

# Предикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0003

© А. С. Драганова<sup>1,2</sup>, Е. А. Полякова<sup>1,2</sup>, О. Д. Беляева<sup>1,2</sup>, Е. А. Баженова<sup>1,2</sup>, Е. В. Куликова<sup>1</sup>, Т. Л. Каронова<sup>1,2</sup>, О. А. Беркович<sup>1,2</sup>, Е. В. Шляхто<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

*Для цитирования: Анна Сергеевна Драганова, Екатерина Анатольевна Полякова, Ольга Дмитриевна Беляева, Елена Анатольевна Баженова, Евгения Васильевна Куликова, Татьяна Леонидовна Каронова, Ольга Александровна Беркович, Евгений Владимирович Шляхто. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 30–41. DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0003*

## Резюме

**Цель исследования** – выявить предикторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбПST), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

**Материал и методы.** В проспективное наблюдение продолжительностью 12 месяцев для оценки возникновения комбинированной конечной точки (ККТ) было включено 104 больных ОКСбПST, перенесших ЧКВ. Средний возраст больных – 64 (58–70) года. Определяли концентрацию глюкозы, инсулина, оментина-1, лептина (ЛН), показатели липидного спектра, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР, уровень тканевого белка оментина-1 и ЛН в подкожной жировой ткани, толщину эпикардимальной (трансторакальное эхокардиографическое исследование) и подкожной (ультразвуковое исследование) жировой ткани.

**Результаты.** В течение 12 месяцев у 39 больных (37,5%) наступила ККТ. При проведении однофакторного анализа потенциальное влияние на риск возникновения ККТ у больных ОКСбПST, перенесших ЧКВ, оказывали: концентрация ЛН в крови более или равная 12,71 нг/мл ( $p = 0,022$ ), гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (ССЛКА) ( $p = 0,024$ ), неполная реваскуляризации миокарда ( $p = 0,040$ ), наличие сахарного диабета 2 типа ( $p = 0,044$ ), а наибольший предсказательный потенциал из них имели концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл ( $p = 0,007$ ) и наличие гемодинамически значимого ССЛКА ( $p = 0,002$ ).

**Заключение.** У больных ОКСбПST, перенесших ЧКВ, наиболее значимыми факторами, определяющими неблагоприятное течение ИБС в течение первых 12 месяцев являются гемодинамически значимый ССЛКА и концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл.

**Ключевые слова:** лептин, оментин-1, микроРНК-27а, уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани, острый коронарный синдром.

## Predictors of prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation after percutaneous coronary intervention

A.S. Draganova<sup>1,2</sup>, E.A. Polyakova<sup>1,2</sup>, O.D. Belyaeva<sup>1,2</sup>, E.A. Bazhenova<sup>1,2</sup>, E. V. Kulikova<sup>1</sup>, T. L. Karonova<sup>1,2</sup>, O.A. Berkovich<sup>1,2</sup>, E.V. Shlyakhto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

**Abstract**

**The aim** of the study was to identify predictors of cardiovascular prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation (nSTE-ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** A 12-month prospective follow-up to assess the occurrence of the combined endpoint (CCT) included 104 nSTE-ACS patients who underwent PCI. The average age of patients is 64 (58–70) years. The concentration of serum glucose, insulin, omentin-1, leptin (LN), lipid spectrum, the level of expression of microRNA-27a, the index of insulin resistance HOMA-IR, the level of tissue protein omentin-1 and LN in the subcutaneous adipose tissue, the thickness of the epicardial ( transthoracic echocardiography) and subcutaneous (ultrasound) adipose tissue.

**Results.** Within 12 months, 39 patients (37,5%) had CCT. When conducting univariate analysis, the potential impact on the risk of CCT in nSTE-ACS patients who underwent PCI was: serum LN concentration more than or equal to 12,71 ng / ml ( $p = 0,022$ ), hemodynamically significant stenosis of the left coronary artery (LCA) ( $p = 0,024$ ), incomplete myocardial revascularization ( $p = 0,040$ ), the presence of type 2 diabetes mellitus ( $p = 0,044$ ), and the serum LN concentration had the highest predictive potential of more than or equal to 12,71 ng / ml ( $p = 0,007$ ) and the presence of a hemodynamically significant stenosis of LCA ( $p = 0,002$ ).

**Conclusion.** During the first 12 months in nSTE-ACS patients who underwent PCI the most significant factors of unfavorable prognosis are hemodynamically significant stenosis of LCA and the serum LN concentration more than or equal to 12,71 ng / ml.

**Keywords:** leptin, omentin-1, microRNA-27a, the level of tissue protein omentin-1 and leptin in subcutaneous adipose tissue, acute coronary syndrome.

**Список сокращений:**

АД – артериальное давление, АО – абдоминальное ожирение, АЦ – адипоцитокينات, ЖТ – жировая ткань, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ККТ – комбинированная конечная точка, ЛН – лептин, микроРНК – микрорибонуклеиновая кислота, МС – метаболический синдром, ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОМ-1 – оментин-1, ОТ – окружность талии, ПЖТ – подкожная жировая ткань, СД – сахарный диабет, ССЛКА – стеноз ствола левой коронарной артерии, ТБ – тканевой белок, УЕЭ – условные единицы экспрессии, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

**Введение**

Известно, что применение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) является малоинвазивным и эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС), и в том числе при остром коронарном синдроме (ОКС). Несмотря на это, остается актуальной проблема неблагоприятных исходов после ЧКВ, среди которых возобновление клинических проявлений стенокардии напряжения, повторные инфаркты миокарда (ИМ), рестенозы и тромбозы стентов, острое нарушение мозгового кровообращения, летальный исход и ряд других [1].

