

Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом

Ковальская А. Н.¹, Бикбаева Г. Р.², Дупляков Д. В.^{1,2}, Савинова Е. В.²

Цель. Оценить взаимосвязь между простыми маркерами воспаления и наличием критериев уязвимости атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий, а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 125 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС (трансформированных далее в инфаркт миокарда (ИМ) — 94 пациента и нестабильную стенокардию (НС) — 31, соответственно). Всем пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии, кроме этого, у всех пациентов в одной-двух неинфарктсвязанных артериях присутствовали АСБ, стенозирующие просвет <50%. Лечение ОКС проводилось согласно рекомендациям. Через 1 мес. после ОКС всем пациентам проводили МСКТ коронарных артерий (для обнаружения уязвимых АСБ), а также анализ липидного профиля крови (общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП)), простых биомаркеров воспаления: С-реактивный белок (СРБ), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношение моноцитов к ХС-ЛВП (Моп/ЛВП), отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR), отношение лимфоцитов к СРБ (LCR).

Результаты. Из 125 пациентов, включенных в исследование, ИМ был диагностирован у 94 (75%) пациентов, в остальных случаях — НС. В остром периоде у пациентов с ИМ значение ХС-ЛВП оказалось статистически значимо ниже 1,2 (1,03; 1,5) ммоль/л, чем в группе пациентов с НС 1,4 (1,24; 1,58) ммоль/л, $p=0,044$. Показатель NLR оказался выше у пациентов с ИМ — 2,96 (2,09; 3,99) против 2,21 (1,69; 2,71) в группе НС ($p=0,018$).

Через 1 мес. после индексного события уровень ХС-ЛВП оставался достоверно ниже в группе ИМ 1,08 (0,95; 1,34) ммоль/л, а отношение Моп/ЛВП выше 0,52 (0,37; 0,64), чем при НС — 1,25 (1,15; 1,34) ммоль/л и 0,41 (0,31; 0,52), соответственно. Отношение LCR через 1 мес. оказалось практически в 2 раза выше в группе пациентов с НС — 1,32 (0,65; 2,28) против 0,66 (0,34; 1,28) в группе ИМ ($p=0,028$). Критерии уязвимости АСБ по данным МСКТ были выявлены у 55 (44%) пациентов в общей группе с ОКС, из них положительное ремоделирование было выявлено у 35 пациентов, участок низкой плотности — у 30, точечные кальцинаты (ТК) — у 11. Пациенты общей группы ОКС были разделены по наличию критериев уязвимости. У пациентов с наличием ТК был значимо ($p=0,004$) выше уровень ХС-ЛВП 1,22 (1,02; 1,34), в сравнении с теми, кто не имели данного критерия 0,97 (0,77; 1,13). Отношение Моп/ЛВП было выше ($p=0,024$) при наличии ТК 0,61 (0,48; 0,86), при его отсутствии 0,46 (0,35; 0,63), соответственно. По остальным показателям статистически значимых различий выявлено не было. При проведении ROC-анализа у пациентов с наличием ТК пороговый уровень ХС-ЛВП составил 0,98 (AUC: 0,76, чувствительность 66,7%, специфичность 77,4%), пороговый уровень ХС-ЛВП при наличии в АСБ УНП одновременно с ТК составил также 0,98 (AUC: 0,83, чувствительность 75%, специфичность 75,7%).

Заключение. Показатели ХС-ЛВП и Моп/ЛВП статистически значимо менялись у пациентов, перенесших ОКС и имеющих микрокальцинаты в АСБ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мультиспиральная компьютерная коронарография, уязвимая бляшка, точечные кальцинаты.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT05624658 (ClinicalTrials.gov).

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия.

Ковальская А. Н.* — врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Савинова Е. В. — зав. клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0009-0007-1015-3878.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kovalskaya.an@gmail.com

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ПР — положительное ремоделирование, ТК — точечные кальцинаты, УБ — уязвимая бляшка, УНП — участок низкой плотности, ХС — холестерин, LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку, LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов, Моп/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Рукопись получена 21.03.2024

Рецензия получена 23.04.2024

Принята к публикации 13.07.2024



Для цитирования: Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В., Савинова Е. В. Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5850. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5850. EDN CPLNDR

Features of simple inflammation markers in assessing the plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome

Kovalskaya A. N.¹, Bikbaeva G. R.², Duplyakov D. V.^{1,2}, Savinova E. V.²

Aim. To assess the relationship between simple inflammation markers and plaque vulnerability criteria according to coronary computed tomography angiography (CCTA), as well as lipid profile parameters in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This prospective, randomized, single-center study included 125 patients admitted urgently with the clinical performance of ACS (myocardial infarction (MI) — 94 patients; unstable angina (UA) — 31). All patients

underwent percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery. In addition, all patients had atherosclerotic plaques with stenosis <50% in one or two non-infarct-related arteries. Treatment of ACS was carried out according to the guidelines. One month after ACS, all patients underwent CCTA to detect vulnerable plaques, as well as lipid profile analysis (total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol), simple inflammatory biomarkers C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-HDL-C ratio (MHR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), lymphocyte-to-CRP ratio (LCR).

