11- 22,35]	14,71 [10,52- 17,91]	0,36
ИА	3,61 [2,64-4,96]	3,45 [2,91-4,28]	3,12 [2,58-4,33]	0,49

Не было выявлено ассоциации аллельных вариантов гена *ITGA2* с показателями липидного спектра как в группе мужчин, так и в группе женщин.

Также мы проводили анализ ассоциации аллельных вариантов и аллелей генов *ITGB3* и *ITGA2* с параметрами липидного спектра. Для этого необходимым шагом явилось модифицирование уровня липидов и липопротеидов, являющихся количественными переменными, в бинарные. В

качестве пограничных точек бинарного различия были взяты целевые значения липидов и липопротеидов для пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском [37]. Так, для ОХС пограничной точкой бинарного различия явился уровень менее 4,0 ммоль/л, для ХС-ЛПВП у мужчин более 1,0 ммоль/л, у женщин более 1,2 ммоль/л, для ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, для АпоВ менее 0,8 г/л, для ТАГ менее 1,7 ммоль/л, для Лп(а) менее или равно 30 мг/дл, для апоА1 у мужчин более 1,9 г/л, у женщин более 2,2 г/л, для ИА менее 3,5. ХС-неЛПВП вычислялся по формуле: ХС-неЛПВП = ОХС – ХС-ЛПВП. Точкой бинарного различия являлся уровень менее 2,6 ммоль/л. У мужчин в анализ не был включен апоЛПА1, так как у всех пациентов данный показатель был выше нормы.

В таблице 19 представлена ассоциация уровня липидов и липопротеидов с аллельными вариантами и аллелями *C* и *T* гена *ITGB3*. Анализ показал, что носительство аллеля *C* у мужчин увеличивает риск повышения уровня ТАГ в 3,86 раз (95% CI: 1,45 – 10,27). На уровень других показателей липидного спектра не оказывает влияния.

**Таблица 19.**

**Статистическая связь уровня липидов и липопротеидов, трансформированных из количественных в бинарные, с геном *ITGB3* у мужчин**

Переменные	Генотип		$\chi^2$ , p	Аллель		$\chi^2$ , p
ХС	<i>TT</i>	32	3,21; 0,2	<i>T</i>	79	2,77; 0,25
	<i>CT</i>	15		<i>C</i>	17	
	<i>CC</i>	1				
ТАГ	<i>TT</i>	16	8,52; 0,01	<i>T</i>	44	8,07; 0,0045. OR 3,86; 95% CI:1,45 – 10,27
	<i>CT</i>	12		<i>C</i>	14	
	<i>CC</i>	1				
ЛПВП	<i>TT</i>	38	0,71; 0,7	<i>T</i>	88	0,02; 0,89
	<i>CT</i>	12		<i>C</i>	14	
	<i>CC</i>	1				
ЛПНП	<i>TT</i>	37	2,4; 0,3	<i>T</i>	91	2,22; 0,14
	<i>CT</i>	16		<i>C</i>	18	
	<i>CC</i>	1				



Продолжение таблицы 19.

апоЛПВ	<i>ТТ</i>	33	2,78; 0,25	<i>Т</i>	81	2,62; 0,1
	<i>СТ</i>	15		<i>С</i>	17	
	<i>СС</i>	1				
Лп(а)	<i>ТТ</i>	1	0,37; 0,83	<i>Т</i>	2	0,33; 0,57
	<i>СТ</i>	0		<i>С</i>	0	
	<i>СС</i>	0				
ИА	<i>ТТ</i>	25	1,39; 0,5	<i>Т</i>	60	0,82; 0,37
	<i>СТ</i>	10		<i>С</i>	12	
	<i>СС</i>	1				
ХС неЛВП	<i>ТТ</i>	43	0,57; 0,75	<i>Т</i>	102	0,5; 0,48
	<i>СТ</i>	16		<i>С</i>	18	
	<i>СС</i>	1				

У женщин (табл.20) не было обнаружено ассоциации уровня липидов и липопротеидов с аллельными вариантами и аллелями *С* и *Т* гена *ITGB3*.

Таблица 20.

**Статистическая связь уровня липидов и липопротеидов, трансформированных из количественных в бинарные, с геном *ITGB3* у женщин**

Переменные	Генотип		$\chi^2$ , р	Аллель		$\chi^2$ , р
ХС	<i>ТТ</i>	44	3,92; 0,14	<i>Т</i>	94	1,16; 0,69
	<i>СТ</i>	6		<i>С</i>	12	
	<i>СС</i>	3				
ТАГ	<i>ТТ</i>	31	0,72; 0,7	<i>Т</i>	67	0,004; 0,95
	<i>СТ</i>	5		<i>С</i>	9	
	<i>СС</i>	2				
ЛПВП	<i>ТТ</i>	52	0,96; 0,62	<i>Т</i>	114	0,93; 0,33
	<i>СТ</i>	10		<i>С</i>	14	
	<i>СС</i>	2				
ЛПНП	<i>ТТ</i>	49	4,09; 0,13	<i>Т</i>	105	0,51; 0,48
	<i>СТ</i>	7		<i>С</i>	13	
	<i>СС</i>	3				
апоЛПА1	<i>ТТ</i>	59	1,8; 0,41	<i>Т</i>	129	0,66; 0,42
	<i>СТ</i>	11		<i>С</i>	17	
	<i>СС</i>	3				
апоЛПВ	<i>ТТ</i>	48	1,91; 0,39	<i>Т</i>	104	0,01; 0,92
	<i>СТ</i>	8		<i>С</i>	14	
	<i>СС</i>	3				

Продолжение таблицы 20.

Переменные	Генотип		$\chi^2$ , p	Аллель		$\chi^2$ , p
Лп(а)	<i>TT</i>	3	0,78; 0,68	<i>T</i>	6	0,85; 0,36
	<i>CT</i>	0		<i>C</i>	0	
	<i>CC</i>	0				
ИА	<i>TT</i>	32	3,49; 0,18	<i>T</i>	67	3,35; 0,07
	<i>CT</i>	3		<i>C</i>	5	
	<i>CC</i>	1				
ХС неЛВП	<i>TT</i>	51	1,34; 0,51	<i>T</i>	111	0,007; 0,93
	<i>CT</i>	9		<i>C</i>	15	
	<i>CC</i>	3				

Также был проведен анализ ассоциации уровня липидов и липопротеидов с аллельными вариантами и аллелями *C* и *T* гена *ITGA2* как у мужчин (табл. 21), так и у женщин (табл. 22). Не было обнаружено закономерностей изменения уровней параметров липидного спектра от носительства аллелей гена *ITGA2* в обеих группах.

Таблица 21.

**Статистическая связь уровня липидов и липопротеидов, трансформированных из количественных в бинарные, с геном *ITGA2* у мужчин**

Переменные	Генотип		$\chi^2$ , p	Аллель		$\chi^2$ , p
ХС	<i>CC</i>	22	4,33; 0,12	<i>C</i>	61	2,61; 0,11
	<i>CT</i>	17		<i>T</i>	35	
	<i>TT</i>	9				
ТАГ	<i>CC</i>	14	2,44; 0,29	<i>C</i>	38	1,83; 0,18
	<i>CT</i>	10		<i>T</i>	20	
	<i>TT</i>	5				
ЛПВП	<i>CC</i>	20	0,79; 0,67	<i>C</i>	60	0,003; 0,96
	<i>CT</i>	20		<i>T</i>	42	
	<i>TT</i>	11				
ЛПНП	<i>CC</i>	23	2,87; 0,24	<i>C</i>	66	0,95; 0,33
	<i>CT</i>	20		<i>T</i>	42	
	<i>TT</i>	11				
апоЛПВ	<i>CC</i>	21	1,85; 0,4	<i>C</i>	61	1,49; 0,22
	<i>CT</i>	19		<i>T</i>	37	
	<i>TT</i>	9				

Продолжение таблицы 21.

Переменные	Генотип		$\chi^2$ , p	Аллель		$\chi^2$ , p
	<i>CC</i>			<i>C</i>		
Лп(а)	<i>CC</i>	0	1,36; 0,51	<i>C</i>	1	0,06; 0,8
	<i>CT</i>	1		<i>T</i>	1	
	<i>TT</i>	0				
ИА	<i>CC</i>	14	0,45; 0,8	<i>C</i>	42	0,006; 0,94
	<i>CT</i>	14		<i>T</i>	30	
	<i>TT</i>	8				
ХС неЛВП	<i>CC</i>	25	2,83; 0,24	<i>C</i>	73	1,16; 0,28
	<i>CT</i>	23		<i>T</i>	47	
	<i>TT</i>	12				

Таблица 22.

**Статистическая связь уровня липидов и липопротеидов, трансформированных из количественных в бинарные, с геном *ITGA2* у женщин**

Переменные	Генотип		$\chi^2$ , p	Аллель		$\chi^2$ , p
	<i>CC</i>			<i>C</i>		
ХС	<i>CC</i>	20	1,6; 0,45	<i>C</i>	64	1,37; 0,24
	<i>CT</i>	24		<i>T</i>	42	
	<i>TT</i>	9				
ТАГ	<i>CC</i>	21	1,95; 0,38	<i>C</i>	69	1,98; 0,16
	<i>CT</i>	27		<i>T</i>	45	
	<i>TT</i>	9				
ЛПВП	<i>CC</i>	20	0,93; 0,63	<i>C</i>	72	0,42; 0,52
	<i>CT</i>	32		<i>T</i>	56	
	<i>TT</i>	12				
ЛПНП	<i>CC</i>	23	1,14; 0,56	<i>C</i>	80	1,08; 0,3
	<i>CT</i>	34		<i>T</i>	62	
	<i>TT</i>	14				
апоЛПА1	<i>CC</i>	24	0,56; 0,76	<i>C</i>	83	0,52; 0,47
	<i>CT</i>	35		<i>T</i>	63	
	<i>TT</i>	14				
апоЛПВ	<i>CC</i>	21	1,95; 0,38	<i>C</i>	69	1,98; 0,16
	<i>CT</i>	27		<i>T</i>	45	
	<i>TT</i>	9				
Лп(а)	<i>CC</i>	1	0,81; 0,62	<i>C</i>	4	0,22; 0,64
	<i>CT</i>	2		<i>T</i>	2	
	<i>TT</i>	0				

Продолжение таблицы 22.

Переменные	Генотип		$\chi^2$ , p	Аллель		$\chi^2$ , p
ИА	CC	14	0,97; 0,62	C	44	0,81; 0,37
	CT	16		T	28	
	TT	6				
ХС неЛВП	CC	21	2,29; 0,32	C	74	0,63; 0,43
	CT	32		T	52	
	TT	10				

Кроме этого, мы оценивали влияние уровней показателей липидного спектра на риск смертельного исхода и ухудшение течения ИБС в течение 1,5 лет после перенесенного ОКС/СПИТ у мужчин и женщин. Зависимыми переменными являлись конечные точки: первичная и вторичная. Для этого также трансформировали уровень липидов и липопротеидов, являющихся количественными переменными, в бинарные. В качестве пограничных точек бинарного различия были взяты целевые значения липидов и липопротеидов для пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском [37].

В таблице 23 и 24 представлены результаты анализа ассоциации уровня липидного спектра с первичной и вторичной конечными точками у мужчин и женщин. Значимого влияния на смертельный исход и ухудшение течения ИБС показатели липидного спектра не оказали.

**Таблица 23.**

**Ассоциация уровня липидного спектра с первичной и вторичной конечной точками у мужчин**

Переменные	Первичная конечная точка	Вторичная конечная точка
	$\chi^2$ , p	$\chi^2$ , p
ХС	0,18; 0,67	3,4; 0,07
ТАГ	0,42; 0,52	3,36; 0,07
ЛПВП	0,23; 0,63	0,11; 0,74
ЛПНП	0,001; 0,97	2,71; 0,1
апоЛПВ	0,42; 0,52	0,11; 0,74
Лп(а)	0,11; 0,75	1,04; 0,31
ИА	0,08; 0,77	0,01; 0,9
ХС неЛВП	0,35; 0,55	3,39; 0,07

Таблица 24.

**Ассоциация уровня липидного спектра с первичной и вторичной конечной точками у женщин**

Переменные	Первичная конечная точка	Вторичная конечная точка
	$\chi^2$ , p	$\chi^2$ , p
ХС	0,51; 0,48	0,14; 0,71
ТАГ	3,02; 0,08	0,64; 0,42
ЛПВП	0,02; 0,89	0,09; 0,76
ЛПНП	0,08; 0,77	0,09; 0,76
апоЛПА1	0,18; 0,67	1,8; 0,18
апоЛПВ	0,19; 0,66	0,05; 0,83
Лп(а)	2,73; 0,099	0,22; 0,64
ИА	0,01; 0,092	0,69; 0,40
ХС неЛВП	0,002; 0,96	0,14; 0,71

Таким образом, нами был проведен анализ параметров липидного спектра у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Были выявлены различия средних уровней липидного спектра. Также проведен анализ ассоциации аллельных вариантов гена *ITGB3* и *ITGA2* и средних значений параметров липидного профиля у мужчин и женщин с ОКССПСТ. Генотип *CT* полиморфизма *C1565T* в группе мужчин приводит к увеличению содержания ЛПНП по сравнению с генотипом *TT* на 18,93% ( $p=0,029$ ). Генотип *CT* полиморфизма *C1565T* приводит к увеличению содержания АпоЛПВ по сравнению с генотипом *TT* на 27,59% ( $p=0,027$ ). У женщин отличий между аллельными вариантами и уровнем липидного спектра у выявлено не было. Не было выявлено ассоциации аллельных вариантов гена *ITGA2* с показателями липидного спектра в группе мужчин и в группе женщин. Анализ параметров липидного спектра и полиморфизмов генов *ITGB3* и *ITGA2* показал, что носительство аллеля *C* гена *ITGB3* у мужчин увеличивает риск повышения уровня ТАГ в 3,86 раз (95% CI: 1,45 – 10,27).

Значимого влияния на смертельный исход и ухудшение течения ИБС в течение 1,5 лет показатели липидного спектра не оказали.

### 3.3 Ассоциация полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами

Полиморфизм *C3435T* (генотип *TT*), уменьшающий всасывание клопидогреля, был определен у 25 мужчин (33,3%) и у 21 женщины (28%) (табл. 25). Гетерозиготы были определены у 32 мужчин (42,7%) и у 41 женщины (54,7%). Статистической разницы между генотипами в двух группах не было выявлено. При сравнении генотипов данного полиморфизма полученных и ожидаемых частот статистически значимых различий не выявлено как у мужчин, так и у женщин. Следовательно, результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая.

**Таблица 25.**

**Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене *MDR1* у обследованных мужчин (n=75) и женщин (n=75)**

Генотипы в гене <i>MDR1</i>	Мужчины				p	Женщины				p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
<i>CC</i>	18	24	15,4	20,5	0,69	13	17,3	15	20	0,82
<i>CT</i>	32	42,7	37,2	49,6		41	54,7	37,1	49,5	
<i>TT</i>	25	33,3	22,4	29,9		21	28	22,9	30,5	

В ходе исследования полиморфизм *G681A* (генотип *AA*), затрудняющий превращение клопидогреля в активный метаболит, был установлен у 1 мужчины (1,3%) и у 4 женщин (5,3%). Генотип *GA* был выявлен у 14 мужчин (18,7%) и у 9 женщин (12%) (табл. 26). Разницы генотипов в данном гене между мужчинами и женщинами не было установлено. При сравнении расчетных частот генотипов с полученными в исследовании статистически значимых различий не выявлено в обеих группах, что говорит о соответствии закона Харди-Вайнберга.

Таблица 26.

**Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене CYP2C19\*2 у обследованных мужчин (n=75) и женщин (n=75)**

Генотипы в гене <i>CYP2C19</i> *2	Мужчины					Женщины				
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
<i>GG</i>	60	80	59,9	79,9	0,9 9	62	82,7	58,9	78,5	0,1 8
<i>GA</i>	14	18,7	14,3	19		9	12	15,1	20,1	
<i>AA</i>	1	1,3	0,9	1,2		4	5,3	1	1,3	

Согласно нашим данным, полиморфизм *CYP2C19\*17* (генотип *TT*), обеспечивающий ультрабыстрый тип метаболизма клопидогреля, был выявлен у 10 мужчин (13,3 %) и у 6 женщин (8 %) (табл. 27). Гетерозиготы были установлены у 31 мужчин (41,3%) и у 32 (42,7%) женщин. Достоверной разницы представленных генотипов между группами мужчин и женщин не было выявлено. При сравнении ожидаемых частот с полученными статистически значимых различий не выявлено в обеих группах.

Таблица 27.

**Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене CYP2C19\*17 у обследованных мужчин (n=75) и женщин (n=75)**

Генотипы в гене <i>CYP2C19*17</i>	Мужчины					Женщины				
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
<i>CC</i>	34	45,3	32,7	43,6	0,8 9	37	49,3	37,5	50	0, 73
<i>CT</i>	31	41,3	33,7	44,9		32	42,7	31,1	41,5	
<i>TT</i>	10	13,3	8,7	11,6		6	8	6,5	8,7	

Генотип *CC* гена *ITGB3*, увеличивающий риск протромботического состояния, был определен у 1 мужчины (1,3%) и у 3 женщин (4%) (табл. 28). Гетерозиготы были определены у 19 мужчин (25,3%) и у 12 женщин (16%). Статистически значимой разницы генотипов между группами мужчин и женщин не было выявлено. При сравнении ожидаемых частот генотипов в гене *ITGB3* с полученными в исследовании статистически значимых различий не выявлено (табл. 28) как у мужчин, так и у женщин. Следовательно, можно

говорить о том, что результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая.

Таблица 28.

**Распределение частот и соответствие закону распределения Hardy-Weinberg генотипов в гене *ITGB3* у обследованных мужчин (n=75) и женщин (n=75)**

Генотипы в гене <i>ITGB3</i>	Мужчины				p	Женщины				p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
<i>TT</i>	55	73,3	55,5	74	0,94	60	80	58	77,3	0,46
<i>CT</i>	19	25,3	18	24		12	16	15,8	21	
<i>CC</i>	1	1,3	1,5	2		3	4	1	1,3	

В ходе исследования полиморфизм *C145T* (генотип *TT*), увеличивающий риск тромбозов, был установлен у 1 мужчины (1,3%) и у 3 женщин (4%). Генотип *CT* был выявлен у 20 мужчин (26,7%) и у 12 женщин (16%) (табл. 29). Статистически значимой разницы генотипов между мужчинами и женщинами не было выявлено. При сравнении расчетных частот генотипов гена *GP1BA* с полученными в исследовании статистически значимых различий не выявлено (табл. 29) в обеих группах.

Таблица 29.

**Распределение частот и соответствие закону распределения Hardy-Weinberg генотипов в гене *GP1BA* у обследованных мужчин (n=75) и женщин (n=75)**

Генотипы в гене <i>GP1BA</i>	Мужчины				p	Женщины				p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
<i>CC</i>	54	72	54,6	72,8	0,92	60	80	58	77,3	0,46
<i>CT</i>	20	26,7	18,8	25,1		12	16	15,8	21	
<i>TT</i>	1	1,3	1,6	2,1		3	4	1	1,3	

Полиморфизм *C807T* (генотип *TT*), увеличивающий способность тромбоцитов к адгезии, был выявлен у 15 мужчин (20 %) и у 14 женщин (18,7 %) (табл. 30). Гетерозиготы были определены у 32 мужчин (42,7%) и у 36 (48%) женщин. Статистически значимой разницы данных генотипов между



группами мужчин и женщин не было выявлено. При сравнении ожидаемых частот с полученными в исследовании генотипов статистически значимых различий не выявлено в обеих группах (табл. 30).

Таблица 30.

**Распределение частот и соответствие закону распределения Hardy-Weinberg генотипов в гене *ITGA2* у обследованных мужчин (n=75) и женщин (n=75)**

Генотипы в гене <i>ITGA2</i>	Мужчины					Женщины				
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
<i>CC</i>	28	37,3	25,8	34,4	0,76	25	33,3	24,7	32,9	0,99
<i>CT</i>	32	42,7	36,4	48,5		36	48	36,7	48,9	
<i>TT</i>	15	20	12,8	17		14	18,7	13,7	18,7	

Исходные характеристики в группе мужчин и их связь с полиморфизмом *C3435T* представлена в таблице 31. Не было найдено ассоциации различных генотипов *CC*, *CT* и *TT* в гене *MDR1* с представленными характеристиками группы мужчин.

Таблица 31.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и генотипов в гене *MDR1 (C3435T)***

Переменные, Ме [P25-P75]	<i>CC</i> (n=18)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=25)	p
Возраст (г)	59,5 [52-63]	55 [47,5-62]	58 [50-64]	0,57
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,5 [26,0-32,0]	29,0 [25,0-31,7]	26,6 [24,0-30,7]	0,27
Нб ( $\times 10^{12}$ г/л)	142,5 [137,0-164,5]	151 [136,0-159,0]	141 [133,0-158,5]	0,54
hsCRP (мг/л)	9,9 [4,82-11,32]	6,05 [3,37-10,15]	8,98 [4,04-10,46]	0,35
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	76,11 [63,58-85,65]	86,72 [71,8-98,79]	92,82 [78,09-99,38]	0,09
Фибриноген (мг/дл)	495,0 [444,0-627,0]	413,5 [353,5-541,5]	461,0 [370,0-548,0]	0,22
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p

Продолжение таблицы 31.

Переменные, Me [P25-P75]	CC (n=18)	CT (n=32)	TT (n=25)	p
Наследственность	7 (38,9)	10 (31,3)	7 (28)	0,58; 0,75
Артериальная гипертензия	15 (83,3)	25 (78,1)	20 (80)	0,2; 0,9
Достижение целевого АД *	4 (26,7)	6 (24)	4 (20)	0,27; 0,88
Курение	13 (72,2)	25 (78,1)	21 (84)	0,87; 0,65
Сахарный диабет	4 (22,2)	3 (9,4)	4 (16)	1,59; 0,45
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	2 (11,1)	1 (3,1)	4 (16)	2,84; 0,24
Предшествующий инфаркт мозга	1 (5,6)	1 (3,1)	2 (8)	0,66; 0,72
Предшествующее ЧКВ	1 (5,6)	1 (3,1)	1 (4)	0,18; 0,92
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	8 (44,4)	14 (43,7)	10 (40)	0,11; 0,95
ПКА	9 (50)	11 (34,4)	13 (52)	2,12; 0,35
ОВ	0 (0)	4 (12,5)	0 (0)	5,68; 0,059
ДА	1 (5,6)	1 (3,1)	1 (4)	0,18; 0,92

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Также проводили сравнение аллелей *C* и *T* гена *MDR1*. Различий в группах пациентов с аллелями *C* и *T* среди представленных клинических данных и инфаркт-зависимых артерий не было выявлено (таблица 32).

Таблица 32.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и аллелей в гене *MDR1* (C3435T)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>C</i>	<i>T</i>	
Отягощенная наследственность	24	24	0,62; 0,43
Артериальная гипертензия	55	65	0,06; 0,81
Достижение целевого АД *	14	16	0,01; 0,92
Курение	51	67	0,1; 0,32
Сахарный диабет	11	11	0,23; 0,63
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	5	9	0,58; 0,45

Продолжение таблицы 32.

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
Предшествующий инфаркт мозга	3	5	0,21; 0,65
Предшествующее ЧКВ	3	3	0,05; 0,81
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	30	34	0,02; 0,9
ПКА	29	37	0,09; 0,76
ОВ	4	4	0,07; 0,79
ДА	3	3	0,05; 0,81

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Проведен анализ исходных характеристик в группе женщин и их связь с аллельными комбинациями гена *MDR1* (табл. 33). Группы женщин отличались по ИМТ. Детальный анализ каждого аллельного варианта при помощи критерия Манна-Уитни показал, что имеются отличия групп с генотипами *CC* и *CT* ( $p=0,014$ ). Средний ИМТ в группе с генотипом *CC* на 11,4% больше, чем в группе с генотипом *CT*. Также были обнаружены различия групп по достижению целевого АД. При этом при сравнении отдельных генотипов с двумя другими точным критерием Фишера не было выявлено различия. Анализируя анамнестические данные, была выявлена разница между аллельными вариантами по наличию предшествующего инфаркта миокарда. Пациентки с генотипом *CC* чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда ( $p=0,001$ ). Наличие аллели *C* увеличивает OR перенесенного инфаркта миокарда в 3,7 раз (95% CI: 1,42 – 9,7).

Таблица 33.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и генотипов в гене *MDR1* (C3435T)**

Переменные, Me [P25-P75]	<i>CC</i> (n=13)	<i>CT</i> (n=41)	<i>TT</i> (n=21)	p
Возраст (г)	62 [49-64]	63 [57-67]	62 [57-67]	0,52
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,2 [28,3-34,9]	28,0 [25,0-30,7]	30,4 [27,2-33,3]	0,047
Нб ( $\times 10^{12}$ г/л)	136,0 [118,0-142,0]	135,0 [127,0-144,0]	132,0 [124,0-142,5]	0,88

Продолжение таблицы 33.

Переменные, Ме [P25-P75]	CC (n=13)	CT (n=41)	TT (n=21)	p
hsCRP (мг/л)	7,8 [6,97-9,6]	6,11 [3,51-9,57]	9,1 [7,64-10,09]	0,12
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	80,14 [65,09-93,7]	78,12 [62,92-92,67]	74,37 [68,27-90,22]	0,96
Фибриноген (мг/дл)	462 [402,5-616,0]	456 [376,5-582,0]	465 [391,0-567,5]	0,8
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	4 (30,8)	16 (14,6)	5 (23,8)	1,49; 0,47
Артериальная гипертензия	10 (76,9)	37 (90,2)	20 (95,24)	2,91; 0,23
Достижение целевого АД *	3 (30)	19 (51,4)	7 (35)	2,26; 0,032
Курение	8 (61,5)	16 (39,0)	9 (42,9)	2,05; 0,36
Сахарный диабет	4 (30,8)	11 (28,8)	7 (33,3)	0,3; 0,86
Анамнестические данные				
Предшествующий ИМ	5 (38,5)	5 (12,2)	0 (0)	10,38; 0,0056
Предшествующий инфаркт мозга	3 (23,1)	5 (12,2)	2 (9,5)	1,38; 0,5
Предшествующее ЧКВ	1 (7,7)	1 (2,4)	0 (0)	1,85; 0,4
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	5 (38,5)	20 (48,8)	6 (28,6)	2,39; 0,3
ПКА	6 (46,2)	14 (34,1)	8 (38,1)	0,62; 0,74
ОВ	1 (7,7)	3 (7,3)	4 (19,0)	2,15; 0,34
ВТК	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	2,61; 0,27

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе

При сравнении аллельных вариантов гена *MDR1* у женщин были обнаружены различия групп по достижению целевого АД. Однако, при сравнении аллелей *C* и *T* исследуемого гена (таблица 34) различия по этому фактору риска получено не было ( $p=0,91$ ). Была выявлена ассоциация с предшествующим инфарктом миокарда аллели *C*. Наличие аллели *C* в генотипе увеличивает шанс перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе в 3,7 раз (95% CI: 1,42 – 9,7).

Таблица 34.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и аллелей в гене *MDR1 (C3435T)***

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>C</i>	<i>T</i>	
Наследственность	24	26	0,34; 0,56
Артериальная гипертензия	57	57	0,15; 0,7
Достижение целевого АД *	25	33	0,01; 0,91
Курение	32	34	0,7; 0,4
Сахарный диабет	19	25	0,09; 0,77
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	15	5	8,59; 0,003
Предшествующий инфаркт мозга	11	9	1,0; 0,32
Предшествующее ЧКВ	3	1	1,53; 0,22
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	30	32	0,84; 0,36
ПКА	26	30	0,21; 0,65
ОВ	5	11	1,22; 0,27
ВТК	0	2	1,6; 0,21

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При исследовании связи аллельных комбинаций гена *C3435T* и клинических событий, конечных точек как в группе мужчин (табл. 35), так и в группе женщин (табл. 36) не было найдено ассоциаций, что, вероятно, связано с малой выборкой. У мужчин наблюдалась тенденция ассоциации аллеля *T* и первичной конечной точки.

Таблица 35.

**Ассоциация генотипов в гене *C3435T* и клинических событий у обследуемых мужчин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>CC</i> (n=18)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=25)		<i>C</i>	<i>T</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1,62; 0,45	2	0	2,45; 0,12
Кардиогенный шок	2 (11,1)	2 (6,3)	3 (12)	0,64; 0,73	6	8	0,04; 0,85

Продолжение таблицы 35.

1	2	3	4	5	6	7	8
Остановка кровообращения	1 (5,6)	0 (0)	1 (4)	1,63; 0,44	2	2	0,04; 0,85
Пароксизм фибрилляции предсердий	1 (5,6)	3 (9,4)	4 (16)	1,22; 0,54	5	11	1,43; 0,23
Полная AV-блокада	0 (0)	3 (9,4)	2 (8)	1,73; 0,42	3	7	1,02; 0,31
Тромбоз стента	1 (5,6)	0 (0)	1 (4)	1,63; 0,44	2	2	0,04; 0,85
Первичная конечная точка	1 (5,6)	1 (3,1)	5 (20)	5,44; 0,07	3	11	3,74; 0,053
Вторичная конечная точка	8 (44,4)	15 (46,9)	13 (52)	1,82; 0,4	31	41	0,27; 0,61

Таблица 36.

**Ассоциация генотипов в гене *C3435T* и клинических событий у обследуемых женщин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	CC (n=13)	CT (n=41)	TT (n=21)		C	T	
1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	0 (0)	3 (7,3)	2 (9,5)	1,23; 0,54	3	7	0,93; 0,33
Кардиогенный шок	4 (30,8)	4 (9,8)	2 (9,5)	4,14; 0,13	12	8	2,2; 0,14
Остановка кровообращения	1 (7,7)	2 (4,9)	0 (0)	1,36; 0,51	4	2	1,16; 0,28
Пароксизм фибрилляции предсердий	2 (15,4)	3 (7,3)	1 (4,8)	0,82; 0,66	7	5	0,99; 0,32
Полная AV-блокада	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	0,84; 0,66	1	1	0,02; 0,88
Первичная конечная точка	0 (0)	4 (9,8)	2 (9,5)	1,37; 0,51	4	8	0,68; 0,41
Вторичная конечная точка	9 (69,2)	15 (36,6)	11 (52,4)	4,61; 0,1	33	37	0,33; 0,57

При исследовании связи исходных характеристик и аллельных вариантов гена *CYP2C19\*2* в группе мужчин (таблица 37) не было выявлено ассоциаций, что, возможно, связано с малой выборкой.