Многие исследователи считают, что биологически активные молекулы, выделяемые жировой тканью (ЖТ) – адипоцитокينات (АЦ), могут влиять на возникновение и прогрессирование дислипидемии, ИБС и прогноз данного заболевания [2, 3].

В настоящее время, среди АЦ активно изучается роль оментина-1 (ОМ-1) и лептина (ЛН) в процессах формирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и их влияния на прогноз у больных ИБС. Однако результаты опубликованных исследований в данной области не вполне однозначны. Так, в ряде работ была выявлена ассоциация между низким уровнем ОМ-1 и высоким уровнем ЛН в крови и неблагоприятным прогнозом у больных, перенесших ЧКВ [4, 5]. Вместе с тем, в других работах было установлено, что повышенный уровень ЛН является благоприятным прогностическим фактором у больных с ИБС, в том числе при ОКС [6], а сниженный уровень ОМ-1 ассоциируется с более низким кардиоваскулярным риском у больных ИБС [2]. Кроме этого в исследовании Michalski было установлено, что у больных с инфарктом миокарда (ИМ) без метаболического синдрома (МС), которые перенесли ЧКВ, уровень ЛН в крови более 52,18 пг/мл показал себя как благоприятный прогностический маркер [7]. У этих пациентов отмечалось повышение фракции выброса левого желудочка более чем на 5%, при этом у больных МС влияния уровня ЛН в крови на прогноз выявлено не было.

Определенный интерес представляет изучение уровня АЦ не только в крови, но и в различных образцах ЖТ (висцеральной и подкожной (ПЖТ)) и их влияния на течение ИБС [8, 9]. Так, в исследовании Груздевой было установлено, что у больных ИБС и ожирением был повышен уровень соотношения ЛН/адипонектин в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), однако в ПЖТ данная закономерность не выявлена [10]. В исследовании Jialal было установлено, что при МС определяется снижение уровня тканевого белка ОМ-1 (ТБОМ-1) в ПЖТ [11]. Авторы данной работы подчеркивают, что нарушения метаболической активности ПЖТ могут быть связаны не только с МС, но и с ассоциированными с ним состояниями, в том числе ИБС.

В качестве детерминант течения ИБС, в настоящее время также рассматриваются различные эпигенетические факторы, среди которых уровень циркулирующих в крови микроРибонуклеиновых кислот (микроРНК) – молекул, регулирующих экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровне путём РНК-интерференции. Одна из них – активно изучаемая в последние годы и ассоциированная с ИБС – микроРНК-27а. В ряде работ установлено, что повышение уровня микроРНК-27а может рассматриваться как неблагоприятный прогностический маркер при атеросклерозе, так как эта микроРНК может принимать участие в ангиогенезе, адипогенезе, воспалении, липидном обмене, окислительном стрессе, повышении инсулинорезистентности, активации гипертрофии левого желудочка [12, 13].

Таким образом, в настоящее время сохраняется необходимость дальнейшего изучения потенциально возможных предикторов неблагоприятного течения ИБС у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ.

В связи с этим, цель данного исследования – выявить предикторы неблагоприятного прогноза у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ.

## Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В проспективное исследование на протяжении 12 месяцев с целью выявления комбинированной конечной точки (ККТ) было включено 104 пациента (72 мужчины и 32 женщины), перенесших ОКСБПСТ и ЧКВ со стентированием, с высокой приверженностью к последующему лечению. Средний возраст больных ОКСБПСТ составил 64 (58–70) года. За ККТ принимали возникновение любого из следующих исходов:

- нестабильная стенокардия/ИМ;
- тромбоз стента или функционально значимый рестеноз стента;
- острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- летальный исход.

В течение указанного срока с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты (на предмет выявления ККТ, возникшей ранее, чем через 12 месяцев, и оценки приверженности к терапии).

Критериями не включения в исследование были перенесенное ранее коронарное шунтирование и ЧКВ со стентированием, вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование, хроническая болезнь почек, патология печени, системное заболевание соединительной ткани, хроническая ревматическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит, гипо/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания и другие значимые сопутствующие заболевания.

У всех больных исходно были собраны данные анамнеза, определяли уровень артериального давления (АД), антропометрические показатели, рост, вес, окружность талии (ОТ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) в кг/м<sup>2</sup>. Забор венозной крови в объеме 10 мл проводился не более чем через 48 часов от начала ОКСБПСТ. В сыворотке крови определяли показатели липидного спектра (ферментативным методом). Уровень глюкозы сыворотки крови определяли энзиматическим глюкозооксидативным методом, уровень инсулина сыворотки крови – методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (фирма DRG (США)). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – HOMA) с определением показателя HOMA-ИР.

Концентрацию ЛН и ОМ-1 в сыворотке крови, уровни ТБЛН и ТБОМ-1 в ПЖТ с предварительной аспирационной биопсией ПЖТ в параумбиликальной области, определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) (DRG, США).

Для определения уровня микроРНК-27а в сыворотке крови выделяли тотальную РНК стандартным фенол-хлороформным методом с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Москва). Далее проводили обратную транскрипцию по технологии StemLoop с праймерами, специфичными для микроРНК-27а и референц малой РНК U6. Все праймеры синтезированы на фирме «Синтол» (Москва) (табл. 1).

После этого выполняли ПЦР в реальном времени на приборе ДТЛайт («ДНК-Технология», Москва) с использованием набора «2,5х Реакционная смесь для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя EVA Green» по протоколам производителя («Синтол», Москва).