Results. Of the 125 patients included in the study, MI was diagnosed in 94 (75%) patients, and UA in the remaining cases. In the acute period, in patients with MI, the HDL-C value was significantly lower 1,2 (1,03; 1,5) mmol/L than in the group of patients with UA (1,4 (1,24; 1,58) mmol/L), $p=0,044$. NLR was higher in patients with MI — 2,96 (2,09; 3,99) versus 2,21 (1,69; 2,71) in the UA group ($p=0,018$). One month after the index event, the HDL-C level remained significantly lower in the MI group 1,08 (0,95; 1,34) mmol/L, and the MHR was higher (0,52 (0,37; 0,64)) than in UA (1,25 (1,15; 1,34) mmol/L and 0,41 (0,31; 0,52)), respectively. The LCR after 1 month was almost 2 times higher in the UA group — 1,32 (0,65; 2,28) versus 0,66 (0,34; 1,28) in the MI group ($p=0,028$). The vulnerability criteria of plaques according to CCTA data were identified in 55 (44%) patients in the general group with ACS, of which positive remodeling was detected in 35 patients, a low-density area — in 30, and punctate calcifications (PC) — in 11. Patients in the general ACS group were divided by vulnerability criteria. Patients with PC had a significantly ($p=0,004$) higher level of HDL-C 1,22 (1,02; 1,34), compared to those without it 0,97 (0,77; 1,13). The MHR was higher ($p=0,024$) in the presence of PC (0,61 (0,48; 0,86)) than without it (0,46 (0,35; 0,63)). No significant differences were found for other indicators. When conducting the ROC analysis in patients with PC, the threshold level of HDL-C was 0,98 (AUC: 0,76,

Sensitivity 66,7%, Specificity 77,4%), the threshold level of HDL-C in the presence of low-density area simultaneously with PC was also 0,98 (AUC: 0,83, Sensitivity 75%, Specificity 75,7%).

Conclusion. The HDL-C and MHR indicators significantly changed in patients who had ACS and microcalcifications in the plaques.

Keywords: acute coronary syndrome, coronary computed tomography angiography, vulnerable plaque, punctate calcifications.

Trial ID: NCT05624658 (ClinicalTrials.gov).

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Kovalskaya A. N. * ORCID: 0000-0003-4526-8003, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Savinova E. V. ORCID: 0009-0007-1015-3878.

*Corresponding author: kovalskaya.an@gmail.com

Received: 21.03.2024 **Revision Received:** 23.04.2024 **Accepted:** 13.07.2024

For citation: Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V., Savinova E. V. Features of simple inflammation markers in assessing the plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5850. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5850. EDN CPLNDR

Ключевые моменты

- Получить представление о критериях уязвимости атеросклеротической бляшки можно с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).
- Комбинированное использование МСКТ и различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению уязвимой бляшки.
- Микрокальцинаты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, имеют статистически значимую взаимосвязь с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), а также отношением количественного соотношения моноцитов и ХС-ЛВП.

Уязвимые атеросклеротические бляшки (УБ) характеризуются тонкой фиброзной оболочкой, увеличенным липидным ядром, часто с развитием кровоизлияния, что способствует выработке провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ). Кроме того, в УБ присутствуют адвентициальная неоваскуляризация, отложение кристаллов кальция и фиброз. Микрокальцификация, расположенная внутри фиброзной покрышки и ассоциированная с М1-поляризацией макрофагов, имеет решающее значение для дестабилизации бляшек, тог-

Key messages

- Coronary computed tomography angiography (CCTA) can help to understand the plaque vulnerability criteria.
- Combined use of CCTA and various serum and tissue biomarkers may be the key to identifying a vulnerable plaque.
- Microcalcifications in patients after acute coronary syndrome have a significant relationship with the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), as well as monocyte-to-HDL-C ratio.

да как макрокальцификация связана с большей стабильностью атеросклеротических бляшек (АСБ) [1].

