

Ассоциация внеклеточной ДНК с протяженностью изъязвленной атеросклеротической бляшки в инфаркт-зависимой артерии и объемом поражения миокарда среди больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подлежащих чрескожному коронарному вмешательству

Заиграев И. А.^{1,2}, Фоменко А. Н.¹, Кротенко Н. П.¹, Абдуллин Е. Т.³, Покровский Н. С.³, Окроков М. В.¹, Советова С. А.¹, Дороненкова А. А.¹, Деревинская А. С.¹

Цель. Оценить динамику уровня внеклеточной ДНК (вкДНК) до и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСнST). Выявить ассоциации концентрации вкДНК до и после ЧКВ с осложнениями и протяженностью изъязвленной атеросклеротической бляшки у больных с ОКСнST.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое наблюдательное пилотное исследование были включены 44 пациента с ОКСнST, поступившие в кардиологическую реанимацию за период май-август 2023г. Всем больным, наряду с определением стандартных лабораторных показателей, измерялся уровень вкДНК при поступлении и через 24 ч после ЧКВ. Оценка ассоциаций вкДНК до и после ЧКВ проводилась в отношении значимых осложнений и состояний у больных с ОКСнST — смерть, острая левожелудочковая недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, аритмия, количество имплантируемых стентов, количество сегментов нарушенной локальной сократимости, суммарная протяженность стентированного сегмента.

Результаты. Средний возраст больных составил 60,6±9,6 лет, из них 74,6% мужчин, кровоток по TIMI 0-1 зарегистрирован у 93,2% испытуемых. Наиболее частыми осложнениями были: кардиогенный шок (18,4%), аритмия (16,9%), острая сердечно-сосудистая недостаточность и острая левожелудочковая недостаточность 13,6% и 11,9%, соответственно, летальный исход зарегистрирован у 8,5%. Имплантация 1 стента при ЧКВ осуществлена в 75% случаев, в остальных осуществлялась установка 2 и более стентов, доля больных, имевших нарушение локальной сократимости, составила 90%, медиана протяженности стентированного сегмента составила 24,0 (20,0-50,0) мм. Уровень вкДНК при поступлении статистически не отличался от такового после ЧКВ 94,5 (78,3-155,5) нг/мл vs 115,0 (71,0-152,0), $p=0,46$, но значимо превосходил концентрацию вкДНК группы здоровых добровольцев (78,0 (59,7-106,0), $p=0,017$). По итогам анализа под характеристической кривой, выявлены значимые взаимосвязи как для концентрации вкДНК до ЧКВ — с имплантацией ≥ 2 стентов (AUC 0,71 при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,56-0,86, $p=0,039$), протяженностью стентированного сегмента >24 мм (AUC 0,73 при 95% ДИ: 0,58-0,89, $p=0,009$), так и для уровня вкДНК после ЧКВ — с количеством сегментов нарушенной локальной сократимости (AUC 0,73 при 95% ДИ: 0,57-0,89, $p=0,014$). При значении уровня вкДНК до ЧКВ >90 нг/мл риск имплантации ≥ 2 стентов за процедуру увеличивался в 5,4 раза (отношение шансов (ОШ) 5,4, 95% ДИ: 1,11-28,93, $p=0,044$), риск протяженности стентированного сегмента >24 мм при вкДНК до ЧКВ >107 нг/мл увеличивался в 9 раз (ОШ 9,0 при 95% ДИ: 2,2-36,9, $p=0,001$), а уровень вкДНК после ЧКВ >105 нг/мл увеличивал риск выявления нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) в 2 и более сегментах в 5 раз (ОШ 5,0, 95% ДИ: 1,23-20,3).

Заключение. В изученной группе больных с ОКСнST, подлежащих интервенции, концентрация вкДНК до ЧКВ была ассоциирована с имплантацией ≥ 2 стентов и протяженностью стентированного сегмента (>24 мм), а уровень вкДНК до ЧКВ с числом сегментов нарушенной локальной сократимости ЛЖ (≥ 2).

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, внеклеточная ДНК, чрескожное коронарное вмешательство, протяженности стентированного сегмента, нарушение локальной сократимости левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Заиграев И. А.* — врач-терапевт, м.н.с. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2581-3051, Фоменко А. Н. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0009-0005-3268-8545, Кротенко Н. П. — врач анестезиолог-реаниматолог, к.м.н., зав. общей реанимацией, ORCID: 0000-0001-7222-0537, Абдуллин Е. Т. — лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0006-8106-8091, Покровский Н. С. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0001-5105-0313, Окроков М. В. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения кардиореанимации, ORCID: 0009-0001-9941-9148, Советова С. А. — врач кардиолог отделения кардиореанимации, ORCID: 0000-0001-6311-1996, Дороненкова А. А. — врач-анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0009-0005-4083-1030, Деревинская А. С. — врач кардиолог отделения кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-2301-0626.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zaigraevivan2002@yandex.ru

вкДНК — внеклеточная ДНК, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСнST — острый коронарный синдром подъемом сегмента ST, ПЦОР — предсказательная ценность отрицательного результата, ПЦПР — предсказательная ценность положительного результата, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes, NYHA — Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца, TIMI — шкала оценки коронарного кровотока.

Рукопись получена 19.05.2024

Рецензия получена 24.06.2024

Принята к публикации 31.07.2024



Для цитирования: Заиграев И. А., Фоменко А. Н., Кротенко Н. П., Абдуллин Е. Т., Покровский Н. С., Окроков М. В., Советова С. А., Дороненкова А. А., Деревинская А. С. Ассоциация внеклеточной ДНК с протяженностью изъязвленной атеросклеротической бляшки в инфаркт-зависимой артерии и объемом поражения миокарда среди больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подлежащих чрескожному коронарному вмешательству. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5957. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5957. EDN QXSEDR

Association of cell-free DNA with the length of ulcerated plaque in the infarct-related artery and the myocardial infarct size among patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention

Zaigraev I. A.^{1,2}, Fomenko A. N.¹, Krotenko N. P.¹, Abdullin E. T.³, Pokrovsky N. S.³, Okrokov M. V.¹, Sovetova S. A.¹, Doronenkova A. A.¹, Derevinskaya A. S.¹

Aim. To evaluate the changes of cell-free DNA (cfDNA) levels before and after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS). To identify associations of cfDNA concentration before and after PCI with complications and length of ulcerated plaque in patients with STE-ACS.

Material and methods. This prospective single-center observational pilot study included 44 patients with STE-ACS admitted to the cardiac intensive care unit during the period of May-August 2023. In all patients, along with standard laboratory tests, cfDNA level was measured upon admission and 24 hours after PCI. Assessment of cfDNA associations before and after PCI was carried out in relation to following significant complications and conditions in STE-ACS patients: death, acute left ventricular failure (ALVF), acute heart failure (AHF), arrhythmia, number of stents implanted, number of segments with impaired local contractility, total stent length.

