

Взаимосвязь показателей липидного спектра, системы гемостаза и маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

Веденская С.С.¹, Вишнева Е.М.¹, Курындина А.А.¹, Тагильцева Н.В.¹, Исакова Д.А.¹, Полякова О.М.², Смоленская О.Г.¹

Цель. Установить взаимосвязи показателей липидного спектра, системы гемостаза и маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклерозом (МФА).

Материал и методы. В исследование были включены 110 больных с АГ и МФА, медиана возраста 59 (51,0;64,3) лет. Из них 15 пациентов с достигнутыми целевыми показателями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) <1,8 ммоль/л (группа 1), у 95 пациентов показатели ХС-ЛНП составили >1,8 ммоль/л (группа 2). Пациенты обеих групп получали гиполипидемическую и сопоставимую антигипертензивную, антиагрегантную терапию. Для выявления нарушений гемостаза проводили тест на анализаторе "Регистратор тромбодинамики Т-2" (ООО "ГемаКор", Москва, Россия). Всем участникам исследования определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6.

Результаты. Большинство пациентов с АГ и МФА (86,4%), несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию, не достигали целевых уровней ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л. У пациентов группы 2 в сравнении с группой 1 отмечались более выраженные прокоагулянтные сдвиги: скорость роста сгустка и стационарная скорость роста сгустка были смещены в область гиперкоагуляции (28,6 мкм/мин vs 27 мкм/мин). Также выявлены корреляции между изучаемыми показателями: в группе 1 уровень ХС-ЛНП имел умеренную прямую корреляционную взаимосвязь с начальной скоростью роста сгустка ($r_1=0,54$, $p_1=0,04$) и плотностью сгустка ($r_1=0,55$, $p_1=0,03$), в группе 2 концентрации общего холестерина и ХС-ЛНП коррелировали с задержкой роста сгустка ($r_2=-0,22$, $p_2=0,03$ и $r_2=-0,21$, $p_2=0,04$, соответственно).

Заключение. У пациентов с АГ и МФА наблюдаются сложные взаимосвязи между липидными параметрами, показателями гемостаза и воспалительными маркерами, особенно в группе с недостигнутыми целевыми уровнями липидов. Нужны дополнительные усилия для выявления больных с АГ и МФА в клинической практике и назначения оптимальной липидснижающей терапии. Кроме липидных параметров необходима коррекция других нарушений (гемостаз, воспаление), которые могут оказывать влияние на прогноз.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, липиды, гемостаз, воспалительные маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия.

Веденская С.С.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0001-5219-9216, Вишнева Е.М. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0003-3529-366X, Курындина А.А. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2847-6863, Тагильцева Н.В. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-0717-1721, Исакова Д.А. — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0009-0002-3352-5658, Полякова О.М. — к.м.н., доцент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0002-4039-2841, Смоленская О.Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-0705-6651.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОХС — общий холестерин, ПТИ — протромбиновый индекс, ТГ — триглицериды, ТД — тест тромбодинамики, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 25.10.2024

Рецензия получена 04.11.2024

Принята к публикации 25.11.2024



Для цитирования: Веденская С.С., Вишнева Е.М., Курындина А.А., Тагильцева Н.В., Исакова Д.А., Полякова О.М., Смоленская О.Г. Взаимосвязь показателей липидного спектра, системы гемостаза и маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12S):6169. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6169. EDN XNVUXK

Relationship between lipid profile parameters, coagulation system and inflammation markers in patients with hypertension and multifocal atherosclerosis

Vedenskaya S. S.¹, Vishneva E. M.¹, Kuryndina A. A.¹, Tagiltseva N. V.¹, Isakova D. A.¹, Polyakova O. M.², Smolenskaya O. G.¹

Aim. To establish the relationship between lipid profile parameters, coagulation system and inflammation markers in patients with hypertension (HTN) and multifocal atherosclerosis (MFA).

Material and methods. The study included 110 patients with HTN and MFA with a median age of 59 (51,0;64,3) years. Of these, 15 patients achieved target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) <1,8 mmol/l (group 1), and 95 patients had LDL-C >1,8 mmol/l (group 2). Patients in both groups received lipid-lowering and comparable antihypertensive, antiplatelet therapy. To identify coagulation disorders, a test was performed on the T-2 Thrombodynamics Analyser System (ООО GemaCor, Moscow, Russia). All study participants were assessed for levels of high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6.