В настоящее время получить представление о состоянии АСБ *in vivo* можно с помощью внутрисосудистого ультразвука, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитного резонанса высокого разрешения, а также позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии и оптической когерентной томографии [2, 3]. Традиционных методов визуализации, характеризующих бляшку по ее внешнему виду и размеру, недостаточно для прогнозирования риска разрыва и развития острого тромботического события. В эксперименте изучалось прогностическое значение ряда биомаркеров, отражающих нестабильность АСБ. Однако до настояще-

го времени надежных биомаркеров представлено не было. Вместе с тем комбинированное использование различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению УБ, способствуя точной стратификации пациентов по риску острых сосудистых событий.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между простыми маркерами воспаления и наличием критериев уязвимости АСБ по данным МСКТ коронарных артерий, а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы

В период с сентября 2022г по июль 2023г в проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 125 пациентов в возрасте 59 (55-64) лет, из них 68,8% мужчин, поступивших в экстренном порядке с клинической картиной ОКС, из них у 94 пациентов диагноз в дальнейшем трансформирован в инфаркт миокарда (ИМ), у 31 пациента — в нестабильную стенокардию (НС). Критерии включения в исследование: пол (любой); возраст 18-75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) (ИМ или НС), по крайней мере, с одним стенозом инфаркт-связанной коронарной артерии, требующей проведения чрескожного коронарного вмешательства; давность ИМ до 24 ч; наличие АСБ в одной-двух не-инфарктсвязанных артериях, стенозирующих просвет <50%; отсутствие приема статинов в течение не менее 3 мес. или не достижение целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на момент поступления в стационар.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ (протокол

№ 253 от 14.09.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Лечение ОКС проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России [4, 5], в т.ч. статинотерапия в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/сут./розувастатин 40 мг/сут.).

Через 1 мес. после ОКС всем пациентам проводили МСКТ коронарных артерий (для обнаружения уязвимых АСБ) на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO. УБ оценивались в программе Plaque ID по следующим критериям: положительное ремоделирование (ПР) — увеличение общего объема АСБ, приводящей к относительному расширению диаметра коронарной артерии; участок низкой плотности (УНП) внутри бляшки (<30 HU); точечные кальцинаты (ТК)

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Общая группа, n=125
Мужчины, n (%)	86 (68,8%)
Возраст, годы (Me, Q1; Q3)	59 (55; 64)
ИМТ (кг/м ²)	27,7 (25,7; 30,9)
НС, n (%)	31 (25%)
ИМ, n (%)	94 (75%)
ИМnST	50 (53%)
ИМбпST	44 (47%)
АГ, n (%)	120 (96%)
СД, n (%)	15 (12%)
Курение, n (%)	63 (50,4%)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, НС — нестабильная стенокардия, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов в группе ИМ и НС (исходно и через 1 мес.)

Параметр	Общая группа ОКС (ИМ+НС), Me (Q1;Q3)	ИМ/НС (1 визит)		p-value	ИМ/НС (2 визит)		p-value
		НС (n=31)	ИМ (n=94)		НС (n=31)	ИМ (n=94)	
ОХС, ммоль/л	5,78 (4,71; 7,1)	5,37 (4,43; 7,53)	5,78 (5,03; 6,56)	0,977	4,11 (3,28; 4,44)	3,66 (3,09; 4,58)	0,134
ЛНП, ммоль/л	3,89 (2,95; 4,74)	3,56 (2,68; 4,90)	3,86 (3,16; 4,43)	0,645	2,32 (1,88; 2,75)	2,19 (1,86; 2,67)	0,360
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,86; 2,29)	1,52 (0,82; 2,42)	1,28 (0,84; 2,04)	0,967	1,27 (0,88; 1,73)	1,22 (0,95; 1,86)	0,755
ЛВП, ммоль/л	1,25 (1,02; 1,54)	1,4 (1,24; 1,58)	1,2 (1,03; 1,5)	0,044	1,25 (1,15; 1,34)	1,08 (0,95; 1,34)	0,003
NLR	2,54 (2; 3,6)	2,21 (1,69; 2,71)	2,96 (2,09; 3,99)	0,018	2,12 (1,62; 2,71)	2,33 (1,85; 2,84)	0,328
PLR	128,9 (98,7; 163,1)	116,13 (95,64; 138,56)	115,6 (89,37; 158,71)	0,972	119,12 (90,75; 153,83)	110,95 (86,43; 136,88)	0,145
Моn/ЛВП	0,5 (0,38; 0,62)	0,4 (0,28; 0,62)	0,52 (0,39; 0,67)	0,120	0,41 (0,31; 0,52)	0,52 (0,37; 0,64)	0,020
LMR	3,8 (2,58; 4,96)	4,34 (3,43; 6,10)	3,6 (2,54; 4,9)	0,08	4,48 (3,07; 5,92)	3,97 (3,0; 4,93)	0,369
СРБ, мг/л	2,9 (1,6; 5,2)	—	—	—	1,69 (0,85; 3,89)	3,23 (1,58; 6,19)	0,06
LCR	0,74 (0,35; 1,69)	—	—	—	1,32 (0,65; 2,28)	0,66 (0,34; 1,28)	0,028