Results. The mean age of the patients was 60,6±9,6 years, of which 74,6% were men. TIMI 0-1 flow was recorded in 93,2% of the subjects. The most common complications were cardiogenic shock (18,4%), arrhythmia (16,9%), AHF (13,6%), ALV (11,9%). Death was recorded in 8,5%. Implantation of 1 stent in PCI was performed in 75% of cases, while in the rest, 2 or more stents were implanted. The proportion of patients with impaired local contractility was 90%, the median stent length was 24,0 (20,0-50,0) mm. CfDNA level on admission did not differ from level after PCI 94,5 (78,3-155,5) ng/ml vs 115,0 (71,0-152,0), p=0,46. However, it significantly exceeded the cfDNA concentration from a group of healthy volunteers (78,0 (59,7-106,0), p=0,017). Characteristic curve showed significant relationships both for the concentration of cfDNA before (with implantation of 2 or more stents (AUC 0,71 with 95% confidence interval (CI) 0,56-0,86, p=0,039), stent length >24 mm (AUC 0,73 with 95% CI 0,58-0,89, p=0,009)) and after PCI (with the number of impaired local contractility segments (AUC 0,73 with 95% CI 0,57-0,89, p=0,014)). If the cfDNA level before PCI was >90 ng/ml, the risk of implantation of 2 or more stents per procedure increased by 5,4 times (odds ratio (OR) 5,4, 95% CI 1,11-28,93, p=0,044). The risk of a stent length >24 mm with pre-PCI cfDNA >107 ng/ml increased 9-fold (OR 9,0 with 95% CI 2,2-36,9, p=0,001), and the cfDNA level after PCI >105 ng/ml increased the risk of impaired local left ventricular (LV) contractility in 2 or more segments by 5 times (OR 5,0, 95% CI 1,23-20,3).

Conclusion. In the studied group of patients with STE-ACS subject to intervention, the cfDNA concentration before PCI was associated with the implantation of ≥2 stents and the stent length (>24 mm). CfDNA level before PCI was associated with the number of segments of impaired local LV contractility (≥2).

Keywords: ST segment elevation acute coronary syndrome, cell-free DNA, percutaneous coronary intervention, stent length, impaired local left ventricular contractility.

Relationships and Activities: none.

¹Yudin City Clinical Hospital, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Zaigraev I. A.* ORCID: 0000-0003-2581-3051, Fomenko A. N. ORCID: 0009-0005-3268-8545, Krotenko N. P. ORCID: 0000-0001-7222-0537, Abdullin E. T. ORCID: 0009-0006-8106-8091, Pokrovsky N. S. ORCID: 0000-0001-5105-0313, Okrokov M. V. ORCID: 0009-0001-9941-9148, Sovetova S. A. ORCID: 0000-0001-6311-1996, Doronenkova A. A. ORCID: 0009-0005-4083-1030, Derevinskaya A. S. ORCID: 0000-0003-2301-0626.

*Corresponding author:
zaigraevivan2002@yandex.ru

Received: 19.05.2024 **Revision Received:** 24.06.2024 **Accepted:** 31.07.2024

For citation: Zaigraev I. A., Fomenko A. N., Krotenko N. P., Abdullin E. T., Pokrovsky N. S., Okrokov M. V., Sovetova S. A., Doronenkova A. A., Derevinskaya A. S. Association of cell-free DNA with the length of ulcerated plaque in the infarct-related artery and the myocardial infarct size among patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5957. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5957. EDN QXSEDR

Ключевые моменты

- Концентрация уровня внеклеточной ДНК (вкДНК) у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) по сравнению с здоровыми добровольцами оказалась выше и статистически значимо отличалась.
- Проведение чрескожного коронарного вмешательства значимо не влияло на значения вкДНК в сыворотке крови.
- Уровень вкДНК независимо ассоциировался с протяженностью изъязвленной бляшкой в инфаркт-зависимой артерии и объемом поражения миокарда у пациентов с ОКСпST.

Key messages

- The concentration of cell-free DNA (cfDNA) in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) compared to healthy volunteers was higher and significantly different.
- Percutaneous coronary intervention did not significantly affect serum cfDNA values.
- CfDNA level was independently associated with ulcerated plaque length in the infarct-related artery and myocardial infarct size in patients with STE-ACS.

Наиболее грозным вариантом острого коронарного синдрома (ОКС), ассоциированным с высокой смертностью, является ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Ведущая причина развития ОКСпST — атеротромбоз коронарных артерий [1].

Наряду с известными факторами, принимающими участие в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза коронарных артерий, одну из ключевых ролей отводят внеклеточной ДНК (вкДНК). вкДНК представляет собой фрагментированную двухцепочечную ДНК, которая свободно циркулирует в жидких средах организма. В норме ее концентрации низкие, поскольку она быстро элиминирована макрофагами. Уровень вкДНК увеличивается при сепсисе, аутоиммунных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваниях, включая гипертонию, инфаркт миокарда (ИМ) и сердечную недостаточность [2, 3]. Впервые вкДНК была описана Мандэлом и Метайс в 1948г [4]. Ее происхождение объясняют тремя процессами: клеточным апоптозом, некрозом и активной секрецией — образованием внеклеточных нейтрофильных ловушек (neutrophil extracellular traps — NETs). Так, при нарушении эвакуации холестерина из интимы стенок артерий, происходит активация нейтрофилов с инфильтрацией ими стенки артерии, выброс вкДНК и как следствие — ускорение формирования атеросклеротического поражения [5]. При гистологическом анализе образцов бляшек, полученных при

тромбэктомии у больных с ОКСпST, наблюдалось обилие лейкоцитов, выделяющих вкДНК [6].

Помимо этого, пролонгированная ишемия при остром ИМ (ОИМ), приводит к клеточному апоптозу и некрозу кардиомиоцитов, из поврежденной мембраны которых в кровоток выделяются фрагменты вкДНК, вызывающие вторичное цитокин-опосредованное повреждение миокарда [7, 8].

Высокие значения вкДНК ассоциированы с осложненным течением ИМ, в т.ч. развитием сердечной недостаточности, повторного ИМ и остановки сердечной деятельности [9].

В нижеприведенной работе был произведен анализ ассоциаций вкДНК у больных с ОКСпST и оценена его корреляция с лабораторными, инструментальными и клиническими данными.

Материал и методы

В одноцентровое пилотное наблюдательное проспективное исследование включались больные 18-75 лет, поступающие в кардиореанимацию ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ за 2023г с диагнозом ОКСпST, имеющие клинические проявления не более 12 ч, подлежащие чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). ОКСпST выставлялся по критериям действующих рекомендаций Минздрава Российской Федерации [10]. Всего в работу включено 44 пациента.