**Таблица 1.** Праймеры и нуклеотидные последовательности

Праймер	Нуклеотидная последовательность
Для получения комплементарной ДНК	
микроРНК-27а	Gtcgtatccagtgccagggtccgagggtattcgactggatacgcgcgga
У6	Gtcgtatccagtgccagggtccgagggtattcgactggatacgcacaaaatag
Для полимеразной цепной реакции	
микроРНК-27а «прямой»	Gcccgcttcacagtggttaagt
У6 «прямой»	Gcgcgctcgtgaagcgttc
Общий «обратный»	Gtcagggtccgagggt

Полуколичественную оценку уровня микроРНК-27а в сыворотке крови осуществляли в условных единицах экспрессии (УЕЭ) по методу 2- $\Delta\Delta C_t$ , применяя для нормализации уровень экспрессии малой РНК У6.

Всем пациентам проводили стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование с определением толщины ЭЖТ и ультразвуковое исследование с определением толщины ПЖТ. Двухмерная эхокардиография была выполнена всем пациентам на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension (GE, США). Толщину ЭЖТ оценивали в миллиметрах, проводя измерения в конце систолы над свободной стенкой правого желудочка в трех сердечных циклах с вычислением среднего значения между ними. Толщина ПЖТ определялась как эхонегативное пространство между структурами кожи и наружной фасцией прямой мышцы живота на расстоянии 2 см латеральнее пупка.

Селективная коронароангиография на момент ОКСБПСТ была выполнена на аппарате GE Innova 2100 (GE, США). При необходимости интракоронарно вводился Sol. Nitroglycerini 1% 5 мл в дозе до 0,6 мг для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий.

Через 12 месяцев пациенты были повторно обследованы (клиническое обследование, которое включало оценку антропометрических показателей и уровня АД; был выполнен повторный забор крови и определены показатели липидного спектра, уровень глюкозы и инсулина сыворотки крови, рассчитан индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР).

При проведении коронароангиографии у больных ОКСБПСТ были выявлены гемодинамически значимые поражения коронарных артерий: ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у 12 (11,5%) больных, передней межжелудочковой ветви ЛКА – 71 (68,2%), огибающей артерии – 36 (34,6%), ствола правой коронарной артерии у 58 (55,7%) больных. У 26,9% (n=28) больных ОКСБПСТ имелось однососудистое поражение коронарных артерий, двухсосудистое поражение у 24,1% (n=25), трехсосудистое поражение у 24,9% (n=26),

а 24,1% (n=25) больных имели поражение более трех коронарных артерий. Всем больным, со стенозом ствола ЛКА (ССЛКА) были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. ЧКВ было выполнено всем больным ОКСБПСТ. 95 (91,6%) больным были имплантированы стент/стенты с лекарственным покрытием, а 9 (8,4%) больным – без лекарственного покрытия. В результате выполненного ЧКВ полная (оптимальная) реваскуляризация была достигнута у 35 (33,6%) больных, неполную реваскуляризацию имели 69 (66,4%) пациентов.

Все пациенты с ОКСБПСТ после ЧКВ получали терапию, в соответствии с рекомендациями по ведению больных с ОКС (двойная антиагрегантная терапия, бета-блокаторы, ингибиторы ГМГ-Коаредуктазы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II).

Согласно критериям ВОЗ, нормальный ИМТ был выявлен у 26 (24,9%) больных, избыточная масса тела – у 34 (32,7%), ожирение 1 степени – у 27 (25,9%), ожирение 2 степени – у 14 (13,6%), а ожирение 3 степени – у 3 (2,9%) пациентов. Абдоминальное ожирение (АО) (IDF, 2005) диагностировалось при ОТ у мужчин более или равной 94 см, у женщин – более или равной 80 см. АО, согласно используемым критериям, было верифицировано у 89 (85,6%) больных ОКСБПСТ (57,7% мужчин и 27,9% женщин). 25 (24,1%) больных ОКСБПСТ имели сахарный диабет (СД) 2 типа.

Через 12 месяцев проспективного наблюдения уровни АД, изучаемые антропометрические данные, показатели липидного спектра и метаболизма глюкоза не изменились по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Статистический анализ данных выполняли с помощью прикладного пакета программ SPSS 21 (IBM SPSS Statistics Inc., США). С учетом асимметричного распределения переменные выражались через медиану (Me) и квартили (Q1; Q3). Для оценки межгрупповых различий использовали критерии Вилкоксона–Манна–Уитни, парный критерий Вилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ Фишера, либо Краскела–Уоллиса для

**Таблица 2.** Основные характеристики исследованной группы пациентов до и через 12 месяцев

Показатель	Исходно, n=104	Через 12 месяцев, n= 103	p
ОТ, см			
Женщины	94,00 (89,00–100,00)	96,00 (91,00–103,00)	> 0,05
Мужчины	101,00 (96,00–112,00)	106,00 (101,85–118,50)	> 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,37 (24,80–32,20)	29,95 (26,30–34,40)	> 0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (116,00–150,00)	125,00 (112,00–140,00)	> 0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00–90,00)	79,00 (71,00–88,00)	> 0,05
ОХС, ммоль/л	4,10 (3,88–4,43)	3,70 (3,43–4,05)	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,06 (1,51–2,35)	1,65 (1,34–1,87)	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 (1,03–1,45)	1,35 (1,12–1,57)	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,15–2,11)	1,30 (0,98–1,76)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,86 (5,50–6,78)	5,97 (5,60–7,03)	> 0,05
Инсулин, мкЕД/мл	7,80 (4,25–10,80)	7,95 (4,46–11,04)	> 0,05
НОМА-ИР	1,95 (1,48–3,97)	2,09 (1,52–4,01)	> 0,05

Примечание: ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды. НОМА-ИР – малая модель гомеостаза с определением индекса резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment – НОМА).