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку, LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов, Моn/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Таблица 3

Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия каждого из критериев уязвимости

Показатель	ПР		УНП		ТК		p-value
	Наличие (n=35)	Отсутствие (n=90)	Наличие (n=30)	Отсутствие (n=95)	Наличие (n=11)	Отсутствие (n=114)	
1 визит							
Возраст, лет	60 (50; 63)	58 (50; 64)	58 (51,5; 62,5)	59 (50,5; 64,5)	54 (45; 63)	59 (51; 64)	0,130
ОХС, ммоль/л	5,51 (4,83; 6,65)	5,89 (5,05; 6,67)	5,81 (5,18; 7,58)	5,8 (4,85; 6,6)	5,49 (4,75; 7,35)	5,85 (5,03; 6,65)	0,738
ЛНП, ммоль/л	3,89 (2,90; 4,82)	3,86 (3,10; 4,49)	3,83 (3,21; 5,09)	3,86 (3,06; 4,46)	3,83 (2,91; 4,87)	3,86 (3,07; 4,52)	0,972
ТГ, ммоль/л	1,49 (0,91; 2,33)	1,30 (0,84; 2,09)	1,12 (0,87; 2,76)	1,45 (0,84; 2,08)	0,85 (0,68; 1,74)	1,45 (0,86; 2,10)	0,080
ЛВП, ммоль/л	1,21 (1,01; 1,55)	1,30 (1,06; 1,55)	1,36 (1,06; 1,56)	1,27 (1,05; 1,53)	1,11 (1,02; 1,40)	1,3 (1,05; 1,55)	0,231
NLR	2,54 (2,07; 3,83)	2,83 (1,98; 3,65)	2,88 (2,39; 3,24)	2,59 (1,96; 3,88)	2,95 (2,16; 4,44)	2,77 (2,0; 3,63)	0,474
PLR	108,49 (78,55; 150,0)	122,02 (95,46; 166,09)	104,40 (91,09; 146,06)	120,52 (89,75; 162,56)	111,7 (82,36; 155,9)	118,37 (92,10; 161,42)	0,667
Моц/ЛВП	0,51 (0,39; 0,63)	0,46 (0,33; 0,69)	0,5 (0,35; 0,67)	0,48 (0,35; 0,64)	0,62 (0,49; 0,68)	0,45 (0,32; 0,63)	0,359
LMR	3,85 (2,68; 5,15)	3,66 (2,57; 5,06)	2,93 (2,52; 3,97)	3,84 (2,77; 5,44)	3,8 (2,82; 3,92)	3,74 (2,59; 5,18)	0,406
2 визит							
ОХС, ммоль/л	3,81 (3,39; 4,61)	3,63 (3,13; 4,49)	3,59 (3,12; 4,13)	3,73 (3,15; 4,64)	5,49 (4,75; 7,35)	5,85 (5,03; 6,65)	0,490
ЛНП, ммоль/л	2,23 (1,96; 2,67)	2,13 (1,79; 2,69)	2,16 (1,8; 2,62)	2,17 (1,87; 2,77)	2,11 (1,72; 2,64)	3,86 (1,95; 2,82)	0,732
ТГ, ммоль/л	1,23 (0,93; 1,93)	1,22 (0,95; 1,73)	1,16 (0,94; 1,95)	1,26 (0,95; 1,76)	0,96 (0,79; 1,30)	1,24 (0,95; 1,87)	0,139
ЛВП, ммоль/л	1,08 (0,95; 1,34)	1,17 (1,01; 1,34)	1,13 (0,95; 1,31)	1,16 (0,96; 1,34)	0,97 (0,77; 1,13)	1,22 (1,02; 1,34)	0,003
NLR	2,56 (2,21; 3,33)	2,21 (1,71; 2,78)	2,26 (2,09; 2,86)	2,34 (1,84; 2,81)	2,4 (2,21; 3,51)	2,3 (1,8; 2,81)	0,861
PLR	115,28 (91,2; 136,4)	113,36 (87,94; 145,38)	113,37 (95,24; 130,88)	114,16 (85,5; 140,2)	121,46 (97,73; 140,47)	112,87 (88,71; 137,15)	0,732
Моц/ЛВП	0,52 (0,44; 0,76)	0,45 (0,35; 0,56)	0,49 (0,38; 0,74)	0,48 (0,35; 0,61)	0,61 (0,48; 0,86)	0,46 (0,35; 0,63)	0,034
LMR	3,49 (2,67; 4,66)	4,02 (3,05; 5,18)	3,59 (2,89; 4,58)	3,97 (3,02; 5,37)	3,18 (2,88; 4,47)	3,97 (2,99; 5,19)	0,725
LCR	0,81 (0,36; 1,42)	0,31 (2,40; 4,02)	1,09 (0,41; 1,78)	0,70 (0,31; 1,71)	0,88 (0,28; 1,72)	0,78 (0,35; 1,69)	0,594
СРБ, мг/л	2,95 (1,59; 5,63)	2,45 (1,21; 4,85)	2,0 (0,93; 4,21)	3,03 (1,24; 6,13)	3,47 (1,64; 16,25)	2,57 (1,32; 5,07)	0,503