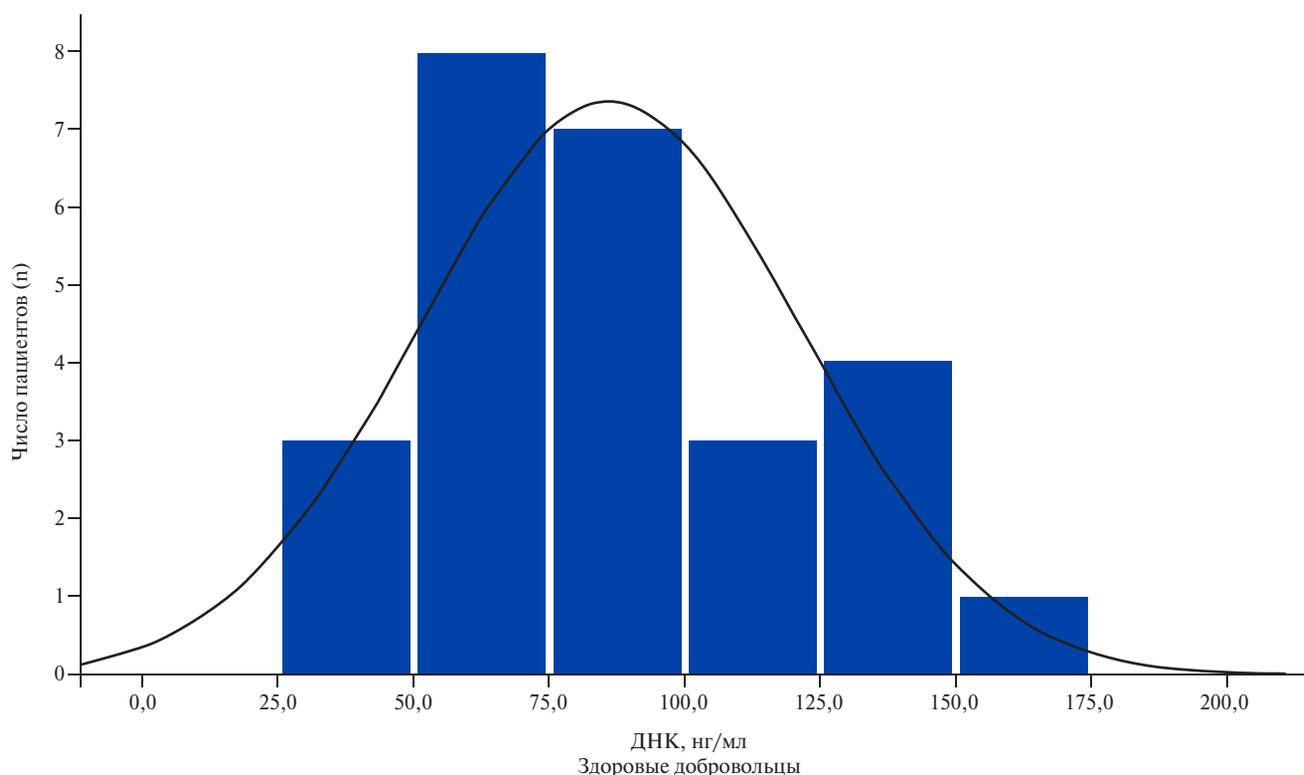


Рис. 1. Распределение концентрации вкДНК у здоровых добровольцев.

Таблица 1

Основные характеристики больных с ОКСпСТ

Показатели	Больные с ОКСпСТ (n=44)
Демографические данные	
Пол мужской	74,6%
Возраст (лет)	60,6±9,6
ИМТ (кг/м ²)	28,4 (26,1-32,0)
Клинические данные	
Время от начала симптомов до ЧКВ (мин)	180,0 (120,0-280,0)
GRACE (баллы)	129,0 (112,0-148,0)
Риск госпитальной летальности	
Низкий	42,4%
Средний	44,1%
Высокий	13,6%
Данные анамнеза	
ПИКС	10,2%
ГБ	93,2%
ХСН	13,6%
Инсульт	3,4%
ХОБЛ	16,9%
СД	15,3%
Прием постоянной терапии	81,4%
Осложнения ОКСпСТ	
Кардиогенный шок	18,4%
ОССН	13,6%
ОЛЖН	11,9%
Смерть	8,5%
Аритмия	16,9%
Killip	
1 стадия	66,1%
2 стадия	13,6%
3 стадия	5,1%
4 стадия	1,7%
Вазопрессорная поддержка	10,2%
ЭКМО	6,8%
Длительность лечения в ОРИТ (дни)	1,0 (1,0-2,0)
Длительность госпитализации (дни)	6,0 (6,0-8,0)

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, Killip — классификация тяжести острого инфаркта миокарда.

Таблица 2

Основные показатели инструментальных исследований у больных с ОКСпСТ

Инструментальные данные	
Данные трансторакальной эхокардиографии	
ФВ ЛЖ (%)	46±12
ЛП (мм)	40 (35-43)
ЛЖ (мм)	49 (44-54)
КДО (мл)	104 (86-123)
МЖП (мм)	12 (11-13)
ЗС ЛЖ (мм)	11 (10-12)
ПЖ (мм)	31±5
СДЛА (мм рт.ст.)	25 (22,0-30,0)
Данные ЧКВ	
Число значимых поражений КА	
1 артерия	52,5%
2 артерии	28,8%
3 артерии	11,9%
4 артерии	5,1%
5 артерий	1,7%
Пораженные артерии	
ПМЖА	61,2%
ОА	28,6%
ВТК	18,4%
ПКА	49%
Инфаркт-зависимая коронарная артерия	
ПМЖА	40,8%
ПКА	38,8%
ОА	12,2%
ТІМІ до ЧКВ	
0	88,1%
1	5,1%
2	6,8%
Протяженность стентированного сегмента (мм)	24,0 (20,0-50,00)
Число стентированных артерий	
1	86%
2	14%

Сокращения: ВТК — ветвь тупого края, ЗС — задняя стенка, КА — коронарные артерии, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОА — огибающая артерия, ПЖ — правый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ТІМІ — шкала оценки коронарного кровотока.

