



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-124-131

УДК 616.132.2-008.64-036.11-053.81

EDN: MERPJJ

**А.В. Ягода, А.М. Ерёменко, Н.Н. Гладких**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии,
Ставрополь, Россия

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ В ОЦЕНКЕ ГОДОВОГО ПРОГНОЗА У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

A.V. Yagoda, A.M. Eremenko, N.N. Gladkikh

Stavropol State Medical University, Department of Hospital Therapy, Stavropol, Russian Federation

Adhesion Molecules in Assessment of Annual Prognosis in Young Patients with Acute Coronary Syndrome

Резюме

Цель. Изучение места и роли адгезивных молекул (Е-, L-, Р-селектинов, молекул межклеточной и сосудистой адгезии 1 типа — ICAM-1, VCAM-1) в развитии неблагоприятного годичного прогноза у молодых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материал и методы.** В проспективное наблюдение продолжительностью 12 месяцев были включены 95 пациентов (90 мужчин, 5 женщин, средний возраст 41,00 [39,00-43,00] год) с ОКС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Оценивали конечные точки (первичная — смерть от сердечно-сосудистой патологии, вторичные комбинированные — нефатальный острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, экстренные госпитализации ввиду сердечно-сосудистых причин — нестабильная стенокардия, аритмии, сердечная недостаточность). Методом иммуноферментного анализа в 1-е (до ЧКВ) и на 7-е сутки госпитализации (после ЧКВ) определяли концентрации в крови Е-, L-, Р-селектинов, молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), сосудистой молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1). **Результаты.** В течение 12 месяцев 22 (23,16 %) пациента имели оцениваемые конечные точки: смерть — у 2 (2,1 %) пациентов, нефатальный инфаркт миокарда — у 6 (6,32 %), госпитализация в связи с нестабильной стенокардией — у 14 (14,73 %). У пациентов с ОКС с неблагоприятным годовым прогнозом количество лейкоцитов, уровни Р-селектина и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L- и Р-селектинов на 7-е сутки после ЧКВ были существенно выше, чем у пациентов с благоприятным годовым периодом. По данным многофакторного анализа, предикторами неблагоприятного годового прогноза у молодых пациентов с ОКС являлись уровни лейкоцитов ($p=0,020$) и ICAM-1 ($p=0,010$) в 1-е сутки (до ЧКВ); L-селектина — на 7-е сутки после ЧКВ ($p=0,040$). **Заключение.** У молодых пациентов с ОКС наиболее значимыми факторами, определяющими неблагоприятное течение острых форм ишемической болезни сердца в течение первых 12 месяцев, являются уровни лейкоцитов крови и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина — на 7-е сутки после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, молодой возраст, молекулы адгезии, прогноз

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архив внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (Протокол № 59 от 17.11.2016 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статья получена 17.09.2024 г.

Одобрена рецензентом 12.12.2024 г.

Принята к публикации 25.12.2024 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Ерёменко А.М., Гладких Н.Н. МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ В ОЦЕНКЕ ГОДОВОГО ПРОГНОЗА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ. Архив внутренней медицины. 2025; 15(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-124-131. EDN: MERPJJ

Abstract

Aim. To study the place and role of adhesive molecules (E-, L-, P-selectins, intercellular and vascular adhesion molecules of type 1 — ICAM-1, VCAM-1) in development of unfavorable one-year prognosis in young patients with acute coronary syndrome (ACS). **Material and methods.** A 12-month prospective follow-up included 95 patients (90 men, 5 women, mean age 41.00 [39.00-43.00] years) with ACS who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The endpoints were evaluated (primary — cardiovascular death, and combined secondary — nonfatal acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident, emergency hospitalization due to cardiovascular causes — unstable angina, arrhythmias, heart failure). Blood concentrations of E-, L-, P-selectins, ICAM-1, VCAM-1 were determined by enzyme immunoassay on the 1st (before PCI) and on the 7th day of hospitalization (after PCI). **Results.** During 12 months, 22 (23.16 %) patients had estimated endpoints: death in 2 (2.1 %) patients, nonfatal myocardial infarction in 6 (6.32 %), hospitalization due to unstable angina in 14 (14.73 %). In ACS patients with unfavorable annual prognosis, the levels of leukocytes, P-selectin and ICAM-1 on day 1 (before PCI), L- and P-selectins on day 7 (after PCI) were significantly higher than in patients with favorable annual period. According to multivariate analysis, predictors of unfavorable annual prognosis in young ACS patients were the levels of leukocytes ($p=0.020$) and ICAM-1 ($p=0.010$) on day 1 (before PCI) and L-selectin on day 7 after PCI ($p=0.040$). **Conclusion.** During the first 12 months in young ACS patients the most significant factors of unfavorable prognosis are the levels of blood leukocytes and ICAM-1 on day 1 (before PCI), and L-selectin on the 7th day after percutaneous coronary intervention.