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПР — положительное ремоделирование, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТК — точечные кальциаты, УНП — участок низкой плотности, LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку, LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов, Моц/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ЛВП, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

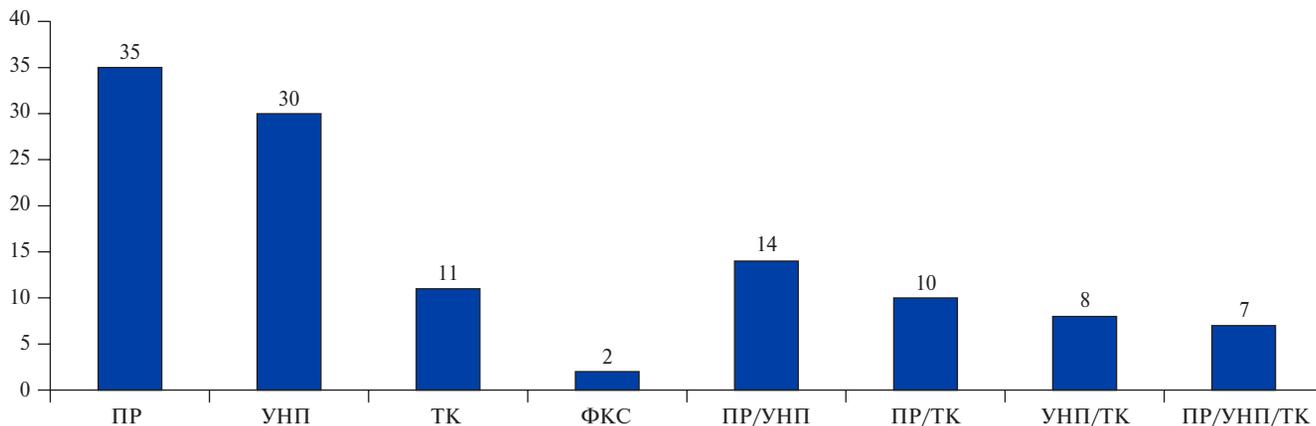


Рис. 1. Количество пациентов с выявленными критериями уязвимости.

Сокращения: PR — положительное ремоделирование, УНП — участок низкой плотности, ТК — точечные кальцинаты, ФКС — феномен кругового свечения.

внутри бляшки — неравномерные включения мелких кальциевых отложений <3 мм; феномен "кругового свечения" — кольцеобразное увеличение плотности рентгеновских лучей по периферии бляшки.

В день проведения МСКТ пациентам выполняли анализ липидного профиля (общий ХС, ЛНП, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛВП)) и оценивали простые биомаркеры воспаления (С-реактивный белок, NLR, PLR, LMR, LCR, Моn/ЛВП). Общий анализ крови выполнялся по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы на анализаторе Mindray BC-6200 (Китай), биохимический анализ — на анализаторе Beckman Coulter AU680 (США). Рассчитывали индексы: NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов; LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов; LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку; Моn/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП.

Первичный статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 26. Оценка нормального распределения количественных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении количественных показателей, отличающихся от нормального, данные представлялись в виде медианы Me и 25 и 75 перцентилей (Q1-Q3). Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки прогностической значимости применяли метод ROC-анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Из 125 паци-