К критериям исключения относились больные с выраженной хронической сердечной недостаточностью (IV функционального класса по NYHA); кардиомиопатией любого генеза; перенесшие в течение 2 последних месяцев перед настоящей госпитализацией ИМ, тромбоэмболию легочной артерии, инсульт; не включались в исследование пациенты, имеющие при поступлении в стационар острое кровотечение,

острый венозный/артериальный тромбоз, острое повреждение почек 2-3 стадии по KDIGO, острый инфекционный процесс, в т.ч. острую респираторную и вирусную инфекцию и новую коронавирусную инфекцию. При наличии в анамнезе цирроза печени (класс C по Чайлд-Пью), терминальной хронической почечной недостаточности, аутоиммунного заболевания, приема системных глюкокортикостероидов,

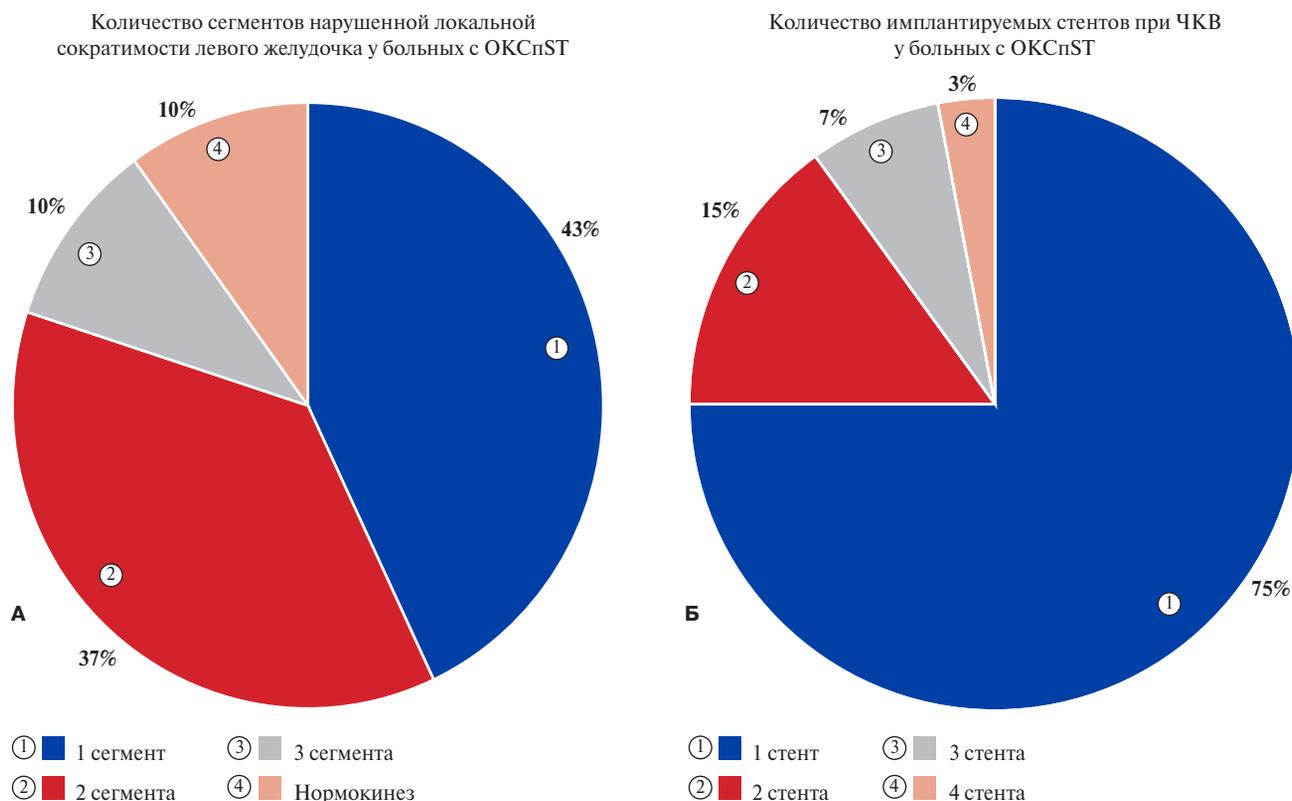


Рис. 2. Распределение количества сегментов с нарушенной сократимостью ЛЖ (А) и количества имплантируемых стентов при ЧКВ (Б) у больных с ОКСпСТ (n=44).

иммуносупрессантов, активного онкологического процесса, ВИЧ-инфекции, а также невозможности получения информированного согласия, больные не отбирались в исследование.

Работа одобрена локальным этическим комитетом. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторная диагностика. У всех больных при поступлении забиралась венозная кровь для определения широкого спектра лабораторных показателей. Анализ тропонина I производился сразу при поступлении (0 ч) и через 6 ч.

Определение вкДНК. Кроме того, у данной группы больных сразу при поступлении и через 24 ч после ЧКВ производилось измерение концентрации вкДНК с помощью методики "НуклеоТест" (НПФ ПОКАРД, Россия) — хромогенным методом определения ДНК содержащих структур. Методика заключалась в связывании специфического лиганда со свободно циркулирующей вкДНК и линкерным участком нуклеосом за счет электростатических связей, затем свободные участки ДНК взаимодействуют с конъюгатом, содержащим пероксидазу хрена и при добавлении красителя и окислителя в результате ферментативной реакции происходит окрашивание. Интенсивность окрашивания измеряется при помощи спектрофотометра и пропорциональна концентрации ДНК-содержащих структур в образ-

це. Предварительно, уровень вкДНК для референсных границ нормальных значений был определен у 26 здоровых добровольцев. Он составил 78,0 (59,7-106,0) нг/мл (рис. 1).

Статистический анализ. При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы SPSS v.26 (SPSS Inc., США). Для определения нормальности распределения количественных переменных использовались тесты Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова, оценка эксцесса и асимметрии. Если переменные соответствовали нормальному распределению, то их значения представлялись как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если распределение количественной переменной не соответствовало нормальному, их значения представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%). Номинальные (качественные) значения указаны в абсолютных числах (n) и процентах (%).

Коэффициент Спирмена (r) использовался для оценки корреляций между количественными (при распределении, отличном от нормального) и порядковыми переменными, а при нормальном распределении признака применялся коэффициент Пирсона.

Для сравнения дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера.