количественных признаков и  $\chi^2$  критерия Пирсона или точный метод Фишера для номинальных признаков. Для выявления факторов, определяющих неблагоприятный прогноз, применяли регрессионную модель пропорционального риска Кокса. Для анализа времени наступления ККТ строили кривые Каплана-Мейера и сравнивали их с помощью лог-рангового теста. Для всех видов статистического анализа получаемые результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

За время проспективного наблюдения у 39 (37,5%) больных (27 мужчин (26,0%), 12 (11,5%) женщин) ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, была выявлена ККТ. Медиана времени наблюдения до возникновения ККТ составила 6 (2,75–9,50) месяцев. Среди всех ККТ наиболее часто встречалась нестабильная стенокардия, которая была диагностирована у 27 (69,2%) больных, у 3 (7,7%) человек был зарегистрирован ИМ. У 15 больных в периоде наблюдения выявлен повторный ОКС, из них у 8 больных (20,5%) – тромбоз стента/функционально значимый рестеноз стента, у 7 больных выявлен гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии, ранее не подвергшейся ЧКВ. Таким образом, этой группе больных (15 человек) были определены показания к повторному ЧКВ. Среди всех наблюдений был один случай внезапной сердечной смерти через 5 месяцев наблюдения. В ходе

проспективного наблюдения такая ККТ, как острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, не была зарегистрирована.

Все больные были разделены на 2 группы: пациенты с возникшей ККТ (с неблагоприятным течением ИБС) и без ККТ (с благоприятным течением ИБС). Больные в данных группах были сопоставимы по возрасту, уровню АД, антропометрическим показателям, показателям липидного спектра и метаболизма глюкозы, толщине ЭЖТ и ПЖТ (табл. 3). Были оценены концентрация ОМ-1, ЛН в сыворотке крови, уровень ТБОМ-1 и ТБЛН в ПЖТ и уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС. Достоверных различий по данным показателям в этих группах больных выявлено не было (табл. 3).

Для установления факторов, определяющих риск развития ККТ у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, оценивали совокупность тех или иных комбинаций изучаемых показателей. Вначале применяли однофакторный анализ Кокса (табл. 4).

Оказалось, что среди факторов, потенциально влияющих на риск возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ статистическую значимость имели: концентрация ЛН в сыворотке крови (2 и 3 тертили), то есть более или равная 12,71 нг/мл, гемодинамически значимый ССЛКА, неполная реваскуляризации миокарда, наличие сопутствующей патологии в виде СД 2 типа. Далее строилась модель, включающая факторы с наивысшим предсказательным потенциалом. Учитывая отсутствие роли гендерного

**Таблица 3.** Основные характеристики исследованных групп пациентов с возникшей комбинированной конечной точкой и без комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных		p
	Конечная точка (-) n=65 (62%)	Конечная точка (+) n=39 (38%)	
Возраст, лет	63,00 (57,00–70,00)	65,00 (61,00–70,00)	> 0,05
ОТ, см			
Женщины	96,00 (91,75–101,75)	94,25 (90,35–105,50)	> 0,05
Мужчины	102,00 (94,75–113,75)	100,00 (93,00–111,75)	> 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,76 (24,73–31,90)	29,85 (25,80–33,63)	> 0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (116,00–147,50)	130,00 (113,75–150,00)	> 0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00–90,00)	80,00 (75,00–90,00)	> 0,05
ОХС, ммоль/л	4,30 (3,89–4,76)	4,28 (3,85–5,00)	> 0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	2,24 (1,73–2,57)	2,43 (1,75–3,16)	> 0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,20 (0,98–1,46)	1,24 (1,10–1,43)	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,60 (1,14–2,19)	1,49 (1,19–1,88)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,86 (5,55–6,78)	5,86 (5,49–6,83)	> 0,05
Инсулин, мкЕД/мл	7,95 (6,40–15,35)	7,50 (3,45–12,05)	> 0,05
НОМА-ИР	1,95 (1,48–3,97)	2,09 (1,52–4,01)	> 0,05
Толщина ЭЖТ, мм	5,00 (4,30–6,20)	5,40 (4,80–5,90)	> 0,05
Толщина ПЖТ, мм	31,55 (18,60–37,38)	26,40 (23,90–42,90)	> 0,05
Оментин-1 сыворотки крови, нг/мл			
Женщины	18,30 (9,18–19,87)	11,08 (7,54–19,33)	> 0,05
Мужчины	4,10 (1,80–6,61)	5,12 (2,66–8,67)	> 0,05
Лептин сыворотки крови, нг/мл			
Женщины	24,61 (14,93–47,27)	31,68 (22,29–47,48)	> 0,05
Мужчины	16,64 (12,30–25,10)	18,96 (11,12–39,85)	> 0,05
Тканевой белок оментина-1, нг/мл	4,22 (0,89–10,92)	6,21 (1,79–37,53)	> 0,05
Тканевой белок лептина, нг/мл	5,32 (2,88–13,76)	4,34 (1,94–12,87)	> 0,05
Микро-РНК27а, УЕЭ	3,03 (1,23–5,66)	3,25 (2,08–6,37)	> 0,05

Примечание: ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, НОМА-ИР – малая модель гомеостаза с определением индекса резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment – НОМА).

фактора в наступление ККТ при дальнейшем анализе пол пациентов не учитывался. При применении многомерной регрессионной модели Кокса наибольший предсказательный потенциал из указанных предикторов ККТ был подтвержден для концентрации ЛН в сыворотке крови более или равной 12,71 нг/мл и гемодинамически значимого

ССЛКА (табл. 5).

Следует отметить, что у больных с более высоким – более 12,71 нг/мл – значением концентрации ЛН в сыворотке крови и у больных с гемодинамически значимым ССЛКА ККТ наступала раньше (рис. 1А рис.1 Б, табл. 6).