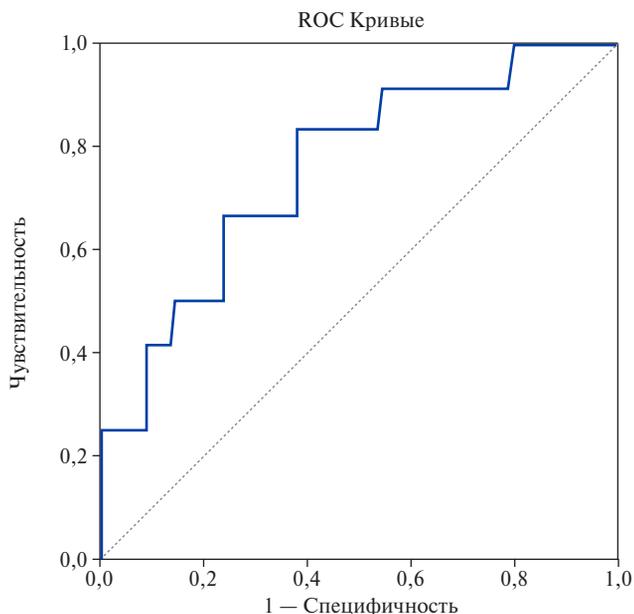
ентов, включенных в исследование, ИМ был диагностирован у 94 (75%) пациентов, остальные имели НС.

Сравнительная характеристика пациентов в группах ИМ и НС представлена в таблице 2. В остром периоде у пациентов с ИМ значение ХС-ЛВП 1,2 (1,03; 1,5) ммоль/л было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с НС 1,4 (1,24; 1,58) ммоль/л, $p=0,044$. При этом показатель NLR оказался выше у пациентов с ИМ — 2,96 (2,09; 3,99) против 2,21 (1,69; 2,71) в группе НС ($p=0,018$).

Через 1 мес. после индексного события уровень ХС-ЛВП оставался ниже в группе ИМ 1,08 (0,95; 1,34) ммоль/л, а показатель Моn/ЛВП выше 0,52 (0,37; 0,64) в данной группе пациентов, чем при НС — 1,25 (1,15; 1,34) ммоль/л и 0,41 (0,31; 0,52), соответственно. Отношение LCR через 1 мес. после индексного события оказалось практически в 2 раза выше в группе пациентов с НС — 1,32 (0,65; 2,28) vs 0,66 (0,34; 1,28) в группе ИМ ($p=0,028$).

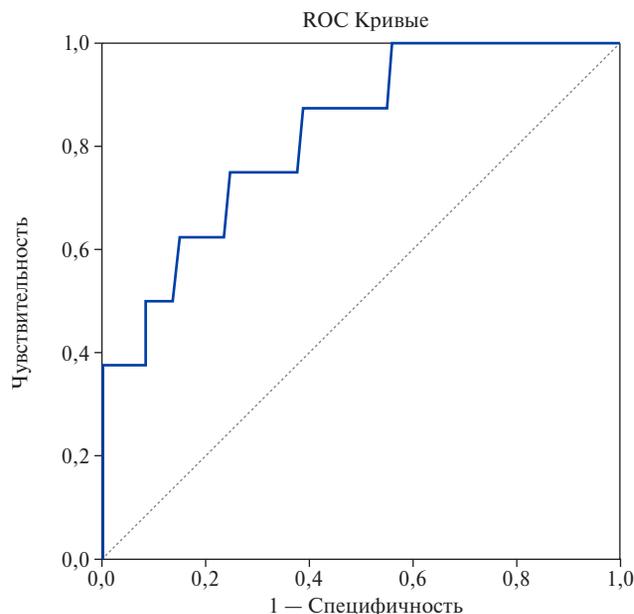
Критерии уязвимости по данным МСКТ были выявлены у 55 (44%) пациентов с ОКС в общей группе. PR было выявлено у 35 пациентов, УНП — у 30, ТК у 11 пациентов (рис. 1). Пациенты общей группы ОКС были разделены по наличию критериев уязвимости. Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия каждого из критериев уязвимости АСБ представлена в таблице 3. У пациентов с наличием ТК был значимо ($p=0,004$) выше уровень ХС-ЛВП 1,22 (1,02; 1,34) ммоль/л, в сравнении с теми, кто не имел ТК — 0,97 (0,77; 1,13) ммоль/л. Отношение Моn/ЛВП было выше при наличии ТК 0,61 (0,48; 0,86) vs 0,46 (0,35; 0,63) ($p=0,024$). По остальным параметрам статистически значимых различий выявлено не было.

При анализе биомаркеров у пациентов с наличием одновременно нескольких критериев уязвимости АСБ оказалось, что уровень ЛВП был ниже при сочетании параметров УНП и ТК 0,94 (0,59; 1,07) ммоль/л



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 2. ROC-кривая показателя ЛВП при выявлении в сосудах ТК в группе пациентов с ОКС.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 3. ROC-кривая показателя ЛВП при выявлении в сосудах ТК и УНП в группе пациентов с ОКС.

vs 1,16 (1,01; 1,34) ммоль/л, $p=0,002$. У пациентов с сочетанием параметров ПР/ТК показатель ЛВП был ниже 0,97 (0,74; 1,13) ммоль/л, чем при отсутствии данной комбинации критериев 1,16 (1,02; 1,34) ммоль/л, $p=0,01$. Отношение МоП/ЛВП также оказалось выше при наличии УНП/ТК, чем у пациентов при отсутствии данных критериев и составило 0,74 (0,43; 0,97) и 0,45 (0,34; 0,62), соответственно, $p=0,042$. При сочетании остальных параметров уязвимости статистически значимых различий не было выявлено.