Таблица 3
Лабораторные показатели у больных с ОКСпСТ

Лабораторные данные	
вкДНК при поступлении (нг/мл)	94,5 (78,3-155,5)
вкДНК после ЧКВ (нг/мл)	115,0 (71,0-152,0)
Тропонин I при поступлении (нг/мл)	6,9 (0,2-54,1)
Тропонин I через 6 ч (нг/мл)	50,0 (19,4-27000,0)
Гемоглобин (г/л)	146,0 (140-155,0)
Гематокрит (%)	41,5 (39,6-44,2)
Лейкоциты (10^9 /л)	11,8±4,1
Нейтрофилы (10^9 /л)	8,7±3,9
Сегментоядерные (%)	54 (0-75)
Базофилы (10^9 /л)	0,04 (0,03-0,05)
Тромбоциты (10^9 /л)	246,0 (208,0-280,0)
ИЛ-6 (пг/мл)	4,28 (2,68-7,40)
СРБ (мг/л)	6,3 (1,7-12,4)
Ферритин (мкг/л)	101,7 (68,4-141,2)
ОХС (ммоль/л)	6,0 (5,2-6,8)
ЛВП (ммоль/л)	1,1 (0,9-1,3)
ТГ (ммоль/л)	1,8 (1,2-2,3)
ЛНП (ммоль/л)	3,7 (2,8-4,4)
Фибриноген (мг/дл)	3,6 (3,1-4,5)
АТ-III (%)	82,8 (70,0-91,7)
Д-димер (нг/мл)	336,5 (227,8-611,3)
Креатинин (мкмоль/л)	78,0 (69,7-93,4)
Мочевая кислота (мкмоль/л)	326,4 (291,6-414,7)
АСТ (Ед/л)	27,6 (20,0-41,3)
АЛТ (Ед/л)	22,4 (17,6-35,3)

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АТ-III — антитромбин III, вкДНК — внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, СРБ — С-реактивный белок, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

При выявлении зависимости уровня вкДНК (предварительно преобразованных в дискретные значения) в отношении осложнений ОКСпСТ и значимых с клинических состояний использовался анализ под характеристической кривой. Отрезную точку выбирали с учетом значений индекса Юдена и сопоставления отношения шансов для высоких и низких значений показателя. Чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) рассчитывали с помощью таблиц сопряжения.

Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Всего в работу вошло 44 больных с ОКСпСТ, кровоток при поступлении по ТИМІ 0-1 регистрировался у 93,2%. Средний возраст включенных в анализ со-

ставлял $60,6 \pm 9,6$ лет, из них 74,6% мужчин, медиана индекса массы тела (ИМТ) превосходила нормальные значения — 28,4 (26,1-32,0) кг/м² и соответствовала предожирению. Доля пациентов с низким и средним риском госпитальной летальности составила 83,5%, что согласовывалось с тяжестью ОИМ по шкале Killip: 1-2 стадия составила 80%. Только 10,2% переносили ранее ИМ, у 13,6% имелась хроническая сердечная недостаточность, а сахарный диабет регистрировался в 15,3% случаев. Наиболее встречающейся фоновой нозологией была гипертоническая болезнь (93,2%). Среди осложнений в данной выборке встречались кардиогенный шок (18,4%), аритмия (16,9%), острая сердечно-сосудистая недостаточность и острая левожелудочковая недостаточность 13,6% и 11,9%, соответственно; летальный исход зарегистрирован у 8,5%. Основные характеристики отобранных больных с ОКСпСТ представлены в таблице 1.

В исследуемой выборке отмечалось успешное восстановление кровотока после ЧКВ: ТИМІ 3 у 93,2% пациентов, а снижение элевации сегмента ST составило >50% (с $4,41 \pm 2,1$ мм до $1,4 \pm 1,2$ мм, $p < 0,0001$). Общая фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) соответствовала промежуточной (46 ± 12), нарушение локальной сократимости ЛЖ наблюдалось у 90%, причем 1 зона у 43,1%, тогда как 2 и более у 46,9% (рис. 2 А). Значимое поражение 1 коронарной артерии регистрировалось у 52,5% больных, 2 и 3 артерии лишь у 28,8 и 11,9%, соответственно. Имплантация 1 стента при ЧКВ отмечалась почти у 75% пациентов с ОКСпСТ, в остальных же случаях при выполнении процедуры осуществлялась установка 2, 3 и более стентов (рис. 2 Б). Медиана протяженности стентированного сегмента составила 24,0 (20,0-50,00) мм. Доля больных, которым было имплантировано ≥ 2 стентов с длиной стентированного сегмента ≥ 24 мм, составила 90,9%, тогда как пациенты с 1 стентом и подобной длиной стентированного сегмента встречались в 34% случаев ($p = 0,002$). Имплантация ≥ 2 стентов выполнена 16,7% больных с поражением только 1 артерии и 35% пациентов, имеющих поражение 2 и более артерий ($p = 0,16$) (табл. 2).

При анализе лабораторных показателей маркеры тромбообразования (фибриноген, Д-димер) находились в диапазоне референсных значений. Концентрация тропонина I в 0-6 ч отражала динамику течения ОИМ. Уровень вкДНК при поступлении соответствовал 94,5 (78,3-155,5) нг/мл и статистически значимо не отличался от такового после ЧКВ (115,0 (71,0-152,0), $p = 0,46$), вместе с тем было зарегистрировано значимое различие при сравнении с медианой вкДНК группы добровольцев (78,0 (59,7-106,0), $p = 0,017$) (рис. 3). Другие лабораторные данные представлены в таблице 3.

После для обнаружения значимых связей концентрации вкДНК до и после ЧКВ осуществлялся кор-