Таблица 37.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и генотипов в гене *CYP2C19\*2 (G681A)***

Переменные, Ме [P25-P75]	GG (n=60)	GA (n=14)	AA (n=1)	p
Возраст (г)	58,5 [49,0-63,0]	55,5 [47,0-60,0]	64	0,42
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,0 [25,4-31,8]	27,8 [23,4-31,0]	19,5	0,17
Нь (×10 <sup>12</sup> г/л)	149,0 [136,0-161,0]	145,0 [135,0-152,0]	142,0	1,0
hsCRP (мг/л)	7,2 [4,57-10,27]	9,9 [3,22-12,05]	9,4	0,33
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	83,47 [67,2-95,77]	92,14 [74,47-102,81]	81,87	0,63
Фибриноген (мг/дл)	462,0 [381,0-603,0]	419,5 [370,0-516,0]	474,0	0,77
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	22 (36,7)	2 (14,3)	0 (0)	3,09; 0,21
Артериальная гипертензия	47 (78,3)	12 (85,7)	1 (100)	0,64; 0,73
Достижение целевого АД *	13 (27,7)	2 (16,7)	0 (0)	0,77; 0,68
Курение	45 (75)	13 (92,9)	1 (100)	2,43; 0,3
Сахарный диабет	9 (15)	2 (14,3)	0 (0)	0,19; 0,91
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	6 (10)	1 (7,1)	0 (0)	0,21; 0,9
Предшествующий инфаркт мозга	3 (5)	1 (7,1)	0 (0)	0,16; 0,92
Предшествующее ЧКВ	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0,78; 0,68
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	26 (43,3)	6 (42,9)	0 (0)	0,76; 0,69
ПКА	25 (41,7)	7 (50)	1 (100)	1,61; 0,45
ОВ	3 (5)	1 (7,1)	0 (0)	0,16; 0,92
ДА	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0,78; 0,68

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При сравнении аллелей G и A гена *CYP2C19\*2* (таблица 38) в группе мужчин не было обнаружено статистически значимых отличий.

Таблица 38.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и аллелей в гене *CYP2C19\*2 (G681A)***

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	G	A	
Наследственность	46	2	3,13; 0,08
Артериальная гипертензия	106	14	0,63; 0,43
Достижение целевого АД *	28	2	0,97; 0,32
Курение	103	15	2,43; 0,12
Сахарный диабет	20	2	0,06; 0,79
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	13	1	0,2; 0,65
Предшествующий инфаркт мозга	7	1	0,03; 0,86
Предшествующее ЧКВ	6	0	0,75; 0,39
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	58	6	0,19; 0,66
ПКА	57	9	1,09; 0,3
ОВ	7	1	0,03; 0,86
ДА	6	0	0,74; 0,39

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Исходные характеристики в группе женщин и их связь с SNP-точечными мутациями *CYP2C19\*2* представлена в таблице 39. Пациентки с разными аллельными комбинациями отличались по достижению целевого АД. Пациентки с генотипами *GA* и *AA* чаще достигали целевого уровня АД, по сравнению с *GG* ( $p=0,016$ ). Шанс достичь целевое АД с генотипами *GA* и *AA* по сравнению с генотипом *GG* в 5,25 раза выше (95% CI: 1,27 – 21,67). Также были обнаружены отличия между разными генотипами среди курящих женщин. Детальный анализ показал выявление ассоциации курения с аллельной комбинацией *AA* ( $p=0,034$ ). Анализируя анамнестические факторы, были выявлены отличия по предшествующему ЧКВ, с которым была выявлена ассоциация генотипов *GA* и *AA* ( $p=0,028$ ). Шансы ЧКВ в анамнезе в 28,28 раз выше с аллелем *A* в генотипе, чем с аллелем *G* (95% CI: 2,75 – 290,52). При анализе инфаркт – зависимых артерий были найдены отличия аллельных комбинаций среди ОВ, с которой была выявлена ассоциация генотипа *AA* ( $p=0,003$ ). Шансы определения ОВ ЛКА в качестве инфаркт-зависимой



артерии в 35,4 раза выше у пациенток с генотипом *AA*, чем с генотипами *GA* и *GG* (95% CI: 3,08 – 406,3).

Таблица 39.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и генотипов в гене *CYP2C19\*2 (G681A)***

Переменные, Ме [P25-P75]	<i>GG</i> (n=62)	<i>GA</i> (n=9)	<i>AA</i> (n=4)	p
Возраст (г)	62 [57,0-67,0]	64 [62,0-66,0]	57 [38,5-65,5]	0,5
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	30,0 [26,1-32,6]	28,3 [25,0-30,4]	24,6 [24,0-28,2]	0,24
Нь ( $\times 10^{12}$ г/л)	134,0 [122,0-143,0]	139,0 [134,0-142,0]	141,0 [138,0-141,0]	0,35
hsCRP (мг/л)	8,05 [4,48-10,09]	7,87 [1,29-8,86]	7,49 [6,75-20,31]	0,52
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	77,52 [64,36-92,67]	81,39 [69,0-89,63]	86,35 [80,49-94,76]	0,41
Фибриноген (мг/дл)	459 [390,0-586,0]	464,0 [354,0-678,0]	404,5 [347,5-496,0]	0,61
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	20 (32,3)	3 (33,3)	2 (50)	0,53; 0,77
Артериальная гипертензия	55 (88,7)	9 (100)	3 (75)	1,96; 0,37
Достижение целевого АД *	20 (36,4)	6 (66,7)	3 (100)	6,28; 0,043
Курение	27 (43,5)	2 (22,2)	4 (100)	6,83; 0,033
Сахарный диабет	18 (29,1)	3 (33,3)	1 (25)	0,11; 0,95
Анамнестические данные				
Предшествующий ИМ	6 (9,7)	3 (33,3)	1 (25)	4,3; 0,12
Предшествующий инфаркт мозга	7 (11,3)	3 (33,3)	0 (0)	3,95; 0,14
Предшествующее ЧКВ	0 (0)	1 (11,1)	1 (25)	11,86; 0,0027
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	26 (41,9)	4 (44,4)	1 (25)	0,48; 0,78
ПКА	26 (41,9)	2 (22,2)	0 (0)	3,82; 0,15
ОВ ЛКА	5 (8,1)	0 (0)	3 (75)	18,89; 0,0001
ВТК	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0,21; 0,9

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Анализ исходных характеристик в группе женщин с аллелями гена *CYP2C19\*2*, подтвердил результаты, полученные при анализе генотипов исследуемого гена (таблица 40). Шанс достижения целевого АД с аллелем *A* в генотипе в 6,35 раз больше, чем с аллелем *G* (95% CI: 1,7 – 23,71,  $p=0,002$ ). Также обнаружена ассоциация аллеля *A* с предшествующим ИМ в анамнезе ( $p=0,038$ ). Так, шансы предшествующего инфаркта миокарда в анамнезе с аллелем *A* в 3,28 раз выше, чем с аллелем *G* (95% CI: 1,01 – 10,6). У пациенток с аллелем *A* чаще встречалось ЧКВ в анамнезе (OR 28,3 (95% CI: 2,75 – 290,52;  $p<0,001$ ). При анализе инфаркт – зависимых артерий была выявлена ассоциация аллеля *A* с ОВ ЛКА ( $p=0,0003$ ). Шансы определения ОВ ЛКА в качестве инфаркт-зависимой артерии в 7,4 раз больше у пациенток с аллелем *A*, чем с *G* в генотипе (95% CI: 2,19 – 25,04).

Таблица 40.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и аллелей в гене *CYP2C19\*2* (G681A)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	G	A	
Наследственность	43	7	0,53; 0,47
Артериальная гипертензия	119	15	0,02; 0,88
Достижение целевого АД *	46	12	9,28; 0,002
Курение	56	10	1,71; 0,19
Сахарный диабет	39	5	0,0001; 0,99
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	15	5	4,29; 0,038
Предшествующий инфаркт мозга	17	3	0,31; 0,58
Предшествующее ЧКВ	1	3	16,58; <0,001
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	56	6	0,21; 0,65
ПКА	54	2	5,3; 0,02
ОВ	10	6	12,95; 0,0003
ВТК	2	0	0,25; 0,72

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При исследовании связи генотипов гена *CYP2C19\*2* с клиническими событиями, конечными точками в группе мужчин (табл. 41) не было обнаружено ассоциаций, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой. При

анализе ассоциации аллелей с клиническими событиями, была выявлена связь среди носителей аллелей *A* с таким осложнением, как тромбоз стента во время госпитализации ( $p=0,01$ ). Шансы тромбоза стента с аллелем *A* больше в 9,43 раза по сравнению с аллелем *G* (95% CI: 1,23 – 72,22).

Таблица 41.

**Ассоциация генотипов в гене *CYP2C19\*2* и клинических событий у обследуемых мужчин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>GG</i> (n=60)	<i>GA</i> (n=14)	<i>AA</i> (n=1)		<i>G</i>	<i>A</i>	
Отек легких	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0,25; 0,88	2	0	0,24; 0,62
Кардиогенный шок	6 (10)	1 (7,1)	0 (0)	0,08; 0,96	13	1	0,2; 0,65
Остановка кровообращения	1 (1,7)	1 (7,1)	0 (0)	1,34; 0,51	3	1	0,89; 0,35
Пароксизм фибрилляции предсердий	7 (11,7)	1 (7,1)	0 (0)	0,41; 0,82	15	1	0,37; 0,54
Полная AV-блокада	4 (6,7)	1 (7,1)	0 (0)	0,08; 0,96	9	1	0,005; 0,94
Тромбоз стента	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)	8,95; 0,011	2	2	6,67; 0,01
Первичная конечная точка	4 (6,7)	3 (21,4)	0 (0)	3,03; 0,22	11	3	1,88; 0,17
Вторичная конечная точка	29 (48,3)	7 (50)	0 (0)	1,08; 0,58	65	7	0,05; 0,83

В группе женщин аллель *A* гена *CYP2C19\*2* не показал влияния на клинические исходы (табл. 42).

Таблица 42.

**Ассоциация генотипов в гене *CYP2C19\*2* и клинических событий у обследуемых женщин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>GG</i> (n=62)	<i>GA</i> (n=9)	<i>AA</i> (n=4)		<i>G</i>	<i>A</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8

Продолжение таблицы 42.

1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	4 (6,5)	1 (11,1)	0 (0)	0,56; 0,75	9	1	0,02; 0,89
Кардиогенный шок	8 (12,9)	2 (22,2)	0 (0)	2,24; 0,33	18	2	0,04; 0,84
Остановка кровообращения	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0,68; 0,71	6	0	0,81; 0,37
Пароксизм фибрилляции предсердий	6 (9,7)	0 (0)	0 (0)	1,17; 0,56	12	0	1,67; 0,2
Полная АВ-блокада	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0,22; 0,9	2	0	0,26; 0,61
Первичная конечная точка	4 (6,5)	1 (11,1)	1 (25)	1,89; 0,39	9	3	2,43; 0,12
Вторичная конечная точка	29 (46,8)	4 (44,5)	2 (50)	0,04; 0,98	62	8	0,001; 0,97

В таблице 43 представлены исходные характеристики в группе мужчин и их связь с SNP- точечными мутациями гена *CYP2C19\*17*. При анализе исходных переменных, факторов риска, анамнестических данных не было выявлено различий между генотипами.

Таблица 43.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и генотипов в гене *CYP2C19\*17 (C4195T)***

Переменные, Ме [P25-P75]	CC (n=34)	CT (n=31)	TT (n=10)	p
1	2	3	4	5
Возраст (г)	60 [48,0-63,0]	56 [49,0-64,0]	53,5 [50,0-66,0]	0,97
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,0 [25,0-31,0]	26,6 [24,2-32,0]	29,9 [25,7-33,5]	0,66
Нь ( $\times 10^{12}$ г/л)	148,0 [135,5-159,0]	150,5 [136,0-167,0]	138,0 [132,0-147,5]	0,18
hsCRP (мг/л)	8,55 [3,22-10,82]	7,75 [4,92-10,95]	4,69 [2,21-10,33]	0,47
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	83,18 [72,29-92,66]	84,72 [66,03-97,79]	90,95 [56,59-99,8]	0,99
Фибриноген (мг/дл)	428,0 [370,0-540,0]	483,0 [407,0-627,0]	370,0 [323,0-594,0]	0,18

Продолжение таблицы 43.

1	2	3	4	5
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	13 (38,2)	3 (9,68)	8 (80)	1,17; 0,56
Артериальная гипертензия	27 (79,4)	24 (77,4)	9 (90)	0,76; 0,68
Достижение целевого АД *	8 (29,6)	7 (29,2)	0 (0)	2,89; 0,24
Курение	25 (73,5)	27 (87,1)	7 (70)	2,3; 0,32
Сахарный диабет	6 (17,6)	4 (12,9)	1 (1)	0,57; 0,75
Анамнестические данные				
Предшествующий ИМ	5 (14,7)	1 (3,2)	1 (1)	2,53; 0,28
Предшествующий инфаркт мозга	3 (8,8)	1 (3,2)	0 (0)	0,66; 0,44
Предшествующее ЧКВ	3 (8,8)	0 (0)	0 (0)	3,77; 0,15
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	17 (50)	10 (32,3)	5 (50)	2,34; 0,31
ПКА	14 (41,2)	15 (48,4)	4 (40)	0,42; 0,81
ОВ	1 (2,9)	3 (9,7)	0 (0)	2,1; 0,35
ДА	2 (5,9)	1 (3,2)	0 (0)	0,78; 0,68

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Также не было обнаружено отличий при анализе аллелей *C* и *T* гена *CYP2C19\*17* в группе мужчин (табл. 44).

Таблица 44.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и аллелей в гене *CYP2C19\*17* (*C4195T*)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>C</i>	<i>T</i>	
1	2	3	4
Наследственность	34	14	0,73; 0,39
Артериальная гипертензия	78	42	0,27; 0,61
Достижение целевого АД *	23	7	2,39; 0,12
Курение	77	41	0,14; 0,71
Сахарный диабет	16	6	0,52; 0,47
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	11	3	1,09; 0,3
Предшествующий инфаркт мозга	7	1	1,74; 0,19
Предшествующее ЧКВ	6	0	3,22; 0,07

Продолжение таблицы 44.

1	2	3	4
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	44	20	0,38; 0,54
ПКА	43	23	0,04; 0,85
ОВ	5	33	0,05; 0,83
ДА	5	1	0,84; 0,36

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Исходные характеристики в группе женщин и их связь с аллельными вариантами гена *CYP2C19\*17* показана в таблице 45. При проведении анализа исходных характеристик в этой группе и оценке их связи с аллельными комбинациями, были найдены отличия групп по ИМТ. Детальный анализ при помощи критерия Манна-Уитни показал, что имеются отличия групп с генотипами *CC* и *CT* ( $p=0,0007$ ). Средний ИМТ в группе с генотипом *CT* на 13% больше, чем с генотипом *CC*.

Таблица 45.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и генотипов в гене *CYP2C19\*17* (*C4195T*)**

Переменные, Ме [P25-P75]	<i>CC</i> (n=37)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=6)	p
1	2	3	4	5
Возраст (г)	62 [57,0-68,0]	63 [56,5-67,0]	61,5 [51,0-64,0]	0,59
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,9 [24,0-30,4]	31,1 [28,0-33,7]	29,5 [27,7-34,9]	0,0024
Нь ( $\times 10^{12}$ г/л)	134,5 [128,0-142,0]	135,0 [123,0-144,5]	128,0 [118,0-135,0]	0,55
Переменные, Ме [P25-P75]	<i>CC</i> (n=37)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=6)	p
hsCRP (мг/л)	7,61 [4,48-10,72]	8,35 [4,2-9,47]	6,49 [3,95-10,82]	0,55
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	76,02 [66,63-93,53]	79,11 [64,86-90,69]	92,17 [58,44-97,79]	0,99
Фибриноген (мг/дл)	456 [387,0-586,0]	501,0 [409,0-619,0]	387 [354,0-409,0]	0,079
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p

Продолжение таблицы 45.

1	2	3	4	5
Наследственность	12 (32,4)	11 (34,4)	1 (16,7)	0,73; 0,69
Артериальная гипертензия	34 (91,9)	28 (87,5)	5 (83,3)	0,59; 0,74
Достижение целевого АД *	18 (52,9)	10 (31,3)	1 (20)	3,52; 0,17
Курение	13 (35,1)	16 (50)	4 (66,7)	2,9; 0,23
Сахарный диабет	10 (27)	10 (31,3)	2 (33,3)	0,2; 0,91
Анамнестические данные				
Предшествующий ИМ	5 (13,5)	3 (9,4)	2 (33,3)	2,51; 0,28
Предшествующий инфаркт мозга	7 (18,9)	3 (9,4)	0 (0)	4,51; 0,11
Предшествующее ЧКВ	1 (2,7)	1 (3,1)	0 (0)	0,19; 0,91
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	16 (43,2)	14 (43,8)	1 (16,7)	1,64; 0,44
ПКА	9 (24,3)	15 (46,9)	3 (50)	4,34; 0,11
ОВ	5 (13,5)	1 (3,1)	1 (16,7)	2,6; 0,27
ВТК	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	1,04; 0,59

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При анализе аллелей гена *CYP2C19\*17* с исходными характеристиками в группе женщин была обнаружена ассоциация аллеля *T* и такого фактора риска, как курения. Шансы курения с аллелем *T* больше в 2,1 раз по сравнению с аллелем *C* (95% CI: 1,02 – 4,32;  $p=0,04$ ) (табл. 46).

Таблица 46.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и аллелей в гене *CYP2C19\*17* (*C4195T*)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>C</i>	<i>T</i>	
1	2	3	4
Наследственность	35	15	0,15; 0,7
Артериальная гипертензия	98	36	0,8; 0,37
Достижение целевого АД *	46	12	1,99; 0,16
Курение	42	24	4,09; 0,04
Сахарный диабет	32	12	0,02; 0,9
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	13	7	0,56; 0,45

Продолжение таблицы 46.

1	2	3	4
Предшествующий инфаркт мозга	11	9	3,31; 0,07
Предшествующее ЧКВ	3	1	0,02; 0,89
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	46	16	0,71; 0,4
ПКА	35	21	3,0; 0,08
ОВ	13	5	0,01; 0,9
ВТК	2	0	0,85; 0,36

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При изучении генотипов гена *CYP2C19\*17* и клинических событий, конечных точек как в группе мужчин (табл. 47), так и в группе женщин (табл. 48) не было обнаружено отличий, что, может быть, связано с малой выборкой. В группе женщин не было случаев кровотечений, в группе мужчин был один случай кровотечения, не связанный с полиморфизмом *C4195T*. У мужчин наблюдалась тенденция ассоциации аллеля T и первичной конечной точки ( $p=0,055$ ).

Таблица 47.

**Ассоциация генотипов в гене *CYP2C19\*17* и клинических событий у обследуемых мужчин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	CC (n=34)	CT (n=31)	TT (n=10)		C	T	
1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	1,44; 0,49	1	1	0,23; 0,63
Кардиогенный шок	3 (8,8)	2 (6,5)	2 (20)	1,66; 0,44	8	6	0,54; 0,46
Остановка кровообращения	1 (2,9)	0 (0)	1 (10)	2,93; 0,23	2	2	0,47; 0,49
Пароксизм фибрилляции предсердий	4 (11,7)	3 (9,7)	1 (10)	0,1; 0,95	11	5	0,06; 0,81
Полная АВ-блокада	1 (2,9)	4 (12,9)	0 (0)	3,41; 0,18	6	4	0,17; 0,68



Продолжение таблицы 47.

1	2	3	4	5	6	7	8
Тромбоз стента	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	2,48; 0,29	4	0	2,12; 0,15
Кровотечение	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1,22; 0,54	2	0	1,04; 0,31
Первичная конечная точка	1 (2,9)	4 (12,9)	2 (20)	3,45; 0,18	6	8	3,69; 0,055
Вторичная конечная точка	15 (44,1)	16 (51,6)	5 (50)	0,40; 0,82	46	26	0,42; 0,52

Таблица 48.

**Ассоциация генотипов в гене *CYP2C19\*17* и клинических событий у обследуемых женщин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>CC</i> (n=37)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=6)		<i>C</i>	<i>T</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	3 (8,1)	2 (6,3)	0 (0)	0,59; 0,74	8	2	0,34; 0,56
Кардиогенный шок	5 (13,5)	5 (15,6)	0 (0)	0,92; 0,63	15	5	0,1; 0,75
Остановка кровообращения	2 (5,4)	1 (3,1)	0 (0)	0,56; 0,75	5	1	0,42; 0,52
Пароксизм фибрилляции предсердий	1 (2,7)	4 (12,5)	1 (16,7)	3,05; 0,22	6	6	3,49; 0,06
Полная АВ-блокада	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	1,33; 0,51	1	1	0,49; 0,49
Первичная конечная точка	3 (8,1)	2 (6,3)	1 (16,7)	1,11; 0,57	8	4	0,18; 0,67
Вторичная конечная точка	18 (48,6)	15 (46,9)	2 (33,3)	0,1; 0,95	51	19	0,05; 0,83

Исходные характеристики в группе мужчин и их связь с SNP-точечными мутациями *ITGB3* представлена в таблице 49. Группы отличались по достижению целевого АД. Однако, при сравнении аллельного варианта с двумя другими разница не выявлена. Также были найдены отличия между генотипами по перенесенному инфаркту миокарда. При этом при сравнении аллельной комбинации с двумя другими не было выявлено разницы. Группы

мужчин отличались по предшествующему ЧКВ, с которым выявлена ассоциация полиморфизма *CC* ( $p < 0,001$ ). Шансы ЧКВ в анамнезе в 48,0 раз выше с генотипом *CC*, чем с генотипами *CT* и *TT* (95% CI: 6,16 – 374,0).

Таблица 49.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и генотипов в гене *ITGB3 (T1565C)***

Переменные, Ме [P25-P75]	<i>TT</i> (n=55)	<i>CT</i> (n=19)	<i>CC</i> (n=1)	p
Возраст (г)	60 [49-64]	54 [47-62]	59	0,5
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,6 [25,0-31,2]	30,1 [25,0-32,7]	31	0,44
Нб ( $\times 10^{12}$ г/л)	147,5 [137,0-160,0]	141 [134,0-156,0]	170	0,35
hsCRP (мг/л)	8,73 [4,04-10,82]	5,66 [3,81-9,96]	12,42	0,14
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	87,2 [71,11-95,98]	83,02 [58,88-100,28]	77,74	0,75
Фибриноген (мг/дл)	469 [384-569]	428 [345-627]	444	0,76
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	19 (34,5)	5 (26,3)	0 (0)	0,91; 0,63
Артериальная гипертензия	43 (78,2)	16 (84,2)	1 (100)	0,57; 0,75
Достижение целевого АД *	11 (25,6)	1 (6,25)	1 (100)	6,24; 0,044
Курение	44 (80)	14 (73,7)	1 (100)	0,61; 0,74
Сахарный диабет	7 (12,7)	4 (21,1)	0 (0)	1,14; 0,56
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	4 (7,3)	2 (10,5)	1 (100)	10,02; 0,007
Предшествующий инфаркт мозга	4 (7,3)	0 (0)	0 (0)	1,55; 0,46
Предшествующее ЧКВ	1 (1,8)	1 (5,3)	1 (100)	24,76; <0,001
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	24 (43,6)	8 (42,1)	0 (0)	0,77; 0,68
ПКА	24 (43,6)	8 (42,1)	1 (100)	1,3; 0,52
ОВ	3 (5,5)	1 (5,3)	0 (0)	0,06; 0,97
ДА	3 (5,5)	0 (0)	0 (0)	1,14; 0,57

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При анализе аллелей гена *ITGB3* у мужчин (табл. 50) обнаружена ассоциация аллеля *C* с ЧКВ в анамнезе (OR: 7,0; 95% CI: 1,31 – 37,36; p=0,0095).

**Таблица 50.**

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и аллелей в гене *ITGB3* (T1565C)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	T	C	
Наследственность	43	5	0,75; 0,39
Артериальная гипертензия	102	18	0,5; 0,48
Достижение целевого АД *	23	3	0,31; 0,58
Курение	102	16	0,09; 0,77
Сахарный диабет	18	4	0,37; 0,54
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	10	4	2,7; 0,09
Предшествующий инфаркт мозга	8	0	1,38; 0,24
Предшествующее ЧКВ	3	3	6,73; 0,0095
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	56	8	0,21; 0,65
ПКА	56	10	0,13; 0,72
Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	T	C	
ОВ	7	1	0,02; 0,9
ДА	6	0	1,02; 0,31

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

В таблице 51 представлены исходные характеристики у женщин и их связь с SNP- точечными мутациями *ITGB3*. При анализе исходных переменных, факторов риска, анамнестических данных не было выявлено отличий между аллельными вариантами.

**Таблица 51.**

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и генотипов в гене *ITGB3* (T1565C)**

Переменные, Ме [P25-P75]	TT (n=60)	CT (n=12)	CC (n=3)	p
1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 51.

1	2	3	4	5
Возраст (г)	62,5 [58,5-68]	58,5 [47,5-64]	62 [57-67]	0,18
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,2 [25,1-31,6]	30,4 [28,8-32,9]	31,1 [27,2-32,0]	0,34
Нь ( $\times 10^{12}$ г/л)	134,0 [123,0-143,0]	140,0 [116,0-153,5]	137,0 [130,0-146,0]	0,78
hsCRP (мг/л)	3,95 [1,47-8,59]	5,66 [3,81-9,96]	8,0 [7,80-9,96]	0,10
СКФ по СКД-ЕPI (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	79,83 [65,18-92,2]	73,69 [63,06-97,45]	78,1 [70,73-90,22]	0,99
Фибриноген (мг/дл)	456 [389-589]	441 [381-531]	562 [505-594]	0,42
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	18 (30)	7 (58,3)	0 (0)	5,18; 0,08
Артериальная гипертензия	54 (90)	10 (83,3)	3 (100)	0,84; 0,66
Достижение целевого АД *	23 (42,6)	5 (50)	1 (33,3)	0,32; 0,86
Курение	24 (40)	7 (58,3)	2 (66,7)	2,02; 0,37
Сахарный диабет	18 (30)	4 (33,3)	0 (0)	1,35; 0,51
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	9 (15)	1 (8,3)	0 (0)	0,87; 0,65
Предшествующий инфаркт мозга	8 (13,3)	2 (16,7)	0 (0)	0,58; 0,75
Предшествующее ЧКВ	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0,51; 0,77
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	21 (35)	8 (66,7)	2 (66,7)	4,96; 0,08
ПКА	23 (38,3)	4 (33,3)	1 (33,3)	0,13; 0,94
ОВ	8 (13,3)	0 (0)	0 (0)	2,24; 0,33
ВТК	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0,25; 0,88

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Анализируя аллели гена *ITGB3* у женщин (табл. 52), мы обнаружили ассоциацию аллеля *C* и инфаркт-зависимой артерии ПНА ( $p=0,02$ ). Шансы определения ПНА в качестве инфаркт-зависимой артерии в 3,31 раза больше у пациенток с аллелем *C*, чем с *T* (95% CI: 1,1 – 9,99).

Таблица 52.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и аллелей в гене *ITGB3* (*T1565C*)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	T	C	
Наследственность	43	7	0,28; 0,59
Артериальная гипертензия	118	16	0,004; 0,95
Достижение целевого АД *	51	7	0,002; 0,95
Курение	55	11	2,43; 0,12
Сахарный диабет	40	4	0,5; 0,48
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	18	2	0,08; 0,77
Предшествующий инфаркт мозга	19	1	1,07; 0,3
Предшествующее ЧКВ	4	0	0,56; 0,45
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	50	12	5,41; 0,02
ПКА	50	6	0,14; 0,71
ОВ	16	0	2,44; 0,12
ВТК	2	0	0,29; 0,59

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При исследовании связи генотипов, аллелей гена *ITGB3* и клинических событий как в группе мужчин (табл. 53), так и в группе женщин (табл. 54) не было выявлено ассоциаций, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой.

Таблица 53.

**Ассоциация генотипов в гене *ITGB3* и клинических событий у обследуемых мужчин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	TT (n=55)	CT (n=19)	CC (n=1)		T	C	
1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0,37; 0,83	2	0	0,33; 0,57
Кардиогенный шок	4 (3,6)	3 (15,8)	0 (0)	3,43; 0,18	11	3	0,71; 0,4
Остановка кровообращения	1 (1,8)	1 (5,3)	0 (0)	0,67; 0,71	3	1	0,41; 0,52

Продолжение таблицы 53.

1	2	3	4	5	6	7	8
Пароксизм фибрилляции предсердий	4 (7,3)	4 (21,1)	0 (0)	3,16; 0,21	12	4	1,8; 0,18
Полная АВ-блокада	2 (3,6)	3 (15,8)	0 (0)	3,42; 0,18	7	3	2,28; 0,13
Тромбоз стента	1 (1,8)	1 (5,3)	0 (0)	0,67; 0,71	3	1	0,41; 0,52
Первичная конечная точка	4 (7,3)	3 (15,8)	0 (0)	1,32; 0,52	11	3	0,71; 0,4
Вторичная конечная точка	27 (49,1)	9 (47,4)	0 (0)	0,99; 0,61	63	9	0,17; 0,68

Таблица 54.

**Ассоциация генотипов в гене *ITGB3* и клинических событий у обследуемых женщин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>TT</i> (n=60)	<i>CT</i> (n=12)	<i>CC</i> (n=3)		<i>T</i>	<i>C</i>	
Отек легких	4 (6,7)	1 (8,3)	0 (0)	0,26; 0,88	9	1	0,04; 0,84
Кардиогенный шок	9 (15)	1 (8,3)	0 (0)	0,87; 0,65	19	1	1,07; 0,3
Остановка кровообращения	2 (3,3)	1 (8,3)	0 (0)	0,74; 0,69	5	1	0,12; 0,73
Пароксизм фибрилляции предсердий	4 (6,7)	2 (16,7)	0 (0)	0,53; 0,77	10	2	0,27; 0,61
Полная АВ-блокада	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0,26; 0,88	2	0	0,28; 0,6
Первичная конечная точка	4 (6,7)	2 (16,7)	0 (0)	1,63; 0,44	10	2	0,27; 0,61
Вторичная конечная точка	28 (46,7)	5 (41,7)	2 (66,7)	0,6; 0,74	61	9	0,09; 0,76

Исходные характеристики в группе мужчин и их связь с аллельными вариантами гена *GPIBA* показаны в таблице 55. Группы отличались по наличию сахарного диабета. При этом, при сравнении отдельных аллельных комбинаций с двумя другими при помощи точного критерия Фишера разница не обнаружена.

Таблица 55.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и генотипов  
в гене *GPIVA* (*C145T*)**

Переменные, Me [P25-P75]	CC (n=54)	CT (n=20)	TT (n=1)	p
Возраст (г)	59 [49-64]	53 [47-60,5]	67	0,11
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,1 [25,0-31,0]	30,1 [24,9-32,5]	24,2	0,38
Нб ( $\times 10^{12}$ г/л)	145 [134,0-159,0]	153,5 [140,0-161,0]	141	0,52
hsCRP (мг/л)	8,06 [4,58-10,33]	6,98 [3,38-11,46]	12,3	0,34
СКФ по СКД-ЕPI (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	86,43 [67,08-97,79]	83,09 [74,27-96,36]	58,88	0,43
Фибриноген (мг/дл)	444 [370-549]	488 [427-665,5]	461	0,31
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	20 (37)	4 (20)	0 (0)	2,42; 0,30
Артериальная гипертензия	44 (81,5)	15 (75)	1 (100)	0,64; 0,73
Достижение целевого АД *	9 (20,5)	4 (26,7)	0 (0)	0,54; 0,77
Курение	43 (79,6)	16 (80)	0 (0)	3,74; 0,15
Сахарный диабет	9 (16,7)	1 (5)	1 (100)	7,45; 0,02
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	5 (9,3)	2 (10)	0 (0)	0,11; 0,94
Предшествующий инфаркт мозга	4 (7,4)	0 (0)	0 (0)	1,64; 0,44
Предшествующее ЧКВ	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1,22; 0,54
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	22 (40,7)	9 (45)	1 (100)	0,36; 0,83
ПКА	25 (46,3)	8 (40)	0 (0)	1,03; 0,60
ОВ	3 (5,6)	1 (5)	0 (0)	0,06; 0,97
ДА	2 (3,7)	1 (5)	0 (0)	1,11; 0,95

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При изучении аллелей *C* и *T* гена *GPIVA* и исходных характеристик в группе мужчин (табл. 56) не было обнаружено отличий, что, может быть, связано с малой выборкой.