При проведении ROC-анализа у пациентов с наличием ТК пороговый уровень ХС-ЛВП составил 0,98 (AUC: 0,76, чувствительность 66,7%, специфичность 77,4%), рисунок 2.

Пороговый уровень ХС-ЛВП при наличии в АСБ УНП одновременно с ТК составил также 0,98 (AUC: 0,83, чувствительность 75%, специфичность 75,7%), рисунок 3.

Обсуждение

Моноциты, нейтрофилы и тромбоциты как воспалительные компоненты иммунной системы активны в кровотоке и играют важную роль в реакции воспаления посредством секреции белковых веществ, таких как цитокины [6-9]. В настоящем исследовании мы оценивали связи между критериями уязвимости АСБ и простыми индексами NLR, PLR, МоП/ЛВП, LMR и LCR, рассчитываемыми преимущественно на основании общего анализа крови.

Kalay N, et al. (2012) обнаружили, что количество циркулирующих нейтрофилов и повышение отно-

шения NLR были связаны с прогрессированием атеросклероза [10]. Nilsson L, et al. (2014) отметили увеличение количества нейтрофилов в некальцифицированных бляшках у пациентов с ИБС [11]. Ряд исследований посвящено корреляции между показателем NLR и тяжестью, прогнозом и наличием ИБС [12]. Кроме того, согласно исследованию Zhang G, et al. (2014), значение $NLR > 2,385$ было характерно для пациентов с высокими баллами по Gensini с чувствительностью 64% и специфичностью 63% [13].

Индекс LMR может отражать системный воспалительный статус. Fan Z, et al. (2017) стремились найти связь между LMR и уязвимостью бляшек, оцениваемой с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией у пациентов со стабильной стенокардией. Их исследование показало, что LMR можно использовать для идентификации УБ у стабильных пациентов [14]. Мы исследовали связь между LMR и критериями уязвимости в коронарных артериях у пациентов после ОКС, но статистически значимых различий по данному параметру в группах с наличием и отсутствием УБ не выявили.

Jiang J, et al. (2022) в своем исследовании оценивал маркеры, связанные с разрывом бляшки у пациентов с ОКС, имеющих 40-70% стенозирование коронарных артерий (по данным оптической когерентной томографии). Отношение NLR у 14 пациентов с разрывом бляшки оказалось значительно выше, чем у 68 пациентов без разрыва бляшки, соответственно, 3,85 (3,28; 4,77) vs 2,13 (1,40; 2,81), $p < 0,001$ [15].

В ряде исследований прогностическое значение у пациентов с ОКС имеет отношение PLR, однако у наших пациентов статистически значимых различий по данному параметру выявлено не было [16, 17].

Моноциты служат важной частью врожденного иммунитета и играют активную роль в процессах, связанных с эндогенным воспалением. В ответ на биологические сигналы эти клетки обладают способностью мигрировать из кровотока в разные ткани и подвергаться дифференцировке в различные типы, включая воспалительные дендритные клетки, макрофаги и пенистые клетки. Этот процесс запускает секрецию провоспалительных цитокинов, продукцию матриксных металлопротеиназ и образование реактивных окислительных веществ [18].

Роль и функции ХС-ЛВП в последнее время активно изучаются [19]. Молекулы ХС-ЛВП препятствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги, затрудняют их миграцию, облегчают удаление ХС из этих клеток и дополнительно ингибируют окисление ХС-ЛНП [20]. У пациентов с ОКС недавние исследования обнаружили корреляцию между соотношением Моп/ЛВП и повышенным риском неблагоприятных событий, а также смерти [21, 22].

Анализируя наши данные, мы можем говорить о подтверждении роли некоторых гематологических параметров в системном воспалении. В остром периоде у пациентов с ИМ значение ХС-ЛВП оказалось статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с НС, что, вероятно, связано с более высоким уровнем ЛНП. Показатель NLR был выше у пациентов с ИМ, чем при НС. Через 1 мес. после индексного события уровень ХС-ЛВП оставался ни-

же в группе ИМ, а показатель Моп/ЛВП выше в данной группе пациентов, чем при НС, соответственно, что может подтверждать активность воспалительной реакции и проявления уязвимости на фоне повышения атерогенных фракций ХС. LCR через 1 мес. после индексного события оказалось практически в 2 раза выше в группе пациентов с НС.