Key words: acute coronary syndrome, young age, adhesion molecules, prognosis

Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of the Stavropol State Medical University (Protocol No. 59 dated 11/17/2016). All patients signed informed consent.

Article received on 17.09.2024

Reviewer approved 12.12.2024

Accepted for publication on 25.12.2024

For citation: Yagoda A.V., Eremenko A.M., Gladkih N.N. Adhesion Molecules in Assessment of Annual Prognosis in Young Patients with Acute Coronary Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-124-131. EDN: MERPJJ

ДИ — доверительный интервал, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, ROC — операционная характеристика приемника, VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа

Введение

Широкое применение современных интервенционных методов лечения, эффективных лекарственных препаратов и разработанная маршрутизация пациентов с острым коронарным синдромом привели к существенному снижению сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде [1]. Вместе с тем пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, продолжают оставаться группой риска повторных сердечно-сосудистых событий, особенно в течение первого года после индексного события [1, 2]. В этой связи интересна так называемая концепция «остаточного» риска сердечно-сосудистых осложнений, которая трактуется в том числе на основании параметров неспецифического воспаления [1, 3].

Воспалительную реакцию при остром коронарном синдроме отражают повышенные концентрации лейкоцитов, фибриногена, С-реактивного белка, цитокинов, молекул адгезии и ряда других провоспалительных факторов [4]. Полагают, что интенсивность воспалительного процесса в первые сутки острого коронарного синдрома (ОКС) выступает определяющим показателем постгоспитального клинического исхода [5]. Вместе с тем при изучении возможностей прогнозирования с использованием, в частности, быстро индуцируемых в ответ на воспаление факторов — молекул

адгезии, результаты получены весьма противоречивые. Установлена, например, сопряженность повышенных уровней циркулирующих молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), сосудистой молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1), Р-селектина с неблагоприятными клиническими событиями в течение следующих за острым коронарным процессом 12-ти месяцев [5, 6, 7]. В других исследованиях, наоборот, продемонстрировано отсутствие связи повышенных уровней ICAM-1, Е- и Р-селектинов с риском повторных сердечно-сосудистых событий [8, 9]. Можно предположить, что подобное разнообразие результатов исследований обусловлено множественностью механизмов развития ОКС, например, обструктивным и необструктивным атеросклерозом коронарных артерий либо наличием интактных коронарных артерий, а также различиями в возрасте пациентов, присутствием коморбидной патологии, — то есть факторами, во многом определяющими концентрацию биомаркеров.

Следует отметить, что пациенты, у которых ишемическая болезнь сердца манифестировала в молодом возрасте, отличаются от лиц старших возрастных групп по структуре факторов риска, клиническим проявлениям и прогнозу [10]. В то же время случаи атеросклеротического обструктивного поражения коронарных артерий у молодых пациентов уже не являются казуистикой [11].

Прогностическое значение молекул адгезии, играющих важную роль в том числе в формировании атеросклеротических поражений через опосредование межклеточных взаимодействий между эндотелием, моноцитами, гладкомышечными клетками, тромбоцитами, у молодых пациентов остается не известным, представляя между тем значительный клинический интерес.

В этой связи перспективно определение концентрации молекул адгезии в дополнение к рутинным маркерам воспаления — лейкоцитам, С-реактивному белку, фибриногену у молодых пациентов с ОКС для прогнозирования риска неблагоприятного исхода в годовой период наблюдения — срок наиболее частого развития повторных сердечно-сосудистых событий. Комбинированное с другими маркерами воспаления изучение молекул адгезии может привести к более точной стратификации пациентов по риску неблагоприятного прогноза, что в целом будет иметь не только медицинское, но и немаловажное социально-экономическое значение.

Целью исследования явилось изучение места и роли адгезивных молекул (Е-, L-, Р-селектинов, ICAM-1, VCAM-1) в развитии неблагоприятного годичного прогноза у молодых пациентов с острым коронарным синдромом.