Таблица 56.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и аллелей в гене *GP1BA* (C145T)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	C	T	
Наследственность	44	4	2,26; 0,13
Артериальная гипертензия	103	17	0,12; 0,73
Достижение целевого АД *	47	9	0,31; 0,58
Курение	108	16	0,72; 0,4
Сахарный диабет	19	3	0,02; 0,88
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	12	2	0,002; 0,97
Предшествующий инфаркт мозга	8	0	1,45; 0,23
Предшествующее ЧКВ	6	0	1,07; 0,3
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	53	11	0,57; 0,45
ПКА	58	8	0,61; 0,44
ОВ	7	1	0,03; 0,44
ДА	5	1	0,018; 0,89

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Проведен анализ исходных характеристик в группе женщин и их связь с SNP- точечными мутациями гена *GP1BA* (табл. 57). Группы женщин отличались по почечной функции. У женщин с генотипом *TT* гена *GP1BA* отмечалось снижение почечной функции на 51,4% по сравнению с генотипом *CC* ( $p=0,0052$ ). Анализируя факторы риска, мы выявили разницу между группами по достижению целевого АД. Пациентки с генотипом *CT* в сравнении с генотипами *TT* и *CC* чаще достигали целевых значений АД (OR: 8,1; 95% CI: 1,6 – 41,2;  $p=0,007$ ). При анализе анамнестических факторов были найдены отличия в группах по предшествующему ЧКВ. В группе с генотипом *CT* ЧКВ проводилось чаще ( $p=0,001$ ).

Таблица 57.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и генотипов в гене *GP1BA* (C145T)**

Переменные, Me [P25-P75]	<i>CC</i> (n=60)	<i>CT</i> (n=12)	<i>TT</i> (n=3)	p
1	2	3	4	5



Продолжение таблицы 57.

1	2	3	4	5
Возраст (г)	62 [57-67]	64 [53,5-67]	68 [66-89]	0,13
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,1 [25,7-32,7]	30,0 [25,1-30,8]	26,9 [25,5-48,8]	0,90
Нб ( $\times 10^{12}$ г/л)	134,0 [123,0-143,0]	139,0 [126,0-145,5]	134,0 [104,0-144,0]	0,68
hsCRP (мг/л)	8,05 [4,28-10,03]	6,75 [4,04-9,52]	11,4 [3,81-13,89]	0,52
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	80,1 [69,0-95,33]	72,86 [58,81-90,68]	38,9 [37,61-50,79]	0,009
Фибриноген (мг/дл)	456 [389-562]	445,5 [369-629,5]	660 [541-1117]	0,12
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	20 (30)	5 (58,3)	0 (0)	1,88; 0,39
Артериальная гипертензия	54 (90)	11 (91,7)	2 (66,7)	1,71; 0,42
Достижение целевого АД *	20 (37)	9 (81,8)	0 (0)	9,04; 0,011
Курение	27 (45)	6 (50)	0 (0)	2,56; 0,28
Сахарный диабет	17 (28,3)	4 (33,3)	1 (33,3)	1,15; 0,93
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	6 (10)	4 (33,3)	0 (0)	5,19; 0,07
Предшествующий инфаркт мозга	7 (11,7)	2 (16,7)	1 (33,3)	1,3; 0,52
Предшествующее ЧКВ	0 (0)	2 (16,7)	0 (0)	10,79; 0,005
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	24 (40)	6 (50)	1 (33,3)	0,49; 0,78
ПКА	23 (38,3)	4 (33,3)	1 (33,3)	0,13; 0,94
ОВ	5 (8,3)	3 (25)	0 (0)	3,29; 0,19
ВТК	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0,25; 0,88

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При изучении аллелей *C* и *T* гена *GP1BA* в группе женщин (табл. 58) и исходных характеристик, выявлена ассоциация аллеля *T* и достижения целевого АД ( $p=0,04$ ). Шансы достичь целевой уровень АД с аллелем *T* в 3,68 раз выше, чем с аллелем *C* в генотипе (95% CI: 1,01 – 13,7). Также обнаружена

ассоциация аллеля *T* с предшествующим ЧКВ в анамнезе (OR: 8,13; 95% CI: 1,07 – 61,72;  $p=0,018$ ).

Таблица 58.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и аллелей в гене *GP1BA* (*C145T*)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>C</i>	<i>T</i>	
Наследственность	45	55	0,28; 0,59
Артериальная гипертензия	119	15	0,77; 0,38
Достижение целевого АД *	62	12	4,19; 0,04
Курение	60	6	0,95; 0,33
Сахарный диабет	38	6	0,13; 0,72
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	16	4	1,4; 0,24
Предшествующий инфаркт мозга	16	4	1,4; 0,24
Предшествующее ЧКВ	2	2	5,62; 0,018
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	54	8	0,14; 0,71
ПКА	50	6	0,1; 0,75
ОВ	13	3	0,85; 0,36
ВТК	2	0	0,25; 0,62

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

Нами изучались также ассоциации аллельных вариантов и аллелей гена *GP1BA* и клинических событий. Как в группе мужчин (табл. 59), так и в группе женщин (табл. 60) не было выявлено различий среди аллельных комбинаций и аллелей при анализе клинических событий.

Таблица 59.

**Ассоциация генотипов в гене *GP1BA* и клинических событий у обследуемых мужчин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>CC</i> (n=54)	<i>CT</i> (n=20)	<i>TT</i> (n=1)		<i>C</i>	<i>T</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	0 (0)	1 (5)	0 (0)	2,79; 0,25	1	1	2,02; 0,16
Кардиогенный шок	5 (9,3)	2 (10)	0 (0)	0,12; 0,95	12	2	0,002; 0,97

Продолжение таблицы 59.

1	2	3	4	5	6	7	8
Остановка кровообращения	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,8; 0,67	4	0	0,68; 0,41
Пароксизм фибрилляции предсердий	6 (11,1)	2 (10)	0 (0)	0,13; 0,94	14	2	0,07; 0,79
Полная АВ-блокада	5 (9,3)	0 (0)	0 (0)	2,08; 0,35	10	0	1,87; 0,17
Тромбоз стента	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,8; 0,67	4	0	0,71; 0,4
Первичная конечная точка	6 (11,1)	0 (0)	1 (100)	1,64; 0,44	12	2	0,002; 0,97
Вторичная конечная точка	28 (51,9)	7 (35)	1 (100)	3,09; 0,21	63	9	0,73; 0,39

Таблица 60.

**Ассоциация генотипов в гене *GPIBA* и клинических событий у обследуемых женщин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	CC (n=60)	CT (n=12)	TT (n=3)		C	T	
Отек легких	3 (5)	1 (8,3)	1 (33,3)	3,67; 0,16	7	3	3,29; 0,07
Кардиогенный шок	7 (11,7)	2 (16,6)	1 (33,3)	1,3; 0,52	16	4	1,4; 0,24
Остановка кровообращения	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0,81; 0,67	6	0	0,87; 0,35
Пароксизм фибрилляции предсердий	4 (6,7)	1 (8,3)	1 (33,3)	1,48; 0,48	9	3	2,09; 0,15
Полная АВ-блокада	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0,26; 0,88	2	0	0,28; 0,6
Первичная конечная точка	5 (8,3)	1 (8,3)	0 (0)	0,27; 0,87	11	1	0,17; 0,68
Вторичная конечная точка	27 (45)	7 (58,3)	1 (33,3)	0,94; 0,63	61	9	0,09; 0,76

Исходные характеристики в группе мужчин и их связь с SNP-точечными мутациями гена *ITGA2* представлены в таблице 61. Были выявлены отличия генотипов по инфаркт –зависимой артерии ПНА. При детальном анализе обнаружена ассоциация аллельного варианта *CT* и ПНА ( $p=0,04$ ).

Шансы, что ПНА будет инфаркт-зависимой у мужчин с генотипом *CT* в 2,66 раз выше, чем с генотипами *CC* и *TT* (95% CI: 1,03 – 6,86).

Таблица 61.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и генотипов в гене *ITGA2 (C807T)***

Переменные, Ме [P25-P75]	<i>CC</i> (n=28)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=15)	p
Возраст (г)	57 [52,5-61]	59,5 [49-63,5]	54 [46,0-64,0]	0,75
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,3 [25,4-31,0]	29,5 [25,0-32,7]	26,6 [24,0-31,0]	0,35
Нь ( $\times 10^{12}$ г/л)	151 [135,0-161,0]	145 [137,0-167,0]	139 [134-153]	0,34
hsCRP (мг/л)	6,54 [4,3-9,55]	8,06 [4,01-11,15]	8,73 [3,81-11,32]	0,48
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	83,23 [71,7-99,1]	84,93 [64,57-95,12]	84,72 [62,34-102,18]	0,92
Фибриноген (мг/дл)	428 [377-532,5]	495 [386-646]	394 [317-540]	0,11
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	7 (25)	13 (40,6)	4 (26,7)	1,92; 0,38
Артериальная гипертензия	22 (78,6)	25 (78,1)	13 (86,7)	0,52; 0,77
Достижение целевого АД *	3 (13,6)	7 (28)	5 (38,5)	2,89; 0,24
Курение	24 (85,7)	24 (75)	11 (73,3)	1,34; 0,51
Сахарный диабет	4 (14,3)	5 (15,6)	2 (13,3)	0,04; 0,98
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	2 (7,1)	3 (9,4)	2 (13,3)	0,44; 0,8
Предшествующий инфаркт мозга	1 (3,6)	1 (3,1)	2 (13,3)	2,38; 0,3
Предшествующее ЧКВ	2 (7,1)	1 (3,1)	0 (0)	1,4; 0,49
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	7 (25)	18 (56,3)	7 (46,7)	6,08; 0,048
ПКА	17 (60,7)	10 (31,3)	6 (40)	5,38; 0,068
ОВ	3 (10,7)	0 (0)	1 (6,7)	3,46; 0,18
ДА	1 (3,6)	2 (6,25)	0 (0)	1,06; 0,59

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При исследовании аллелей *C* и *T* гена *ITGA2* у мужчин не было обнаружено различий между аллелями. Наблюдалась тенденция ассоциации аллеля *T* и инфаркт-зависимой ПНА ( $p=0,06$ ).

Таблица 62.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых мужчин и аллелей в гене *ITGA2* (*C807T*)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>C</i>	<i>T</i>	
Наследственность	27	21	0,17; 0,68
Артериальная гипертензия	69	51	0,34; 0,56
Достижение целевого АД *	13	17	3,29; 0,07
Курение	72	46	1,26; 0,26
Сахарный диабет	13	9	0,002; 0,97
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	7	7	0,48; 0,49
Предшествующий инфаркт мозга	3	5	1,56; 0,21
Предшествующее ЧКВ	5	1	1,57; 0,21
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	32	32	3,46; 0,06
ПКА	44	22	3,11; 0,08
ОВ	6	2	0,93; 0,33
ДА	4	2	0,174 0,68

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При исследовании связи аллельных комбинаций гена *ITGA2* и исходных характеристик в группе женщин (табл. 63) были выявлены различия генотипов по концентрации фибриногена ( $p=0,002$ ). При детальном анализе у женщин с генотипами *TT* уровень фибриногена меньше на 30,3%, чем у женщин с генотипом *CC* ( $p=0,001$ ). Генотип *TT* с генотипом *CT* отличий не показал ( $p=0,0076$ ).

Таблица 63.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и генотипов  
в гене *ITGA2* (C807T)**

Переменные, Me [P25-P75]	CC (n=25)	CT (n=36)	TT (n=14)	p
Возраст (г)	64 [61-69]	62 [57-67]	59 [50-64]	0,077
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,8 [26,9-31,2]	28,7 [25,4-31,3]	31,5 [25,1-34,0]	0,48
Нб ( $\times 10^{12}$ г/л)	131,0 [118,0-134,0]	137,0 [129,0-147]	140,0 [133,0-142,0]	0,06
hsCRP (мг/л)	6,97 [3,81-9,96]	8,05 [4,58-9,59]	7,79 [4,77-12,15]	0,65
СКФ по СКД-ЕPI (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	77,5 [63,06-95,44]	73,69 [64,36-87,91]	88,48 [80,01-97,12]	0,15
Фибриноген (мг/дл)	525 [431-660]	456 [384-549]	366 [296-464]	0,002
Факторы риска, n (%)				$\chi^2$ , p
Наследственность	8 (32)	13 (36,1)	4 (28,6)	0,29; 0,87
Артериальная гипертензия	21 (84)	33 (91,7)	13 (92,8)	1,13; 0,57
Достижение целевого АД *	5 (23,8)	17 (51,5)	7 (53,8)	4,75; 0,093
Курение	18 (72)	9 (25)	6 (42,8)	1,18; 0,55
Сахарный диабет	11 (44)	8 (22,2)	3 (21,4)	0,53; 0,77
Анамнестические данные				
Предшествующий инфаркт миокарда	2 (8)	5 (18,9)	3 (21,4)	1,42; 0,49
Предшествующий инфаркт мозга	4 (16)	5 (13,9)	1 (7,1)	0,63; 0,73
Предшествующее ЧКВ	0 (0)	2 (5,6)	0 (0)	2,23; 0,33
Инфаркт-зависимая артерия				
ПНА	12 (48)	14 (38,9)	5 (35,7)	0,73; 0,69
ПКА	7 (28)	14 (38,9)	7 (50)	1,93; 0,38
ОВ	1 (4)	6 (16,7)	1 (7,1)	2,71; 0,26
ВТК	1 (4)	0 (0)	0 (0)	2,03; 0,36

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При исследовании аллелей гена *ITGA2* у женщин не было обнаружено отличий между аллелями *C* и *T* (табл. 64).

Таблица 64.

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых женщин и генотипов в гене *ITGA2* (C807T)**

Факторы риска	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	C	T	
Наследственность	29	21	0,01; 0,91
Артериальная гипертензия	75	59	0,95; 0,33
Достижение целевого АД *	27	31	3,68; 0,055
Курение	36	30	0,37; 0,54
Сахарный диабет	27	17	0,41; 0,52
Анамнестические данные			
Предшествующий инфаркт миокарда	9	11	1,44; 0,23
Предшествующий инфаркт мозга	13	7	0,55; 0,46
Предшествующее ЧКВ	2	2	0,09; 0,76
Инфаркт-зависимая артерия			
ПНА	38	24	1,72; 0,19
ПКА	28	28	1,34; 0,25
ОВ	8	8	0,25; 0,61
ВТК	2	0	1,6; 0,21

Примечание: \*- пациенты с ГБ в анамнезе.

При исследовании ассоциации генотипов гена *ITGA2* и клинических событий, конечных точек в группе мужчин (табл. 65), найдена ассоциация генотипа *TT* и вторичной конечной точки ( $p=0,012$ ). При детальном анализе шансы случая вторичной конечной точки у пациентов с генотипом *TT* в 3,85 раз выше, чем с генотипами *CC* и *CT* (95% CI: 1,1 – 13,49). При анализе аллелей исследуемого гена выявлена ассоциация аллеля *T* и вторичной конечной точки. Шансы случая вторичной конечной точки у мужчин с аллелем *T* в генотипе в 2,98 раз выше, чем с аллелем *C* (95% CI: 1,5 – 5,92).

Таблица 65.

**Ассоциация генотипов в гене *ITGA2* и клинических событий у обследуемых мужчин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>CC</i> (n=28)	<i>CT</i> (n=32)	<i>TT</i> (n=15)		C	T	
1	2	3	4	5	6	7	8

Продолжение таблицы 65.

1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	1,36; 0,51	1	1	0,06; 0,8
Кардиогенный шок	3 (10,7)	4 (12,6)	0 (0)	1,99; 0,37	10	4	1,04; 0,31
Остановка кровообращения	0 (0)	2 (6,3)	0 (0)	2,76; 0,25	2	2	0,13; 0,72
Пароксизм фибрилляции предсердий	3 (10,7)	2 (6,3)	3 (20)	2,22; 0,33	8	8	0,55; 0,46
Полная АВ-блокада	2 (7,1)	1 (3,1)	2 (13,3)	1,73; 0,42	5	5	0,33; 0,56
Тромбоз стента	1 (3,6)	1 (3,1)	0 (0)	0,53; 0,77	3	1	0,45; 0,5
Первичная конечная точка	2 (7,1)	5 (15,6)	0 (0)	3,2; 0,2	9	5	0,2; 0,65
Вторичная конечная точка	8 (28,6)	17 (53,11)	11 (73,3)	8,43; 0,015	33	39	10,03; 0,002

При исследовании генотипов гена *ITGA2* и клинических событий, конечных точек в группе женщин (табл. 66), не было найдено отличий. При анализе аллелей исследуемого гена выявлена ассоциация аллеля *T* и вторичной конечной точки. Шансы случая вторичной конечной точки у женщин с аллелем *T* в генотипе в 1,97 раз выше, чем с аллелем *C* (95% CI: 1,02 – 3,79).

Таблица 66.

**Ассоциация генотипов в гене *ITGA2* и клинических событий у обследуемых женщин**

Переменные	Генотипы, n (%)			$\chi^2$ , p	Аллели, n		$\chi^2$ , p
	<i>CC</i> (n=25)	<i>CT</i> (n=36)	<i>TT</i> (n=14)		<i>C</i>	<i>T</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8
Отек легких	3 (12)	2 (5,6)	0 (0)	2,17; 0,34	8	2	2,25; 0,13
Кардиогенный шок	4 (16)	4 (11,1)	2 (14,3)	0,48; 0,79	12	8	0,07; 0,8
Остановка кровообращения	2 (8)	1 (2,8)	0 (0)	1,83; 0,4	5	1	1,8; 0,18



Продолжение таблицы 66.

1	2	3	4	5	6	7	8
Пароксизм фибрилляции предсердий	4 (16)	1 (2,8)	1 (7,1)	4,14; 0,13	9	3	1,66; 0,2
Полная AV- блокада	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	4,42; 0,11	0	2	2,72; 0,1
Первичная конечная точка	1 (4)	3 (8,3)	2 (14,3)	4,42; 0,11	5	7	1,31; 0,25
Вторичная конечная точка	7 (28)	20 (55,5)	8 (57,1)	5,26; 0,07	34	36	4,12; 0,042

Таким образом, были определены частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* у мужчин и женщин с ОКССПИТ в Забайкальском крае. Достоверных различий между группами мужчин и женщин не было.

Группы женщин с генотипами *CC* и *CT* гена *MDR1* отличались по ИМТ ( $p=0,014$ ). Средний ИМТ в группе с генотипом *CC* на 11,4% больше, чем в группе с генотипом *CT*. Пациентки с генотипом *CC* чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда ( $p=0,001$ ). Наличие аллели *C* увеличивает ОР перенесенного инфаркта миокарда в 3,7 раз (95% CI: 1,42 – 9,7).

В группе женщин найдена ассоциация аллелей гена *CYP2C19\*2* и достижения целевого АД. Шанс достижения целевого АД с аллелем *A* в 6,35 раз больше, чем с аллелем *G* (95% CI: 1,7 – 23,71;  $p=0,002$ ). Также обнаружена ассоциация аллеля *A* с предшествующим ИМ в анамнезе ( $p=0,038$ ). Шансы предшествующего инфаркта миокарда в анамнезе с аллелем *A* в 3,28 раз выше, чем с аллелем *G* (95% CI: 1,01 – 10,6). Также выявлена ассоциация аллеля *A* с предшествующим ЧКВ. У пациенток с аллелем *A* чаще встречалось ЧКВ в анамнезе ( $p<0,001$ ). При анализе инфаркт – зависимых артерий были найдены отличия с ОВ, с которой была выявлена ассоциация аллеля *A* ( $p=0,0003$ ). Шансы определения ОВ ЛКА в качестве инфаркт-зависимой артерии в 7,4 раз больше у пациенток с аллелем *A*, чем с *G* (95% CI: 2,19 – 25,04).

В группе женщин были найдены отличия по ИМТ между генотипами *CC* и *CT* гена *CYP2C19\*17* ( $p=0,0007$ ). Средний ИМТ в группе с генотипом *CT* на

13% больше, чем с генотипом *CC*. Также была обнаружена ассоциация аллеля *T* и курения (OR 2,1; 95% CI: 1,02 – 4,32;  $p=0,04$ ).

При исследовании ассоциации гена *ITGB3* с исходными характеристиками в группе мужчин найдены отличия по предшествующему ЧКВ, с которым выявлена ассоциация полиморфизма *CC* ( $p<0,001$ ) и аллеля *C* ( $p=0,0095$ ). В группе женщин была обнаружена ассоциация с ПНА. Шансы определения ПНА в качестве инфаркт-зависимой артерии в 3,31 раза больше у пациенток с аллелем *C*, чем с *T* (95% CI: 1,1 – 9,99).

При изучении аллельных вариантов гена *GP1BA* группа женщин отличалась по почечной функции, у женщин с генотипом *TT* отмечалось снижение почечной функции ( $p=0,0052$  при сравнении групп с генотипами *TT* и *CC*). Пациентки с аллельным вариантом *CT* в сравнении с группами с генотипами *TT* и *CC* чаще достигали целевых значений АД ( $p=0,007$ ). Обнаружена ассоциация аллеля *T* с предшествующим ЧКВ в анамнезе в группе женщин ( $p=0,018$ ).

В группе мужчин были выявлены отличия генотипов гена *ITGA2* по инфаркт – зависимой артерии ПНА. Шансы, что ПНА будет инфаркт-зависимой у мужчин с генотипом *CT* в 2,66 раз выше, чем с генотипами *CC* и *TT* (95% CI: 1,03 – 6,86). У женщин с генотипами *TT* уровень фибриногена на 30,3% меньше, чем с генотипами *CC* и *CT* ( $p=0,001$ ).

Не было найдено связей аллельных комбинаций и аллелей генов *MDR1*, *CYP2C19\*17*, *ITGB3*, *GP1BA* и клинических событий как в группе мужчин, так и в группе женщин. У мужчин выявлена ассоциация аллеля *A* гена *CYP2C19\*2* с тромбозом стента ( $p=0,01$ ). В группе мужчин и женщин, найдена ассоциация аллеля *T* гена *ITGA2* и вторичной конечной точки. В группе мужчин шансы случая вторичной конечной точки с аллелем *T* в генотипе в 2,98 раз выше, чем с аллелем *C* (95% CI: 1,5 – 5,92). В группе женщин шансы случая вторичной конечной точки у женщин с аллелем *T* в генотипе в 1,97 раз выше, чем с аллелем *C* (95% CI: 1,02 – 3,79).

### **3.4 Моделирование межгенных взаимодействий у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST**

Анализ ассоциаций отдельных генотипов и аллелей мультифакторных заболеваний не дает полноты картины о механизмах формирования наследственной предрасположенности, с учетом того, что в основе многофакторной патологии лежат сложные межгенные и ген-средовые взаимодействия, необходимые для прогнозирования риска развития заболевания и его течения, а при необходимости для разработки профилактических мероприятий [18]. Следовательно, необходимо проанализировать межгенные взаимодействия генотипов в мультилокусных моделях.

Для моделирования межгенных взаимодействий применяли программу MDR 3.0 для изучения мультилокусных генотипов [122]. MDR суммирует мультилокусные генотипы в группы повышенного и пониженного риска возникновения заболевания, что дает возможность уменьшить число рассчитываемых параметров. Данная программа многократно перекрестно пересчитывает вводимые данные и выбирает наилучшую модель межгенного взаимодействия, и таким образом, дает возможность исследователю предсказать наличие предрасположенности к определенному заболеванию.

У исследуемых пациентов проведена оценка межгенных взаимодействий изучаемых генов-кандидатов в детерминации риска смертельного исхода и ухудшения течения ИБС после перенесенного ОКС/СПСТ.

Исследование межгенных взаимодействий как в группе мужчин, так и в группе женщин не выявило ни одной модели сочетаний генов, предрасполагающих к развитию первичной конечной точки. При изучении влияния межгенных взаимодействий на вторичную комбинированную конечную точку в обеих группах были получены следующие результаты.

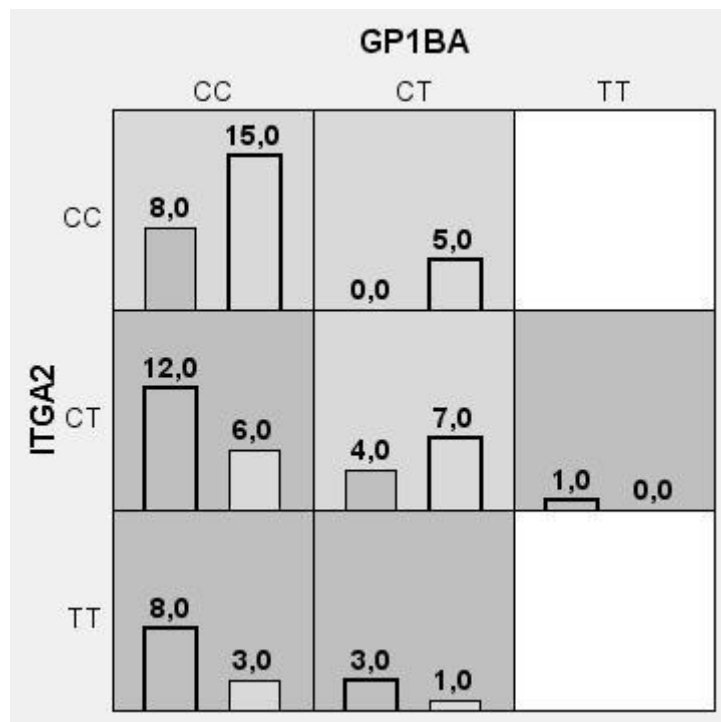
Исследование межгенных взаимодействий у мужчин выявило двухлокусную модель сочетаний полиморфных генов, предрасполагающих к

развитию вторичной конечной точки:  $GP1BA \times ITGA2$ . При этом опытная взвешенная точность составила - 0,698; контрольная взвешенная точность - 0,713; воспроизводимость модели 10/10; значимость 9 (0,011) (табл. 67).

Таблица 67.

**Значимая модели взаимодействия изучаемых генов, предрасполагающих развитие вторичной конечной точки у мужчин**

Наилучшая модель межгенного взаимодействия	Опытная взвешенная точность	Контрольная взвешенная точность	Тест на значимость (p)	Воспроизводимость модели
$GP1BA \times ITGA2$	0,698	0,713	9 (0,011)	10/10



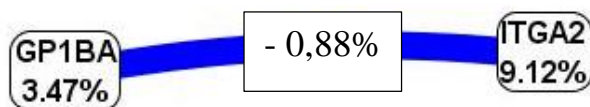
**Рисунок 6. Графическое представление модели межгенного взаимодействия генов  $ITGA2 \times GP1BA$ , предрасполагающей к развитию вторичной конечной точки у мужчин**

Примечание: темно-серым цветом обозначены генотипы повышенного риска, светло-серым цветом – генотипы пониженного риска. В каждой клетке столбик слева представляет значение пациентов с развившейся вторичной конечной точкой, справа – значение пациентов, у которых вторичная конечная точка отсутствовала. (рис. 6).

Характер распределения генотипов в ячейках повышенного и пониженного риска говорит о том, что влияние, которое оказывает каждый генотип на риск развития вторичной конечной точки, зависит от генотипов других локусов. В нашей работе не было выявлено ассоциации гена *GP1BA* у мужчин со вторичной конечной точкой, но в сочетании с геном *ITGA2* они определяют ее риск развития.

Генотипами повышенного риска в данной модели являются *ITGA2\*CT-GP1BA\*CC*, *ITGA2\*TT-GP1BA\*CC*, *ITGA2\*TT-GP1BA\*CT*, *ITGA2\*CT-GP1BA\*TT*. Генотипами пониженного риска являются *ITGA2\*CC-GP1BA\*CC*, *ITGA2\*CC-GP1BA\*CT*, *ITGA2\*CT-GP1BA\*CT*.

Также с помощью программы MDR нами построена радиальная диаграмма (рис. 7), отражающая характер взаимодействия генов *ITGA2* и *GP1BA*. Синий цвет в данной программе означает антагонистический эффект. Таким образом, сделан вывод об антагонизме исследуемых генов.



**Рисунок 7. Характер межгенных взаимодействия генов *GP1BA* и *ITGA2* в двухлокусной модели, предрасполагающей к развитию вторичной конечной точки у мужчин.**

При исследовании межгенных взаимодействий у женщин была выявлена трехлокусная модель сочетаний полиморфных генов, предрасполагающих к развитию вторичной конечной точки: *MDR1*×*ITGA2*×*CYP2C19\*17*. При этом опытная взвешенная точность составила - 0,766; контрольная взвешенная точность - 0,731; воспроизводимость модели 10/10; значимость 9 (0,011) (табл. 68).

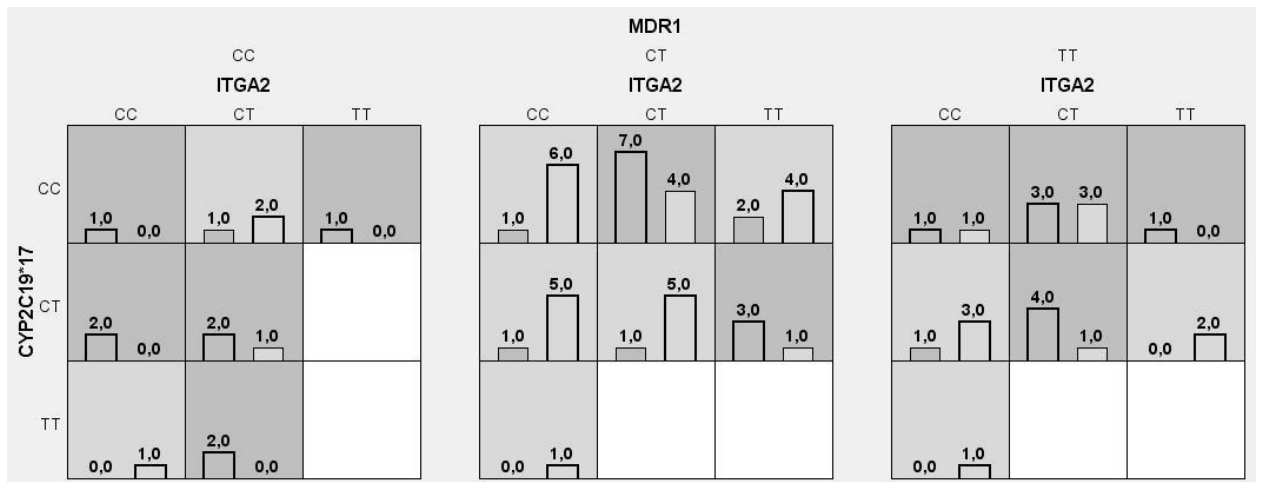
Таблица 68.

**Значимая модели взаимодействия изучаемых генов, предрасполагающих развитие вторичной конечной точки у женщин**

Наилучшая модель межгенного взаимодействия	Опытная взвешенная точность	Контрольная взвешенная точность	Тест на значимость (p)	Воспроизводимость модели
<i>MDR1</i> × <i>ITGA2</i> × <i>CYP2C19</i> * <i>17</i>	0,766	0,731	9 (0,011)	10/10

В нашей работе не было выявлено ассоциации двух генов из трех в данной модели (*MDR1* и *CYP2C19*\**17*) у женщин со вторичной конечной точкой, но в сочетании с геном *ITGA2* они определяют ее риск развития.