Другие исследуемые показатели, а также фак-

**Таблица 4.** Относительный риск возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСБПСТ (одномерная регрессионная модель Кокса)

Потенциальные предикторы	Уровни предиктора	Exp(b), ОР (95%ДИ)	p
Пол	Мужской / Женский	0,86 (0,42–1,75)	0,680
ОМ-1 сыворотки крови, нг/мл	Увеличение на 1	0,97 (0,91–1,03)	0,281
ЛН сыворотки крови, нг/мл (количественно)	Увеличение на 1	1,05 (1,02–1,07)	< 0,001
ЛН сыворотки крови, нг/мл (качественно)	1 тертиль < 12,71	1	–
	2 тертиль 12,71–23,69	3,46 (1,19–10,05)	0,022
	3 тертиль > 23,69	6,65 (2,14–20,66)	0,001
ТБОМ-1, нг/мл	Увеличение на 1	0,91 (0,60–1,38)	0,655
ТБЛН, нг/мл	Увеличение на 1	1,00 (0,99–1,01)	0,796
МикроРНК-27а, УЕЭ (количественно)	Увеличение на 1	1,01 (0,95–1,07)	0,777
МикроРНК-27а, УЕЭ (качественно)	1 тертиль < 1,8	1	–
	2 тертиль 1,8–4,91	5,17 (1,16–23,10)	0,031
	3 тертиль > 4,91	1,11 (0,25–5,00)	0,890
ОТ, см	Увеличение на 1	1,02 (1,00–1,05)	0,073
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Увеличение на 1	1,03 (0,97–1,09)	0,336
Толщина ПЖТ, мм	Увеличение на 1	1,02 (0,99–1,05)	0,209
Толщина ЭЖТ, мм	Увеличение на 1	1,07 (0,96–1,19)	0,252
Сахарный диабет 2 типа	Да/Нет	2,16 (1,02–4,58)	0,044
ОХС, ммоль/л	Увеличение на 1	1,12 (0,79–1,60)	0,520
ХС ЛПНП, ммоль/л	Увеличение на 1	1,05 (0,68–1,61)	0,835
ХС ЛПВП, ммоль/л	Увеличение на 1	1,29 (0,39–4,24)	0,679
ТГ, ммоль/л	Увеличение на 1	1,28 (0,78–2,11)	0,326
Тяжесть поражения коронарного русла	Многососудистое / Одно – или двухсосудистое	1,85 (0,96–3,58)	0,067
Значимость стеноза ствола левой коронарной артерии	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	2,43 (1,12–5,25)	0,024
Значимость стеноза правой коронарной артерии	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,27 (0,62–2,58)	0,509
Значимость стеноза передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерий	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,78 (0,77–4,10)	0,175
Значимость стеноза огибающей ветви левой коронарной артерий	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,63 (0,84–3,16)	0,153
Оценка ревазуляризации	Неполная / Полная	2,39 (1,04–5,48)	0,040
Тип стента	Стент без лекарственного покрытия / Стент с лекарственным покрытием	1,71 (0,65–3,78)	0,465

Примечание: ОМ-1 – концентрация оментина-1 в сыворотке крови, ЛН – концентрация лептина в сыворотке крови, ТБОМ-1 – уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани, ТБЛН – уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

**Таблица 5.** Относительный риск возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСБПСТ (многомерная регрессионная модель Кокса)

Предиктор	Уровни предиктора	Коэффициент регрессии Кокса, В	Стандартная ошибка В, SE	ОР (95% ДИ)	Р
Значимость стеноза ствола левой коронарной артерии (качественно)	Гемодинамически не значимый стеноз	0	0	1	–
	Гемодинамически значимый стеноз	1,38	0,44	3,96 (1,66–9,46)	0,002
Лептин сыворотки крови, нг/мл, (качественно)	1 тертиль < 12,71	0	0	1	–
	2 тертиль 12,71–23,69	1,68	0,62	5,38 (1,59–18,21)	0,007
	3 тертиль > 23,69	2,52	0,69	12,46 (3,23–47,99)	< 0,001

**Таблица 6.** Время до возникновения комбинированной конечной точки у больных, перенесших ЧКВ, по поводу ОКСБПСТ, в зависимости от уровня лептина и наличия гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии

Предиктор	Время до возникновения конечной точки			
	Медиана	Ст. ошибка	95% доверительный интервал медианы	
			Нижняя граница	Верхняя граница
ЛН, нг/мл				
1 тертиль < 12,71	13,0	0,7	11,7	14,3
2 тертиль 12,71–23,69	9,0	1,5	6,0	12,0
3 тертиль > 23,69	8,0	1,9	4,4	11,6
ГДЗССЛКА				
Есть	7,0	1,40	4,25	9,75
Нет	10,0	1,31	7,43	12,57

Примечания: ЛН – лептин (качественно) сыворотки крови, ГДЗССЛКА – гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии.

торы, характеризующие ожирение, в том числе толщина ЭЖТ и ПЖТ, не вошли в число значимых предикторов возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ.