Материал и методы

В исследование включено 100 пациентов (93 мужчины, 7 женщин, средний возраст 41,00 [39,00-43,00] лет), госпитализированных по поводу ОКС. Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; острый коронарный синдром, развившийся в течение первых 24 ч. до госпитализации и имеющий атеросклеротическую причину (инфаркт миокарда 1 типа, нестабильная стенокардия IB и IIIB классов по классификации E. Braunwald); мужчины и женщины в возрасте 25-44 лет. Критерии невключения: острый инфаркт миокарда 2-5 типов; нестабильная стенокардия А и С классов и нестабильная стенокардия IIВ класса по классификации E. Braunwald; пациенты, перенесшие сердечно-легочную реанимацию или электроимпульсную терапию в дебюте заболевания; острые и хронические в периоде обострения воспалительные заболевания; клинически значимая сопутствующая патология (с печеночной, почечной, сердечной и дыхательной недостаточностью); аутоиммунные и онкологические заболевания. Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета.

В таблице 1 представлена исходная характеристика пациентов.

По данным коронароангиографии, однососудистое поражение коронарного русла выявлено у 50 (50%) пациентов, поражение двух коронарных артерий — у 31 (31%), трех и более коронарных артерий — у 19 (19%). Всем пациентам было выполнено стентирование симптом-зависимой артерии. Проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, в том чис-

ле с определением в крови лейкоцитов, С-реактивного белка и фибриногена в 1-е сутки (до и после ЧКВ). Все пациенты получали оптимальное, согласно действующим клиническим рекомендациям, медикаментозное лечение, включающее двойную антитромботическую терапию, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, β-блокаторы.

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

В течение последующих 12 месяцев со дня поступления оценивали конечные точки: первичную (смерть от сердечно-сосудистой патологии) и вторичные (нефатальные острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, экстренные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин — нестабильная стенокардия, аритмии, сердечная недостаточность), а также приверженность лечению.

Таблица 1. Исходная характеристика молодых больных острым коронарным синдромом
Table 1. Initial characteristics of young patients with acute coronary syndrome

Показатель Indicator	Больные / Patients n (%)
Мужчины Men	93 (93%)
Женщины Women	7 (7%)
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST Acute coronary syndrome with ST segment elevation	43 (43%)
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST Acute coronary syndrome without ST segment elevation	57 (57%)
Инфаркт миокарда 1 типа с подъемом сегмента ST Myocardial infarction type 1 with ST segment elevation	43 (43%)
Инфаркт миокарда 1 типа без подъема сегмента ST Myocardial infarction type 1 without ST segment elevation	14 (14%)
Нестабильная стенокардия IIIB класса Unstable angina pectoris of class IIIB	43 (43%)
Стенокардия в анамнезе Anamnesis of angina pectoris	45 (45%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, в том числе с ЧКВ Anamnesis of myocardial infarction, including with PCI	35 (35%)
Отягощенный наследственный анамнез Burdened hereditary anamnesis	59 (59%)
Курение Smoking	71 (71%)
Избыточная масса тела Excess body weight	41 (41%)
Ожирение Obesity	39 (39%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	22 (22%)

Комментарии: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.
Comments: PCI — percutaneous coronary intervention.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы StatTech версия 4.2.7 (Россия). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные описаны медианой и интерквартильным размахом (Me [Q25; Q75]) или средней $\pm$ стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Качественные показатели представлены абсолютными числами и процентами. Для выявления различий между подгруппами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента при нормальном распределении данных. Многофакторный анализ осуществляли методом множественного логистического регрессионного анализа. ROC-анализ применяли для оценки точности регрессионной модели и отдельных биомаркеров. Пороговый уровень устанавливали в точке cut-off по максимальному значению индекса Юдена. Определяли отношение шансов (ОШ) со значением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Информация о прогнозе через 1 год после индексного ОКС получена у 95 (95%) пациентов. Из них у 22 (23,16%) пациентов возникли нежелательные события (конечные точки), которые регистрировались только в постгоспитальном периоде. На протяжении периода наблюдения умерло 2 (2,1%) пациента, у 6 (6,32%) развился нефатальный инфаркт миокарда и 14 (14,73%) пациентов были госпитализированы в связи с развитием нестабильной стенокардии. Острого нарушения мозгового кровообращения и/или потребовавших госпитализации аритмий, сердечной недостаточности в структуре конечных точек исследования зарегистрировано не было.