Results. Despite the lipid-lowering therapy, most patients with HTN and MFA (86,4%) did not achieve target LDL-C <1,8 mmol/l. In patients of group 2, compared to group 1, more pronounced procoagulant shifts were noted. The clot growth rate and the permanent clot growth rate were shifted to the hypercoagulation (28,6 μ m/min vs 27 μ m/min). Correlations between the studied parameters were also revealed. In group 1, the LDL-C level had a moderate direct correlation with the initial clot growth rate ($r_1=0,54$, $p_1=0,04$) and clot density ($r_1=0,55$, $p_1=0,03$), while in group 2, the concentrations of total cholesterol and LDL-C correlated with clot growth delay ($r_2=-0,22$, $p_2=0,03$ and $r_2=-0,21$, $p_2=0,04$, respectively).

Conclusion. In patients with HTN and MFA, complex relationships between lipid parameters, coagulation parameters, and inflammatory markers are observed,

especially in the group with unachieved lipid target levels. Extra efforts are needed to identify patients with HTN and MFA in clinical practice and to prescribe optimal lipid-lowering therapy. In addition to lipid parameters, correction of other disorders (hemostasis, inflammation) that may affect the prognosis is necessary.

Keywords: hypertension, multifocal atherosclerosis, lipids, hemostasis, inflammatory markers.

Relationships and Activities: none.

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia.

Vedenskaya S. S.* ORCID: 0000-0001-5219-9216, Vishneva E. M. ORCID: 0000-0003-3529-366X, Kuryndina A. A. ORCID: 0000-0003-2847-6863, Tagiltseva N. V.

ORCID: 0000-0002-0717-1721, Isakova D. A. ORCID: 0009-0002-3352-5658, Polyakova O. M. ORCID: 0000-0002-4039-2841, Smolenskaya O. G. ORCID: 0000-0002-0705-6651.

*Corresponding author:
ssveden@yandex.ru

Received: 25.10.2024 **Revision Received:** 04.11.2024 **Accepted:** 25.11.2024

For citation: Vedenskaya S. S., Vishneva E. M., Kuryndina A. A., Tagiltseva N. V., Isakova D. A., Polyakova O. M., Smolenskaya O. G. Relationship between lipid profile parameters, coagulation system and inflammation markers in patients with hypertension and multifocal atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12S):6169. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6169. EDN XNVUXK

Ключевые моменты

- Пациенты с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в большинстве случаев не достигают целевых уровней показателей липидного спектра из-за низкой интенсивности гиполипидемической терапии.
- Это может обуславливать увеличение остаточного риска различных сосудистых катастроф за счет тесной связи липидного обмена с параметрами глобального гемостаза и маркерами воспаления.
- Коррекция выявленных нарушений поможет предотвратить сердечно-сосудистые осложнения.

Key messages

- In most cases, patients with hypertension and multifocal atherosclerosis do not achieve target lipid parameters due to low intensity of lipid-lowering therapy.
- This may increase the residual risk of various vascular events due to the close relationship between lipid metabolism and global coagulation parameters and inflammation markers.
- Treatment of identified disorders will help prevent cardiovascular events.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которое в настоящее время регистрируется у 1,28 млрд человек в возрасте 30–79 лет во всем мире [1]. При АГ повышение пристеночного напряжения сдвига, вызванное нарушением ламинарного тока крови, достаточно быстро приводит к увеличению окислительного стресса и возникновению эндотелиальной дисфункции [2]. В свою очередь эндотелиальная дисфункция сопровождается вазоконстрикцией, пролиферацией клеток, адгезией и активацией тромбоцитов, а также развитием провоспалительного и протромботического состояния [3]. Повышенное артериальное давление (АД) усиливает связывание ангиотензина II с рецептором ангиотензина типа 1, что приводит к усиленному захвату липидов в стенке сосуда и развитию дислипидемии. АГ и дислипидемия сопровождаются быстрым развитием атеросклероза. Исследование Ning B, et al. (2018) показало, что АГ достаточно быстро приводит к прогрессированию атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек у кроликов Ватанабе с наследственной гиперлипидемией, что сопровождалось развитием