## Обсуждение

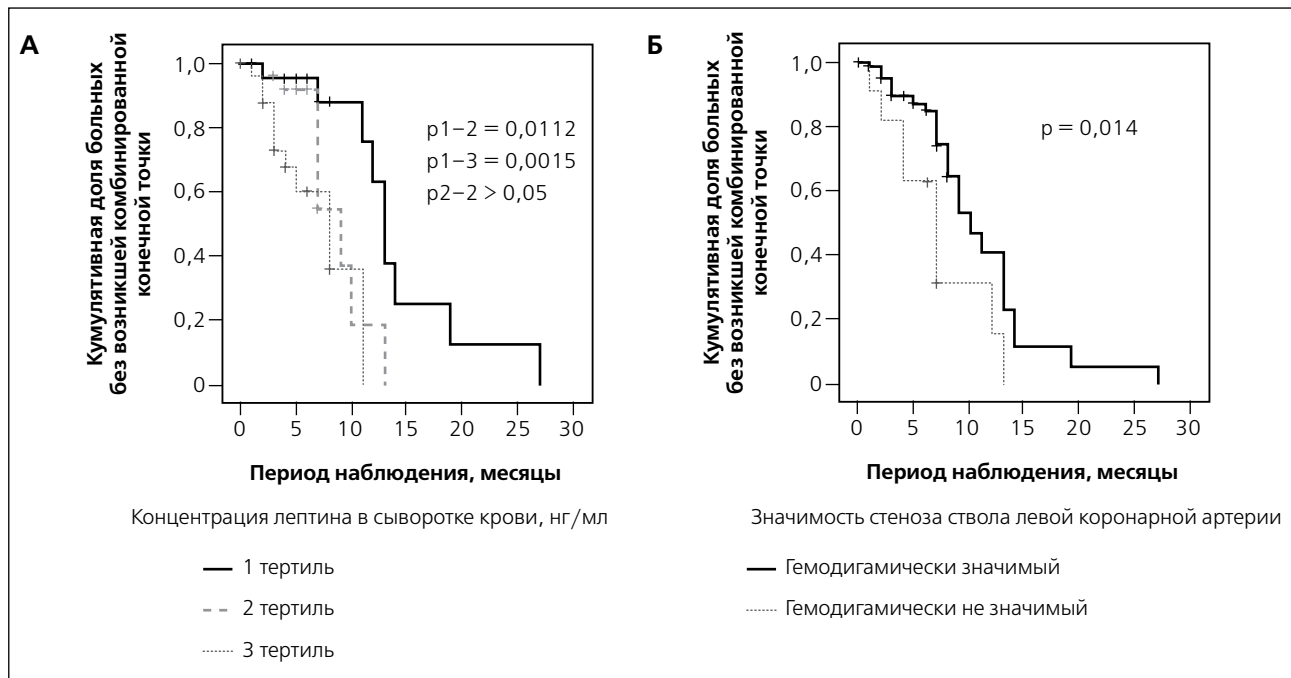
У больных ОКСБПСТ неблагоприятные исходы наблюдаются чаще, чем у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. В проведенном нами проспективном исследовании было установлено, что у 37,5 % (n=39) больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, имелось неблагоприятное течение ИБС, то есть у них была зарегистрирована ККТ.

По данным ряда исследований частота неблагоприятных исходов после перенесенного ЧКВ, варьирует от 4,5 % до 65 %, что согласуется с нашими результатами [1].

Для выявления факторов, оказавших влияние на наступление ККТ, была использована регрессионная модель пропорционального риска Кокса. На первом этапе был применен одномерный подход. Среди факторов, потенциально влияющих на риск возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, значимость имели концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл, наличие гемодинамически значимого ССЛКА, неполная реваскуляризации миокарда, и наличие сопутствующей патологии в виде СД 2 типа. На втором этапе в проведенном исследовании строилась модель, включающая факторы с наивысшим предсказательным потенциалом. Таким образом, в многомерную регрессионную модель Кокса вошли два наиболее значимых фактора риска – концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/



**Рис. 1.** Кривые Каплана-Мейера А. Концентрация лептина в сыворотке крови по тертилям и время до возникновения комбинированной конечной точки Б. Гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии и время до возникновения комбинированной конечной точки



мл и наличие гемодинамически значимого ССЛКА.

Стоит отметить, что больные с уровнем микроРНК-27а в крови, соответствующим среднему тертилю, имели более высокий риск возникновения неблагоприятных событий по сравнению с больными со значением этого показателя, соответствующим нижнему тертилю (табл. 4). Однако уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови не вошел в ряд значимых предикторов возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, так как зависимость носила нелинейный характер, что, наиболее вероятно, обусловлено тем, уровень микроРНК-27а может быть ассоциирован с тяжестью поражения коронарного русла, но не влияет на прогноз у больных ОКСБПСТ, как нами было установлено ранее [14].

Известно, что наличие гипергликемии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС, и в том числе после перенесенного ЧКВ. При СД 2 типа развивается инсулинрегулируемая неоинтимальная гиперплазия в области стента, что повышает риск рестенозов и других осложнений. Кроме этого, описан так называемый феномен «no-reflow», который заключается в отсутствии адекватного кровотока после реканализации инфаркт-связанной артерии и риск его повышен у больных с СД 2 типа [1]. Вместе с тем, в проведенном исследовании СД 2 типа не вошел в число предикторов неблагоприятного течения ИБС при многомерном регрессионном анализе у больных ОКСБПСТ, что, наиболее вероятно, обусловлено небольшим процентом больных с СД 2 типа, включенных в исследование.

Также, при многомерном анализе наличие неполной реваскуляризации миокарда не вошло в число значимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных после перенесенного ЧКВ. Данные результаты согласуются с работой Шахова, в которой по результатам проспективного наблюдения полная реваскуляризация миокарда не показала преимуществ у больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий по сравнению с неполной реваскуляризацией, что может быть связано с активацией коллатерального кровообращения [15].