На рисунке 8 представлено распределение трехлокусных сочетаний генотипов полиморфизмов, ассоциированных с повышенным и пониженным риском развития вторичной конечной точки у женщин (*MDR1*×*ITGA2*×*CYP2C19*\**17*).



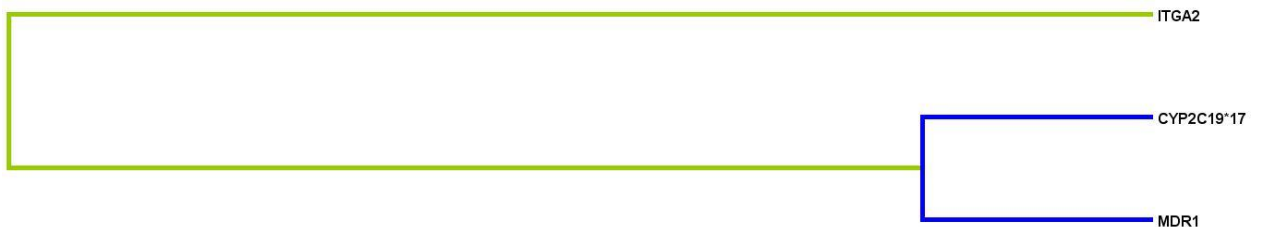
**Рисунок 8. Графическое представление модели межгенного взаимодействия генов *MDR1*×*ITGA2*×*CYP2C19*\**17*, предрасполагающей к развитию вторичной конечной точки у женщин**

Характер распределения генотипов в ячейках повышенного и пониженного риска говорит о том, что влияние, которое оказывает каждый генотип на риск развития вторичной конечной точки, зависит от генотипов других локусов.

Генотипами повышенного риска в данной модели являются *MDR1*\**CC*-*ITGA2*\**CC*-*CYP2C19*\**17*\**CC*, *MDR1*\**CC*-*ITGA2*\**CC*-*CYP2C19*\**17*\**CT*,

*MDR1\*CC-ITGA2\*CT-CYP2C19\*17\*CT*, *MDR1\*CC-ITGA2\*TT-*  
*CYP2C19\*17\*CC*, *MDR1\*CT-ITGA2\*CT-CYP2C19\*17\*CC*, *MDR1\*CT-*  
*ITGA2\*TT-CYP2C19\*17\*CT*, *MDR1\*TT-ITGA2\*CC-CYP2C19\*17\*CC*,  
*MDR1\*TT-ITGA2\*CT-CYP2C19\*17\*CC*, *MDR1\*TT-ITGA2\*CT-*  
*CYP2C19\*17\*CT*, *MDR1\*TT-ITGA2\*TT-CYP2C19\*17\*CC*. Генотипами  
 пониженного риска являются *MDR1\*CC-ITGA2\*CT-CYP2C19\*17\*CC*,  
*MDR1\*CC-ITGA2\*CT-CYP2C19\*17\*CC*, *MDR1\*CT-ITGA2\*CC-*  
*CYP2C19\*17\*CC*, *MDR1\*CT-ITGA2\*CT-CYP2C19\*17\*CT*, *MDR1\*CT-*  
*ITGA2\*TT-CYP2C19\*17\*CC*, *MDR1\*CT-ITGA2\*CC-CYP2C19\*17\*CT*,  
*MDR1\*CT-ITGA2\*CC-CYP2C19\*17\*TT*, *MDR1\*TT-ITGA2\*CC-*  
*CYP2C19\*17\*CT*, *MDR1\*TT-ITGA2\*CC-CYP2C19\*17\*TT*, *MDR1\*TT-*  
*ITGA2\*TT-CYP2C19\*17\*CT*.

Далее, также с помощью программы MDR, была построена дендрограмма (рис.9), характеризующая характер взаимодействия генов, влияющих на развитие вторичной конечной точки у женщин.

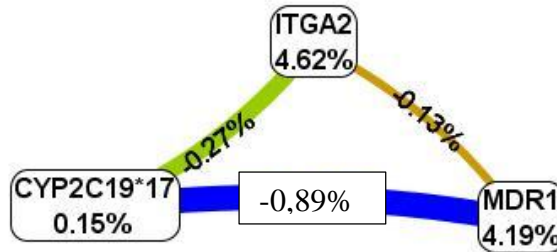


**Рисунок 9. Дендрограмма кластерной структуры взаимодействия генов *MDR1*, *ITGA2*, *CYP2C19\*17* у женщин.**

Примечание: короткие линии обозначают сильное взаимодействие генных локусов, длинные графически отображают слабую связь. Зеленый цвет линий отмечает слабый антагонизм, синий – сильный антагонизм.

Таким образом, действие генов *MDR1* и *CYP2C19\*17* является антагонистичным, а *ITGA2* и *MDR1*, *CYP2C19\*17* антагонистичным в меньшей степени. В данной модели межгенного взаимодействия отсутствуют синергические влияния (рис. 9).

Далее для уточнения характера и силы связей сочетаний генотипов в отношении риска развития вторичной конечной точки у женщин была построена радиальная диаграмма (рис. 10).



**Рисунок 10. Характер межгенных взаимодействия генов *ITGA2*, *MDR1*, *CYP2C19\*17* в трехлокусной модели, предрасполагающей к развитию вторичной конечной точки у женщин.**

Примечание: коричневый цвет тонкой линией демонстрирует промежуточный этап между синергизмом и антагонизмом. Антагонизм эффектов представлен зеленым и синим цветом с разной степенью выраженности. Зеленым цветом представлен слабый антагонизм, синим – сильный антагонизм.

На рисунке 10 радиальная диаграмма демонстрирует взаимное влияние полиморфных локусов *ITGA2*, *MDR1*, *CYP2C19\*17* на развитие вторичной конечной точки у женщин. Наибольший вклад в риск развития вторичной конечной точки у женщин вносят гены *ITGA2* и *MDR1*. Ген *ITGA2* имеет слабое антагонистическое действие по отношению к гену *CYP2C19\*17* и не зависимость эффектов с геном *MDR1*. Такое влияние может говорить об эпистатическом взаимодействии генов, при котором фенотипическое проявление одного гена доминирует над активностью двух других генов. Ген *CYP2C19\*17* в модели межгенного взаимодействия оказывает наименьшее влияние и проявляет антагонистическое влияние на два других гена, на ген *MDR1* сильное влияние, на ген *ITGA2* – слабое.

Таким образом, проведенный анализ комбинаций генов позволил установить SNP изучаемых генов, участвующих во взаимодействии с развитием вторичной конечной точки у мужчин и женщин. В результате проведенного нами анализа межгенных взаимодействий выявлено, что



ключевая роль в развитии вторичной конечной точки у мужчин принадлежит гену *ITGA2*, у женщин *ITGA2* и *MDR1*. На риск развития ВКТ у мужчин повлияли два гена: *ITGA2* и *GP1BA*, у женщин же влияние оказывала сложная трехлокусная модель: *ITGA2*×*MDR1*×*CYP2C19*\*17. Таким образом, проявляются отличия в структуре и характере взаимодействий между ДНК-локусами, увеличивающими риск возникновения вторичной конечной точки в двух группах.

### **3.5 Прогнозирование неблагоприятных исходов у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST**

Построение прогностической модели осуществлялось методом логистической регрессии. Была применена методика с использованием бинарных переменных [48]. Перед нами стояла задача создать 4 прогностические модели:

- 1) модель смертельного исхода в течение 1,5 лет после перенесенного ИМ у мужчин
- 2) модель смертельного исхода в течение 1,5 лет после перенесенного ИМ у женщин
- 3) модель ухудшения течения ИБС в течение 1,5 лет после перенесенного ОКССПСТ у мужчин
- 4) модель ухудшения течения ИБС в течение 1,5 лет после перенесенного ОКССПСТ у женщин.

Зависимыми переменными являлись конечные точки. Первичная ККТ включала случаи смерти от всех причин, случаи фатальных сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, фатальный ИМ в стационаре, фатальный повторный ИМ). Вторичная комбинированная конечная точка охватывала проведение пациентам реваскуляризации по показаниям (АКШ, ЧКВ), возобновление симптомов стенокардии, ранние постинфарктные стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС.

Для определения круга зависимых переменных, а также их редукции, проведен разведочный анализ [26]. Исследуемые факторы риска, анамнестические данные, параметры ЭхоКГ, коронарная анатомия рассматривались как потенциальные предикторы. Для определения того, какие из перечисленных зависимых переменных и в какой степени могут влиять на прогноз, использовался анализ таблиц сопряженности и применяли критерий  $\chi^2$ . В таблице 69 представлены предикторы, являющиеся бинарными переменными, у мужчин для поиска их потенциальной связи с ПКТ.

Таблица 69.

**Статистическая связь потенциальных предикторов с первичной конечной точкой у мужчин**

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Анамнестические данные				
Перенесенный ИМ в анамнезе (да/нет)	8,02	0,005	5,36	1,5 – 18,68
Перенесенное ОНМК в анамнезе (да/нет)	1,73	0,19		
Наличие предшествующей ИБС в анамнезе (да/нет)	4,23	0,04	3,33	1,01 – 10,99
ЧКВ в анамнезе (да/нет)	1,73	0,19		
Наличие предшествующей ГБ в анамнезе (да/нет)	2,9	0,09		
Достижение целевого уровня АД* (да/нет)	1,71	0,19		
Сахарный диабет в анамнезе или впервые выявленный в стационаре (да/нет)	3,27	0,071		
Фибрилляция предсердий в анамнезе (да/нет)	1,08	0,3		
Наследственность (да/нет)	0,06	0,81		
АКО I-III ст по ВОЗ (да/нет)	0,13	0,72		
ОТ более 102 см (да/нет)	3,52	0,06		
Курение (да/нет)	1,32	0,25		
Отсутствие приема статинов** (да/нет)	0,91	0,34		
Отсутствие приема дезагрегантов** (да/нет)	0,03	0,87		

Продолжение таблицы 69.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов** (да/нет)	0,57	0,45		
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов** (да/нет)	0,06	0,81		
Отсутствие приема блокаторов Са-каналов** (да/нет)	0,12	0,73		
Данные при поступлении				
САД при поступлении < 100 мм рт.ст. (да/нет)	1,08	0,3		
ЧСС при поступлении $\geq$ 100 уд/мин (да/нет)	0,07	0,79		
ОСН по Killip II-IV (да/нет)	7,45	0,006	4,58	1,44 – 14,55
Данные коронарной анатомии по КАГ				
Гемодинамически значимый стеноз в 2 сосудах (да/нет)	0,62	0,43		
Гемодинамически значимый стеноз в 3 и 4 сосудах (да/нет)	5,79	0,02	4,06	1,22 – 13,47
Осложнения в остром периоде ИМ				
Отек легких (да/нет)	28,46	<0,001	51,55	5,78 – 459,62
Кардиогенный шок (да/нет)	50,67	<0,001	74,0	14,34 – 381,88
Остановка кровообращения (да/нет)	67,4	<0,001	162,0	0,98 – 960,73
Пароксизм ФП (да/нет)	2,82	0,093		
Нарушения ритма: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия (да/нет)	33,29	<0,001	520,66	0,95 – 284879,12
Удлинение QT (да/нет)	1,44	0,23		
Транзиторная AV блокада II-III степени (да/нет)	7,8	0,0052	7,52	1,52 – 37,31
Тромбоз стента (да/нет)	4,96	0,026	10,13	0,87 – 118,47
Некоторые параметры ЭхоКГ				
Сформированная зона гипокинеза (да/нет)	2,44	0,12		
1 зона гипокинеза (да/нет)	0,89	0,35		
2 и более зоны гипокинеза (да/нет)	3,11	0,08		

Продолжение таблицы 69.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Дилатация правого предсердия (да/нет)	3,5	0,06		
Дилатация левого предсердия (да/нет)	3,89	0,049	3,54	0,95 – 13,19
Исследуемые психопатологические характеристики				
Отсутствие приверженности к лечению по опроснику Мориски-Грина (да/нет)	0,97	0,32		
Низкая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,04	0,84		
Умеренная ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,29	0,59		
Высокая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,13	0,72		
Низкая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	1,24	0,27		
Умеренная личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,037	0,85		
Высокая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,63	0,43		
Отсутствие депрессии по шкале CES-D (да/нет)	1,23	0,27		
Легкая депрессия по шкале CES-D (да/нет)	1,67	0,2		
Умеренная депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,06	0,81		
Оценка по шкале MoCa ниже нормы (да/нет)	2,24	0,13		
Не соблюдение рекомендаций после выписки				
Отсутствие приема статинов (да/нет)	0,02	0,89		
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов, (да/нет)	3,5	0,06		
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов, (да/нет)	3,5	0,06		

Продолжение таблицы 69.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Отсутствие приема аспирина, (да/нет)	0,73	0,39		
Отсутствие приема клопидогреля, (да/нет)	0,02	0,89		
Отсутствие приема спиронолактона, (да/нет)	2,06	0,15		
Отсутствие приема блокаторов Са- каналов, (да/нет)	0,82	0,37		
Отсутствие приема диуретиков, (да/нет)	2,7	0,1		

Примечание: \*среди пациентов, имеющих ГБ в анамнезе, \*\* среди пациентов, имеющих в анамнезе ИБС.

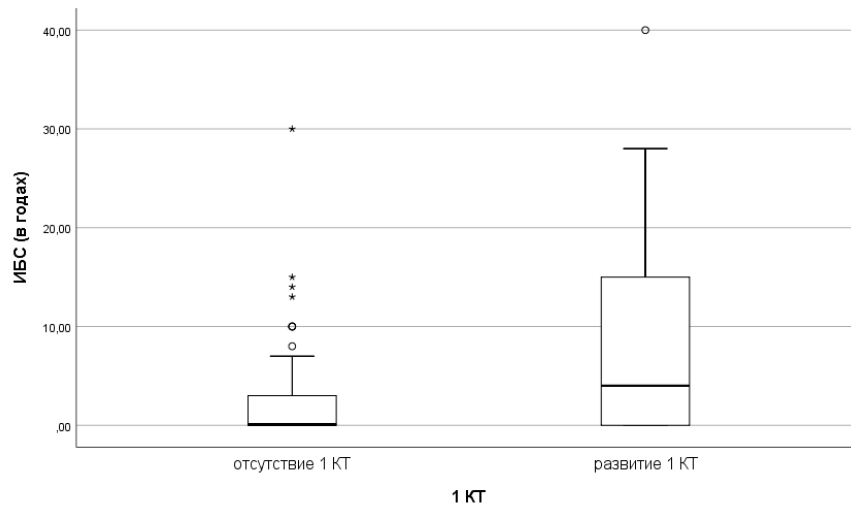
С уровнем значимости 0,05 с зависимой переменной статистически значимо были связаны перенесенный ИМ в анамнезе, наличие предшествующей ИБС в анамнезе, ОСН по Killip II-IV при поступлении, отек легких, кардиогенный шок, остановка кровообращения, гемодинамически значимый стеноз в 3 и 4 сосудах, транзиторная AV блокада II-III степени, тромбоз стента, дилатация левого предсердия по ЭхоКГ и нарушения ритма: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия. При дальнейшей статистической обработке таких переменных, как тромбоз стента, остановка кровообращения, нарушения ритма: ФЖ и ЖТ, дилатация левого предсердия по ЭхоКГ, был подсчитан OR и CI 95%, верхняя граница ДИ больше 1, а нижняя меньше 1, таким образом, был сделан вывод об отсутствии значимой связи между фактором и исходом, эти переменные не вошли в дальнейший анализ.

Далее, необходимым шагом явилась трансформация предикторов, являющихся количественными переменными, в бинарные. Учитывая большое число значимых количественных параметров, в целях оптимизации расчетов прогноза вероятного исхода создана прогностическая таблица, отражающая качественную характеристику данных параметров. Для этого, было удобно использовать графики box-plot. Для их составления была взята зависимая переменная – конечная точка. Для определения достоверности различий

зависимых переменных использовалась графическая оценка графиков box-plot.

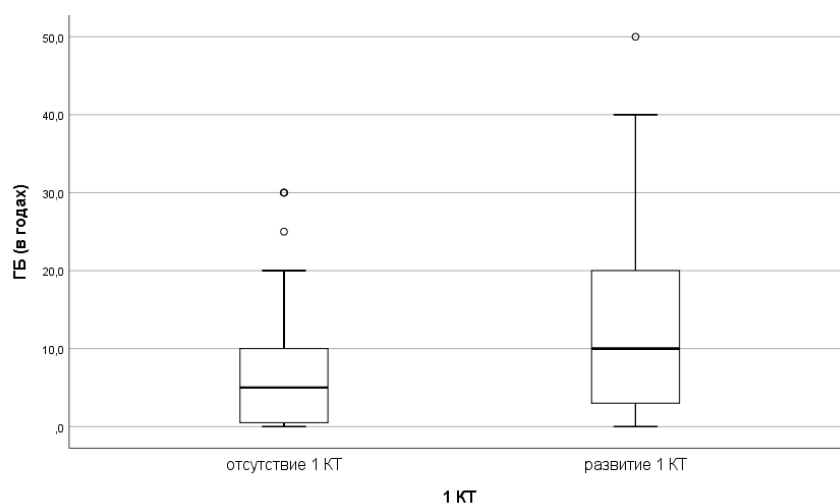
У мужчин следующие параметры оказались значимыми.

Пограничной точкой бинарного различия явилась длительность ИБС в анамнезе более 10 лет ( $p=0,001$ ) (рис.11).



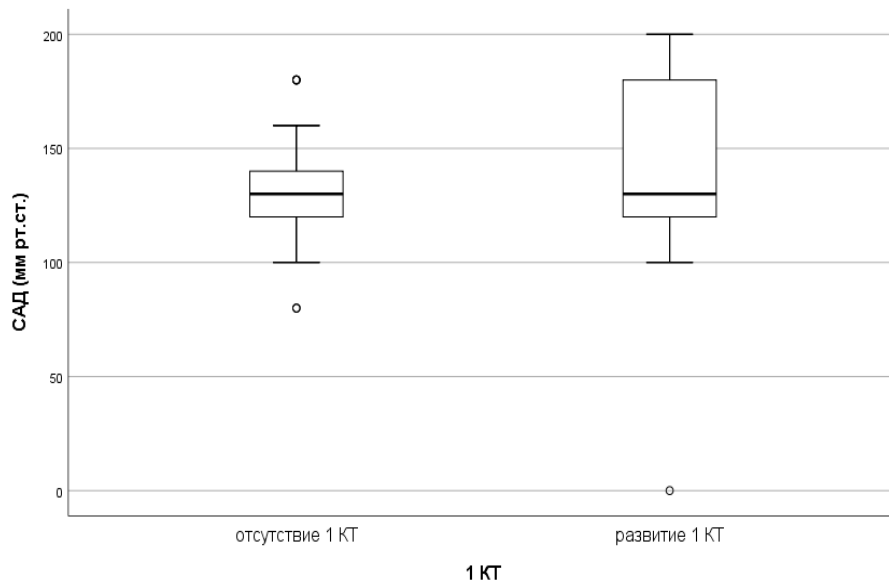
**Рисунок 11. Различия длительности ИБС между группами мужчин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилась длительность ГБ в анамнезе более 20 лет ( $p<0,001$ ) (рис.12).



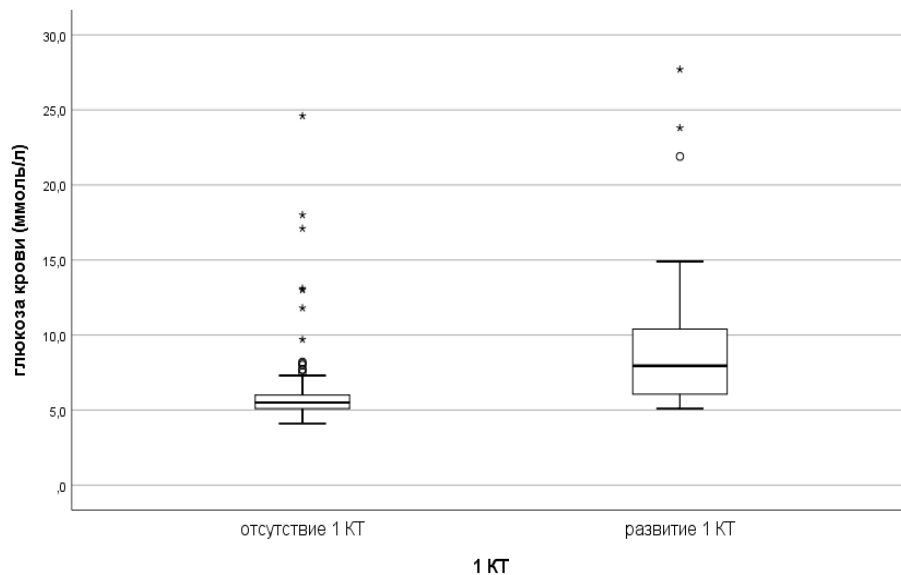
**Рисунок 12. Различия длительности ГБ между группами мужчин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилась величина САД более 180 мм рт.ст. ( $p=0,002$ ) (рис.13).



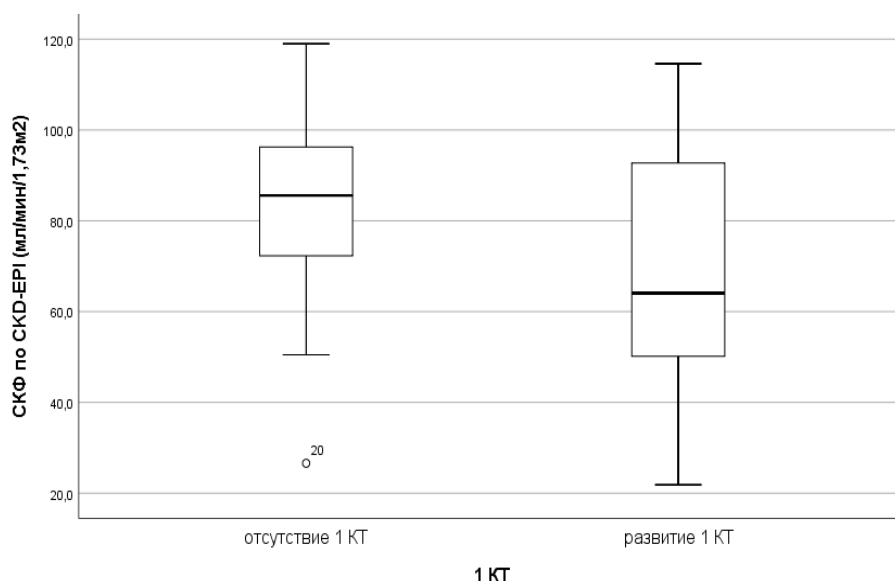
**Рисунок 13. Различия систолического артериального давления (мм рт.ст.) при поступлении между группами мужчин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явился уровень глюкозы крови более 14,5 ммоль/л ( $p=0,004$ ) (рис.14).



**Рисунок 14. Различия уровня глюкозы венозной крови (ммоль/л) между группами мужчин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилось значение СКФ по СКД-ЕРІ менее 56,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p<0,001) (рис.15).



**Рисунок 15. Различия СКФ по СКД-ЕРІ между группами мужчин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Затем для исследуемых предикторов составили таблицы сопряженности, применили анализ этих таблиц с подсчетом критерия  $\chi^2$  (табл. 70).

**Таблица 70.**

**Статистическая связь предикторов, трансформированных из количественных в бинарные, с первичной конечной точкой у мужчин**

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
ИБС в анамнезе более 10 лет	10,1	0,001	5,8	1,81 – 18,58
ГБ в анамнезе более 20 лет	16,96	< 0,001	10,1	2,92 – 35,0
САД при поступлении более 180 мм рт.ст.	9,35	0,002	6,94	1,75 – 27,46
Глюкоза венозной крови более 14,5 ммоль/л	8,31	0,004	7,35	1,6 – 33,79
СКФ по СКД-ЕРІ менее 56,5 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	16,96	< 0,001	10,1	2,92 – 35,00

На основании многофакторного регрессионного анализа полученных результатов выведена математическая модель преобразования в шкалу, оценивающая вышеуказанные предикторы в зависимости от степени их влияния на ПКТ у мужчин в баллах (таблица 71).



Таблица 71.

**Прогностическая шкала оценки факторов риска в баллах при определении первичной конечной точки у мужчин**

Критерии	Диагностический коэффициент
Перенесенный ИМ	1
ИБС в анамнезе более 10 лет	1
ГБ в анамнезе более 20 лет	2
САД при поступлении более 180 мм рт.ст.	1
Глюкоза крови при поступлении более 14,5 ммоль/л	1
СКФ по СКД-ЕPI при поступлении менее 56,5 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2
ОСН по Killip II-IV	1
3-х и 4-х-сосудистое поражение	1
Отек легких	2
Кардиогенный шок	2
Транзиторная АВ-блокада II и III степени	1

Пациент в зависимости от значения каждого из 11 предикторов и соответствующего предиктору балла набирал суммарный балл, который являлся числовым показателем вероятности того, что ПКТ (смертность от ИМ) примет значение «да» или «нет».

Для следующего шага применялась логистическая регрессия, в которой суммарный балл оценочной шкалы выступал в качестве прогностического параметра, а зависимая переменная оставалась прежней – ПКТ.

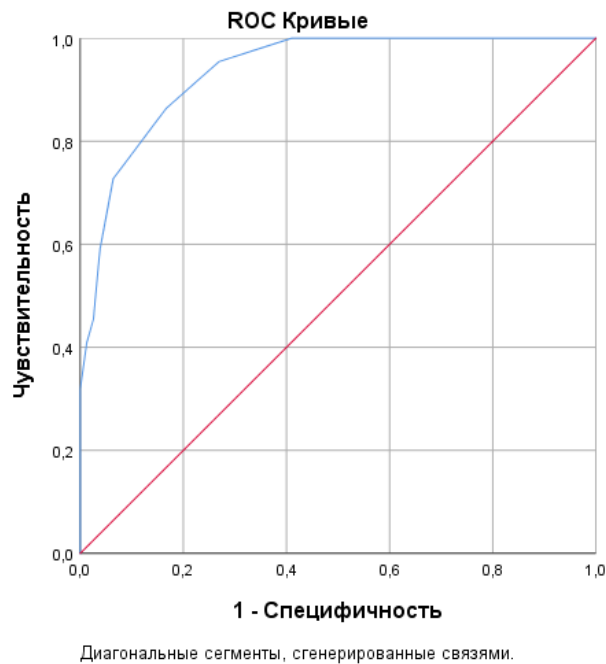
Было получено уравнение:

$$K = 0,73 + 0,1S,$$

где S-сумма баллов шкалы конкретного пациента.

При значении  $K \geq 1$ , обследуемого мужчину следует отнести в группу риска смертельного исхода. Относительный риск наступления смерти у мужчин с  $K \geq 1$  в 13,5 раз выше мужчин с  $K$  менее 1 (95% CI: 4,29 – 42,2). Вероятность благоприятного исхода у мужчин, значение  $K$  которых  $< 1$ , выше в 38,3 раз, чем у не набравших данное значение (95% CI: 8,16 – 122,8). Чувствительность и специфичность данного метода расчета риска смертности у мужчин с ОКССПИСТ составили 86,4% и 83,3%, соответственно.

Прогностическая ценность положительного результата составила 59,38%, отрицательного результата – 95,6%.



**Рисунок 16. ROC-кривая для шкалы риска смертности у мужчин.**

Площадь под ROC-кривой 0,94 (95% CI: 0,89 – 0,98), что говорит о хорошей диагностической точности модели.

Также перед нами стояла задача создать прогностическую модель оценки риска смертельного исхода у женщин. Действовали по вышеописанному алгоритму. Для определения круга зависимых переменных проводили разведочный анализ. В таблице 72 представлены предикторы, являющиеся бинарными переменными у женщин для поиска их потенциальной связи с первичной КТ.

**Таблица 72.**

**Статистическая связь потенциальных предикторов с первичной конечной точкой у женщин**

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Анамнестические данные				
Перенесенный ИМ в анамнезе (да/нет)	2,8	0,09		
Перенесенное ОНМК в анамнезе (да/нет)	2,44	0,12		

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Наличие предшествующей ИБС в анамнезе (да/нет)	1,19	0,28		
ЧКВ в анамнезе (да/нет)	0,45	0,50		
Наличие предшествующей ГБ в анамнезе (да/нет)	0,32	0,57		
Достижение целевого уровня АД* (да/нет)	1,71	0,19		
Сахарный диабет в анамнезе или впервые выявленный в стационаре (да/нет)	0,05	0,82		
Фибрилляция предсердий в анамнезе (да/нет)	1,65	0,2		
Наследственность (да/нет)	0,49	0,48		
АКО I-III ст по ВОЗ (да/нет)	4,99	0,025	2,7	1,01 – 10,96
ОТ более 88 см (да/нет)	0,04	0,85		
Курением (да/нет)	2,89	0,09		
Отсутствие приема статинов** (да/нет)	4,9	0,03	2,7	0,54 – 1,06
Отсутствие приема дезагрегантов** (да/нет)	0,15	0,7		
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов** (да/нет)	1,05	0,31		
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов** (да/нет)	0,001	0,89		
Отсутствие приема блокаторов Са-каналов** (да/нет)	0,27	0,61		
Данные при поступлении				
САД при поступлении < 100 мм рт.ст. (да/нет)	12,35	0,0004	6,45	2,1 – 19,8
ЧСС при поступлении $\geq$ 100 уд/мин (да/нет)	0,45	0,5		
ОСН по Killip II-IV (да/нет)	14,05	0,0002	7,11	2,34 – 21,59
Данные коронарной анатомии по КАГ				
Гемодинамически значимый стеноз в 2 сосудах (да/нет)	0,25	0,62		
Гемодинамически значимый стеноз в 3 и 4 сосудах (да/нет)	8,35	0,004	5,69	1,64 – 19,78
Осложнения в остром периоде ИМ				
Отек легких (да/нет)	15,03	0,0001	9,8	2,65 – 36,32
Кардиогенный шок (да/нет)	67,4	<0,001	165,75	28,05 – 979,58

Продолжение таблицы 72.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Остановка кровообращения (да/нет)	56,45	<0,001	6480,0	0,06 – 6930741,19
Пароксизм ФП (да/нет)	3,64	0,056		
Нарушения ритма: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия (да/нет)	3,15	0,076		
Удлинение QT (да/нет)	0,22	0,64		
Транзиторная AV блокада II-III степени (да/нет)	10,24	0,0014	11,43	0,91 – 68,44
Тромбоз стента (да/нет)	9,3	0,0023	512,50	0,0005 – 5796962,09
Некоторые параметры ЭхоКГ				
Сформированная зона гипокинеза (да/нет)	1,16	0,28		
1 зона гипокинеза (да/нет)	4,43	0,04	0,14	0,02 – 1,13
2 и более зоны гипокинеза (да/нет)	5,49	0,02	8,3455	1,05 – 66,05
Дилатация правого предсердия (да/нет)	4,55	0,033	3,0208	1,06 – 8,58
Дилатация левого предсердия (да/нет)	3,53	0,06		
Изучаемые психопатологические характеристики				
Отсутствие приверженности к лечению по опроснику Мориски-Грина (да/нет)	0,297	0,59		
Низкая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,10	0,75		
Умеренная ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,6	0,44		
Высокая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,89	0,35		
Низкая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,057	0,81		

Продолжение таблицы 72.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Умеренная личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,32	0,57		
Высокая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,42	0,52		
Отсутствие депрессии по шкале CES-D (да/нет)	0,45	0,52		
Легкая депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,3	0,59		
Умеренная депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,04	0,84		
Тяжелая депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,04	0,84		
Оценка по шкале MoCa ниже нормы (да/нет)	0,48	0,49		
Не соблюдение рекомендаций после выписки				
Отсутствие приема статинов, (да/нет)	1,46	0,23		
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов, (да/нет)	1,79	0,18		
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов, (да/нет)	2,99	0,08		
Отсутствие приема аспирина, (да/нет)	3,93	0,047	206,25	0,0002 – 24992284,01
Отсутствие приема клопидогреля, (да/нет)	0,94	0,33		
Отсутствие приема спиронолактона, (да/нет)	0,05	0,82		
Отсутствие приема блокаторов Са-каналов, (да/нет)	0,57	0,45		
Отсутствие приема диуретиков, (да/нет)	0,11	0,74		

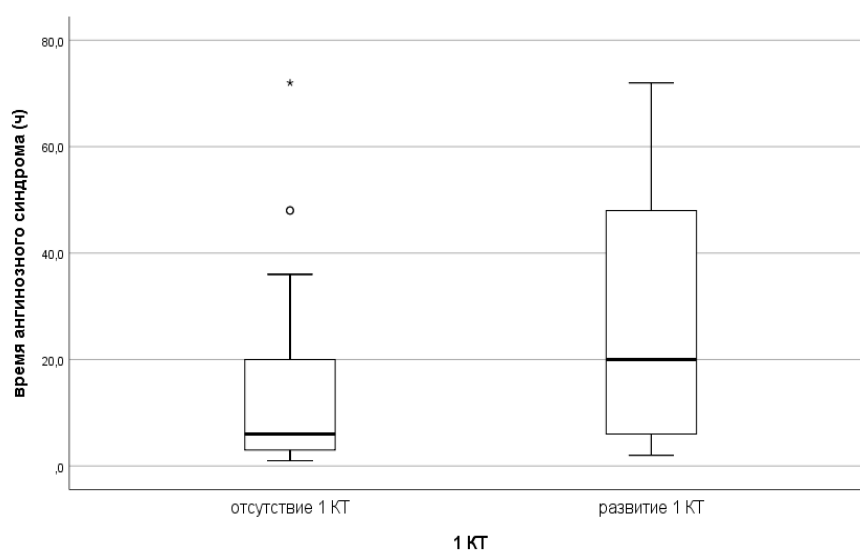
Примечание: \*среди пациентов, имеющих ГБ в анамнезе, \*\* среди пациентов, имеющих в анамнезе ИБС.