Принимая во внимание небольшое количество событий по каждой из конечных точек, было принято решение для повышения статистической мощности прогноза ввести в исследование комбинированную конечную точку, включающую летальный исход, острый инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. В зависимости от исхода за однолетний период наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n=22$) — с неблагоприятным годовым прогнозом и 2-я ($n=73$) — с благоприятным течением годового периода.

Существенно, что между группами не было значимых различий по традиционным сердечно-сосудистым факторам риска, анамнезу, клиническому варианту индексного ОКС, тяжести поражения коронарного русла, приверженности лечению ($p > 0,05$).

При сравнении показателей воспаления в рассматриваемых группах пациентов статистически значимые различия получены в отношении уровней лейкоцитов, Р-селектина и ICAM-1 в 1 сутки, L- и Р-селектина на 7 сутки заболевания (табл. 2). Концентрации С-реактивного белка, фибриногена, Е-селектина и VCAM-1 в остром периоде болезни не показали своего влияния на развитие повторных сердечно-сосудистых событий.

Идентифицированные статистически значимые показатели, наблюдаемые у пациентов с неблагоприятным

годовым исходом, были включены в многофакторный анализ. По данным логистической регрессии, установлен независимый вклад в формирование неблагоприятного годового прогноза только 3 из 5 включенных факторов: лейкоцитов и ICAM-1, определенных в 1-е сутки, и L-селектина на 7-е сутки заболевания. Концентрации Р-селектина, как в 1-е сутки (до ЧКВ), так и на 7-е сутки после выполнения ЧКВ, по результатам многофакторного анализа, не оказывали независимого влияния на развитие неблагоприятного годового прогноза. Характеристики каждого из факторов, включенных в модель, представлены в таблице 3. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровни лейкоцитов, ICAM-1 в 1-е сутки и L-селектина на 7-е сутки заболевания имели прямую взаимосвязь с вероятностью развития неблагоприятного годового прогноза.

На следующем этапе исследования была создана модель, объединяющая независимые прогностические факторы:

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

где P — вероятность выявления неблагоприятного годового прогноза, 2,72 — значение основания натурального логарифма, -5,888 — математическая константа; 0,205, 0,001 и 0,002 — коэффициенты соответствующих показателей; X_1 — количество лейкоцитов в крови до ЧКВ ($10^9/\text{л}$), X_2 — уровень ICAM-1 до ЧКВ (нг/мл), X_3 — уровень L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ (нг/мл). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

В работе был проведен ROC-анализ, по результатам которого найдено пороговое значение логистической функции P . Полученная кривая представлена на рисунке 1. Площадь под ROC-кривой составила $0,76 \pm 0,05$ (95% ДИ 0,65-0,86), что свидетельствует о хорошем качестве модели.

Пороговая вероятность в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,35, чувствительность 77,3% и специфичность 72,6%. Следовательно, если расчетное значение P оказывается в диапазоне от 0,35 до 1, то высока вероятность неблагоприятного годового прогноза. При расчетном значении P в интервале от 0 до 0,35, наоборот, вероятность неблагоприятного годового прогноза низкая.

С помощью ROC-анализа была определена диагностическая точность отдельных биомаркеров — уровней лейкоцитов, ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ) и L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ (рис. 2). Для лейкоцитов определенный пороговый уровень $10,6 \times 10^9/\text{л}$ обладал удовлетворительной чувствительностью (77,3%), но недостаточной специфичностью (57,5%). Для ICAM-1 и L-селектина пороговыми уровнями, ассоциированными с прогнозом, оказались значения соответственно 1240,0 нг/мл (чувствительность 63,6%, специфичность 79,5%) и 314,00 нг/мл (чувствительность 77,3%, специфичность 65,8%). Следовательно, молекулы адгезии, в отличие от показателя количества лейкоцитов, более специфично отражают активацию характерного для атеросклероза хронического воспалительного состояния.