В последние десятилетия дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных АЦ, возникающий как при висцеральном, так и подкожном ожирении, рассматривается как возможный фактор неблагоприятного прогноза у больных ИБС [3, 4]. В проведенном исследовании еще одним фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, является повышенный уровень ЛН в сыворотке крови, обладающего проатерогенными и провоспалительными эффектами. В исследовании Осиповой уровень ЛН, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 у женщин с ожирением в период менопаузы с рестенозом коронарных артерий был выше, чем без рестеноза. Однако, при проведении многофакторного анализа (логистическая регрессия) оказалось, что эти АЦ не оказывали влияния на развитие рестеноза коронарных артерий, а самый большой вклад в прогнозирование рестеноза коронарных артерий внес показатель толщины ЭЖТ [3]. В нашей работе при сравнении

концентрации ЛН в сыворотке крови у больных с возникшей ККТ и без ККТ различий выявлено не было. Вместе с тем, кривые Каплана-Майера показали, что у больных ОКСБПСТ, имеющих уровень ЛН в крови, соответствующий верхнему и среднему тертилю ЛН, ККТ происходила раньше, чем у больных, имеющих концентрацию ЛН, соответствующую нижнему тертилю ЛН в крови. Именно факт более раннего возникновения ККТ у больных с уровнем ЛН более или равным 12,71 нг/мл оказался решающим в определении неблагоприятного прогноза у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ.

Результаты проведенной работы, согласуются с данными других исследователей, которые установили взаимосвязь между повышенным уровнем ЛН в сыворотке крови и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у больных ОКС. Так, в работе Amasyalı было установлено, что у больных с ИМ, которые подверглись тромболитической терапии, неэффективность реперфузионной терапии стрептокиназой была значительно выше у пациентов с концентрацией ЛН в сыворотке крови более или равной 14 нг/мл, чем у пациентов, имеющих концентрацию ЛН менее 14 нг/мл, то есть гиперлептинемия снизила вероятность успешной реперфузии [16]. Среди других процессов, определяющих прогностическую роль ЛН у больных после перенесенного ОКС, обсуждается участие ЛН в сигнальном каскаде после острой ишемии миокарда, что может проявляться в активации ЛН таких воспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 и высокочувствительный С-реактивный белок.

Также не исключается участие ЛН в перипроцедурном повреждении миокарда при ЧКВ. В работе Buturak было выявлено повышение уровня ЛН в сыворотке крови спустя 12 часов после ЧКВ по сравнению с его уровнем до планового ЧКВ [17].

Кроме этого, у больных ИБС, перенесших ИМ и экстренное ЧКВ, выявляются взаимосвязи между повышенным уровнем ЛН в сыворотке крови и сниженным уровнем витамина D в сыворотке крови, который подавляет экспрессию металлопротеиназы, непосредственно ассоциированных с нестабильностью атеросклеротической бляшки [8].

В работе Груздевой было показано, что у больных ИБС и висцеральным ожирением уровень ТБЛН в ЭЖТ выше, чем у больных без висцерального ожирения, тогда как в ПЖТ аналогичных закономерностей выявлено не было [10]. Роль висцеральной ЖТ в развитии рестеноза коронарных артерий была показана и в других исследованиях [3]. Нами не было получено данных в пользу того, что толщина ЭЖТ и ПЖТ, а также уровень ТБОМ-1 и ТБЛН могут являться значимыми предикторами возникновения ККТ.

В ряде исследований было установлено, что больные с поражением ствола ЛКА имеют неблагоприятный прогноз даже при использовании оптимальной медикаментозной терапии

и отсутствии клиники ИБС. Так, в работе Fajadet было показано, что у больных ИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию, при наличии гемодинамически значимого ССЛКА смертность в течение 3 лет составляет 50% [9]. Стоит отметить, что в проведенном исследовании гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА имели 11,5 % (n = 12) больных ОКСБПСТ, которым в 100% случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, а также в течение всего периода наблюдения больными выполнялись рекомендации по лечению. Несмотря на это, риск наступления ККТ был ассоциирован с гемодинамически значимым ССЛКА. В нашей работе характер имплантированных стентов не влиял на частоту наступления ККТ. Однако, по многим данным риск развития рестеноза и тромбоза стента наиболее высок после установки непокрытых металлических стентов. Полученные результаты могут быть связаны с относительно непродолжительным периодом наблюдения – 12 месяцев и небольшой когортой обследованных больных.

Причины неблагоприятного прогноза у больных ИБС со ССЛКА многообразны и продолжают изучаться с целью поиска наиболее оптимальной стратегии лечения у этой категории пациентов.

Результаты крупных эпидемиологических исследований, в том числе PRECOMBAT, свидетельствуют о том, что применение ЧКВ с использованием стента с лекарственным покрытием или коронарного шунтирования сопоставимо по количеству неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако в ходе проспективного наблюдения выявляется несколько большее количество повторных реваскуляризации в группе больных, перенесших ЧКВ.

Среди других причин неблагоприятного прогноза у больных с наличием гемодинамически значимого ССЛКА в исследовании Migliorini было указано, что около 20% больных независимо от формы ИБС после перенесенной реваскуляризации в области ствола ЛКА имели остаточную высокую агрегационную активность тромбоцитов. И именно эта группа больных с высокой остаточной агрегационной способностью имела неблагоприятный прогноз, определяющийся повышенным риском тромбоза стента и сердечно-сосудистой смертности [18].

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что к предикторам, которые определяют возникновение комбинированной конечной точки, то есть неблагоприятное течение ишемической болезни сердца в течение первых 12 месяцев после перенесенного ЧКВ со стентированием у больных ОКСБПСТ, относятся наличие гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии, а также концентрация ЛН в сыворотке крови более или

равная 12,71 нг/мл. Эти данные позволяют рекомендовать их для использования в обследовании больных, перенесших ЧКВ, что позволит выделить группу высокого риска неблагоприятного течения заболевания в течение первого года после ЧКВ со стентированием.