инфаркта миокарда [4]. С увеличением количества пораженных артериальных бассейнов возрастала частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий: от 12,6% (при поражении одного бассейна) до 26,3% (у пациентов с трехсосудистым поражением) [5]. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) часто присутствуют неконтролируемые показатели АД и липидного спектра, несмотря на проводимую антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, что говорит о сложном патогенетическом взаимодействии этих патологических процессов. Повышенный уровень ангиотензина II стимулирует продукцию Е-селектина и ингибитора активатора плазминогена-1, способствуя протромботическому состоянию и разрыву атеросклеротических бляшек [6]. Дислипидемия способствует активации тромбоцитов за счет повышенного содержания окисленных холинголицерофосфолипидов, которые являются высокоаффинными лигандами для атерогенных скавенджер-рецепторов CD36 [7]. CD36 захватывают модифицированный холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к развитию воспаления и прогрессированию атеросклеротического поражения [8]. У пациентов

с МФА наблюдаются высокие концентрации маркеров воспаления, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) [9]. Однако несмотря на то, что у пациентов с АГ и МФА отмечаются взаимосвязи различных патологических состояний, решающая роль в патогенезе ишемических событий принадлежит дислипидемии. Поэтому изучение липидных параметров, а также их взаимосвязи с маркерами воспаления и параметрами гемостаза у пациентов с АГ и МФА, легло в основу настоящего исследования.

Цель работы: установить взаимосвязи показателей липидного спектра, системы гемостаза и маркеров воспаления у пациентов с АГ и МФА.

Материал и методы

Всего было обследовано 579 пациентов в возрасте 40–70 лет, имеющих контролируемую АГ 1–3 стадии, с подозрением на наличие МФА. Для дальнейшего обследования была сформирована основная группа пациентов — 218 человек, у которых было подтверждено наличие МФА. Из них было выявлено 110 человек с АГ 1–2 стадии. Медиана возраста 59,0 (51,0;64,3) лет. Целевые показатели АД ($<140/90$ мм рт.ст.) наблюдались у 38 больных (34,5%), у остальных (65,5%), несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, АД фиксировалось на значениях $>140/90$ мм рт.ст. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ (протокол от 19.11.2021г № 10). До включения в исследование было получено письменное информированное согласие у всех участников. Критерии невключения в исследование: пациенты с симптомным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца (ИБС) и/или заболевания сосудов нижних конечностей), наличие геморрагического и ишемического инсульта, сахарного диабета, фибрилляции предсердий в анамнезе. Как исключали атеросклеротическое поражение коронарных артерий? Целенаправленное исследование коронарных артерий не проводилось. Кальцинированные атеросклеротические бляшки были случайной находкой при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости по другим показаниям. У всех обследованных пациентов отсутствовали жалобы и симптомы, типичные для ИБС, всем пациентам проведена оценка предстесовой вероятности ИБС с полученным значением $\leq 5\%$, что предполагает отсрочку проведения дальнейших диагностических тестов. Для исключения воспалительных заболеваний миокарда оценивали клинику и симптомы для данных заболеваний, всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография. Также не включали пациентов с другими тяжелы-

ми и декомпенсированными заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, врожденные и приобретенные пороки, кардиомиопатии), печени и почек, тяжелым и декомпенсированным течением эндокринных заболеваний, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. Диагноз АГ устанавливался согласно Российским рекомендациям "Артериальная гипертензия у взрослых Российского научного кардиологического общества" (РКО, 2020) [10]. Диагноз МФА включал в себя поражение ≥ 2 артериальных бассейнов по данным сонографии с использованием цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой или постоянно-волновой доплерографии. В исследование включались пациенты с МФА с гемодинамически незначимыми стенозами (до 50%). Дислипидемия регистрировалась на основании Клинических рекомендаций "Нарушения липидного обмена" (РКО, 2023) [11]. Анализ липидных параметров включал определение общего холестерина (ОХС), ХС-ЛНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Показатель холестерина, отражающий все атерогенные фракции липопротеидов — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, рассчитывали по формуле: холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности = $\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП}$. Для пациентов, включенных в наше исследование, целевой уровень ХС-ЛНП составил $<1,8$ ммоль/л. В зависимости от уровня ХС-ЛНП все пациенты были распределены на 2 группы: у 15 пациентов (13,6%) были достигнуты целевые показатели ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л (группа 1), у 95 пациентов (86,4%) показатели ХС-ЛНП составили $>1,8$ ммоль/л (группа 2). Пациенты обеих групп получали сопоставимую антигипертензивную (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, тиазидные и тиазидоподобные диуретики) и антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота в монотерапии). В качестве липидснижающей терапии 15 больных (100%) из группы 1 использовали высокоинтенсивную терапию статинами (розувастатин 20–40 мг, аторвастатин 40–80 мг), или комбинацию гиполипидемических препаратов (статины + эзетимиб). Большая часть пациентов (87,4%) группы 2 принимали статины умеренной и низкой интенсивности в режиме монотерапии, частота назначения комбинированной липидснижающей терапии составила только 6,5%. Всем пациентам проводили определение уровня вчСРБ и ИЛ-6. Для выявления нарушений гемостаза определяли стандартные показатели гемостазиограммы с помощью скрининговых тестов: протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген,