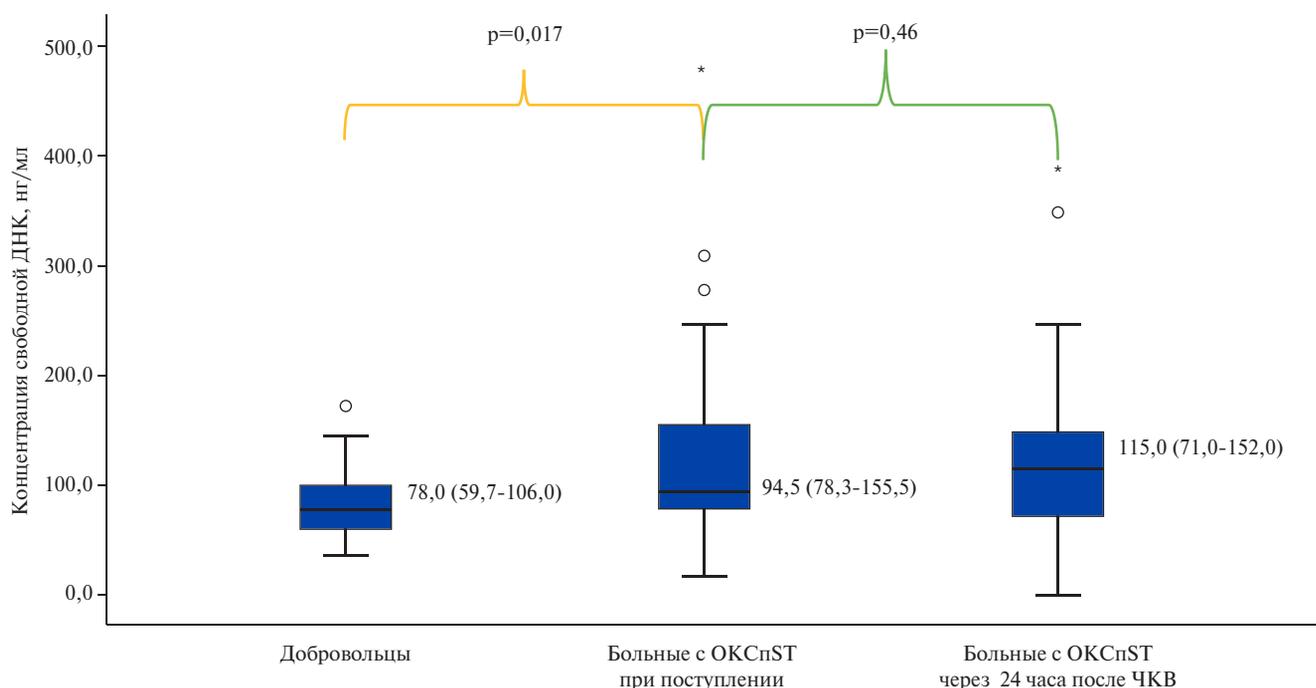


Рис. 3. Сравнение уровня вкДНК у группы здоровых добровольцев, больных с ОКСпСТ до и после ЧКВ.

Сокращения: ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

Корреляционный анализ концентрации вкДНК до и после ЧКВ у больных с ОКСпСТ

Уровень вкДНК до ЧКВ			Уровень вкДНК после ЧКВ		
Показатель	r_{xy}	p	Показатель	r_{xy}	p
Размеры ПЖ	0,34	0,023	Мочевая кислота	0,302	0,056
АСТ	0,26	0,088	Число сегментов нарушенной сократимости ЛЖ	0,35	0,029
Базофилы	0,27	0,071	Гематокрит	0,29	0,08
Количество пораженных артерий коронарного русла	0,28	0,066	Элевация ST после ЧКВ	0,36	0,019
Тропонин I	-0,025	0,87	Тропонин I	-0,018	0,91
Д-димер	0,11	0,49	Д-димер	0,12	0,47
Количество имплантированных стентов	0,322	0,033	ТГ	0,53	0,001

Сокращения: АСТ — аспаратаминотрансфераза, вкДНК — внеклеточная ДНК, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ТГ — триглицериды, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 5

С-статистика для концентрации вкДНК до/после ЧКВ у больных с ОКСпСТ

Уровень вкДНК до ЧКВ			Уровень вкДНК после ЧКВ		
	AUC (95% ДИ)	p		AUC (95% ДИ)	p
Количество стентов ≥ 2	0,71 (0,56-0,86)	0,039	Количество сегментов с нарушением локальной сократимости ЛЖ	0,73 (0,57-0,89)	0,014
Количество пораженных артерий ≥ 2	0,67 (0,51-0,83)	0,052			
Стентированный сегмент >24 мм	0,73 (0,58-0,89)	0,009			

Сокращения: вкДНК — внеклеточная ДНК, ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

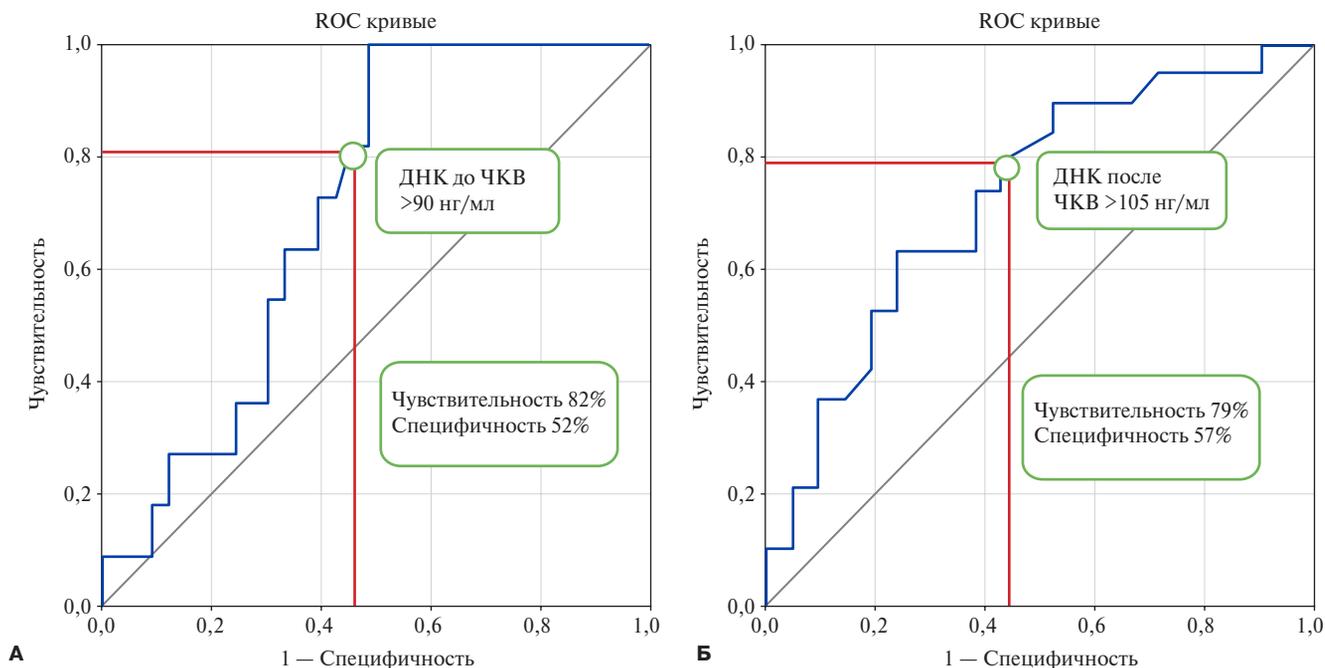


Рис. 4. Площади под характеристической кривой для концентрации вкДНК до и после ЧКВ в отношении риска имплантации ≥ 2 стентов (А) и риска ≥ 2 зон нарушения локальной сократимости (Б) у больных с ОКСпСТ.

Сокращение: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

реляционный анализ с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями. Наиболее значимые связи отображены в таблице 4.

При помощи анализа площади под характеристической кривой выполнялся поиск зависимости уровня вкДНК до и после ЧКВ у больных с ОКСпСТ с осложнениями, а также с клиническими состояниями, имеющими значимые корреляции, представленные порядковыми переменными и преобразованными предварительно в дискретные значения. Ассоциации концентрации вкДНК до и после ЧКВ представлены в таблице 5.