Что касается взаимосвязей с параметрами уязвимости АСБ, выявленными по МСКТ, только Моп/ЛВП статистически значимо повышался у пациентов с наличием ТК — 0,61 (0,48; 0,86) vs 0,46 (0,35; 0,63), $p=0,024$. Также наличие микрокальцинов в УБ сопровождалось значимым повышением уровня ХС-ЛВП — 1,22 (1,02; 1,34) ммоль/л, в сравнении с группой не имеющих в структуре бляшки ТК 0,97 (0,77; 1,13) ммоль/л, соответственно.

Ограничения исследования. В настоящее время не определена отдаленная прогностическая ценность использованных в работе критериев уязвимости АСБ, полученных с помощью МСКТ. Наше исследование носит проспективный характер, что позволит в дальнейшем оценить динамику УБ на фоне высокодозовой комбинированной гиполипидемической терапии.

Заключение

Показатели ХС-ЛВП и Моп/ЛВП статистически значимо менялись у пациентов, перенесших ОКС и имеющих микрокальцины в АСБ.

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

Литература/References

- Shioi A, Ikari Y. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(4):294-303. doi:10.5551/jat.rv17020.
- Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, et al. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques. *Tomography.* 2022;8(4):1742-58. doi:10.3390/tomography8040147.
- Kochergin NA, Kochergina AM. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(1):2909. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909.
- Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Clinical guidelines 2020. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russ.) Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишчиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Antropova ON, Sukmanova IA, Voloshina UYe. Biomarkers of carotid vulnerable atherosclerotic plaque. *Medical almanac.* 2023;3(76):119-24. (In Russ.) Антропова О.Н., Сукманова И.А., Волошина У.Е. Биомаркеры каротидной уязвимой атеросклеротической бляшки. *Медицинский альманах.* 2023;3(76):119-24.
- Cetin M, Ozcan Cetin E, Kalender E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016;25(11):1077-86. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.023.
- Manoochehri H, Gheytasi R, Pourjafar M, et al. Investigating the relationship between the severity of coronary artery disease and inflammatory factors of MHR, PHR, NHR, and IL-25. *Med J Islam Repub Iran.* 2021;35:85. doi:10.47176/mjiri.35.85.
- Tudurachi B-S, Anghel L, Tudurachi A. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDLCholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(18):14378. doi:10.3390/ijms241814378.
- Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology.* 2012;63(3):213-7. doi:10.1177/0003319711412763.
- Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2014;9(9):e108183. doi:10.1371/journal.pone.0108183.
- Zengin A, Karaca M, Arugaslan E, et al. Performance of neutrophil to lymphocyte ratio for the prediction of long-term morbidity and mortality in coronary slow flow phenomenon patients presented with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2021;13(2):125-30. doi:10.34172/jcvtr.2021.12.
- Zhang G, Chen M, Yu Z, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Gene Mol Res.* 2014;13(4):9382-9. doi:10.4238/2014.November.11.4.
- Fan Z, Ji H, Li Y, et al. Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and coronary plaque vulnerability in patients with stable angina. *Biomark Med.* 2017;11:979-90. doi:10.2217/bmm-2017-0235.

15. Jiang J, Zeng H, Zhuo Y, et al. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome Patients With Only Intermediate Coronary Artery Lesions Assessed by Optical Coherence Tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:770760. doi:10.3389/fcvm.2022.770760.
16. Wang Y, Peng Z. Prognostic value of platelet/lymphocyte ratio and CAMI-STEMI score for major adverse cardiac events in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(33):e26942. doi:10.1097/MD.00000000000026942.
17. Aydın C, Uyan U, Karadeniz M, et al. Role of simple inflammatory parameters in predicting the severity of coronary artery disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2023;69(11):e20230518. doi:10.1590/1806-9282.20230518.
18. Dai K, Li Z, Luo Y, et al. The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2022; 15:37-44. doi:10.2147/RMHP.S348894.
19. Arnold von Eckardstein A, Nordestgaard B, Remaley A, Catapano A. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J.* 2023; 44(16):1394-407. doi:10.1093/eurheartj/ehac605.
20. Cao J, Li R, He T, et al. Role of combined use of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting patients with acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):172. doi:10.1186/s13019-023-02268-4.
21. Rong Y, Ruigang H, Tong W, et al. Correlation between monocyte to highdensity lipoprotein ratio and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci.* 2021;37(3):885-9. doi:10.12669/pjms.37.3.3469.
22. Wu T, Zheng Y, Chen Y, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):180. doi:10.1186/s12944-019-1116-2.