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

Таблица 2. Некоторые маркеры воспаления в крови пациентов в зависимости от годового прогноза
Table 2. Some markers of inflammation in blood of patients depending on annual prognosis

Показатель / Indicator	Время забора Pick-up time	Неблагоприятный прогноз Unfavorable prognosis		P
		Есть / Yes (n=22)	Нет / No (n=73)	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{л}$	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	12,26 $\pm$ 3,67	10,32 $\pm$ 3,33	0,021
	1 сутки (после ЧКВ) 1 day (after PCI)	9,55 [8,79; 10,46]	8,29 [6,90; 9,80]	0,071
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	4,50 [3,12; 5,92]	5,60 [3,50; 11,58]	0,161
	1 сутки (после ЧКВ) 1 day (after PCI)	6,30 [3,53; 5,57]	4,50 [3,75; 5,20]	0,292
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	4,04 [3,40; 9,11]	3,64 [3,18; 4,90]	0,562
	1 сутки (после ЧКВ) 1 day (after PCI)	4,46 [3,71; 5,57]	4,50 [3,75; 5,20]	0,941
L-селектин, нг/мл L-selectin, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	249,50 [122,00; 504,00]	257,00 [112,00; 404,00]	0,411
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	556,00 [314,00; 891,25]	230,00 [104,00; 554,00]	0,010
P-селектин, нг/мл P- selectin, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	406,00 [261,50; 703,62]	250,70 [136,70; 411,30]	0,010
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	545,25 [285,75; 691,25]	206,20 [166,50; 311,70]	0,010
E-селектин, нг/мл E- selectin, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	31,30 [19,47; 38,68]	29,10 [21,50; 43,50]	0,952
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	39,00 $\pm$ 18,65	31,27 $\pm$ 15,45	0,058
ICAM-1, нг/мл ICAM-1, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	1664,20 [962,30; 2341,30]	864,00 [698,80; 1358,40]	0,010
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	1426,20 [905,88; 1868,20]	1049,50 [817,20; 1358,40]	0,177
VCAM-1, нг/мл VCAM-1, ng/ml	1 сутки (до ЧКВ) 1 day (before PCI)	530,00 [420,00; 595,52]	468,00 [395,00; 550,00]	0,215
	7 сутки (после ЧКВ) 7 day (after PCI)	1192,55 $\pm$ 326,92	1136,93 $\pm$ 437,10	0,581

Комментарии: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены $M \pm m$, при отсутствии нормального распределения — Me [Q25; Q75]
Comments: PCI — percutaneous coronary intervention, ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1, VCAM-1 — vascular cellular adhesion molecule 1. Data with normal distribution is presented as $M \pm m$, Me [Q25; Q75]

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа методом логистической регрессии
Table 3. Results of multivariate analysis by logistic regression

Показатель / Indicator	Регрессионный коэффициент (B) Regression coefficient (B)	Экспонента B Exponent B	95 % ДИ 95 % CI	P
Лейкоциты в 1 сутки (до ЧКВ) White blood cells on day 1 (before PCI)	0,205	1,228	1,036-1,455	0,020
ICAM-1 в 1 сутки (до ЧКВ) ICAM-1 on day 1 (before PCI)	0,001	1,001	1,001-1,002	0,010
L-селектин на 7 сутки (после ЧКВ) L-selectin on day 7 (after PCI)	0,002	1,002	1,001-1,003	0,040
Константа Constant	-5,888	-	-	-

Комментарии: ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа.
Comments: CI — confidence interval, PCI — percutaneous coronary intervention, ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1.

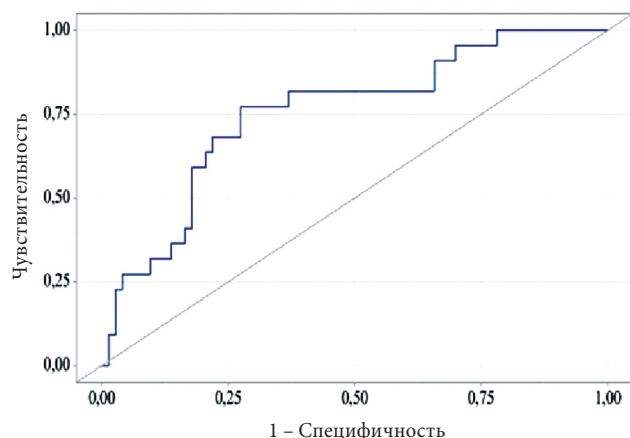


Рисунок 1. ROC-кривая для модели прогнозирования неблагоприятного годового исхода у молодых пациентов, перенесших острый коронарный синдром