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов

Показатели	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=95)	P
Возраст, лет	58,4 (51;66)	57,7 (52;64)	0,75
Пол (м/ж)	5 (33,3%)/10 (66,7%)	23 (24,2%)/72 (75,8%)	0,45
ИМТ (кг/м ²)	27,7 (23,5;32,8)	29 (26;31,8)	0,30
Систолическое АД, мм рт.ст.	128 (120;130)	132 (120;140)	0,32
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82 (78;90)	83 (80;90)	0,66
ОХС, ммоль/л	4,1 (3,7;4,6)	5,8 (4,9;6,6)	<0,01**
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,7 (1,5;1,8)	3,8 (2,9;4,5)	<0,01**
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,8 (1,3;2,2)	1,5 (1,2;1,8)	0,04*
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,9;1,6)	1,5 (0,9;1,8)	0,77
ХС-нелВП, ммоль/л	2,3 (1,9;2,6)	4,3 (3,5;5)	<0,01**
вЧСРБ, мг/л	3,1 (0,9;4,3)	3,1 (1,2;4,3)	0,95
ИЛ-6, пг/мл	7,6 (1,5;11,9)	13,5 (1,5;15)	0,06
ПТИ, %	107,4 (98;117)	97,3 (89,2;107,8)	0,03*
МНО, усл. ед.	1 (0,9;1)	1 (0,9;1)	0,44
АЧТВ, сек	27,3 (23,5;30,2)	27,8 (25,2;30,2)	0,65
Фибриноген, г/л	3,2 (2,9;3,7)	3 (2,6;3,5)	0,20
Д-димер, мкг/мл	0,37 (0,22;0,52)	0,35 (0,26;0,46)	0,33
Антитромбин III, %	100,9 (93,9;109,8)	98,4 (90,3;104,8)	0,42

Примечание: данные представлены в виде Ме (25%;75%), * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Сокращения: АД — артериальное давление, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение, ОХС — общий холестерин, ПТИ — протромбиновый индекс, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

Таблица 2

Параметры теста ТД у пациентов с АГ и МФА в зависимости от состояния липидного спектра

Параметр	Норма	Референсный диапазон	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=95)	P
V, мкм/мин	27,9	20-29	27 (25,4;28,6)	28,6 (25,6;30)	0,05*
Tlag, мин	0,9	0,6-1,5	0,9 (0,8;1)	0,9 (0,8;1)	0,36
Vi, мкм/мин	46,6	38-56	53,2 (50,1;55,8)	53,9 (50,7;57,6)	0,57
VSt, мкм/мин	27,9	20-29	27 (25,4;28,6)	28,6 (25,6;30)	0,05*
CS, мкм	992	800-1200	1114 (1039;1181)	1145 (1060;1231)	0,34
D, усл. ед.	23536	15000-32000	21851 (19078;24459)	23008,9 (21144;24916)	0,15

Примечание: данные представлены в виде Ме (25%;75%), * — $p < 0,05$.

Сокращения: CS — размер фибринового сгустка, D — плотность сгустка, Tlag — время задержки роста сгустка, V — скорость роста сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка, VSt — стационарная скорость роста сгустка.

Д-димер и антитромбин III. Классические локальные тесты гемостаза характеризуют состояние только отдельных звеньев системы свертывания и обладают низкой чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям, поэтому всем пациентам выполнялся глобальный тест тромбодинамики (ТД) с использованием лабораторной диагностической системы "Регистратор тромбодинамики Т-2" (ООО "ГемаКор", Москва, Россия). Статистический анализ полученных результатов был проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 версии. Данные после проверки на нормальность распределения представлены как медиана (Ме) и межквартильный диапазон (25%;75%). Для парного сравнения независимых вы-

борок использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных и Хи-квадрат Пирсона для качественных переменных. Для оценки связи между переменными применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Основные сравнительные характеристики пациентов групп 1 и 2 представлены в таблице 1.