АКО I-III ст по ВОЗ, отсутствие приема статинов до госпитализации среди пациентов, имеющих ИБС в анамнезе, САД при поступлении <100 мм рт.ст., ОСН по Killip II-IV, отек легких, кардиогенный шок при поступлении,

гемодинамически значимый стеноз в 3 и 4 сосудах, остановка кровообращения, транзиторная АВ блокада II-III степени, тромбоз стента, 1 зона гипокинеза, 2 и более зоны гипокинеза по ЭхоКГ, дилатация правого предсердия по ЭхоКГ были достоверно связаны с зависимой переменной с уровнем значимости 0,05. При дальнейшей статистической обработке таких переменных, как отсутствие приема статинов, транзиторная АВ блокада II-III степени, тромбоз стента, 1 зона гипокинеза по ЭхоКГ, остановка кровообращения, было принято решение о не включении в дальнейший анализ, поскольку при подсчете OR и 95% CI, верхняя граница CI больше 1, а нижняя меньше 1, таким образом, был сделан вывод об отсутствии значимой связи между фактором и исходом.

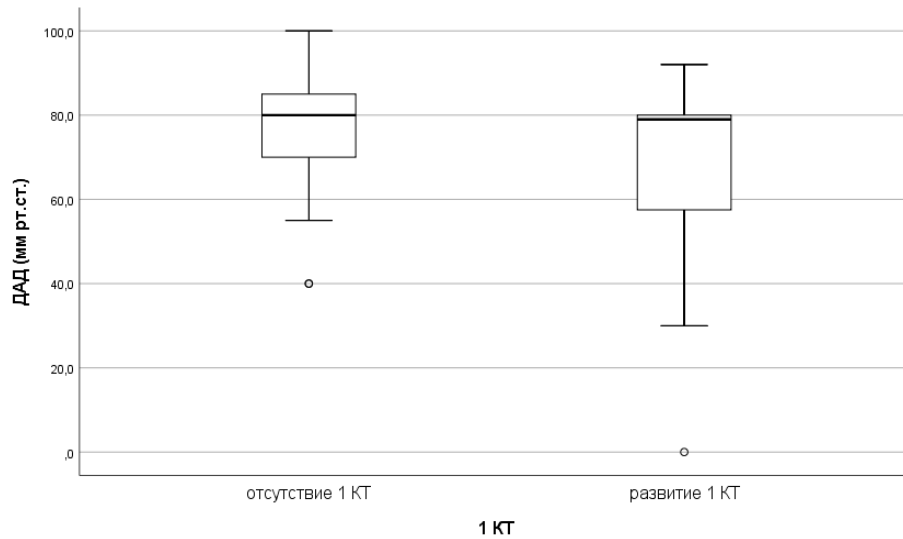
Далее, необходимым шагом явилась трансформация предикторов, являющихся количественными переменными, в бинарные. Для этого составляли графики box-plots с зависимой переменной – первичной конечной точкой.

Для определения точки бинарного различия некоторых параметров использовались следующие графики box-plot. Пограничной точкой бинарного различия явилась длительность ангинозного синдрома более 48 часов ( $p=0,001$ ) (рис.17).



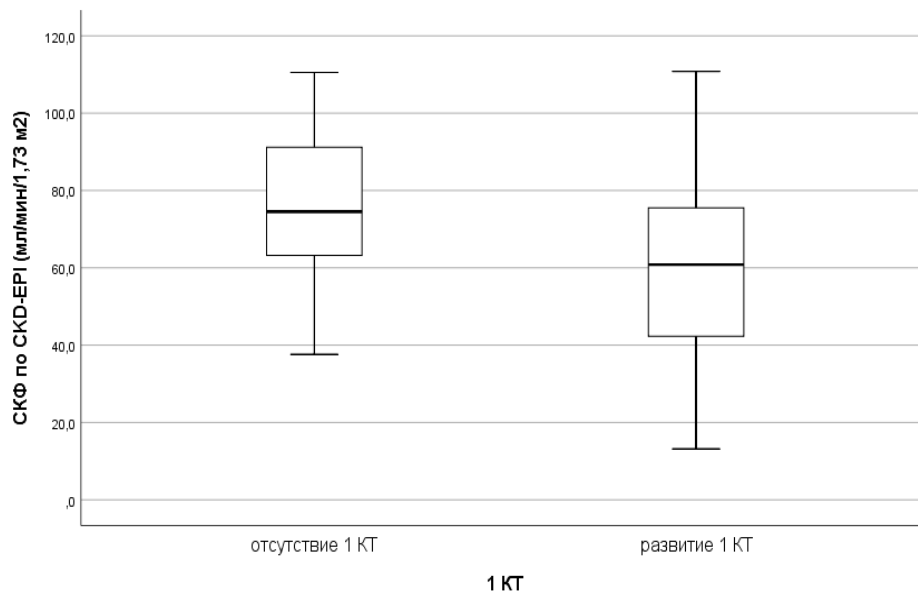
**Рисунок 17. Различия длительности ангинозного синдрома между группами женщин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилось значение ДАД менее 55 мм рт.ст. ( $p=0,0042$ ) (рис.18).



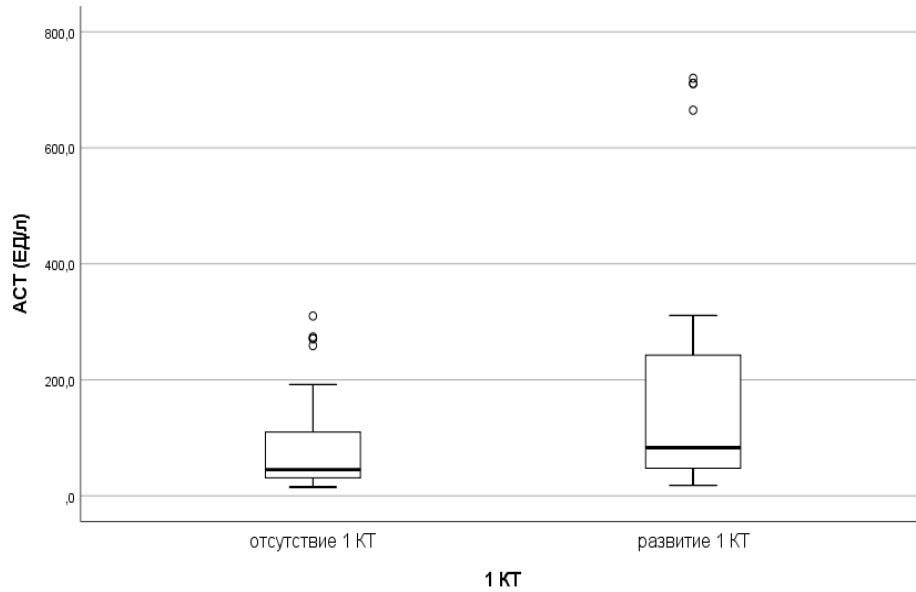
**Рисунок 18. Различия ДАД (мм рт.ст.) при поступлении между группами женщин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилось значение СКФ по СКД-ЕРІ менее 50,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) (рис.19).



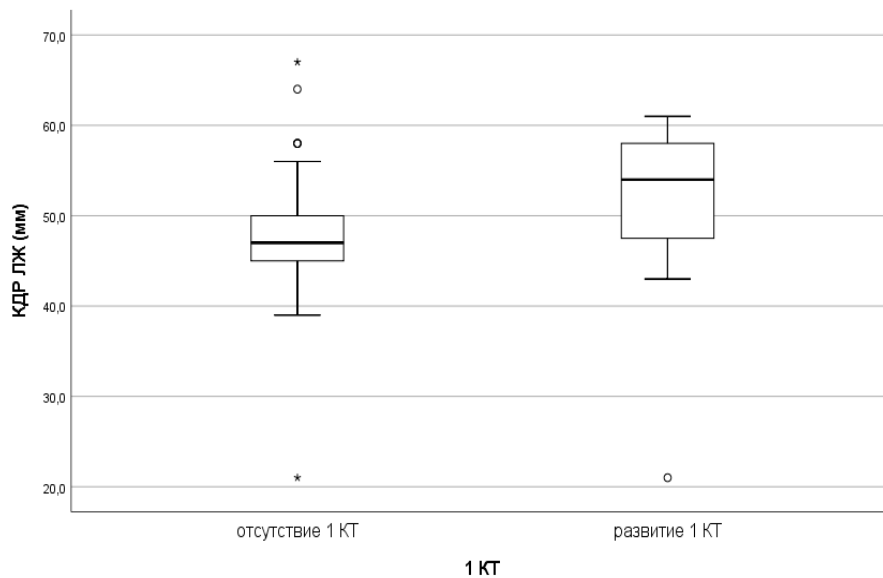
**Рисунок 19. Различия СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) между группами женщин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явился уровень АСТ более 190 ЕД/л ( $p<0,001$ ) (рис.20).



**Рисунок 20. Различия АСТ (ЕД/л) при поступлении между группами женщин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

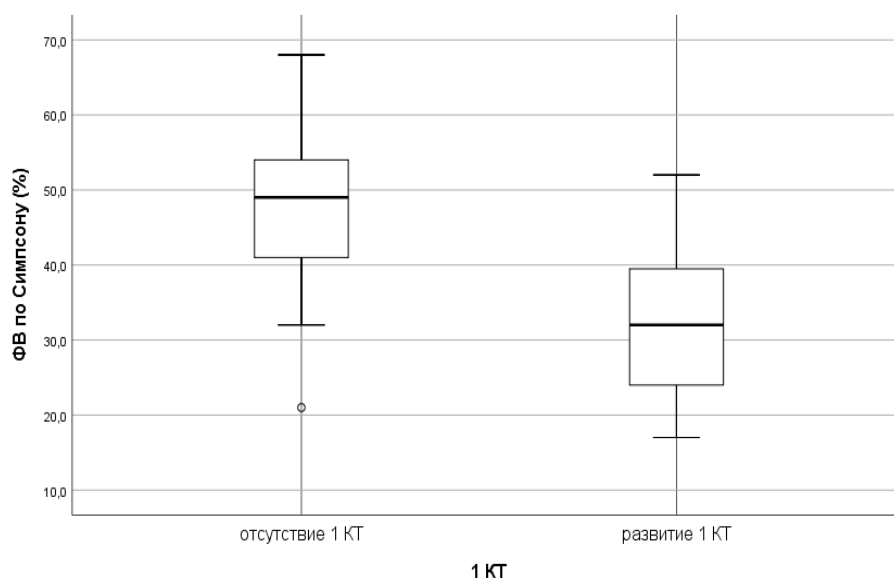
Пограничной точкой бинарного различия явилось значение КДР ЛЖ более 57 мм ( $p < 0,001$ ) (рис.21).



**Рисунок 21. Различия КДР ЛЖ (мм) между группами женщин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилось значение ФВ ЛЖ по Симпсону менее 35% ( $p < 0,001$ ) (рис.22).





**Рисунок 22. Различия ФВ по Симпсону между группами женщин с развитием и отсутствием первичной конечной точки.**

Затем для трансформированных предикторов составили таблицы сопряженности, применили анализ этих таблиц с подсчетом критерия  $\chi^2$  (табл. 73).

**Таблица 73.**

**Статистическая связь предикторов, трансформированных из количественных в бинарные, с первичной конечной точкой у женщин**

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
ДАД менее 55 мм рт.ст.	8,1978	0,0042	4,67	1,53 – 14,21
Время ангинозного синдрома более 48 ч	25,0798	< 0,001	21,07	4,79 – 92,64
АСТ более 190 ЕД/л	16,8985	< 0,001	10,13	2,91 – 35,27
КДР ЛЖ более 57 мм	21,0904	< 0,001	12,67	3,66 – 43,89
ФВ по Симпсону менее 35 %	63,5616	< 0,001	131,67	24,23 – 715,62
СКФ по СКД-ЕPI менее 56,5 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	13,2146	< 0,001	7,4	2,27 – 24,12

На основании многофакторного регрессионного анализа полученных результатов выведена математическая модель преобразования в шкалу, оценивающая вышеуказанные предикторы в зависимости от степени их влияния на ПКТ у женщин в баллах (таблица 74).

Таблица 74.

**Прогностическая шкала оценки факторов риска в баллах при определении первичной конечной точки у женщин**

Критерии	Диагностический коэффициент
АКО по ВОЗ I-III ст	1
САД при поступлении менее 100 мм рт.ст.	2
ДАД при поступлении менее 55 мм рт.ст.	1
Время ангинозного синдрома при поступлении более 48 ч	2
СКФ по СКD-EPI при поступлении менее 50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2
ОСН по Killip II-IV	2
3-х и 4-х-сосудистое поражение	2
Отек легких	2
Кардиогенный шок	1
АСТ при поступлении более 190 ЕД/л	2
Дилатация правого предсердия по ЭхоКГ	1
КДР ЛЖ более 57 мм при поступлении	2
ФВ по Симпсону менее 35 %	1
Наличие гипокинеза по ЭхоКГ	1

Пациентка в зависимости от значения каждого из 14 предикторов и соответствующего предиктору балла набирала суммарный балл, который являлся числовым показателем вероятности того, что первичная КТ (смертность от ИМ) примет значение «да» или «нет».

Для следующего шага применялась бинарная логистическая регрессия, в которой суммарный балл оценочной шкалы выступал в качестве прогностического параметра, а зависимая переменная оставалась прежней – ПКТ.

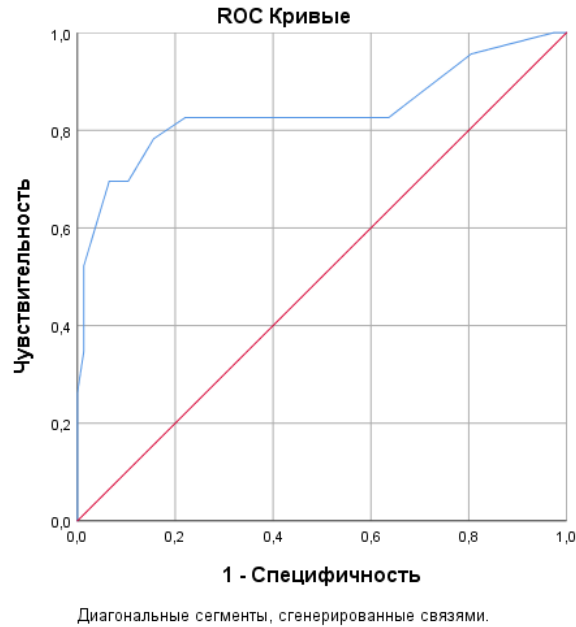
Было получено уравнение:

$$K = 0,5 + 0,05S,$$

где S-сумма баллов каждой пациентки.

При значении  $K \geq 1$ , обследуемую женщину следует отнести в группу риска смертельного исхода. Относительный риск наступления смерти у женщин с  $K \geq 1$  в 7,37 раз выше женщин с  $K$  менее 1 (95% CI: 3,98 – 13,63). Вероятность благоприятного исхода у женщин, значение  $K$  которых  $< 1$ , выше

в 48,8 раз, чем у не набравших данное значение (95% CI: 9,57 – 248,4). Чувствительность данного метода расчета риска смертности у женщин с ОКССПСТ составили 56,5%, специфичность 97,4%, прогностическая ценность положительного результата 86,7%, прогностическая ценность отрицательного результата 88,2%.



### Рисунок 23. ROC-кривая для шкалы риска смертности у женщин

Площадь под ROC-кривой 0,84 (95% CI: 0,72 – 0,96), что говорит о хорошей диагностической точности модели.

Действуя по вышеописанному алгоритму, создали прогностическую модель ухудшения течения ИБС после перенесенного ОКССПСТ. Зависимой переменной в этом случае являлась ВКТ. Проводили разведочный анализ для определения круга зависимых переменных. В таблице 75 представлены предикторы являющиеся бинарными переменными у мужчин для поиска их потенциальной связи со вторичной ККТ.

**Таблица 75.**

### Статистическая связь потенциальных предикторов со вторичной конечной точкой у мужчин

Характеристики	$\chi^2$	p
Анамнестические данные		

Продолжение таблицы 75.

Характеристики	$\chi^2$	p
Перенесенный ИМ в анамнезе (да/нет)	0,02	0,88
Перенесенное ОНМК в анамнезе (да/нет)	0,83	0,36
Наличие предшествующей ИБС в анамнезе (да/нет)	0,34	0,56
ЧКВ в анамнезе (да/нет)	1,67	0,2
Наличие предшествующей ГБ в анамнезе (да/нет)	0,95	0,33
Достижение целевого уровня АД* (да/нет)	0,01	0,91
Сахарный диабет в анамнезе или впервые выявленный в стационаре (да/нет)	1,81	0,18
Фибрилляция предсердий в анамнезе (да/нет)	0,29	0,59
Наследственность (да/нет)	2,46	0,12
АКО I-III ст по ВОЗ (да/нет)	0,04	0,84
ОТ более 102 см (да/нет)	0,01	0,91
Курением (да/нет)	0,26	0,61
Отсутствие приема статинов** (да/нет)	0,007	0,93
Отсутствие приема дезагрегантов** (да/нет)	3,02	0,08
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов** (да/нет)	0,12	0,73
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов** (да/нет)	2,06	0,15
Отсутствие приема блокаторов Са-каналов** (да/нет)	0,006	0,94
Данные при поступлении		
САД при поступлении < 100 мм рт.ст. (да/нет)	0,82	0,37
ЧСС при поступлении $\geq$ 100 уд/мин (да/нет)	1,63	0,2
ОСН по Killip II-IV (да/нет)	1,23	0,27
Данные коронарной анатомии по КАГ		
Гемодинамически значимый стеноз в 2 сосудах (да/нет)	0,43	0,52
Гемодинамически значимый стеноз в 3 и 4 сосудах (да/нет)	0,12	0,73
Осложнения в остром периоде ИМ		
Отек легких (да/нет)	0,56	0,45
Кардиогенный шок (да/нет)	1,74	0,19
Остановка кровообращения (да/нет)	3,09	0,08
Пароксизм ФП (да/нет)	0,18	0,67
Нарушения ритма: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия (да/нет)	0,15	0,7
Удлинение QT (да/нет)	3,34	0,07
Транзиторная AV блокада II-III степени (да/нет)	2,28	0,13
Тромбоз стента (да/нет)	0,94	0,33

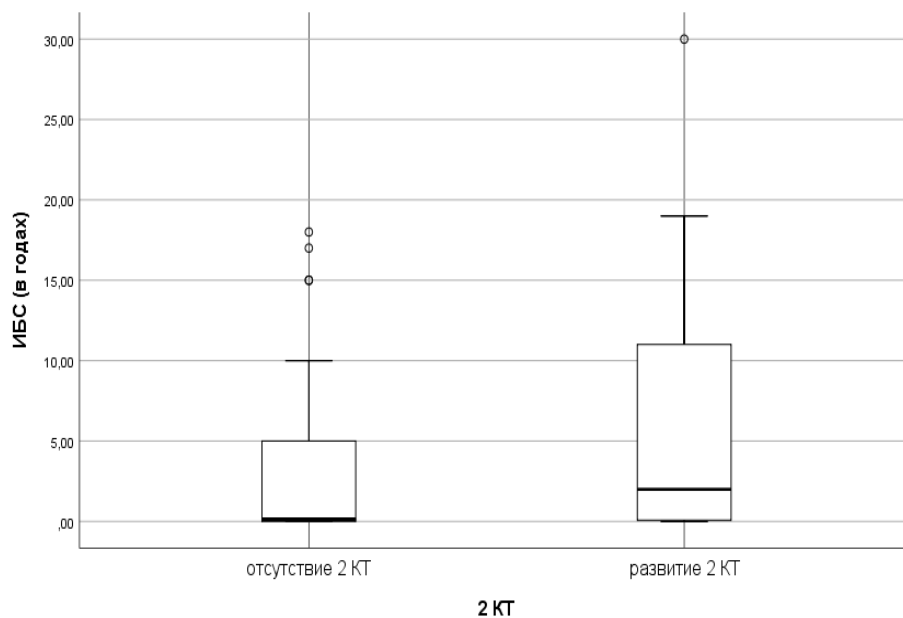
Характеристики	$\chi^2$	p
Некоторые параметры ЭхоКГ		
Сформированная зона гипокинеза (да/нет)	0,29	0,59
1 зона гипокинеза (да/нет)	0,73	0,39
2 и более зоны гипокинеза (да/нет)	0,63	0,43
Дилатация правого предсердия (да/нет)	1,21	0,27
Дилатация левого предсердия (да/нет)	0,086	0,77
Исследуемые психопатологические характеристики		
Отсутствие приверженности к лечению по опроснику Мориски-Грина (да/нет)	0,036	0,85
Низкая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,02	0,89
Умеренная ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,09	0,76
Высокая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,03	0,86
Низкая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,02	0,9
Умеренная личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,52	0,47
Высокая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,78	0,38
Отсутствие депрессии по шкале CES-D (да/нет)	0,54	0,46
Легкая депрессия по шкале CES-D (да/нет)	1,15	0,28
Умеренная депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,45	0,5
Оценка по шкале MoCa ниже нормы (да/нет)	0,26	0,61
Не соблюдение рекомендаций после выписки		
Отсутствие приема статинов, (да/нет)	0,02	0,89
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов, (да/нет)	3,34	0,07
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов, (да/нет)	3,34	0,07
Отсутствие приема аспирина, (да/нет)	1,6	0,21
Отсутствие приема клопидогреля, (да/нет)	2,31	0,13
Отсутствие приема спиронолактона, (да/нет)	3,02	0,08
Отсутствие приема блокаторов Са-каналов, (да/нет)	3,34	0,07
Отсутствие приема диуретиков, (да/нет)	0,93	0,34

Примечание: \*среди пациентов, имеющих ГБ в анамнезе, \*\* среди пациентов, имеющих в анамнезе ИБС.

Бинарные переменные не показали статистически значимой зависимости от ВКТ.

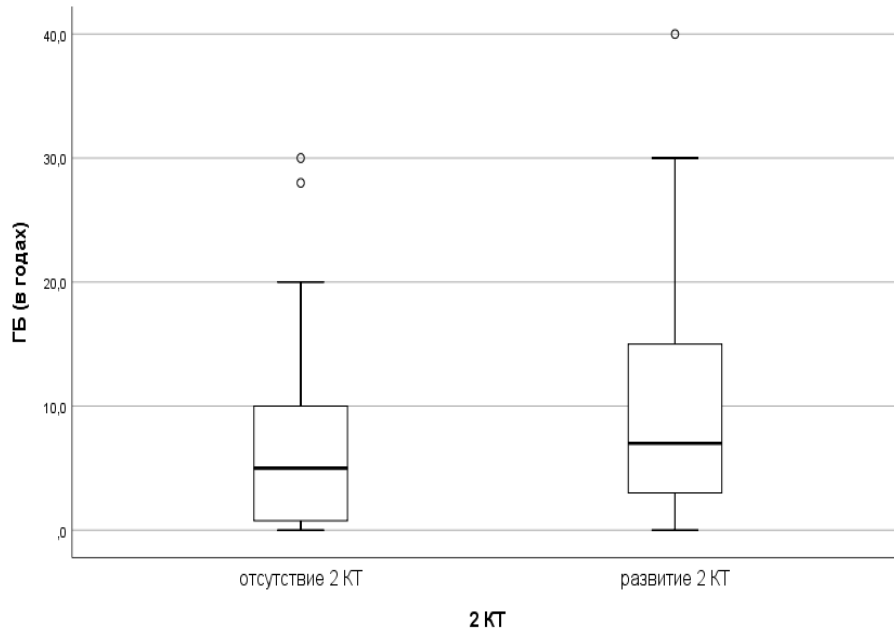
Далее, необходимым шагом явилась модификация предикторов, являющихся количественными переменными, в бинарные. Для этого, было удобно использовать графики box-plot. Для их составления была взята зависимая переменная вторичная конечная точка. Для определения достоверности различий зависимых переменных использовались графическая оценка графиков box-plot.

Для определения точки бинарного различия следующих параметров использовались графики box-plot. Пограничной точкой бинарного различия явилась длительность ИБС более 10 лет ( $p=0,031$ ) (рис.24).



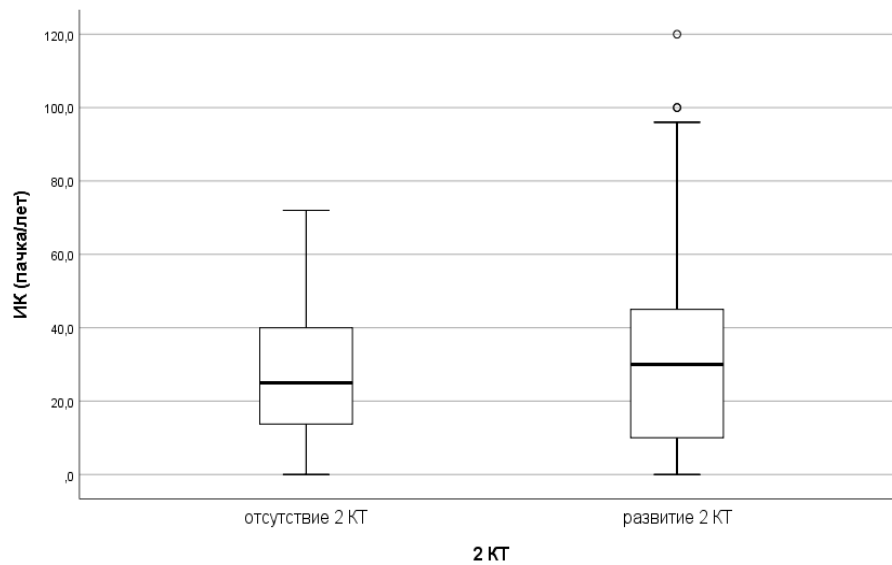
**Рисунок 24. Различия длительности ангинозного ИБС в анамнезе между группами мужчин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилась длительность ГБ более 20 лет ( $p=0,027$ ) (рис.25).



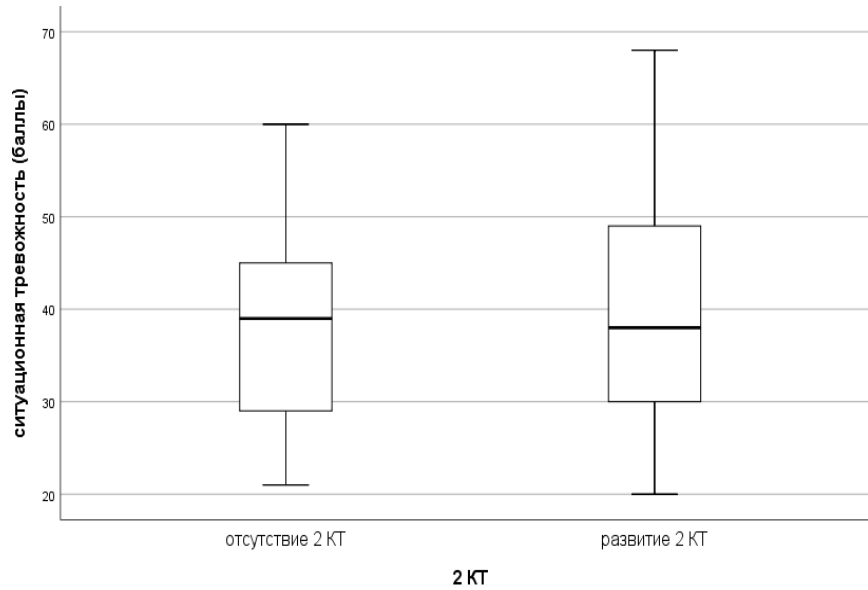
**Рисунок 25. Различия длительности ГБ между группами мужчин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явился ИК более 75 (пачка/лет) ( $p < 0,001$ ) (рис.26).



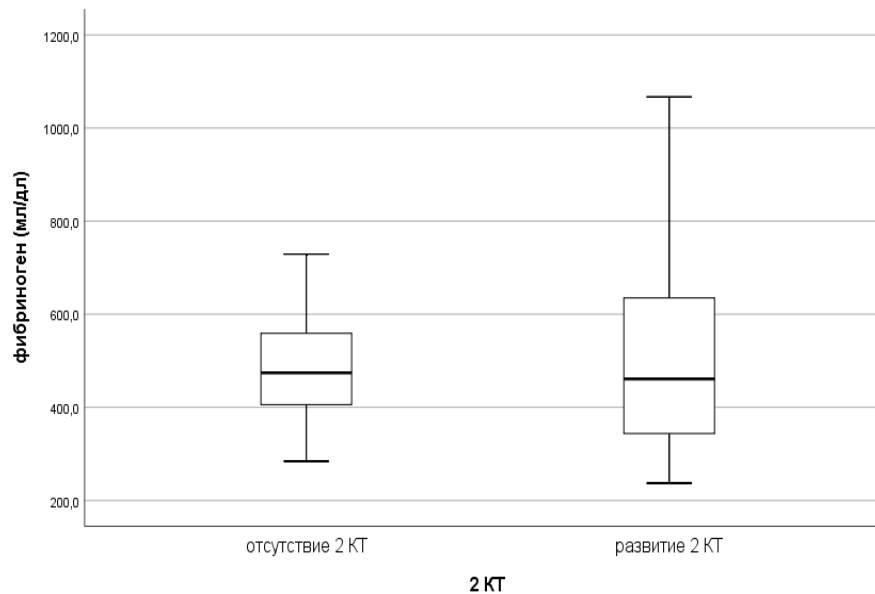
**Рисунок 26. Различия индекса курильщика (пачка/лет) между группами мужчин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилась ситуационная тревожность более 52 баллов ( $p = 0,018$ ) (рис.27).