### Благодарности

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам ФГБОУ ВО «СПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»: Зарайскому Михаилу Игоревичу, профессору кафедры клинической лабораторной диагностики; Галкиной Ольге Владимировне, к.м.н., доценту

кафедры клинической лабораторной диагностики; Нифонтову Сергею Евгеньевичу, врачу отделения функциональной диагностики клиники факультетской терапии; Бирюкову Алексею Владимировичу, к.м.н., заведующему отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №1.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Список литературы

1. Plechev V.V., Risberg R.Yu., Buzaev I.V., Oleynik B.A., Kharasova A.F. Complications of percutaneous coronary interventions (current state of the problem). *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2016; (6): 102–108. (In Russ.) (Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Олейник Б.А., Харасова А.Ф. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;6(66):102–8).
2. Saely CH, Leiberer A, Muendlein A, Vonbank A, Rein P, Geiger K, Malin C, Drexel H. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;(244):38–43 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.100.
3. Osipova E.S., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Elykomov V.A. Risk factors of coronary arteries restenosis after stenting in postmenopausal women with obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):34–9. (In Russ.) (Осипова Е.С., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):34–9. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>).
4. Chumakova G.A., Pokutnev A.P., Veselovskaya N.G. Clinical specifics of patients state after revascularized myocardial infarction, depending on the baseline obesity status. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):21–6. (In Russ.) (Чумакова Г.А., Покутнев А.В., Веселовская Н.Г. Клинические особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда с реваскуляризацией, в зависимости от исходного статуса ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):21–6. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-21-26>).
5. Zhu Y, Hu C, Du Yu, Zhang J, Liu J, Cheng G, Han H, Zhao Y. Time-Dependent Change in Omentin-1 Level Correlated with Early Improvement of Myocardial Function in Patients with First Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J AtherosclerThromb*. 2019;26(10):856–67. DOI: 10.5551/jat.47043.
6. Simiti LA, Todor I, Stoia MA, Goidescu CM, Anton FP, Farcas AD. Better prognosis in overweight/obese coronary heart disease patients with high plasma levels of leptin. *Clujul Med*. 2016; 89(1): 65–71. doi: 10.15386/cjmed-524.
7. Michalski B, Szymczyk E, Peczek L, Nawrot B, Kupczynska K, Krzemi ska-Paku a M, Peruga JZ, Lipiec P, Kasprzak JD. The role of selected adipokines and ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):785–94. DOI: 10.5114/aoms.2017.65659.
8. Machulsky NF, Barchuk M, Gagliardi J, Gonzalez D., Lombardo M., Escudero AG, Gigena G, Blanco F, Schreier L., Fabre B., Berg G. Vitamin D is Related to Markers of Vulnerable Plaque in Acute Myocardial Infarction. *CurrVascPharmacol*. 2018;16(4):355–36. DOI: 10.2174/1570161115666170609102506.
9. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *Oxford Journals Medicine European Heart Journal*. 2012;(33):36–50 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr426>.
10. Gruzdeva O. V., Borodkina D. A., Akbasheva O. E., Dyleva YU.A., Uchasova Ye.G., Brel' N.K., Kokov A.N., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Interrelation of thickness of epicardial and perivascular adipose tissue and adipokine-cytokine profile in patients with coronary heart disease depending on the presence of visceral obesity. *Doctor.Ru*. 2018;8 (152):12–9. (In Russ.) (Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Брель Н.К., Коков А.Н., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь толщины эпикардальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения. *Доктор.Ру*. 2018;8 (152):12–9). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-12-19.
11. Jialal I, Devaraj S. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*.2018;33(1). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0074.

12. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Sbestakova M.V., Il'in A.V., Nikankina L.V., Karpukhin A.V., Muzaffarova T.A., Kipkeyeva F.M., Grishina K.A., Kuzevanova A.YU. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):34–38. (In Russ.) (Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Карпукхин А.В., Музаффарова Т.А., Кипкеева Ф.М., Гришина К.А., Кузеванова А.Ю. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(4):34–8).doi: 10.14341/ОМЕТ2016434–38.
13. Alvarez M, Khosroheidari M, Eddy E, Done SC. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):595–604. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
14. Draganova A.S., Polyakova E.A., Kolodina D.A., Mikheeva K.Y., Belyaeva O.D., Zaraysky M.I., Berkovich O.A., Shlyakhto E.V. Expression of miRNA-27a in the serum of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(2):70–5. (In Russ.) (Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А., Михеева К.Ю., Беляева О.Д., Зарайский М.И., Беркович О.А., Шляхто Е.В. Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(2):70–5). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>.
15. Shakhov E. B., Alekyan B. G. Efficiency of incomplete myocardial revascularization in chronic coronary occlusions. *Modern technologies in medicine*. 2012;(4): 43–7.(In Russ.) (Шахов Е. Б., Алекян Б. Г. Эффективность неполной реваскуляризации миокарда при хронических коронарных окклюзиях. *Современные технологии в медицине*. 2012;(4): 43–7).
16. Amasyali B, Aytimir K, Kose S, Kilic A, Abali G, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Turan M, Bingol N, Isik E, Ertan. Admission plasma leptin level strongly correlates with the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Angiology*.2006;57(6):671–80.DOI: 10.1177/0003319706295204.
17. Buturak A, De irmencio lu A, Bayrak F, K r T, Karakurt H, Demir AR, Sьrgit Ц, Ertьrk M. Elective percutaneous coronary intervention leads to significant changes in serum resistin, leptin, and adiponectin levels regardless of periprocedural myocardial injury: an observational study. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(12):940–6. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6876.
18. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, Parodi G, Giuliani G, Buonomici P, Cerisano G, Carrabba N, Gensini GF, Abbate R, Antonucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation*. 2009;20(22):2214–21.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883454.