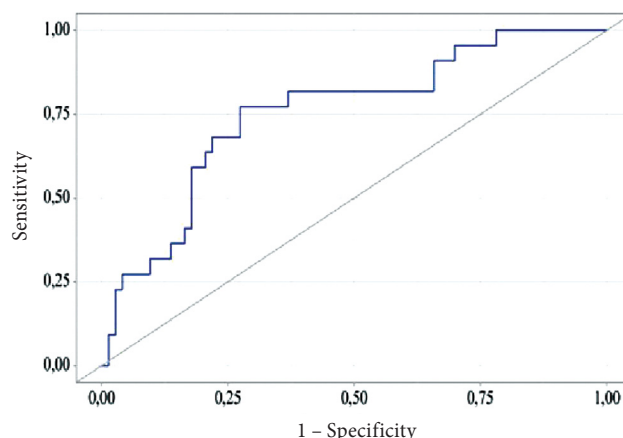


Figure 1. ROC curve for model of predicting an unfavorable annual outcome in young patients with acute coronary syndrome

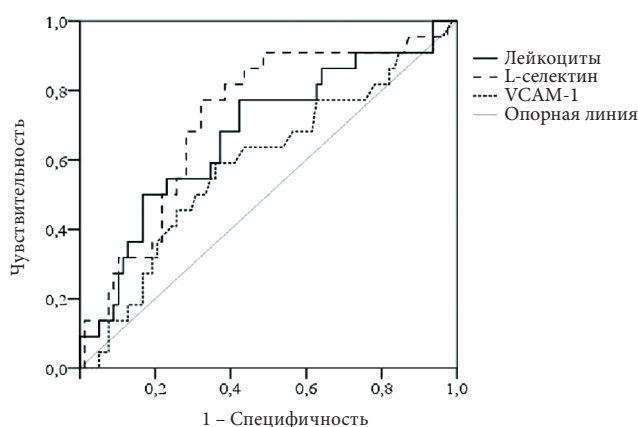


Рисунок 2. ROC-кривые диагностической точности воспалительных маркеров

Комментарии: VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа.

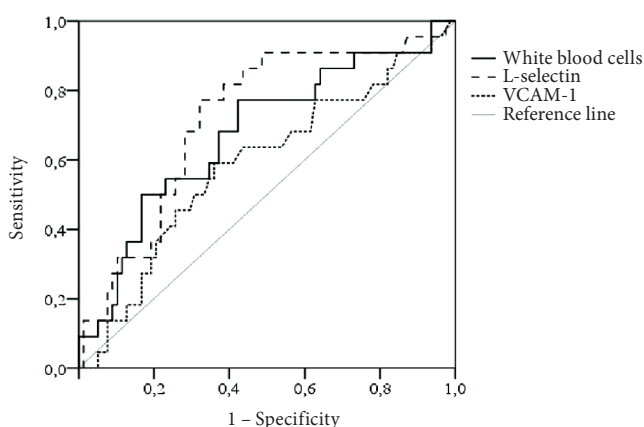


Figure 2. ROC curves of diagnostic accuracy of inflammatory markers

Comments: VCAM-1 — vascular cellular adhesion molecule 1.

Обсуждение

Достаточно высокий отклик пациентов (95 %) позволил провести корректный анализ факторов, влияющих на показатели годового прогноза. Отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на госпитальном этапе наблюдения, по-видимому, обусловлено применением эндоваскулярных методик — реваскуляризация была проведена у всех пациентов, включенных в исследование. На постгоспитальном этапе в течение последующего года комбинированной конечной точки, включавшей летальность от сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда и экстренные госпитализации ввиду нестабильной стенокардии, достигли 22 (23,16 %) пациентов, что вполне соответствует литературным данным (14,6-24,8 %) [1, 12, 13]. Очевидно, что остаточный риск повторных сердечно-сосудистых событий в течение первого года после ОКС остается достаточно высоким, и даже современная оптимальная терапия не может полностью его компенсировать.

Неблагоприятный годовой прогноз ОКС у молодых пациентов был сопряжен с более высокими уровнями лейкоцитов, Р-селектина и ICAM-1 в 1-е сутки заболевания, L- и Р-селектинов — на 7-е сутки. Вероятно,

повышенная концентрация указанных молекул адгезии свидетельствуют об интенсивности и персистировании воспалительного процесса, что приводит к более выраженной эндотелиальной дисфункции и последующей дестабилизации атеросклеротического процесса с повышенным тромбообразованием.

Отсутствие в нашем исследовании прогностической значимости других изучаемых маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, фибриногена, Е-селектина, VCAM-1, возможно, обусловлено сроками их определения. Так, сообщается, что определение С-реактивного белка как маркера неблагоприятного прогноза целесообразно в более поздние сроки, в частности перед выпиской или через 1 месяц после коронарного события [14].