**Рисунок 27. Различия ситуационной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина между группами мужчин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

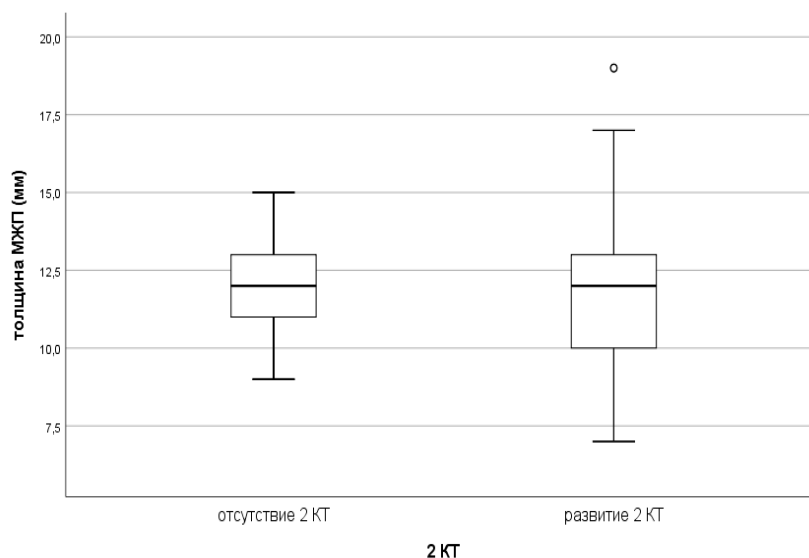
Пограничной точкой бинарного различия явилась концентрация фибриногена более 720 мг/дл ( $p=0,003$ ) (рис.28).



**Рисунок 28. Различия концентрации фибриногена (мг/дл) между группами мужчин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилась ТМЖПд более 15 мм ( $p=0,004$ ) (рис.29).





**Рисунок 29. Различия ТМЖПд между группами мужчин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

Затем для модифицированных предикторов были составлены таблицы сопряжения, с последующим подсчетом критерия  $\chi^2$  (таблица 76).

**Таблица 76.**

**Статистическая связь предикторов, трансформированных из количественных в бинарные, со вторичной конечной точкой у мужчин**

Переменные	$\chi^2$	p	OR	95% CI
ИБС в анамнезе более 10 лет	4,67	0,031	3,42	1,04 – 14,9
ГБ в анамнезе более 20 лет	4,91	0,027	3,69	1,1 – 12,36
ИК более 75 пачка/лет	11,09	<0,001	16,85	1,98 – 143,64
Ситуационная тревожность по Спилберге-Ханина более 52 б	5,57	0,018	4,88	1,2 – 19,81
Фибриноген более 720 мг/дл	8,82	0,003	13,71	1,58 – 119,29
ТМЖПд более 15 мм	8,28	0,004	8,17	1,59 – 41,89

Также в модель прогнозирования были включены генотипы повышенного риска двухлокусной межгенной модели: *ITGA2* × *GP1BA* и полиморфизм гена *ITGA2* (*C807T*).

На основании многофакторного регрессионного анализа полученных результатов выведена математическая модель преобразования в шкалу, оценивающая вышеуказанные предикторы в зависимости от степени их влияния на ВКТ у мужчин в баллах (таблица 77).

Таблица 77.

**Прогностическая шкала оценки факторов риска в баллах при определении вторичной конечной точки у мужчин**

Критерии	Диагностический коэффициент
ИБС в анамнезе более 10 лет	1
ГБ в анамнезе более 20 лет	1
Индекс курильщика более 75 пачка/лет	2
Ситуационная тревожность по Спилбергера-Ханина более 52 баллов	1
Фибриноген более 720 мг/дл	1
ТМЖПд более 15 мм	2
Генотипы повышенного риска модели межгенного взаимодействия: <i>ITGA2</i> × <i>GP1BA</i>	1
<i>C807T</i>	1

Пациент в зависимости от значения каждого из 8 предикторов и соответствующего балла формировал суммарный балл, который являлся числовым показателем вероятности того, что ВКТ (ухудшение течения ИБС) примет значение «да» или «нет».

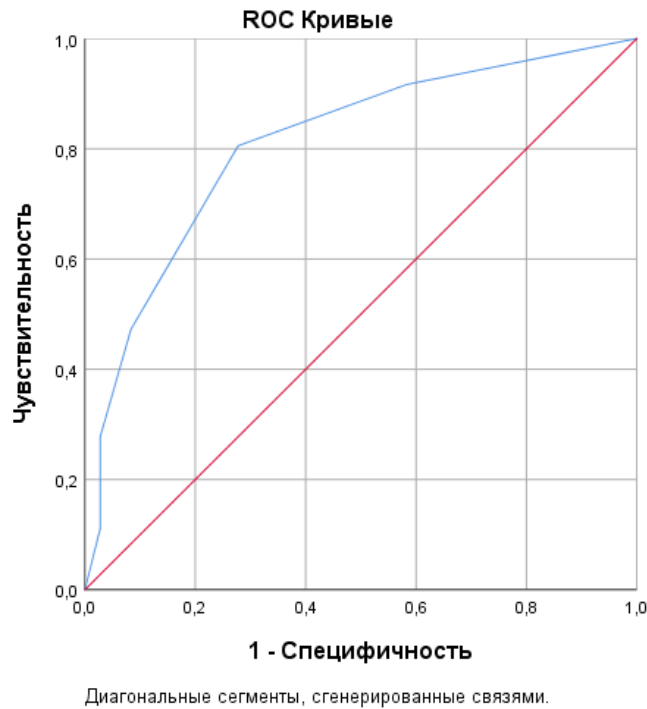
Для следующего шага применялась логистическая регрессия, в которой суммарный балл оценочной шкалы выступал в качестве прогностического параметра, а зависимая переменная оставалась прежней – ВКТ.

Было получено уравнение:

$$K = 0,5 + 0,2S,$$

где S-сумма баллов каждого пациента.

При значении  $K \geq 1$ , обследуемого мужчину следует отнести в группу риска ухудшения течения ИБС. Относительный риск ухудшения течения ИБС у мужчин с  $K \geq 1$  в 2,33 раза выше мужчин с  $K$  менее 1 (95% CI: 1,56 – 3,48). Вероятность благоприятного исхода у мужчин, значение  $K$  которых  $< 1$ , выше в 9,84 раз, чем у не набравших данное значение (95% CI: 2,55 – 38,0). Чувствительность данного метода расчета составили 47 %, специфичность 91,7 %, прогностическая ценность положительного результата 85%, прогностическая ценность отрицательного результата 63,5%.



**Рисунок 30. ROC-кривая для шкалы риска неблагоприятного течения ИБС у мужчин**

Площадь под ROC-кривой 0,81 (95% CI: 0,71 – 0,91), что говорит о хорошей диагностической точности модели.

Также нами была создана модель ухудшения течения ИБС у женщин. Зависимой переменной в данном случае была ВКТ. Также был проведен разведочный анализ. В таблице 78 представлены предикторы являющиеся бинарными переменными у женщин для поиска их потенциальной связи со ВКТ.

**Таблица 78.**

**Статистическая связь потенциальных предикторов со вторичной конечной точкой у женщин**

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Анамнестические данные				
Перенесенный ИМ в анамнезе (да/нет)	0,001	0,99		
Перенесенное ОНМК в анамнезе (да/нет)	0,001	0,99		
Наличие предшествующей ИБС в анамнезе (да/нет)	3,67	0,056		

Продолжение таблицы 78.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
ЧКВ в анамнезе (да/нет)	0,51	0,48		
Наличие предшествующей ГБ в анамнезе (да/нет)				
Достижение целевого уровня АД* (да/нет)	0,64	0,42		
Сахарный диабет в анамнезе или впервые выявленный в стационаре (да/нет)	4,76	0,029	3,0	1,09 – 8,25
Фибрилляция предсердий в анамнезе (да/нет)	1,42	0,24		
Наследственность (да/нет)	0,44	0,51		
АКО I-III ст по ВОЗ (да/нет)	3,63	0,057		
ОТ более 88 см (да/нет)	0,01	0,91		
Курение (да/нет)	7,76	0,0054	2,51	1,95 – 6,82
Отсутствие приема статинов** (да/нет)	0,29	0,59		
Отсутствие приема дезагрегантов** (да/нет)	0,01	0,98		
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов** (да/нет)	1,11	0,29		
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов** (да/нет)	2,7	0,1		
Отсутствие приема блокаторов Са-каналов** (да/нет)	0,83	0,36		
Данные при поступлении				
САД при поступлении < 100 мм рт.ст. (да/нет)	0,001	0,99		
ЧСС при поступлении $\geq$ 100 уд/мин (да/нет)	1,16	0,28		
ОСН по Killip II-IV (да/нет)	2,3	0,59		
Данные коронарной анатомии по КАГ				
Гемодинамически значимый стеноз в 2 сосудах (да/нет)	0,47	0,49		
Гемодинамически значимый стеноз в 3 и 4 сосудах (да/нет)	0,85	0,36		
Осложнения в остром периоде ИМ				
Отек легких (да/нет)	1,16	0,28		
Кардиогенный шок (да/нет)	0,79	0,37		

Продолжение таблицы 78.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Остановка кровообращения (да/нет)	5,95	0,015	0,003	0,001 – 3354,2
Пароксизм ФП (да/нет)	0,69	0,4		
Нарушения ритма: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия (да/нет)	0,15	0,7		
Удлинение QT (да/нет)	0,25	0,62		
Транзиторная AV блокада II-III степени (да/нет)	1,59	0,21		
Тромбоз стента (да/нет)	0,51	0,38		
Некоторые параметры ЭхоКГ				
Сформированная зона гипокинеза (да/нет)	5,26	0,02	1,45	1,23 – 9,38
1 зона гипокинеза (да/нет)	0,33	0,56		
2 и более зоны гипокинеза (да/нет)	1,79	0,18		
Дилатация правого предсердия (да/нет)	0,01	0,92		
Дилатация левого предсердия (да/нет)	5,3	0,02	3,49	1,16 – 10,51
Изучаемые психопатологические характеристики				
Отсутствие приверженности к лечению по опроснику Мориски-Грина (да/нет)	4,86	0,028	7,8	9,61 – 63,24
Низкая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,61	0,44		
Умеренна ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	1,87	0,17		
Высокая ситуационная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,76	0,38		
Низкая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	1,45	0,23		
Умеренна личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,02	0,91		

Продолжение таблицы 78.

Характеристики	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Высокая личностная тревожность, оцененная шкалой Спилбергера-Ханина (да/нет)	0,25	0,62		
Отсутствие депрессии по шкале CES-D (да/нет)	1,12	0,29		
Легкая депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,84	0,36		
Умеренная депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,07	0,78		
Тяжелая депрессия по шкале CES-D (да/нет)	0,07	0,78		
Оценка по шкале MoCa ниже нормы (да/нет)	0,11	0,74		
Не соблюдение рекомендаций после выписки				
Отсутствие приема статинов, (да/нет)	12,6	0,0004	6,9474	2,21 – 21,86
Отсутствие приема ингибиторов АПФ, сартанов, (да/нет)	9,51	0,002	5,0252	1,72 – 14,71
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов, (да/нет)	12,3	0,0005	6,4778	2,13 – 19,66
Отсутствие приема аспирина, (да/нет)	14,09	0,0002	8,0000	2,47 – 25,96
Отсутствие приема клопидогреля, (да/нет)	2,98	0,08		
Отсутствие приема спиронолактона, (да/нет)	0,0019	0,67		
Отсутствие приема блокаторов Са-каналов, (да/нет)	11,07	0,0009	16,2059	2,04 – 128,56
Отсутствие приема диуретиков, (да/нет)	0,65	0,42		

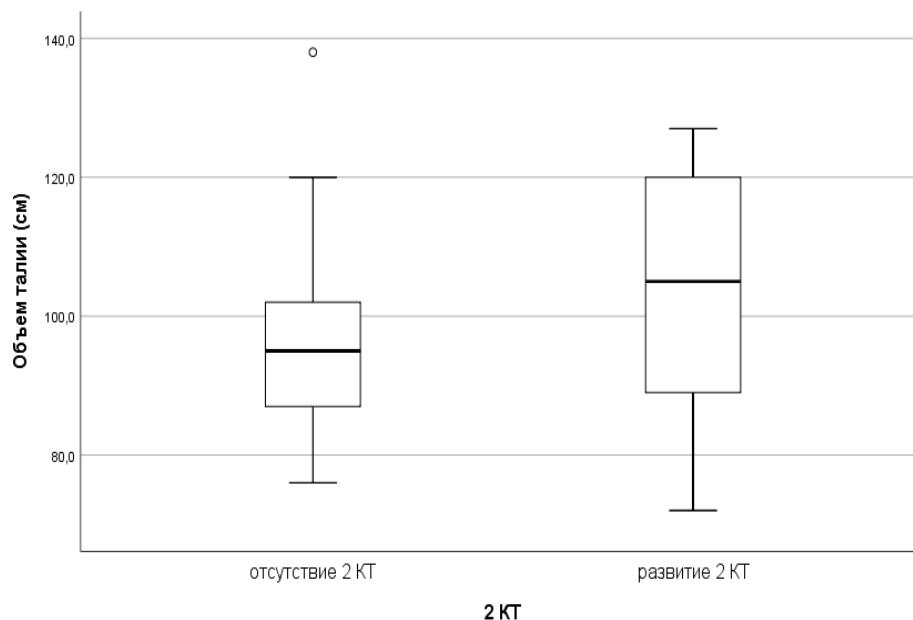
Примечание: \*среди пациентов, имеющих ГБ в анамнезе, \*\* среди пациентов, имеющих в анамнезе ИБС.

Остановка кровообращения, сахарный диабет в анамнезе или впервые выявленный в стационаре, курение, сформированная зона гипокинеза по ЭхоКГ, дилатация левого предсердия по ЭхоКГ, отсутствие приверженности к лечению по опроснику Мориски-Грина, отсутствие приема статинов в наблюдаемом периоде, ингибиторов АПФ или сартанов,  $\beta$ -адреноблокаторов, аспирина, блокаторов Са-каналов были достоверно связаны с зависимой

переменной с уровнем значимости 0,05. При дальнейшей статистической обработке предиктора – остановка кровообращения было принято решение о не включении его в дальнейший анализ, поскольку при подсчете ОШ и ДИ 95%, верхняя граница ДИ больше 1, а нижняя меньше 1, таким образом, был сделан вывод об отсутствии значимости связи между фактором и исходом. Учитывая, что блокаторы Са-каналов назначались не всем пациентам, было решено не принимать во внимание данный предиктор при дальнейшем анализе.

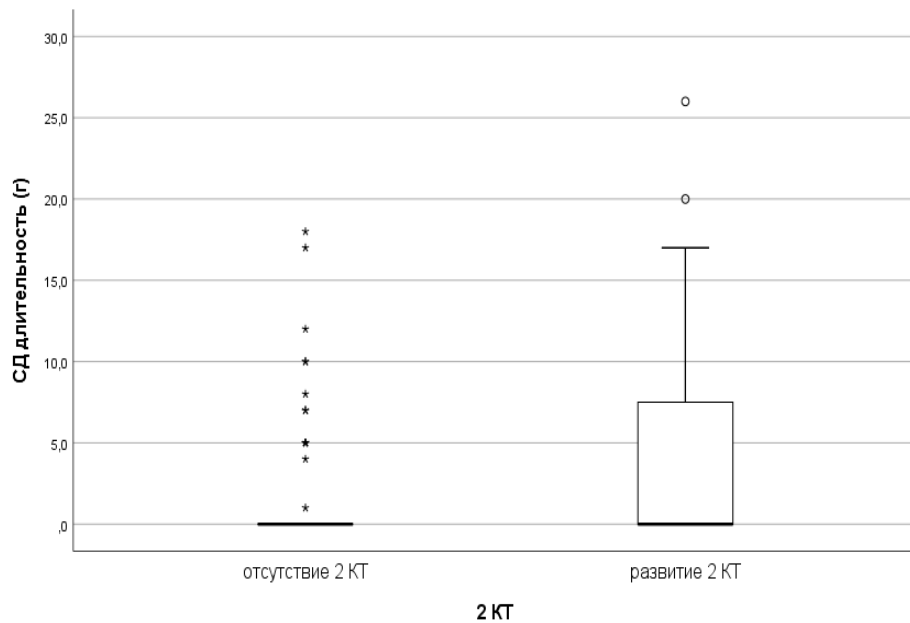
Далее, модифицировали предикторы, являющихся количественными, в бинарные с помощью графиков box-plot. Для их составления была взята зависимая переменная конечная точка. Для определения достоверности различий зависимых переменных использовались графическая оценка графиков box-plot.

Для определения точки бинарного различия применялись следующие графики box-plot. Пограничной точкой бинарного различия явился объем талии более 120 см ( $p < 0,001$ ) (рис.31).



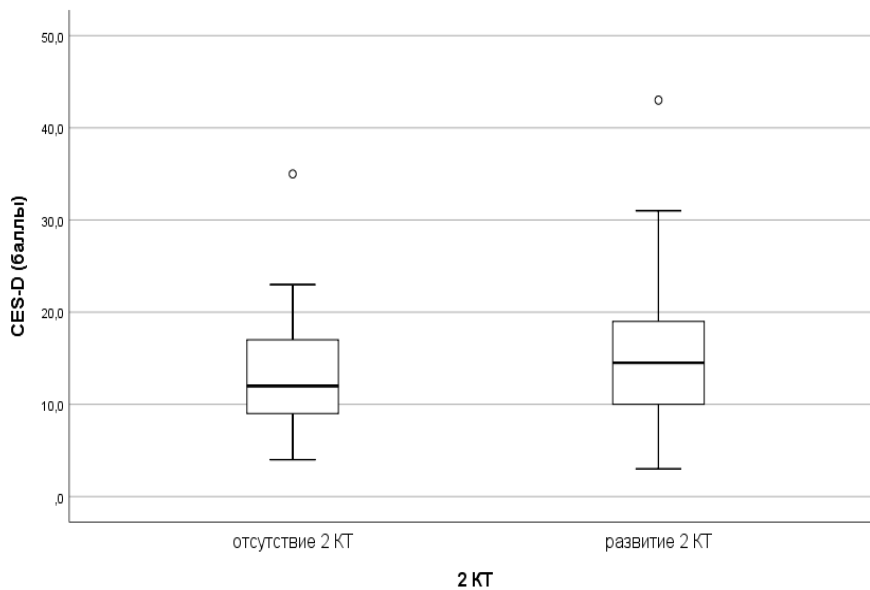
**Рисунок 31. Различия объема талии (см) между группами женщин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

Пограничной точкой бинарного различия явилось длительность СД более 8 лет 120 см ( $p=0,018$ ) (рис.32).



**Рисунок 32. Различия длительности СД между группами женщин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

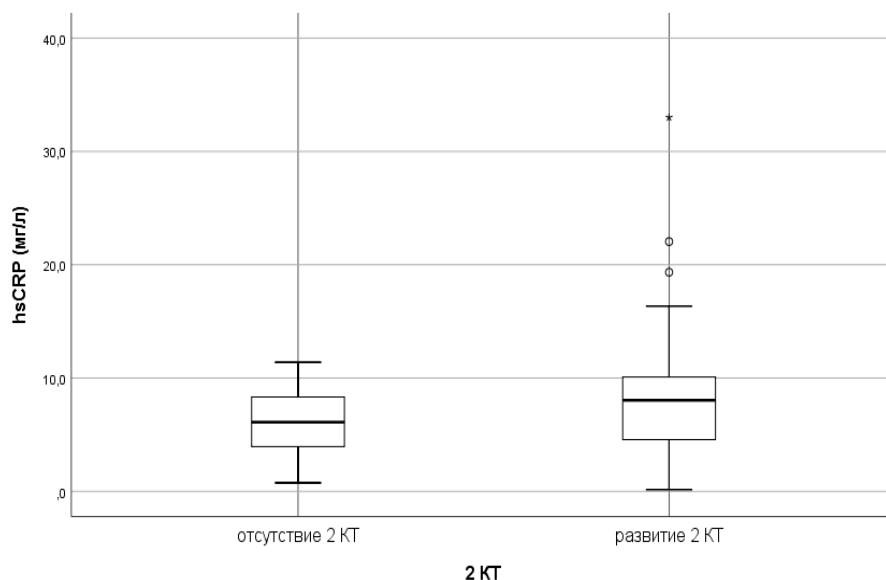
Пограничной точкой бинарного различия явилось 25 баллов по шкале CES-D ( $p=0,031$ ) (рис.33).



**Рисунок 33. Различия по шкале депрессии CES-D между группами женщин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**



Пограничной точкой бинарного различия явилась концентрация hsCRP более 15 мг/дл ( $p=0,004$ ) (рис.34).



**Рисунок 34. Различия концентрации hsCRP (мг/дл) между группами женщин с развитием и отсутствием вторичной конечной точки.**

Затем для трансформированных предикторов составили таблицы сопряженности, применили анализ этих таблиц с подсчетом критерия  $\chi^2$  (табл. 79).

**Таблица 79.**

**Статистическая связь предикторов, трансформированных из количественных в бинарные, со вторичной конечной точкой у женщин**

Критерии	$\chi^2$	p	OR	95% CI
Объем талии более 120 см	20,52	< 0,001	15,64	3,76 – 65,13
СД в анамнезе более 8 лет	5,61	0,018	4,18	1,2 – 14,57
Более 25 баллов по шкале депрессий CES-D	4,67	0,031	4,24	1,06 – 16,85
hsCRP более 15 мг/дл	8,51	0,004	14,17	1,55 – 129,57

На основании многофакторного регрессионного анализа полученных результатов внедрена математическая модель преобразования в шкалу, оценивающая вышеуказанные предикторы в зависимости от степени их влияния на ВКТ у женщин в баллах (таблица 80). Также в модель прогнозирования были включены генотипы повышенного риска трехлокусной

межгенной модели: *ITGA2* × *MDR1* × *CYP2C19\*17* и полиморфизм гена *ITGA2* (*C807T*).

Таблица 80.

**Прогностическая шкала оценки факторов риска в баллах при определении вторичной конечной точки у женщин**

Критерии	Диагностический коэффициент
Объем талии более 120 см	1
Сахарный диабет в анамнезе	1
Сахарный диабет более 8 лет в анамнезе	1
Отсутствие приверженности лечения по Мориски-Грина	1
Оценка по шкале CES-D более 25 баллов	1
Дилатация левого предсердия	1
Наличие гипокинеза по ЭхоКГ	1
Курение	1
hsCRP более 15 мг/л	1
Генотипы повышенного риска трехлокусной межгенной модели: <i>ITGA2</i> × <i>MDR1</i> × <i>CYP2C19*17</i>	1
<i>C807T</i>	1
Нарушение рекомендаций по приему статинов	2
Нарушение рекомендаций по приему ингибиторов АПФ	1
Нарушение рекомендаций по приему β-адреноблокаторов	2
Нарушение рекомендаций по приему ацетисалициловой кислоты	2

Пациентка в зависимости от значения каждого из 15 предикторов и соответствующего предиктору балла набирала суммарный балл, который являлся числовым показателем вероятности того, что ВКТ (ухудшения течения ИБС) примет значение «да» или «нет».

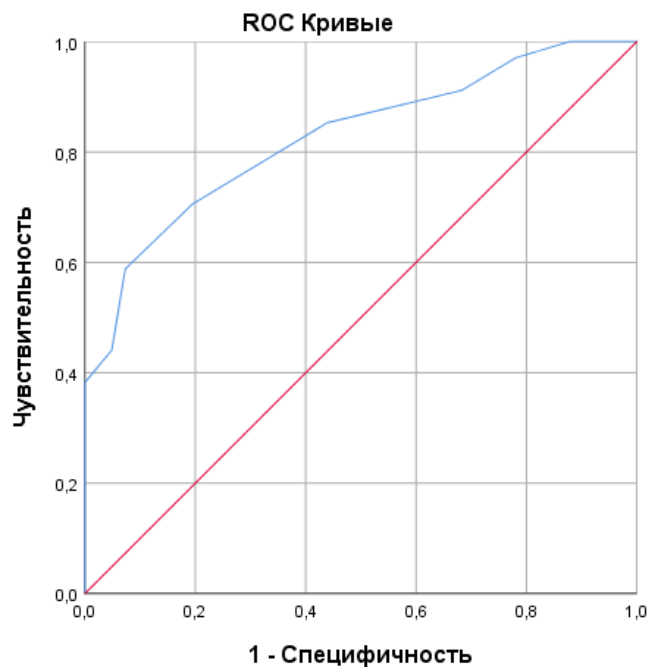
Для следующего шага применялась логистическая регрессия, в которой суммарный балл оценочной шкалы выступал в качестве прогностического параметра, а зависимая переменная оставалась прежней – ВКТ.

Было получено уравнение:

$$K = 0,2 + 0,1S,$$

где S-сумма баллов каждой пациентки.

При значении  $K \geq 1$ , обследуемую женщину следует отнести в группу риска ухудшения течения ИБС. Относительный риск ухудшения течения ИБС после перенесенного ОКССПСТ у женщин с  $K \geq 1$  в 2,54 раза выше женщин с  $K$  менее 1 (95% CI: 1,6 – 4,04). Вероятность благоприятного исхода у женщин, значение  $K$  которых  $< 1$ , выше в 8,1 раз, чем у не набравших данное значение (95% CI: 2,56 – 25,65). Чувствительность и специфичность данного метода расчета ухудшения течения ИБС у женщин составили 52,9% и 87,8% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата составила 78,3%, прогностическая ценность отрицательного результата 69,2%.



Диagonальные сегменты, сгенерированные связями.

**Рисунок 35. ROC-кривая для шкалы риска неблагоприятного течения ИБС у женщин**

Площадь под ROC-кривой 0,83 (95% CI: 0,73 – 0,93), что говорит о хорошей диагностической точности модели.

Таким образом, нами были сформированы 4 прогностические модели. В модель смертельного исхода у мужчин вошли следующие предикторы: перенесенный ИМ, ИБС в анамнезе более 10 лет, ГБ в анамнезе более 20 лет, САД при поступлении более 180 мм рт.ст., глюкоза крови при поступлении более 14,5 ммоль/л, СКФ по СКД-ЕPI при поступлении менее 56,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ОCH по Killip II-IV, 3-х и 4-х-сосудистое поражение, отек легких,

кардиогенный шок, транзиторная АВ-блокада II и III степени. Чувствительность и специфичность данного метода расчета риска смертельного исхода у мужчин с ОКССПИСТ составили 59,5% и 95,6% соответственно. Площадь под ROC-кривой 0,94 (95% CI: 0,89 – 0,98), что говорит о хорошей диагностической мощности данной модели.

У женщин в модель риска смертельного исхода вошли следующие параметры: АКО по ВОЗ I-III ст, САД при поступлении менее 100 мм рт.ст., ДАД при поступлении менее 55 мм рт.ст., время ангинозного синдрома при поступлении более 48 ч, СКФ по СКД-ЕРІ при поступлении менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ОСН по Killip II-IV, 3-х и 4-х-сосудистое поражение, отек легких, кардиогенный шок, АСТ при поступлении более 190 ЕД/л, дилатация правого предсердия по ЭхоКГ, КДР ЛЖ более 57 мм, ФВ по Симпсону менее 35 %, наличие гипокинеза по ЭхоКГ. Чувствительность и специфичность данного метода расчета риска смертельного исхода у женщин с ОКССПИСТ составили 56,5% и 97,4% соответственно. Площадь под ROC-кривой 0,84 (95% CI: 0,72 – 0,96), что говорит о хорошей диагностической точности модели.

У мужчин была также создана модель ухудшения течения ИБС в течение 18 месяцев после перенесенного ИМ. В эту модель вошли такие предикторы, как ИБС в анамнезе более 10 лет, ГБ в анамнезе более 20 лет, индекс курильщика более 75 пачка/лет, ситуационная тревожность по Спилбергера-Ханина более 52 баллов, фибриноген более 720 мг/дл, ТМЖПд более 15 мм, модель межгенного взаимодействия, полиморфизм С807Т. Чувствительность и специфичность данного метода расчета составили 47 % и 91,7 % соответственно. Площадь под ROC-кривой 0,81 (95% CI: 0,71 – 0,91).

У женщин в модель ухудшения течения ИБС вошли следующие параметры: объем талии более 120 см, сахарный диабет в анамнезе, сахарный диабет более 8 лет в анамнезе, отсутствие приверженности лечения по Мориски-Грина, оценка по шкале CES-D более 25 баллов, дилатация левого предсердия, наличие гипокинеза по ЭхоКГ, курение, hsCRP более 15 мг/л, модель межгенного взаимодействия, полиморфизм гена С807Т, нарушение

рекомендаций по приему статинов, нарушение рекомендаций по приему ингибиторов АПФ, нарушение рекомендаций по приему  $\beta$ -адреноблокаторов, нарушение рекомендаций по приему ацетисалициловой кислоты. Чувствительность и специфичность данного метода расчета ухудшения течения ИБС у женщин составили 52,9% и 87,8% соответственно. Площадь под ROC-кривой 0,83 (95% CI: 0,73 – 0,93), что говорит о хорошей диагностической точности модели.

Таким образом, наглядно представлено, что у мужчин и женщин на смертность и на ухудшение течения ИБС влияют разные предикторы. Наши модели были сформированы с учетом этих особенностей, что позволило повысить их математическую точность. На основании выявленных предикторов, нами были разработаны 2 программы для ЭВМ: «Программа для оценки вероятности летального исхода после перенесенного инфаркта миокарда» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019619211 от 12.07.2019) [40] и «Программа для оценки ухудшения течения ИБС после перенесенного инфаркта миокарда» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019663211 от 11.10.2019 г) [41].