По итогам анализа под характеристической кривой ассоциаций вкДНК до/после ЧКВ с осложнениями ОИМ выявлено не было. Однако отмечались статистически значимые ассоциации концентрации вкДНК до ЧКВ с имплантацией 2 и более стентов (0,71 (0,56-0,86), $p=0,039$) за процедуру (рис. 2 А), которая не уступала таковой у тропонина I, взятого в 1-й точке при непрямом сравнении (0,70 (0,54-0,87), $p=0,043$). вкДНК до ЧКВ >90 нг/мл увеличивала риск имплантации ≥ 2 стентов в 5,4 раза (отношение шансов (ОШ) 5,4, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,11-28,93, $p=0,044$). Чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР составляли 82%, 52%, 37,5% и 90,0%, соответственно. Статистически значимая ассоциация вкДНК была обнаружена в отношении протяженности стентированного сегмента >24 мм (0,73 при 95% ДИ: 0,58-0,89, $p=0,009$ и отсутствовала у тропонина I в 1-й точке (0,47

при 95% ДИ: 0,29-0,65, $p=0,74$). Оптимальным дискретным значением вкДНК для данного клинического состояния было >105 нг/мл, при котором риск протяженного стентированного сегмента (>24 мм) увеличивался в 9 раз (ОШ 9,0 для 95% ДИ: 2,2-36,9, $p=0,001$), а чувствительность и специфичность, ПЦПР и ПЦОР составили 77,8%, 72%, 66,7% и 81,8%, соответственно. Помимо этого, ассоциация вкДНК до ЧКВ с количеством пораженных артерий коронарного русла ≥ 2 приближалась к статистической значимости (ОШ 0,67 при 95% ДИ: 0,51-0,83, $p=0,052$).

Для уровня вкДНК после ЧКВ выявлена ассоциация с нарушением локальной сократимости в ≥ 2 сегментах миокарда ЛЖ (ОШ 0,73 при 95% ДИ: 0,57-0,89, $p=0,014$) (рис. 2 Б), которая имела больше площадь под характеристической кривой, чем концентрация тропонина I через 6 ч от поступления (0,45 (0,26-0,64), $p=0,6$). Риск выявления нарушения локальной сократимости сегментов ЛЖ в ≥ 2 сегментах при отрезной точке вкДНК >105 нг/мл увеличивался в 5 раз (ОШ 5,0 при 95% ДИ: 1,23-20,3, $p=0,014$). Чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР для вкДНК >105 нг/мл составили 79%, 57%, 26,5% и 75%, соответственно.

Обсуждение

В нашем исследовании концентрация вкДНК в сыворотке венозной крови у больных с ОКСпСТ оказалась выше и статистически значимо отличалась

от группы здоровых добровольцев: 94,5 (78,3-155,5) vs 78,0 (59,7-106,0) нг/мл, $p=0,017$. Это согласуется с ранее проведенными работами, так, например, Cui M, et al. (2013) при сравнении уровня вкДНК у больных с ОКС и здоровых людей выявили статистически значимые различия (2,285 (916,4-4,857) vs 118,3 (81,1-221,1) нг/мл, $p<0,05$ [11]. Аналогичные результаты отмечались у Shimony A, et al. (2010) [12], где уровень вкДНК у больных с ОКСпСТ составил 747 ± 300 vs 471 ± 203 нг/мл у контрольной группы ($p=0,001$).

В то же самое время статистически значимого влияния ЧКВ на уровень вкДНК в нашей работе выявлено не было, хотя и отмечалась некоторая тенденция к её росту после процедуры: 94,5 (78,3-155,5) vs 115,0 (71,0-152,0) нг/мл, $p=0,46$. Похожие результаты получены в исследовании Cui M, et al. (2013), где при измерении уровня вкДНК у 7 больных с ОКС (ОКСпСТ, ОКС без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией) регистрировалось повышение ее концентрации вплоть до 5 дня после ЧКВ. Тогда как в работе Helseth R, et al. (2016) [13] уровень вкДНК снизился после проведения ЧКВ у больных как с ОКСпСТ, так и со стабильной стенокардией, что, вероятно, являлось следствием нивелирования ишемии в коронарном русле и снижением интенсивности образования нейтрофильных внеклеточных ловушек. Упомянутые работы показали разнонаправленное влияние ЧКВ на концентрацию вкДНК, что обусловлено различием контингента больных, входивших в исследуемые группы с ОКС.

Корреляционный анализ позволил выявить значимые связи как вкДНК до ЧКВ, так и после ЧКВ (табл. 2). Актуальность данных результатов является бесспорной, т.к. база информации о вкДНК у пациентов с ОКСпСТ до сегодняшнего дня остается скудной, из-за малого количества клинических работ. При анализе литературных источников, посвященных данной теме, ранее, как и в нашей работе, была определена связь триглицеридов и вкДНК в исследовании Langseth M, et al. (2018) [14], где уровень вкДНК у больных с ОКСпСТ имел слабую положительную связь с триглицеридами ($r=0,18$), тогда как в нашем случае была сильная связь по шкале Чеддока ($r=0,53$). Все остальные связи описаны впервые и ранее не указывались. Определенно, свою роль отсутствия совпадений корреляционных связей в исследованиях играет разный перечень анализируемых параметров. Очевидно, в нашем случае это связано с акцентом на более широкий перечень клинических и лабораторно-инструментальных параметров, полученных в реальной практике, чего мы не встречали в аналогичных статьях.

Отдельно оценивалась корреляция вкДНК с маркерами ИМ и тромбообразования, однако значимых связей в ходе работы выявлено не было (табл. 2). Тем не менее исследования на эту тему демонстрируют проти-

воречивые результаты, так, в работе Cui M, et al. (2013) [11] корреляционные связи вкДНК с пиковым уровнем тропонина, КФК-МВ ($r=0,724$ и $r=0,669$, соответственно) были обнаружены только при отсроченном анализе (точный временной промежуток не указан), а корреляции с Д-димером, фибриногеном и вовсе отсутствовали. Положительную корреляционную связь вкДНК с тропонином и КФК-МВ ($r=0,48$, $p=0,03$ для двух показателей) выявили Helseth R, et al. (2016) [13], но данная закономерность отмечалась только на 5 день после ЧКВ и была получена всего на 7 больных с ОКСпСТ.

Анализ площади под характеристической кривой не выявил статистически значимых ассоциаций концентрации вкДНК до и после ЧКВ с осложнениями ОКСпСТ (рис. 4). Мы связываем такой результат с наличием ограничений в нашей работе — небольшая выборка больных, одноцентровая работа, низкий и средний риск госпитальной летальности (у 83,5% пациентов) по классификации GRACE у поступающих. По всей видимости, нивелирование данных лимитирующих факторов способно придать значимость взаимосвязи вкДНК с осложнениями ОИМ. В работе Liu J, et al. (2019) [15], выполненной на 89 больных с ОКСпСТ, уже было показано, что концентрация вкДНК предсказывала как внутригоспитальную смертность (AUC 0,72 при 95% ДИ: 0,61-0,88), так и неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Оптимальной отрезной точкой было значение 0,39 мкг/мл с чувствительностью и специфичностью 78 и 53%, соответственно.