Многомерный анализ показал, что независимыми предикторами неблагоприятного годового прогноза у молодых пациентов, перенесших ОКС, являются уровни лейкоцитов и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина — на 7-е сутки после ЧКВ. Ранее указывалось, что выраженность лейкоцитоза ассоциирована не только с увеличением площади инфаркта миокарда и развитием его осложнений, но и со снижением

эффективности проводимой терапии, выживаемостью пациентов в течение 3-6 месяцев после инфаркта [4]. Вместе с тем было показано, что у пациентов с ОКС пожилого возраста повышенный уровень лейкоцитов в крови не являлся фактором риска развития повторных атеротромботических событий в течение постгоспитального годового периода наблюдения [15]. В связи с последним стоит отметить, что у пациентов с ОКС пожилого возраста установлена и прогностическая значимость низкого уровня L-селектина, свидетельствующая о функциональном истощении лейкоцитов [6]. В нашем исследовании у пациентов с ОКС молодого возраста, наоборот, маркером неблагоприятного годового прогноза выступал высокий уровень L-селектина на 7-е сутки после коронарной ангиопластики. Очевидно, что для неблагоприятного прогноза ОКС у молодых пациентов характерны повышение количества лейкоцитов и их достаточно длительная активность, обеспечивающая в том числе генерацию L-селектина. Препредикторный же потенциал высокого уровня ICAM-1, вероятно, не зависит от возрастного критерия: установленное в нашем исследовании повышенное содержание ICAM-1 в 1-е сутки заболевания в качестве независимого предиктора неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ОКС молодого возраста служило также предиктором повторного ОКС у пациентов пожилого возраста, в том числе после стентирования [13].

Определение уровней лейкоцитов, ICAM-1 в 1-е сутки и L-селектина на 7-е сутки заболевания позволяет уточнить риск повторных сердечно-сосудистых событий и минимизировать недооценку риска у пациентов молодого возраста. Следует отметить важность выбора для оценки прогноза у молодых пациентов с ОКС не только конкретных указанных маркеров, но и оптимальных сроков их определения.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для улучшения стратификации риска неблагоприятного годового прогноза пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте, а в перспективе — и как новые мишени в терапии острых форм ИБС.

Ограничения исследования. Ряд использованных критериев невключения, в частности острые и хронические в периоде обострения воспалительные заболевания, клинически значимая сопутствующая патология (с печеночной, почечной, сердечной и дыхательной недостаточностью), аутоиммунные и онкологические заболевания, могли внести дополнительный независимый вклад в формирование модели годового прогноза у молодых пациентов с ОКС. Полученные данные могут быть экстраполированы на молодых пациентов с ОКС при условии его трансформации в инфаркт миокарда 1 типа и/или нестабильную стенокардию IIIb классов (по классификации E. Braunwald).

Выводы

Неблагоприятное течение ишемической болезни сердца в течение первых 12 месяцев после перенесенного ЧКВ со стентированием отмечено у 22 (23 %) пациентов с ОКС молодого возраста. У пациентов с не-

благоприятным прогнозом количество лейкоцитов, уровни P-селектина и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L- и P-селектинов на 7-е сутки после ЧКВ были существенно выше, чем у пациентов с благоприятным течением годового периода. По данным многофакторного анализа, предикторами неблагоприятного годового прогноза у молодых пациентов с ОКС являются уровни лейкоцитов ($p=0,020$) и ICAM-1 ($p=0,010$) в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина — на 7-е сутки после ЧКВ ($p=0,040$). Установлены пороговые значения показателей лейкоцитов и ICAM-1 в 1-е сутки (до ЧКВ), L-селектина на 7-е сутки заболевания, которые ассоциируются с 4-7-кратным повышением риска повторных сердечно-сосудистых событий. Эти данные позволяют рекомендовать включение молекул адгезии в дополнительное обследование молодых пациентов с ОКС, что позволит выделить группу риска неблагоприятного течения заболевания на протяжении первого года после ЧКВ со стентированием.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ягода А.В.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации, автор ответствен за все аспекты работы

Ерёменко А.М.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации, автор ответствен за все аспекты работы

Гладких Н.Н.: анализ и интерпретация данных, научная консультация, окончательное утверждение для публикации, автор ответствен за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Yagoda A.V.: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, verification of critical intellectual content, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Eremenko A.M.: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Gladkikh N.N.: data analysis and interpretation, scientific consultation, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Список литературы/ References:

- Шальнев В.И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? Российский кардиологический журнал. 2020; 25(2): 113-118. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3720.
Shal'nev V.I. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(2): 113-118. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3720. [In Russian].
- Марцевич С.Ю., Афолина О.С., Загребельный А.В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23(5): 25-33. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001.