Согласно полученным данным, пациенты не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню АД. Что касается липидного спектра, в представленном исследовании 86,4% не достигали целе-

вых показателей: ОХС, ХС-ЛНП были значимо выше, а ХС-ЛВП значимо ниже у пациентов группы 2 ($p<0,01$). Уровень вЧСРБ значимо не отличался между группами ($p=0,58$). Уровень ИЛ-6 был несколько выше у пациентов группы 2 ($p=0,06$). При сравнении показателей локальных тестов гемостаза разницы между группами получено не было, за исключением ПТИ, который оказался выше у пациентов с достигнутыми показателями липидного спектра.

Основная задача глобальных тестов ТД — оценить интегральный потенциал свертывающей системы крови пациента к образованию сгустка. Параметры теста ТД в зависимости от контроля липидного спектра представлены в таблице 2.

Все показатели ТД были выше в группе 2, хотя находились в пределах референсных значений и значимо не отличались между группами, за исключением скорости роста сгустка и стационарной скорости роста сгустка, которые были смещены в область гиперкоагуляции у пациентов группы 2.

Анализ взаимосвязи липидных параметров, показателей гемостаза и маркеров воспаления представлены на рисунках 1 и 2.

При проведении корреляционного анализа у пациентов группы 1 отмечалась достоверная прямая связь липидных параметров и показателей системы гемостаза (локальных и глобальных). Уровень ХС-ЛНП имел умеренную прямую корреляционную взаимосвязь с начальной скоростью роста сгустка ($r1=0,54$, $p1=0,04$) и плотностью сгустка ($r1=0,55$, $p1=0,03$). Также у пациентов группы 1 отмечалась

положительная корреляция ХС-ЛНП и фибриногена ($r1=0,54$, $p1=0,04$). Корреляций с воспалительными маркерами у пациентов группы 1 не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на целевой уровень липидных параметров, у пациентов с АГ и МФА сохраняется остаточный риск, обусловленный воздействием других факторов (система гемостаза). У пациентов группы 2 показатели липидного спектра также были связаны с параметрами гемостаза. Концентрации ОХС и ХС-ЛНП коррелировали с задержкой роста сгустка ($r2=-0,22$, $p2=0,03$ и $r2=-0,21$, $p2=0,04$, соответственно), а концентрация ТГ была связана с начальной скоростью

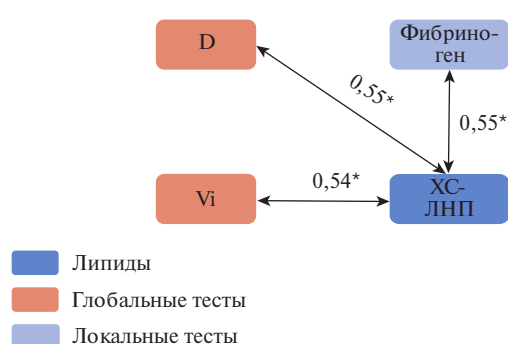


Рис. 1. Взаимосвязь липидных параметров, показателей гемостаза у пациентов группы 1.

Примечание: $\longleftrightarrow$ прямая связь, * — $p<0,05$.

Сокращения: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, D — плотность сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка.