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности населения и приводят к инвалидизации человека, что обуславливает актуальность изучения данной темы [86]. В настоящей работе проведен анализ анамнестических, клинических и гемодинамических особенностей ОКС с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин. Женщины старше мужчин, чаще страдают ИБС, ГБ, СД 2 типа, АКО. Таким образом, женщины имеют больше сопутствующих заболеваний, старше мужчин, что, вероятно, приводит к реже используемой интервенционной стратегии у них. В Канаде проводилось исследование пациентов с острым коронарным синдромом, в котором также исследовались гендерные различия в лечении и исходах [75]. Аналогично нашим результатам, было выявлено, что женщинам проводилось меньше инвазивных процедур, по сравнению с мужчинами (47,6% против 60,5%,  $p=0,0001$ ). И, хотя в данном исследовании не была выявлена большая частота смертности у женщин от сердечно-сосудистых заболеваний, рецидивирующего инфаркта или инсульта, был определен повышенный уровень рефрактерной ишемии и повторной госпитализации у женщин. В многоцентровом проспективном исследовании CRUSADE [88] при изучении характеристик пациентов, было выявлено, что женщины были старше мужчин (средний возраст 73 против 65 лет), чаще страдали сахарным диабетом и гипертонической болезнью. Использование инвазивных методов лечения у женщин также применялось реже, чем у мужчин. Также, обратила на себя внимание большая приверженность женщин к регулярной терапии АГ, достижению целевых значений АД, предшествовавших развитию ОКССПСТ по сравнению с мужчинами и относительно низкую распространенность курения. Схожие данные были получены в исследовании, проведенном в Москве [31]. Авторы предполагают, что следствием этого является благоприятная структура ОКС, зарегистрированная у женщин в возрасте менее 65 лет. Согласно данным российского регистра острого коронарного

синдрома «Рекорд -3» [30], госпитализированные женщины были более чем на 10 лет старше мужчин. Пациентки с ОКС имели исходно большую клиническую тяжестью по частоте АГ, стенокардии, ХСН, СД 2 типа и фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе, что также соответствует данным, полученным в ходе нашего исследования. Не было найдено различий среди мужчин и женщин по времени от начала болевого синдрома до госпитализации в стационар. ЧКВ и тромболитическая терапия женщинам проводилась реже, чем мужчинам. В нашем же исследовании мужчины обращались раньше, чем женщины, тромболитическая терапия женщинам проводилась на 7% чаще, чем мужчинам.

В Кемерово проводили исследование психического статуса у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [32]. Были обследованы 120 женщин и 100 мужчин. Средний возраст женщин составил  $66,1 \pm 0,9$  года, мужчин –  $64,9 \pm 0,8$  года. Использовали шкалу депрессии Цунга, адаптированную Т.И. Балашовой, шкалы личностной и ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина. Результаты, полученные в этом исследовании, были сопоставимы с нашими. При оценке личностной тревожности ее высокий уровень был обнаружен у 59% мужчин и 90% женщин, тогда как в нашем исследовании у 32 и 70,7%, соответственно. Умеренно повышенный уровень встречался у 41% мужчин и 12% женщин, в нашем исследовании у 45,3% мужчин и 24% женщин. Больные с низким уровнем личностной тревожности (ЛТ) отсутствовали. В нашем исследовании мужчины страдали низкой ЛТ в 22,7%, женщин в 5,3%. Высокий уровень ситуационной тревожности в нашем исследовании оказался выше. Так, у женщин он выявлялся в 54,7%, у мужчин в 33,3%, тогда как в исследовании, проведенном в Кемерово, только у 1% мужчин и 28,3% женщин. Умеренно повышенная тревожность в исследовании коллег чаще выявлялась у женщин (у 74%), чем у мужчин (47%), в нашем же исследовании умеренная тревожность выявлялась примерно с одинаковой частотой, у 37,3% мужчин и 36% женщин. Низкая ситуационная тревожность также, как и в нашем исследовании чаще встречалась у мужчин, чем у женщин, составила

52% и 10% соответственно, тогда как в нашем исследовании 29,3% и 9,3%. Признаки депрессии оценивались разными инструментами. В Кемеровском исследовании признаки депрессии были обнаружены у 30% мужчин и 24,2% женщин. В нашем исследовании депрессия присутствовала у 9,3% мужчин и 30,7% женщин. Данные женщин сопоставимы, мужчины же в нашем исследовании страдали депрессией намного реже.

В исследовании Мухтаренко с соавт. [11] депрессия у пациентов с острым ИМ оценивалась при помощи шкалы HADS. Депрессия в группе мужчин встречалась в 22%, в группе женщин в 45%. Также проводили оценку депрессии при помощи шкалы BDI. Легкая депрессия встречалась у 28% мужчин и 25% женщин. В нашем исследовании у женщин также легкая депрессия отмечалась в 25,3%, тогда как у мужчин встречалась реже – в 8%. Умеренная депрессия в презентуемом исследовании встречалась у 8% мужчин и 15% женщин, в нашем же исследовании лишь у 1,3% мужчин и женщин. Тяжелая депрессия среди наших пациентов выявлялась у 4% женщин, у мужчин не выявлялась. В исследовании Мухтаренко выявлялась у женщин чаще (15%), чем у мужчин (4%). Также как и в нашем исследовании, большая частота встречаемости и выраженности расстройств тревожно-депрессивного спектра отмечалась в группе женщин.

Кроме того, нами был проведен анализ параметров липидного спектра у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Были найдены отличия между аллельными вариантами гена *ITGB3* и уровнем ХС-ЛПНП ( $p=0,039$ ). Генотип *CT* приводит к увеличению содержания ЛПНП и АпоЛПВ. Анализ показал, что носительство аллеля *C* полиморфизма *C1565T* у мужчин увеличивает риск повышения уровня ТАГ в 3,86 раз (95% CI: 1,45 – 10,27). Ассоциаций липидного спектра с геном *ITGA2* у мужчин и у женщин обнаружено не было. В исследовании Shabana и др. [92] оценивали генетический риск заболеваний коронарных артерий, основанный на полиморфизмах генов *PON1*, *IL-6*, *ITGB3* и *ALDH2*. Логистическая регрессия отдельных SNP не показала связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями.



Однако группы межгенного взаимодействия показали значимую для ТАГ, ЛПНП, ЛПВП связь. В нашем исследовании была установлена связи аллеля *C* с повышенным уровнем ТАГ, аллельного варианта *CT* с ХС-ЛПНП и АпоЛПВ. Другие ученые [133] оценивали уровень липидного спектра в ассоциации с геном *ITGA2*. Общий холестерин был выше у носителей *T*-аллеля, чем у не носителей ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании, не было обнаружено такой связи.

В исследовании Wei Li и др. [151] средние уровни ОХС, ТАГ и ХС-ЛПВП в сыворотке крови с благоприятным исходом после ОНМК были значительно выше ( $p < 0,005$ ), чем у пациентов с неблагоприятным исходом. Низкие уровни ОХС, ТАГ и ХС-ЛПВП ( $p < 0,05$ ) были связаны с ухудшением прогноза после ОНМК в течение 3 месяцев. В нашем же исследовании не было отмечено влияния уровня липидного спектра на смертность и ухудшение течения ИБС. В другом исследовании [165] плазменный уровень ХС-ЛПВП, измеренный на начальной стадии ОКС, предсказывал риск рецидивов сердечно-сосудистых событий в течение последующих 16 недель. При увеличении ХС-ЛПВП на 1 мг/ дл происходило снижение риска на 1,4%. В исследовании, проведенном в 2009 г, [106] ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП не оказывал влияния на прогноз и исход, также как и в нашем исследовании.

Нами были определены частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* у мужчин и женщин с ОКССПСТ в Забайкальском крае. Достоверных различий между группами мужчин и женщин не было.

Кроме того, мы изучали ассоциации полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин. Не было найдено связей полиморфного варианта гена *MDR1* и клинических событий, конечных точек как в группе мужчин, так и в группе женщин. Полученные нами данные схожи с данными, полученными в г. Москва [12]. Исследователями был проведен анализ полиморфизма гена *MDR1* у пациентов с ИБС, которым имплантировали металлические стенты и

стенты с покрытием. Исследователями не была обнаружена корреляция между полиморфизмом генов *MDR1* и рестенозом коронарных артерий с металлическими и покрытыми стентами. В нашем же исследовании изучалась вторичная конечная точка, включающая такие состояния как возобновление симптомов стенокардии, ранние постинфарктные стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС, которые могут косвенно говорить о рестенозе. В нашем исследовании не было найдено связи полиморфизма *C3435T* и клинических событий, конечных точек как в группе мужчин, так и в группе женщин. В другом российском исследовании [29] также не отметили влияния гена *MDR1* на частоту тромбозов стента.

В другом исследовании [87] анализировали ответ клопидогреля в зависимости от наличия полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP2C19\*2*. Ответ клопидогреля оценивали АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда до нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг, через 24 ч и через 6 дней после приема по 75 мг. Тенденция к снижению ответу на клопидогрель наблюдалась через 24 ч с вариантами генотипов *CYP2C19\*2* по сравнению с диким типом. Ген *ABCB1* не оказал влияния. В нашем исследовании у мужчин с аллелем *A* гена *CYP9C19\*2* была выявлена ассоциация с тромбозом стента ( $p=0,01$ ). У женщин такого влияния аллель *A* не показал.

В исследовании [109], изучавшем влияние полиморфизмов в генах *CYP3A5*, *P2RY12*, *ITGB3*, *CYP2C19* (\* 2, \* 3, \* 4 или \* 5), *ABCB1* у 2208 пациентов с острым инфарктом миокарда, получавших клопидогрель, не было обнаружено связи *CYP3A5*, *P2RY12*, или *ITGB3* с риском неблагоприятного исхода. У пациентов с двумя вариантами аллелей *TT* на нуклеотиде 3435 частота сердечно-сосудистых событий в течение 1 года была выше, чем у пациентов с генотипом дикого типа (15,5% против 10,7%; коэффициент риска, 1,72). У пациентов с полиморфизмами *CYP2C19* \* 2, \* 3, \* 4, \* 5 частота случаев была выше, чем у пациентов без таковых (21,5% против 13,3%; соотношение рисков - 1,98). Среди 1535 пациентов, перенесших чрескожное

коронарное вмешательство, частота сердечно-сосудистых событий среди пациентов с двумя полиморфизмами гена *CYP2C19* была в 3,58 раза выше. В нашем же исследовании гены *CYP2C19* \*2 и *ABCB1* не оказали влияние на частоту сердечно-сосудистых событий и исходов. Возможно, различия в результатах связано с различием в выборке пациентов. Еще в одном исследовании [91] проводили изучение 21 гена, участвующих в абсорбции, метаболизме и фармакодинамике клопидогреля, влияние этих генов на уровень клопидогреля в плазме крови, его метаболитов и реактивность тромбоцитов у 401 пациента с острым коронарным синдромом. Среди 21 гена носители *CYP2C19*\*2 были связаны с более низким воздействием его активных (клопи-Н4) и неактивных (CLPM) метаболитов и, таким образом, снижали ингибирование тромбоцитов. Также у носителей *ABCB1* *C3435T* обнаружена более низкая концентрация в плазме активных (клопи-Н4) и неактивных (CLPM) метаболитов клопидогреля и корреляция с последующим снижением ингибирования тромбоцитов. Не было очевидных эффектов других изученных генов на клопидогрель. В нашем исследовании, не смотря на отсутствие связи данных генотипов с дальнейшим течением ИБС, у пациенток с генотипами *GA* и *AA* гена *CYP2C19*\*2 чаще предшествовало ЧКВ. Еще в одном исследовании [156] оценили 598 пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* по влиянию полиморфизмов *CYP2C19*\*4, *CYP2C19*\*5, *CYP2C19*\*6 и *CYP2C19*\*7 на реакцию тромбоцитов при приеме клопидогреля с использованием АДФ- и VASP- индуцированной агрегацией тромбоцитов. *CYP2C19*\*4, *CYP2C19*\*5 и *CYP2C19*\*6 были очень редкими вариантами и не влияли на реакцию тромбоцитов. Носители аллеля *CYP2C19*\*17 показали самые низкие значения VASP – индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о лучшей реакции тромбоцитов на клопидогрель. Интересно, что генотип *CYP2C19*\*17 не был значительно связан с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов. Однако, в данном исследовании не оценивалось влияние генотипов на клинические исходы. В исследовании с оценкой клинических событий [158], наблюдалось 3% кровотечений от исследуемой

популяции. У пациентов аллельными вариантами *CT* и *TT* гена *CYP2C19\*17* наблюдалась более низкая величина реактивности тромбоцитов, эти пациенты имели в 2,7 раза выше риск возникновения серьезных кровотечений после ЧКВ. В нашем же исследовании у одного пациента наблюдалось кровотечение, не связанное с полиморфизмом *C4195T*. Разница в результатах, возможно, связана с разной численностью наблюдаемых групп.

Также в нашем исследовании не было найдено связей аллельных комбинаций и аллелей генов *ITGB3* и конечных точек в обеих группах. Полученные нами данные согласуются с исследованием Wenchao Ou, в котором изучались полиморфизмы, в том числе гликопротеина IIIa, у пациентов с ишемической болезнью сердца и их влияние на чувствительность к клопидогрелю и основные неблагоприятные сердечные события [95]. Полиморфизм *T1565C* не оказал влияние на высокую реактивность тромбоцитов по сравнению с нормальными группами.

В обзоре, проведенном Goodman [98], был представлен полиморфизм *T1565C* в 19 исследованиях у 1389 пациентов. Выявлена генетическая связь между *T1565C* и устойчивостью к аспирину у здоровых людей, причем эффект уменьшался при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Используемая лабораторная методика влияла на выявление устойчивости к аспирину. В 2010 г проводилось исследование с изучением связи полиморфизма *T1565C* [132] у 188 пациентов со стабильной стенокардией, получавших аспирин 250 мг/сутки, с возникновением сердечно-сосудистых событий в течение 1 года. Распределение полиморфизма *T1565C* по генотипам было: *TT* 55,3%, *CT* 39,3% и *CC* 2,4%. В нашем исследовании, при объединении групп мужчин и женщин, распределение выглядит так: *TT* – 76,7%, *CT*–20,7%, *CC* – 2,7%. Встречаемость генотипа *CC* не отличается, а *CT* и *TT* имеет отличия. Частота возникновения комбинированной конечной точки у гомозиготных носителей *CC* была выше, чем у пациентов с *CT* и *TT* генотипами. Отличия в результатах исследований могут быть связаны с разной стратегией дезагрегантной терапии, получаемой пациентами. В 2015 г в г.Томск проводилось

исследование полиморфизмов *T1565C* у женщин трудоспособного возраста, без заболеваний сердечно-сосудистой системы, проживающих на территории Западной Сибири [3]. В ходе исследования были получены данные о распространенности данных полиморфизмов. В выборке женщин частота аллелей *1565C* составила 0,7%. Тогда как в нашем исследовании – 4 %. Такая тенденция связана, как мы считаем, с разной когортой исследуемых пациентов.

Другими исследователями был проведен метаанализ из 13 исследований для оценки влияния полиморфизма *C807T* на риск развития ишемического инсульта в китайской популяции. [55]. В общем анализе значительно повышенный риск ишемического инсульта был связан с аллельным вариантом *T*. Исследователи подчеркивают, что для определенных выводов необходимы дальнейшие исследования в других этнических группах. В нашем исследовании не была выявлена ассоциация аллеля *T* с предшествующим ОНМК в анамнезе.

В другом же исследовании изучали взаимосвязь между полиморфизмом *C807T* и чувствительностью тромбоцитов к двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ у пациентов с острым коронарным синдромом [97]. 220 пациентам и 220 здоровым лицам были определены генотипы *GPIa C807T*, проведено исследование индуцированной агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой и аденозиндифосфатом и концентрации в плазме мембранных белков  $\alpha$ -гранул (GMP-140). Частота аллеля *T* была выше в группе ОКС, чем в контроле. В группе ОКС агрегация тромбоцитов была значительно выше у людей с аллелем *T*, чем у людей с аллелем *C*. Двойная дезагрегантная терапия уменьшала агрегацию тромбоцитов во всех трех генотипах, и пациенты с генотипом *CC* были более чувствительными к антиагрегантному лечению, чем пациенты с генотипом *TT*. Не было найдено различий в уровнях GMP-140 в плазме. Еще в одном исследовании [149] также была подтверждена роль *C807T* в высокой реактивности тромбоцитов. Оценивалась реакционная способность тромбоцитов с помощью индуцированной агрегации

тромбоцитов арахидоновой кислотой и коллагеном у 289 пациентов с инфарктом миокарда, перенесших ЧКВ и получающих двойную дезагрегантную терапию. Полученные данные показали, что полиморфизмы *C807T / G873A* связаны с более высокой реакционной способностью тромбоцитов. При множественном анализе полиморфизмы *C807T / G873A* приводили к независимому фактору риска высокой реактивности тромбоцитов. В другом менее масштабном исследовании изучали связь между развитием тромбоза и полиморфизмом *C807T* [157]. В это исследование было включено 30 пациентов с подтвержденным тромбозом и 63 контроля. Частота генотипа *C807T TT* была значительно выше у пациентов с тромбозом ( $p=0,023$ ). Таким образом, вероятно, полиморфизм *C807T* вызывая риск тромбоза, оказывает влияние на течение и ухудшение прогноза у пациентов с ОКС, что подтверждает наше исследование. Учитывая, малую выборку, данный факт требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

При изучении McCarthy и соавторами [116] 111 генов-кандидатов, среди которых был *GP1BA*, была обнаружена достоверная разница между носителями полиморфизма *I45T*, страдающими ИБС, и группой контроля. В нашем же исследовании у женщин была обнаружена ассоциация аллеля *T* с предшествующим ЧКВ в анамнезе в группе женщин ( $p=0,018$ ).

В обзоре, проведенном Goodman и др. [98], не была обнаружена связь с устойчивостью к аспирину у пациентов с полиморфизмом *C145T*. В нашем исследовании наличие полиморфизма не повлияло на первичную и вторичную конечную точку, что также может косвенно судить об отсутствии резистентности к аспирину у носителей исследуемого полиморфизма. Wurtz и др. [129] провели метаанализ исследований, выявляющих генетические полиморфизмы, связанные с сердечно-сосудистыми событиями и модулирующие антиагрегантный эффект аспирина. Полиморфизм *C145T* не показал ассоциации с сердечно-сосудистыми событиями, как и в нашем исследовании не было обнаружено ассоциаций с первичной и вторичной конечными точками. В масштабном американском исследовании [111],

изучавшим 89 генов-кандидатов, выявлено распределение аллельных вариантов гена *GPIBA*: *CC* 76,7%, *CT* 21,6%, *TT* 1,6%. В нашем исследовании, при объединении группы мужчин и женщин, распределение выглядит так: *CC* 76 %, *CT* 21,3 %, *CC* 2,7 %. Встречаемость генотипов практически не отличается.

С помощью программы MDR нами была построена модель межгенного взаимодействия у мужчин и женщин острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и вторичной конечной точки. Большая часть работ, включающих изучение различных генов, посвящена монолокусному анализу генов без оценки возможных межгенных взаимодействий. В последнее время стали появляться работы, в которых изучаются комбинации генов. Так представляют интерес исследование Гринштейна с соавторами [112], в котором приняли участие 130 пациентов после АКШ. Определяли комбинацию генетических полиморфизмов в генах *ITGB3*, *ITGA2* и *CYP2C19\*2*. Было определено, что у пациентов с комбинацией полиморфизмов в генах *ITGB3* + *CYP2C19\*2* или *CYP2C19\*2* + *ITGA2* конечная точка, включающая смертельный исход, инфаркт или инсульт, встречалась чаще, чем у пациентов с другими комбинациями генов (ОР: 4,0; 95% ДИ: 2,19 – 7,29;  $p=0,008$ ). В нашем исследовании ген *ITGA2* также был включен в модель межгенного взаимодействия как у мужчин, так и у женщин. Однако полиморфные варианты генов *ITGB3* и *CYP2C19\*2* не были включены ни в одну из моделей и не оказывали своего влияния на развитие ПКТ и ВКТ. Возможно, отличия в результатах связаны с разной когортой пациентов и с получаемой ими терапией.

В еще одном исследовании [22] также изучали сочетание полиморфных генов на когорте пациентов с ОКССПСТ после ЧКВ. Наблюдаемый период составил 12 месяцев. Было выяснено, что сочетание генетических полиморфизмов *FI+ITGB3* увеличивает риск рестенозов в 2,1 раз, сочетание полиморфизмов *FI+ITGB3+PAI-1+FVII* в 3,5 раз, *FI +FVII +ITGB3* в 4,2 раза. Таким образом, при сочетании полиморфных вариантов гена *ITGB3* с

вышеперечисленными резко возрастает риск стенозов. Нами данные гены не изучались.

Далее с применением бинарной регрессии сформированы 4 модели прогнозирования. В модели прогнозирования у мужчин и женщин ухудшения течения ИБС в течение 18 месяцев наблюдения включены генетические маркеры. У мужчин модель включала два генетических маркера: *GP1BA*×*ITGA2*. У женщин три: *MDR1*×*ITGA2*×*CYP2C19*\*17. Модели прогнозирования риска смертности и ухудшения течения ИБС обладают достаточной прогностической мощностью, что подтверждается ROC-кривыми. Таким образом, несмотря на ограничения для использования в рутинной практике генетического тестирования, подтверждается перспективность применения генетических предикторов для пациентов с ОКС в шкалах рискометрии [101, 123]. Бесспорно, представленное нами генетическое подисследование имеет недостатки, связанные, прежде всего, с небольшим объемом выборки. Однако, мы считаем, что оно достаточно показательно в возможностях генетического тестирования у пациентов после перенесенного ИМ для вторичной профилактики. Кроме этого, учет тех предикторов, которые вошли в прогностические модели, может помочь практикующему врачу во вторичной профилактике пациентов после перенесенного ИМ с учетом гендерных различий.



## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОКССПИСТ имеются гендерные особенности течения заболевания: женщины были старше мужчин, чаще имели ранее установленный диагноз ГБ (на 11%,  $p=0,029$ ), СД 2 типа (на 23,4%,  $p=0,029$ ), ИБС (на 17%,  $p<0,01$ ), им чаще проводилась тромболитическая терапия. Мужчины чаще страдали зависимостью от курения (70% против 39% женщин,  $p<0,0001$ ), при развитии ангинозного синдрома они раньше обращались за медицинской помощью, у мужчин чаще формировались нарушения внутрисердечной гемодинамики со склонностью к дилатации полости левого желудочка. Характер анатомии коронарного русла у мужчин и женщин значимо не отличался.
2. Высокий уровень ситуационной тревожности чаще диагностировался у женщин, чем у мужчин – 54,7% и 33,3% соответственно ( $p=0,014$ ). Высокий уровень личностной тревожности также чаще встречался у женщин, чем у мужчин – 70,7% и 32% соответственно ( $p<0,001$ ). У мужчин реже диагностирована депрессия: легкая депрессия у женщин в 25,3% случаев, у мужчин в 8%,  $p=0,0046$ ; признаки тяжелой депрессии у мужчин не выявлялись, у женщин встречались в 4%. Нормальная когнитивная функция определялась лишь у 34,7% мужчин и 32% женщин, остальные пациенты демонстрировали умеренные когнитивные расстройства без значимой гендерной разницы. Высокая приверженность к лечению была выявлена лишь у 18,7% мужчин и 22,7% женщин ( $p=0,14$ ).
3. Существенных различий по частоте встречаемости генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* у мужчин и женщин с ОКССПИСТ в Забайкальском крае не выявлено, однако имеются гендерные особенности взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров с некоторыми клиническими и анатомическими характеристиками. Так, в группе мужчин выявлена ассоциация аллеля А гена *CYP9C19\*2* с тромбозом стента ( $p=0,01$ ); носительство аллеля С ( $p=0,0095$ ) и генотипа СС ( $p<0,001$ ) гена *ITGB3* – с

- предшествующим ЧКВ, носительство генотипа *CT* гена *ITGA2* – с поражением ПНА в качестве инфаркт-зависимой артерии (95% CI: 1,03 – 6,86). Шансы наступления вторичной конечной точки у мужчин-носителей аллеля *T* гена *ITGA2* были в 2,98 раз выше, чем у носителей аллеля *C* (95% CI: 1,5 – 5,92).
4. У женщин с увеличением OR ранее перенесенного ИМ ассоциировано носительство аллеля *C* гена *MDR1* – в 3,7 раза (95% CI: 1,42 – 9,07;  $p=0,0056$ ); аллеля *A* гена *CYP2C19\*2* – в 3,28 раза (95% CI: 1,01 – 10,6;  $p=0,038$ ); с почечной дисфункцией – носительство генотипа *TT* гена *GP1BA* ( $p=0,0052$  при сравнении групп с генотипами *TT* и *CC*); с более низким уровнем фибриногена – носительство генотипа *TT* гена *ITGA2* по сравнению с генотипом *CC* ( $p=0,001$ ); шанс достижения целевого АД в случае носительства аллеля *A* гена *CYP2C19\*2* был в 6,35 раз больше, чем при носительстве аллеля *G* (95% CI: 1,7 – 23,71;  $p=0,002$ ) Носительство аллеля *A* гена *CYP2C19\*2* увеличивало OR поражения ОВ ЛКА в качестве инфаркт-связанной артерии в 7,4 раза (95% CI: 2,19 – 25,04;  $p=0,0003$ ), а носительство аллеля *C* гена *ITGB3* – OR поражения ПНА в 3,31 раза (95% CI: 1,1 – 9,99;  $p=0,02$ ). С ЧКВ в анамнезе ассоциировано носительство аллеля *A* гена *CYP2C19\*2* ( $p<0,001$ ) и аллеля *T* гена *GP1BA* ( $p=0,018$ ). Шансы наступления вторичной конечной точки у женщин-носительниц аллеля *T* гена *ITGA2* были в 1,97 раз выше, чем в случае носительства аллеля *C* (95% CI: 1,02 – 3,79).
5. Выявлены гендерные особенности липидного обмена при ОКССПСТ: средний уровень ОХС у женщин по сравнению с мужчинами был больше на 10% ( $p=0,034$ ), средний уровень АпоЛПА1 – больше на 14% ( $p=0,00001$ ), средний уровень Лп(а) – больше на 15,2% ( $p=0,003$ ). Генотип *CT* полиморфизма *C1565T* в группе мужчин ассоциирован с увеличением содержания ЛПНП ( $p=0,029$ ) и АпоЛПВ ( $p=0,027$ ) по сравнению с генотипом *TT*. Носительство аллеля *C* гена *ITGB3* у мужчин увеличивает риск повышение уровня ТАГ в 3,86 раз (95% CI: 1,45 – 10,27).

6. Определены модели межгенного взаимодействия изучаемых генов-кандидатов в детерминации риска смертности и ухудшения течения ИБС после эпизода ОКС/СПСТ: у мужчин выявлена двухлокусная модель сочетаний полиморфных генов, предрасполагающих к развитию вторичной конечной точки – *GP1BA*×*ITGA2*, у женщин же на неё оказывала влияние сложная трехлокусная модель – *ITGA2*×*MDR1*×*CYP2C19*\*17.
7. В модель прогнозирования риска смерти в течение 1,5 лет после ИМ вошли следующие предикторы: почечная дисфункция, наличие ОЧН по Killip II-IV, многососудистое поражение; у мужчин дополнительную значимость показали повышение систолического АД, нарушение А-V проводимости, гипергликемия, у женщин – ожирение, снижение АД, поздняя обращаемость, снижение ФВ ЛЖ. Независимыми факторами риска ухудшения течения ИБС в течение 1,5 лет после ОКС с подъемом сегмента ST у мужчин являются генотипы повышенного риска комбинации генов *ITGA*×*GP1BA*, анамнез ИБС, АГ и курения, повышенная ситуационная тревожность и ряд других предикторов; у женщин значимость в прогнозе показали отсутствие приверженности к лечению, наличие абдоминального ожирения, сахарного диабета и депрессии, а также генотипов повышенного риска комбинации генов *ITGA*×*MDR1*×*CYP2C19*\*17 и ряда дополнительных факторов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения индивидуализации оценки риска летальности в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуется использование математической модели оценки риска в виде калькулятора «Программа для оценки вероятности летального исхода после перенесенного инфаркта миокарда» с включением клинико-инструментальных показателей (некоторые данные эхокардиографии, коронароангиографии, биохимические показатели (креатинин, АСТ)).
2. Для индивидуализации оценки риска ухудшения течения ИБС в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуется использование математической модели оценки риска в виде калькулятора «Программа для оценки ухудшения течения ИБС после перенесенного инфаркта миокарда» с включением клинико-инструментальных показателей (некоторые данные эхокардиографии, коронароангиографии, биохимических показателей (у мужчин -фибриноген, у женщин - hsCRP), аффективных расстройств (у мужчин оценка ситуационной тревожности, у женщин оценка госпитальной депрессии и приверженности к лечению), генетических (у мужчин определение полиморфизмов генов *ITGA2* и *GP1BA*, у женщин - *ITGA2*, *MDR1*, *CYP2C19\*17*)).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев Ф.Т. Методические рекомендации. Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии / Ф.Т. Агеев, Т.В. Фофанова, М.Д. Смирнова. – Москва, 2013. – 64 с.
2. Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Г.И. Лифшиц, С.Т. Данилкина, Е.В. Гуськова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10 (4). – С. 90-95.
3. Ассоциация полиморфизмов генов ACE, NOS3, ITGB3 и P2RY12 с уровнем общего холестерина и глюкозы у женщин трудоспособного возраста Западно-Сибирского региона / Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, В.Н. Серебрякова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – 78-84.
4. Белки острой фазы и их клиническое значение / В.А. Алешкин, Л.И. Новикова, А.Г. Мотов, Т.Н. Алешкина // Клиническая медицина. – 1988. – № 8 (66). – С. 39-48.
5. Белялов Ф.И. Использование шкал прогноза в клинической медицине // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 12 (140). – С. 23-27.
6. Бобровская Е.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда / Е.Е. Бобровская, Н.Н. Бурова, В.Е. Нок. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-12-23-27// Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 539-542.
7. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов / В. Боровков. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 688 с. – ISBN 5-272-00078-1 (в пер.).
8. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин / С.А. Бойцов, С.С.

- Якушин, Н.Н. Никулина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (5). – С. 639-644.
9. Гараева Л.А. Ассоциация полиморфизмов генов FGB, LPL, GPIIIA и TGFB с вариантами тяжести течения атеросклероза / Л.А. Гараева, С.Д. Маянская. – DOI 10.17750/KMJ2017-669 // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 98 (5). – С. 669-674.
  10. Гарганеева А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 44-48.
  11. Гендерные особенности аффективных расстройств и уровень субъективного контроля личности у больных острым инфарктом миокарда / С.Ю. Мухтаренко, З.А. Абдулкадырова, Т.М. Мураталиев [и др.] // Вестник КРСУ. – 2016. – № 16 (7). – С. 39-42.
  12. Голухова Е.З. Ассоциация полиморфизма гена MDR1, гена цитохрома P450 и развития рестенозов коронарных артерий у больных ИБС после интервенционных методов лечения / Е.З. Голухова, М.К. Саркисова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. – № 10. – С. 171-179.
  13. Демографический ежегодник России: статистический сборник ; Федеральная служба государственной статистики / Г.К. Оксенойт, С.Ю. Никитина, Л.И. Агеева [и др.]. – Москва, 2017. – 263 с. – ISBN 978-589476-447-4.
  14. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: российские рекомендации / О.В. Аверков, Б.Г. Алесян, Р.С. Акчурин // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8. – С.1-66.
  15. Емельянова Л.А. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репродуктивной системы для развития атеросклероза и ИБС у женщин детородного возраста / Л.А.