- Marcevic S.Yu., Afonina O.S., Zagrebel'nyj A.V., et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(5): 25-33. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001. [In Russian].
3. Хазова Е.В., Булашова О.В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(1): 94-104. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3382. Hazova E.V., Bulashova O.V. Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22(1): 94-104. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3382. [In Russian].
 4. Басалай О.Н., Бушма М.И., Борисенко О.А. Роль воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. *Медицинские новости*. 2020; 6: 13-18. Basalaj O.N., Bushma M.I., Borisenok O.A. Role of inflammation in the pathogenesis of ischemic heart disease and myocardial infarction. *Meditsinskie novosti*. 2020; 6: 13-18. [In Russian].
 5. Hayek A., Paccalet A., Mechtaouf L., et al. Kinetics and prognostic value of soluble VCAM-1 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2021; 9(2): 493-501. doi: 10.1002/iid3.409.
 6. Мальцева А.Н., Косинова А.А., Гринштейн Ю.И. Роль лейкоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия и уровня Р-селектина в генезе атеросклероза и исходах у больных с кардиоваскулярной патологией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 104-114. Mal'tseva A.N., Kosinova A.A., Grinshtejn Yu.I. The role of leukocyte-platelet interaction and the level of P-selectin in genesis of atherosclerosis and outcomes in patients with cardiovascular pathology. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; 2: 104-114. [In Russian].
 7. Yu J., Liu Y., Peng W., et al. Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022; 36(10): e24685. doi: 10.1002/jcla.24685.
 8. Zamani P., Schwartz G.G., Olsson A.G., et al. Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2(1): e003103. doi: 10.1161/JAHA.112.003103.
 9. Zhang J., Xu H., Yao M., et al. The abnormal level and prognostic potency of multiple inflammatory cytokines in PCI-treated STEMI patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022; 36(11): e24730. doi: 10.1002/jcla.24730.
 10. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018; 58(10): 53-58. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Luk'yanov M.M., et al. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. Prevalence and cardio-vascular risk factors. *Kardiologiya*. 2018; 58(10): 53-58. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184. [In Russian].
 11. Шушанова А.С., Гладких Н.Н., Ягода А.В. Инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте: вклад проатерогенных факторов и генетических тромбофилий. *Терапия*. 2023; 9(4): 30-37. doi: 10.18565/therapy.2023.4.30-37. Shushanova A.S., Gladkikh N.N., Yagoda A.V. Myocardial infarction type 1 in young patients: contribution of proatherogenic factors and genetic thrombophilia. *Therapy*. 2023; 9(4): 30-37. doi: 10.18565/therapy.2023.4.30-37. [In Russian].
 12. Özcan C., Deleskog A., Schjerning O. A-M., et al. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018; 4(1): 25-35. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx009.
 13. Opincariu D., Rodean I., Rat N., et al. Systemic vulnerability, as expressed by I-CAM and MMP-9 at presentation, predicts one year outcomes in patients with acute myocardial infarction-insights from the VIP Clinical Study. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(15): 3435. doi: 10.3390/jcm10153435.
 14. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Ким З.Ф. и др. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12(1): 79-85. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85. Abdrahmanova A.I., Amirov N.B., Kim Z.F., et al. C-reactive protein in acute coronary syndrome: content in blood plasma and prognostic value. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019; 12(1): 79-85. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85. [In Russian].
 15. Панина А.В., Долотовская П.В., Пучиньян Н.Ф. и др. Лейкоцитоз и клинические исходы у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9(4): 673-678. Panina A.V., Dolotovskaya P.V., Puchin'yan N.F., et al. Leukocytosis and clinical outcomes in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2013; 9(4): 673-678. [In Russian].

Информация об авторах

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Ерёменко Алексей Михайлович — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: eremenko.alexey@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4985-8862>

Гладких Наталья Николаевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: ngladkikh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Information about the authors

Alexander V. Yagoda — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Alexey M. Eremenko — assistant of the department of hospital therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: eremenko.alexey@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4985-8862>

Natalya N. Gladkikh — MD, Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: ngladkikh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author