Несмотря на отсутствие ассоциаций с осложнениями ОКСпСТ, значение вкДНК до ЧКВ >90 нг/мл и >105 нг/мл ассоциировалось с количеством имплантируемых стентов за процедуру и протяженностью стентированного сегмента. Так, риск имплантации ≥ 2 стентов увеличивался в 5 раз при концентрации вкДНК до ЧКВ >90 нг/мл, а выявление протяженного стентированного сегмента >24 мм увеличивалось в 9 раз при значениях вкДНК до ЧКВ >105 нг/мл. Несколько ранее в исследовании Borissoff JI, et al. (2013) [16], где контингент включенных больных отличался от нашего (282 пациента с хронической коронарной болезнью сердца), зарегистрировано, что более высокая концентрации вкДНК наблюдалась у пациентов с тяжелым поражением коронарного русла (69,59 нг/мл (41,25-87,75), $p=0,003$), оцененного по компьютерной коронароангиографии, а корреляционный анализ выявил умеренную положительную связь между количеством пораженных сегментов коронарной артерии ($r=0,242$; $P<0,001$). По итогу многомерной линейной регрессии, вкДНК являлся независимым предиктором, влияющим на количество пораженных сегментов коронарной артерии ($\beta=0,140$, $p=0,026$). На наш взгляд, это опосредованно указывает на тесную взаимосвязь процесса активации ней-

трофилов с тяжестью поражения коронарного русла и, как следствие, ожидаемого сложного интервенционного вмешательства, высокого риска постоперационных осложнений (тромбоз, рестеноз стента), а также протяженного изъязвления атеросклеротических коронарных бляшек в одной коронарной артерии (в 87% случаев стентирована 1 коронарная артерия) у больных с ОКСпСТ.

Кроме того, вкДНК после ЧКВ ассоциировалась с нарушением локальной сократимости ЛЖ. Значение вкДНК после ЧКВ >105 нг/мл увеличивало риск формирования нарушения локальной сократимости в ≥ 2 сегментах ЛЖ в 5,4 раза. Стоит упомянуть, что связь вкДНК с объемом поражения миокарда (оцененный по магнитно-резонансной томографии) у больных с ОКСпСТ уже описывалась ранее [13], однако лишь на 5 и 7 сут. после ОИМ ($r=0,61$, $p=0,01$ и $r=0,52$, $p\leq 0,04$, соответственно), тогда как наша работа позволила предсказать это спустя 24 ч после ЧКВ. Определенно, влияние концентрации вкДНК на увеличение объема поражения миокарда ЛЖ может приводить к более тяжелому течению ОИМ, выражен-

ной дисфункции ЛЖ и возможному дальнейшему развитию фатальных осложнений у больных с ОКСпСТ.

Полученные результаты, несмотря на все ограничения работы (пилотное исследование, одноцентровое, небольшая выборка), представляют интерес к маркеру нетоза — вкДНК как возможному предиктору осложнений и тяжести течения ОКСпСТ, нуждающемуся в дальнейшей валидации.

Заключение

Среди изученной группы больных с ОКСпСТ уровень вкДНК до и после ЧКВ был выше по сравнению с здоровыми добровольцами. Высокая концентрация вкДНК до и после ЧКВ у больных с ОКСпСТ ассоциировалась с имплантации стентов >1 , протяженностью стентированного сегмента >24 мм и развитием нарушения локальной сократимости ЛЖ >1 сегменте.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Borja I, Stefan J, Stefan AI, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Grabuschig S, Bronkhorst AJ, Holdenrieder S, et al. Putative Origins of Cell-Free DNA in Humans: A Review of Active and Passive Nucleic Acid Release Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8062. doi:10.3390/ijms21218062.
- Polina IA, Ilatovskaya DV, DeLeon-Pennell KY. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2020;503:145-50. doi:10.1016/j.cca.2020.01.013.
- Kondratskaya VA, Pokrovskaya MS, Doludin YuV, et al. Influence of preanalytical variables on the quality of cell-free DNA. Biobanking of cell-free DNA material. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3114. (In Russ.) Кондрацкая В.А., Покровская М.С., Долудин Ю.В. и др. Влияние преаналитических переменных на качество внеклеточной ДНК. Биобанкирование материала для выделения внеклеточной ДНК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3114. doi:10.15829/1728-8800-2021-3114.
- Filatova AY, Larina EA, Afanasieva OI, et al. Number of blood neutrophil granulocytes is associated with diffuse coronary involvement in patients with increased lipoprotein (a). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5559. (In Russ.) Филатова А.Ю., Ларина Е.А., Афанасьева О.И. и др. Количество нейтрофильных гранулоцитов крови ассоциировано с диффузным поражением коронарных артерий у больных с повышенной концентрацией липопротеида (а). Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5559. doi:10.15829/15604071-2023-5559.
- Mangold A, Alias S, Scherz T. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res*. 2015;116(7):1182-92. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304944.
- Tian Y, Charles EJ, Yan Z, et al. The myocardial infarct-exacerbating effect of cell-free DNA is mediated by the high-mobility group box 1-receptor for advanced glycation end products-Toll-like receptor 9 pathway. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(6):2256-69. e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.09.043.
- Wu B, Ni H, Li J, et al. The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury After TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):713-28. doi:10.1159/000477889.
- Tan E, Liu D, Perry L, et al. Cell-free DNA as a potential biomarker for acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;47:101246. doi:10.1016/j.ijcha.2023.101246.
- Russian Society of Cardiology (. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Cui M, Fan M, Jing R, et al. Cell-Free circulating DNA: a new biomarker for the acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2013;124(2):76-84. doi:10.1159/000345855.
- Shimony A, Zahger D, Gilutz H, et al. Cell free DNA detected by a novel method in acute ST-elevation myocardial infarction patients. *Acute Card Care*. 2010;12(3):109-11. doi:10.3109/17482941.2010.513732.
- Helseth R, Solheim S, Arnesen H, et al. The Time Course of Markers of Neutrophil Extracellular Traps in Patients Undergoing Revascularisation for Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:2182358. doi:10.1155/2016/2182358.
- Langseth MS, Opstad TB, Bratseth V, et al. Markers of neutrophil extracellular traps are associated with adverse clinical outcome in stable coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(7):762-9. doi:10.1177/2047487318760618.
- Liu J, Yang D, Wang X, et al. Neutrophil extracellular traps and dsDNA predict outcomes among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2019;9(1):11599. doi:10.1038/s41598-019-47853-7.
- Borisssoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(8):2032-40. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301627.