- Емельянова, Е.В. Цыбулина, А.Ф. Жаркин // Терапевтический архив. – 2000. – № 9. – С.27-33.
16. Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай-контроль". – URL: [http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php/](http://gen-exp.ru/calculator_or.php/) (дата обращения: 15.02.2019).
  17. Каражанова Л.К. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.К. Каражанова, Ш.Т. Жукушева, А.А. Чиныбаева // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 3. – С. 4-11.
  18. Карунас А.С. Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний : автореферат диссертации доктора биологических наук : специальность 03.02.07 / Карунас Александра Станиславовна. – Уфа, 2012. – 47 с. – Место защиты: Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН.
  19. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 29-31.
  20. Клинические и фармакогенетические факторы, влияющие на резистентность к клопидогрелю у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д.Ф. Меситская, Ю.М. Никитина, Ф.Ю. Копылов [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – № 93 (2). – С. 40-46.
  21. Комаров А.Л. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA / А.Л. Комаров, Е.П. Панченко // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 39-44.
  22. Круглов В.Н. Генетические маркеры в сочетании с клинико-лабораторными показателями в прогнозировании осложнений после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом с

- подъемом сегмента ST / В.Н. Круглов, А.О. Рубаненко // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 1/2. – С. 182-189.
23. Куликов В.А. Фремингеймское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза // Вестник ВСМУ. – 2012. – № 11 (2). – С. 16-24.
24. Курупанова А.С. Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3 и ITGA2 с клиническим течением и исходами при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларева // Забайкальский медицинский вестник : электронный журнал. – 2019. – № 2. – С. 27-39. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/2/4.pdf> (дата обращения: 6.06.2019).
25. Курупанова А.С. Полиморфизм генов MDR1, CYP2C19\*2, \*17 у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларева // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 4. – С.74-81.
26. Маркелов О.А. Алгоритм построения моделей логистической регрессии при малом объеме данных. К 20-летию НИЦ ЭТУ компьютерные и информационные технологии в науке и образовании / О.А. Маркелов, Б.И. Смирнов // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2007. – Специальный выпуск. – С. 94-101.
27. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е.Г. Пономарь, А.Л. Сыркин, Д.Е. Гусев, Д.А. Андреев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 4 (6). – С. 10-15.
28. Маркеры липидотранспортной системы крови и годовой прогноз инфаркта миокарда / О.В. Груздева, В.Н. Каретникова, О.Е. Акбашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1. – С.16-22.
29. Осложнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом: связь с полиморфизмами генов CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 и активностью изофермента CYP3A4/ Э.И. Рыткин, К.Б. Мирзаев, В.В. Смирнов [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С. 26-31.



30. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома «Рекорд - 3») / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, И.С. Быкова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2017-6-122-131 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С. 122-133.
31. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин / Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер, Д.П. Семенцов, Н.А. Малыгина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (1). – С. 63-70.
32. Особенности психосоциального статуса больных инфарктом миокарда и их влияние на течение заболевания в зависимости от пола / Н.Б. Лебедева, О.В. Лебедев, Е.В. Шаф [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (1). – С. 28-33.
33. Полиморфизм генов eNOS и AGTR2 как фактор риска развития ишемической болезни сердца / А.Л. Хохлов, Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2015. – № 9. – С. 46-50.
34. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома / Н.Г. Ложкина, В.Н. Максимов, А.Д. Куимов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 44-55.
35. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
36. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Е. В. Ефимова, К.Н. Борель // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – №12 (1). – С. 37-41.
37. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий / A.L. Catapano, I. Graham, G.D. Backer [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 5 (145). – С. 7-77.

38. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений инфаркта миокарда в течение одного года / О.А. Макеева, М.В. Зыков, М.В. Голубенок [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 53 (10). – С.16-23.
39. Рыбакова М.К. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Москва : Издательский дом Видар-М, 2011. – 288 с. – ISBN 978-5-88429-151-5.
40. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019619211 Российская Федерация. Программа для оценки вероятности летального исхода при остром инфаркте миокарда / Курупанова А.С., Ларёва Н.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019617745 ; дата поступления 19.06.2019 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 12.07.2019. – 1 с.
41. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019663211 Российская Федерация. Программа для прогнозирования неблагоприятного течения ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда / Курупанова А.С., Ларёва Н.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019661986 ; дата поступления 30.09.2019 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 11.10.2019. – 1 с.
42. Способ оценки риска смерти в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда (Исследование «ЛИС») / М.Л. Гинзбург, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев [и др.] // Кардиология: от науки – к практике : материалы российского национального конгресса кардиологов 25-27 сент. 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 149-150.
43. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза / В.В. Скибицкий, Ю.Н. Медведева, Е.Л.

- Шухардина [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2007. – № 3(2). – С. 21-28.
44. Федотова И.Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2013. – № 11. – С. 32-35.
45. Халафян А.А. STATISTICA 6.0 Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – 3-е изд. – Москва : Бином-Пресс, 2008. – 512 с.
46. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. – Москва : ЛКИ, 2008. – 320 с.
47. Хронические заболевания невоспалительного генеза и мутации митохондриального генома человека / К.Ю. Митрофанов, А.В. Желанкин, М.А. Сазонова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2012. – Т. 7, № 19. – С. 57-61.
48. Чичеватов Д.А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – № 4. – С.12-20.
49. Чукаева И.И. Значение воспалительных и иммунных реакций в течении инфаркта миокарда : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Чукаева Ирина Ивановна. – Москва, 1990.
50. A study into the genetic basis of aspirin resistance in Pakistani patients with coronary artery disease / O. Mukarram, N. Akhtar, A. Junaid [et al.] // Pak. J. Pharm. Sci. – 2016. – № 29 (4). – P. 1177-1182.
51. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: A meta-analysis / M. Luo, J. Li, X. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2011.12.003 // Thrombosis Research. – 2012. – № 129. – P. 754-759.
52. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA “Boxed Warning”: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association / D.R. Holmes,

- G.J. Dehmer, S. Kaul [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2010.05.013 // *Circulation*. – 2010. – №122. – P. 537-557.
53. Agapov A.A. Treatment of acute coronary syndrome non ST elevation ECG / A.A. Agapov // *Cardiovascular therapy and prevention*. – 2006. – № 8 (5). – P. 411-440.
54. American Heart Association. Statistical Fact Sheet. Populations 2009 Update: International Cardiovascular Disease Statistics. – 2009. – URL: <http://www.americanheart.org/> (date of the application: 17.04.19).
55. Association between platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis in separate ethnic group / X.Y. Huang, W.J. Fu, Z.Z. Mei [et al.]. – DOI 10.14715/cmb/2017.63.11.19 // *Cellular and Molecular Biology*. – 2017. – № 63 (11). – P. 111-115.
56. Association Between Very Low Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol and Long term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome Treated Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS Trial / E. Hagstrom, M.T. Roe, G. Hafley [et al.]. – DOI 10.1002/clc.22533 // *Clinical cardiology. I*. – 2016. – № 39 (6). – P. 329-337.
57. Association of Rs10487667 genetic polymorphism of thromboxane synthase with myocardial infarction in Uigur population of Xinjiang / B.Z. Wang, Y.T. Ma, Z.Y. Fu [et al.] // *Heart*. – 2010. – № 44 (11). – P.1032-1036.
58. Association of the integrin gene polymorphisms with ischemic stroke and plasma lipid levels / Y.S. Wei, Y. Lan, Y.G. Liu [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.02.021 // *Chinese Journal of Medical Genetics*. – 2009. – № 26 (2). – P. 211-215.
59. Associations of candidate gene polymorphisms with poor responsiveness to aspirin: a meta-analysis / J. Yang, X. Chen, J. Zhou [et al.]. – DOI 10.1111/1440-1681.12973 // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2018. – № 7. – P. 56-71.
60. Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke / R. Liu, Z. Zhou, Y. Chen [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2016. – № 37. – P. 882-888.

61. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Website / D. Couper, K. Ring, L. Reeves [et al.] // J. Community Surveillance Event Rates. – 2018. – № 45. – P. 124-139.
62. Avercov O.V. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation ECG // Circulation Journal. – 2007. – № 6 (8). – P. 415-500.
63. Can we override clopidogrel resistance? / A. Pena, J.P. Collet, J.S. Hulot [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.857722 // Circulation. – 2009. – №119 (21). – P. 2854-2857.
64. Chaer R.A. Genetics and gene manipulation therapy of premature coronary artery disease / R.A. Chaer, R. Billeh, M.G. Massad. – DOI 10.1159/000075993 // Cardiology. – 2004. – Vol. 101, № 1/3. – P. 122-30.
65. Common Variant in Glycoprotein Ia Increases Long-Term Adverse Events Risk After Coronary Artery Bypass Graft Surgery / H. Liu, Z. Xu, H. Gu [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.116.004496 // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – № 23(12). – P. 45-51.
66. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extend and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / A. Bekler, B. Altun, E. Gazi [et al.]. – DOI 10.5152/akd.2014.5802 // The Anatolian Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 15(10). – P. 801-806.
67. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department / J.M. Poldervaart, M. Langedijk, B.E. Backus [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2016.10.080 // International Journal of Cardiology. – 2017. – № 15. – P. 656-661.
68. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study / C.P. Cannon, R.A. Harrington, S. James [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)62191-7 // Lancet. – 2010. – № 375. – P. 283-93.

69. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study / J.M. Schildkraut, R.H. Myers, L.A. Cupples [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(89)90477-3 // *Am J Cardiol.* – 1989. – Vol. 64. – P. 555–559.
70. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome / X.H. Wang, S.Q. Liu, Y.L. Wang, Y. Jin. – DOI 10.4238/2014.June.9.11 // *Genetics and Molecular Research.* – 2014. – № 13 (2). – P. 4260-4266.
71. CYP2C19\*2/ABCB1-C3435T polymorphism and risk of cardiovascular events in coronary artery disease patients on clopidogrel: Is clinical testing helpful? / S. Mukesh, S. Tejaskumar, A. Sasikanth [et al.]. – DOI 10.1016/j.ihj.2012.06.003 // *Indian Heart Journal.* – 2012. – №64. – P. 341-352.
72. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard [et al.] // *Circulation.* – 2010. – № 121. – P. 512-518.
73. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 +12 G/ A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high risk vascular patients / B. Giusti, A.M. Gori, R. Marcucci [et al.]. – DOI 10.1097/FPC.0b013e3282f1b2be // *Pharmacogenet Genomics.* – 2007. – № 17. – P. 1057-1064.
74. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel / J.L. Mega, S. L. Close, S.D. Wiviott [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0809171 // *N.Engl.J.Med.* – 2009. – № 360. – P. 354-362.
75. Differences in the Management and Prognosis of Woman and Men Who Suffer from acute coronary syndromes / S.A. Sonia, Chang Chun Xie, S. Mehta [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.05.091 // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2005. – № 10. – P. 1846-1851.
76. Does hormonal status influence the clinical presentation of acute coronary syndromes in women? / J. Methot, B.A. Hamelin, P. Bogaty [et al.]. – DOI

- 10.1089/jwh.2004.13.695 // J. Womens Health (Larchmt). – 2004. – № 13 (6). –P. 695-702.
77. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies / L.P. He, X.Y Tang, W.H. Ling [et al.] // Heart. – 2010. – № 96(5). – P. 339-346.
78. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial / L. Wallentin, S. James, R.F. Storey [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(10)61274-3 // Lancet. – 2010. – № 376. – P. 1320–1328.
79. Effect of Cytochrome P450 Polymorphisms on Platelet Reactivity After Treatment With Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome / C. Ffere, T. Cuisset, P.-E. Morange [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – № 101. – P.1088-1093.
80. Effect of Platelet Antigen Polymorphism on Platelet Inhibition by Aspirin, Clopidogrel, or Their Combination / G.E. Cooke, Y. Liu-Stratton, A.K. Ferketich [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.09.034 // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 47 (3). – P. 541-546.
81. Effect of platelet receptor gene polymorphisms on outcomes in ST-elevation myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention / J.H. Zhang, J. Wang, X.F. Tang [et al.]. – DOI 10.3109/09537104.2015.1034096 // Platelets. – 2016. – № 27(1). – P.75-79.
82. Effect of the CYP2C19 2 and 3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention / X.F Tang, J. Wang, J.H Zhang [et al.]. – DOI 10.1007/s00228-012-1446-8 // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2013. – № 69. – P. 1103-1112.
83. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent

- ST-segment elevation of the European Society of Cardiology / C.W. Hamm, J.-P. Bassand, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – № 32. – P. 2999-3054.
84. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of acute myocardial infarction in patient presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S.K. James, S. Agewall, [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 00. – P.1-8.
85. ESMUCICA Researchers. Multicentric study of Coronary Surgery. Coronary Patients / M. Ciruzzi, R. Henquin, G. Aranda [et al.] // *Rev Argent Cardiol.* – 1999. – № 67 (5). – P.605-616.
86. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, G.D. Backer, H. Gohlke [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635-1701.
87. Evaluation of CYP2C19, P2Y12, and ABCB1 polymorphisms and phenotypic response to clopidogrel in Indian population / K. Sridharan, R. Kataria, D. Tolani [et al.]. – DOI 10.4103/0253-7613.186191 // *Indian journal of Pharmacology.* – 2016. – № 48 (4). – P. 350-354.
88. Gender Disparities in the Diagnosis and Treatment of Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Large-Scale Observations From the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology American Heart Association Guidelines National Quality Improvement Initiative / L.B. Andra, A.Y. Chen, S.H. Judith [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2005. – № 6. – P. 832-837.
89. Gene variants in responsiveness to clopidogrel have no impact on clinical outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention — A multicenter study / Li C. Chenze, L. Zhang, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2017.03.015 // *International Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 240. – P. 360-366.



90. Genetic Determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary-Krause [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0808227 // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 363-375.
91. Genetic polymorphisms of CYP2C19\*2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome / Xia-qin Wang, Chen-lin Shen, Bang-ning Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2014.12.051 // Gene. – 2015. – Vol. 558. –P. 200-207.
92. Genetic risk score (GRS) constructed from polymorphisms in the PON1, IL-6, ITGB3, and ALDH2 genes is associated with the risk of coronary artery disease in Pakistani subjects / N.A. Shabana, S. Ashiq, A. Ijaz [et al.] // Lipids Health Dis. – 2018. – № 17 (1). – P. 219-224.
93. Genetic score based on high-risk genetic polymorphisms and early onset of ischemic heart disease in an Italian cohort of ischemic patients / C. Vecoli, D. Adlerstein, E. Shehi [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2014.03.006 // Thrombosis Research. – 2014. – № 133 (5). – P. 804-810.
94. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients / L. Spinarova, J. Spinar, A. Vasku [et al.]. – DOI 10.1016/j.yexmp.2008.03.002 // Exp Mol Pathol. – 2008. – № 84 (3). – P. 251-255.
95. Genotype Frequencies of CYP2C19, P2Y12 and GPIIIa Polymorphisms in Coronary Heart Disease Patients of Han Ethnicity, and Their Impact on Clopidogrel Responsiveness / O. Wenchao, H. Yongcong, L. Aiqun [et al.]. – DOI 10.1536/ihj.16-006 // International Heart Journal. – 2016. – № 5. – P. 586-592.
96. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes. Results from PURSUIT / K.M. Akkerhuis, J.W. Deckers, E. Boersma. – DOI 10.1053/euhj.1999.1743 // European Heart Journal. – 2000. – Vol. 21 (5). – P. 371–381.

97. Glycoprotein Ia C807T: Polymorphisms and their association with function in patients with the Acute coronary syndrome / Q. Zhang, Y. Jin, D. Shi [et al.]. – DOI 10.1159/000435906 // *Cardiology*. – 2015. – № 132 (4). – P. 213-220.
98. Goodman, T. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review / T. Goodman, A. Ferro, P. Sharma. – DOI 10.1111/j.1365-2125.2008.03183.x // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – № 66. – P. 222-232.
99. GPIa Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk / D. Rath, E. Schaeffeler, S. Winter [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2017.00052 // *Front Cardiovasc Med*. – 2017. – № 4(52). – P. 11-18.
100. GRACE Score among six risk scoring systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction / S. Littnerova, P. Kala, J. Jarkovsky [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0123215 // *PLoS One*. – 2015. – №10. – P.2137 – 2148.
101. Guo Y.-L. Biomarkers for the prediction of acute ongoing arterial plaque rupture / Y.-L. Guo, J.-J. Li. – DOI 10.2147/RRCC.S32129 // *Res. Rep. Clin. Cardiol*. – 2013. – Vol. 4. – P. 107-113.
102. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies / S. Rodriguez, T.R. Gaunt, N.M. Day. – DOI 10.1093/aje/kwn359 // *American Journal of Epidemiology Advance Access*. – 2009. – Vol. 169 (4). – P.505-514.
103. Harrington R.A. Design and Methodology of the PURSUIT Trial: Evaluating Eptifibatide for Acute Ischemic Coronary Syndromes. – DOI 10.1016/S0002-9149(97)00575-4 // *The American Journal of Cardiology*. – 1997. – Vol. 80 (4). – P. 34B-38B.
104. Harrington R.A. Women, acute ischemic heart disease, and antithrombotic therapy: challenges and opportunities. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.705830 // *Circulation*. – 2007. – № 115 (22). – P. 2796-2798.

105. High residual reactivity of platelets against a background of dual antiplatelet therapy, revealed by the method of optical aggregation, and the frequency of development of atherothrombotic complications after PCI in patients with ischemic heart disease in real clinical practice / N.F. Puchinyan, N.V. Furman, P.V. Dolotovskaya, L.I. Malinov [et al.] // Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2016. – № 12 (4). – P. 385-390.
106. High-density Lipoprotein Cholesterol Levels and Prognosis in Advanced Heart Failure / M.R. Patricia, A. Uber, C.J. Lavie [et al.]. – DOI 10.1016/j.healun.2009.04.026 // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2009. – Vol.28 (9). – P. 876-880.
107. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial / A.G. Olsson, G.G. Schwartz, M. Szarek [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehi186 // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26 (9). – P. 890-896.
108. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption / D. Taubert, N. Beckerath, G. Grimberg [et al.]. – DOI 10.1016/j.clpt.2006.07.007 // Clin Pharmacol. Ther. – 2006. – №80. – P. 486-501.
109. Influence of Genetic Polymorphisms on Clopidogrel Response and Clinical Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke CYP2C19 Genotype on Clopidogrel Response / Y. Han, H.-H. Lv, X. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/cns.12426 // CNS Neuroscience and Therapeutics. – 2015. – № 21. – P. 692-697.
110. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs; a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / W. Kulickowski, A. Witkowski, L. Polonski [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehn562 // Eur Heart J. – 2009. – № 30. – P. 426-435.

111. Investigation of 89 candidate gene variants for effects on all-cause mortality following acute coronary syndrome / T.M. Morgan, L. Xiao, P. Lyons [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2018. – № 9 (66). – P. 1-9.
112. ITGA2, and CYP2C19\* 2 Genes in Predicting Cardiovascular Outcomes After Coronary Bypass Grafting / Y.I. Grinshtein, A.A. Kosinova I.Y. Grinshtein [et al.]. – DOI 10.1089/gtmb.2017.0177 // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2018. – Vol. 22 (4). – P. 25-31.
113. Kessler T. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction / T. Kessler, J. Erdmann, H. Schunkert // Curr. Cardiol. Rep. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 368.
114. Khatami M. Common rs5918 (PlA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M.M. Heidari, S. Soheilyfar. – DOI 10.5114/amsad.2016.59587 // Arch Med Sci Atheroscler Dis. – 2016. – № 27(1). – P. 9-15.
115. Kolovou G.D. Risk Scores After Acute Coronary Syndrome / G.D. Kolovou, N. Katsiki, S. Mavrogeni. – DOI 10.1177/0003319716661069 // Angiology. – 2017. – № 68. – P. 1397-1405.
116. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes. / J.J. McCarthy, A. Parker, R. Salem [et al.]. – DOI 10.1136/jmg.2003.016584 // Journal of Medical Genetics. – 2004. – № 41. – P. 334-341.
117. Left Atrial Parameters in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure and Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndrome / S.H. Hsiao, K.-R. Chiou, T.R. Porter [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2010.12.008 // The American Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 107 (8). – P. 1117-1124.
118. Mangino M. Understanding coronary artery disease using twin studies / M. Mangino, T. Spector. – DOI 10.1136/heartjnl-2012-303001 // Heart. – 2013. – Vol. 99. – P. 373-375.

119. Mean platelet volume and integrin alleles correlate with levels of integrins  $\alpha(\text{IIb})\beta(3)$  and  $\alpha(2)\beta(1)$  in acute coronary syndrome patients and normal subjects / T.J. Kunicki, S.A. Williams, D.J. Nugent [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.111.239392 // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – № 32 (1). – P.147-52.
120. Mendelsohn M.E. Estrogen actions in the cardiovascular system. – DOI 10.1080/13697130903020291 // *Climacteric.* – 2009. – № 12 (1). – P.18-21.
121. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C N T affects mRNA stability / D. Wang, A.D. Johnson, A.C. Papp [et al.]. – DOI 10.1097/01.fpc.0000178311.02878.83 // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – №15. – P. 693-704.
122. Multifactor-Dimensionality Reduction Reveals High-Order Interactions among Estrogen-Metabolism Genes in Sporadic Breast Cancer / M.D. Ritchie, L.W. Hahn, N. Roodi [et al.]. – DOI 10.1086/321276 // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 69. – P.138–147.
123. Multimarker prediction of coronary heart disease risk / H.C. Kim, P. Greenland, J.E. Rossouw [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.12.047 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 19. – P. 2080-2091.
124. Myocardial infarction before and after the age of 45: Possible role of platelet receptor polymorphisms / L.B. Pina-Cabral, V. Carvalhais, B. Mesquita [et al.]. – DOI 10.1016/j.repc.2018.03.015 // *Rev Port Cardiol.* – 2018. – № 37 (9). – P. 727-735.
125. PAMI risk score for mortality prediction in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty / S.B. Baptista, P. Farto e Abreu, J.R. Loureiro [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 683-693.
126. Papageorgiou N. Is HDL a prognostic biomarker for coronary atherosclerosis? / N. Papageorgiou, D. Tousoulis. – DOI 10.1016/j.ijcard.2014.04.227 // *International Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 174. – P. 465–467.
127. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring / D.M. Lloyd-

- Jones, B.H. Nam, R.B. D'Agostino [et al.]. – DOI 10.1001/jama.291.18.2204 // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2204-2211.
128. Petretto E. A gene harvest revealing the archeology and complexity of human disease / E. Petretto, E.T. Liu, T.A. Aitman. – DOI 10.1038/ng1107-1299 // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 1299–301.
129. Pharmacogenetics of the Antiplatelet Effect of Aspirin / M. Wurtz, K. Dalby, A. Hvas [et al.]. – DOI 10.2174/138161212803251907 // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – №18 (33). – P. 5294-5308.
130. Pharmacogenomics study of 620 whole-exome sequencing: focusing on aspirin application / L. Yang, Y.L. Lu, H.J. Wang [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.05.005 // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2016. – 54 (5). – P. 332-6.
131. 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.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.022 // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 243 (2). – P. 560-566.
132. Platelet glycoprotein IIIa (platelet antigen 1/platelet antigen 2) polymorphism and 1-year outcome in patients with stable coronary artery disease / F. Addad, I. Elalamy, T. Chakroun [et al.]. – DOI 10.1097/MBC.0b013e32833e47c1 // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2010. – № 21. – P. 674-678.
133. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / L. Jian-Xia, L. Zhong-Qian, Z. Shao-lan [et al.] // Balkan Medical Journal. – 2014. – № 31 (1). – P. 55-59.
134. Polymorphisms in platelet glycoprotein 1balpha and factor VII and risk of ischemic stroke: a meta-analysis / J.M. Maguire, A. Thakkestian, J. Sturm [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.107.507228 // Stroke. – 2008. – № 39 (6). – P. 1710-1716.
135. Polymorphisms of MDR1, CYP2C19 and P2Y12 genes in Indian population: Effects on clopidogrel response / K.K. Shalia, V.K. Shah, P. Pawar [et al.]. – DOI 10.1016/j.ihj.2013.02.012. // Indian Heart Journal. – 2013. – № 65. – P. 158-167.

136. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) / S. Addala, C.L. Grines, S.R. Dixon [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2003.11.036 // The American Journal of Cardiology. – 2004. – Vol. 93 (5). – P. 629-632.
137. Prediction of Mortality after Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC Risk Score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.01.041 // J Am Coll Cardiol. – 2005. – № 45. – P.1397-1405.
138. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K.A. Fox, O.H. Dabbous, R.J. Goldberg [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.38985.646481.55 // BMJ. – 2006. – Vol. 333. – P. 1091-1094.
139. Predictors of cardiovascular prognosis in patients receiving optimized secondary prevention measures after acute coronary syndrome / M. Lafitte, Ya. Pucheu, K. Latry [et al.]. – DOI 10.1177/2047487311434107 // European Journal of Preventive Cardiology. – 2012. – № 20. – P. 195-201.
140. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / B.C. Grandt, J.R. Goldberg, O. Dabbous [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.163.19.2345 // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 2345-2353.
141. Preoperative NT-proBNP independently predicts outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing CABG / J. Holm, M. Vidlund, F. Vanky [et al.]. – DOI 10.3109/14017431.2012.731518 // Scandinavian Cardiovascular Journal. – 2013. – Vol. 47. – P. 28-35.
142. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / L.C. Correia, B.B. Andrade, V.M. Borges [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2010.01.011 // Clin.Chim. Acta. – 2010. – № 411(7/8). – P. 540-545.
143. Prospective Evaluation of On-Clopidogrel Platelet Reactivity Over Time in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention Relationship With Gene

- Polymorphisms and Clinical Outcome / G. Campo, G. Parrinello, P. Ferraresi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2010.12.047 // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – №25. – P. 2476-2483.
144. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women / A.H. Maac, Y.T. Van der Schouf, U. Regitz-Zagrosek [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr048 // Eur. Heart J. – 2011. – № 32. – P. 1362-1368.
145. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from TRITON-TIMI 38 trial / S.A. Murphy, E.M. Antman, S. Wiviott [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehn362 // Eur. Heart J. – 2008. – №29. – P. 2473-2479.
146. Relationship Between ABCB1 Polymorphisms, Thromboelastography and Risk of Bleeding Events in Clopidogrel-Treated Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / J.-H. Zhang, X.-F. Tang, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2014.08.017 // Thrombosis Research. – 2014. – № 134. – P. 970-975.
147. Researchers at CONAREC III project. Evolucion de lospacientes sometidos a cirugía coronaria. Estudio multicentrico (Evolution of patients who have undergone coronary surgery. Multicentric study) / M. Ciruzzi, R. Henquin, G. Aranda [et al] // Rev. Argent Cardiol. – 1996. – № 64 (1). – P. 91-100.
148. Role of central obesity in risk stratification after in acute coronary event: Does central obesity add prognostic value to the Global Registry of Acute Coronary Syndrom? / A. Martins, S. Ribeiro, P. Goncalves [et al.]. – DOI 10.1016/j.repce.2012.12.003 // Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition). – 2013. – Vol. 32 (10). – P. 769-776.
149. Role of glycoprotein la gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment / B. Giusti, A.M. Gori, R. Marcucci [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.009 // Atherosclerosis. – 2016. – № 196 (1). – P. 341-348.



150. Schnur S. Mortality rates in acute myocardial infarction. The normal yearly variation, and the effect of hospital admission policy // *Ann Intern. Med.* – 1953. – Nov., № 39(5). – P. 1014–1017.
151. Serum lipid levels and 3-month prognosis in Chinese patients with acute stroke / W. Li, M. Liu, B. Wu [et al.]. – DOI 0.1007/s12325-008-0045-7 // *Advances in Therapy.* – 2008. – № 25 (4). – P. 329–341.
152. Sex- and Gender-Related Risk Factor Burden in Patients With Premature Acute Coronary Syndrome / J. Choi, S.S. Daskalopoulou, G. Thanassoulis [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2013.07.674 // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 30 (1). – P.109-117.
153. Short- and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction / P. Damman, P. Woudstra, W.J. Kuijt [et al.]. – DOI 10.1111/j.1540-8183.2012.00763.x // *Journal of Interventional Cardiology.* – 2013. – № 26. – P. 8-13.
154. Six-month prognosis after hospital discharge in patients with acute coronary syndromes: the GRACE project / R.J. Goldberg, F.A. Spencer, J.M. Gore [et al.] // *JACC.* – 2001. – № 37. – P. 315-332.
155. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. Z. Weng, X. Li, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0078093 // *PLoS One.* – 2013. – (11). – P. 57-68.
156. The CYP2C19\*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome / C. Frere, T. Cuisset, B. Gaborit [et al.]. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2009.03500.x // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2009. – № 7. – P. 1409-1433.
157. The impact of platelet membrane glycoprotein Ib alpha and Ia/IIa polymorphism on the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome / Y. Yonal, F. Hindilerden, V.S. Hancer [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2011.10.005 // *Thrombosis Research.* – 2012. – № 129 (4). –P. 486-491.

158. The influence of CYP2C19\*2 and \*17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting / A.M. Harmsze, J.W. van Werkum, C.M. Hackeng [et al.]. – DOI 10.1097/FPC.0b013e32834ff6e3 // Pharmacogenetics and Genomics. – 2012. – Vol. 22. – P. 169-175.
159. The Monreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z. Nasreddine, N. Phillips, V. Bacdirian [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – № 53 (4). – P. 695-699.
160. The Prognostic Value of Combinations of Genetic Polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19\* 2 Genes in Predicting Cardiovascular Outcomes After Coronary Bypass Grafting / Y.I. Grinshtein, A.A. Kosinova I.Y. Grinshtein [et al.]. – DOI 10.1089/gtmb.2017.0177 // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2018. – Vol. 22 (4). – P. 25-31.
161. The prognostic value of very low admission LDL-cholesterol levels in ST-segment elevation myocardial infarction compared in statin-pretreated and statin-naive patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / V. Oduncu, A. Erkol, M. Kurt [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2012.01.009 // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 167 (2). – P. 458-463.
162. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / P.W. Serruys, A.T.L. Ong, M.-C. Morice [et al.] // Eurointervention. – 2005. – Vol. 1. – P. 219-227.
163. The TIMI risk score for STEMI predicts in-hospital mortality and adverse events in patients without cardiogenic shock undergoing primary angioplasty / H. Gonzalez-Pacheco, A. Arias-Mendoza, A. Alvarez-Sangabriel [et al.] // Arch Cardiol Mex. – 2012. – № 82 (1). – P. 7-13.
164. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy / D.A. Morrow, E.M. Antman, A. Charlesworth [et al.] // Circulation. – 2000. – № 102 (17). – P. 2031-2037.

165. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein (a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. – DOI 10.1016/j.jacc.2016.11.042 // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – № 69. – P. 692-711.
166. Van der Schouw, Y.T. Incidence and mortality of cardiovascular disease in postmenopausal women world-wide and relevance for preventive strategies / Y. T. van der Schouw. – DOI 10.1080/13697130902896857 // Climacteric. – 2009. – № 12 (1). – P. 1-5.
167. Variation in ITGB3 has sex-specific associations with plasma lipoprotein(a) and whole blood serotonin levels in a population-based sample / L.A. Weiss, M. Abney, R.Y. Parry [et al.] // Human Genetics. – 2005. – Vol. 117 (1). – P. 81–87.
168. Walking Beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Model in the Death Risk Stratification During Hospitalization in Patients With Acute Coronary Syndrome / S. Raposeiras-Roubin, E. Abu-Assi, P. Cabanas-Grandio [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcin.2012.06.023 // JACC: Cardiovascular intervention. – 2012. – Vol. 5, № 11. – P. 1117-1125.
169. World Health Statistics 2012 / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2012. – P. 175.
170. Xiaoping D. Signaling and regulation of the platelet glycoprotein Ib–IX–V complex // Current Opinion in Hematology. – 2007. – №14. – P. 262-269.
171. Xie H. Long-Term Prognostic Value of Lipoprotein(a) in Symptomatic Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease / H. Xie, L. Chen, H. Liu. – DOI 10.1016/j.amjcard.2016.11.053 // The American Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 119 (7). – P. 945-950.