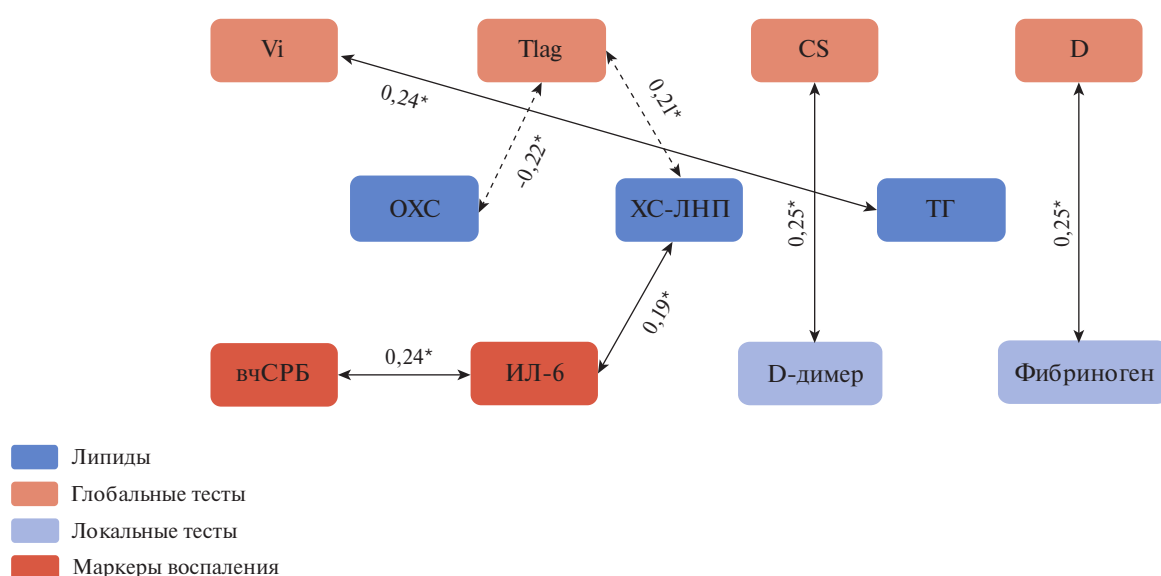


Рис. 2. Взаимосвязь липидных параметров, показателей гемостаза и маркеров воспаления у пациентов группы 2.

Примечание: $\longleftrightarrow$ прямая связь, $\dashrightarrow$ обратная связь, * — $p<0,05$.

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, CS — размер фибринового сгустка, D — плотность сгустка, Tag — время задержки роста сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка.

роста сгустка, отражающей фазу инициации свертывания ($r1=0,24$, $p1=0,02$). Уровень фибриногена имел слабую прямую взаимосвязь с плотностью сгустка ($r2=0,25$, $p1=0,02$), а Д-димера с размером сгустка ($r2=0,25$, $p1=0,02$). Также у пациентов с недостигнутыми показателями липидного спектра ИЛ-6 коррелировал с ХС-ЛНП ($r2=0,19$, $p1=0,05$) и с вчСРБ ($r2=0,24$, $p1=0,02$), что свидетельствует о наличии воспалительного компонента в этой группе пациентов.

Обсуждение

У пациентов с АГ и МФА наблюдаются многосторонние взаимосвязи между факторами риска, одним из которых является дислипидемия. В клинических рекомендациях "Нарушения липидного обмена" 2023г у пациентов высокого риска, к которым относятся пациенты с АГ и МФА, принят целевой уровень ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л или его снижение, по меньшей мере, на 50% от исходного. Однако достижение целевых цифр липидного спектра часто является сложной задачей в реальной клинической практике. Согласно данным исследования АРГО-3 среди пациентов, пришедших с любыми жалобами на прием к терапевту или кардиологу, уровень ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л был достигнут в 42,6% [12]. У пациентов с МФА эти цифры были ниже — 155 пациентов (29,0%) имели уровень ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л [13]. В представленной работе только у 13,6% пациентов наблюдались целевые цифры ХС-ЛНП. Такой низкий процент достижения целевых цифр может быть связан с тем, что бессимптомные пациенты с МФА реже подвергаются интенсификации липидснижающей терапии. В настоящем исследовании среди пациентов обеих групп только 7,3% получали высокодозовую терапию статинами, а 17,3% — комбинацию гиполипидемических препаратов, что согласуется с результатами регистра КАММА, где комбинированную гиполипидемическую терапию получали только 21% пациентов с ИБС [14]. Однако даже достижение целевых уровней ХС-ЛНП полностью не исключает вероятность сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и МФА. Одним из факторов, которые могут оказывать влияние на остаточный риск у пациентов с АГ и МФА, является нарушение гемостаза [15]. Несмотря на то, что все пациенты получали антиагрегантную терапию (100 мг ацетилсалициловой кислоты в сутки), многие имели отклонения исследуемых показателей гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Показатель локальных тестов (ПТИ) был выше в группе 1 (не выходя за рамки референсных значений), а показатели глобальных тестов гемостаза (V , Vst) были выше в группе 2, что говорит о том, что прямое влияние показателей липидного спектра на систему гемостаза может быть неоднозначным. По полученным результатам можно утверждать, что

у пациентов группы 2 при недостижении целевых уровней ХС-ЛНП показатели глобального гемостаза стремились к верхней границы нормы в сравнении с пациентами группы 1: скорость роста сгустка и стационарная скорость роста сгустка 28,6 мкм/мин и 27 мкм/мин, соответственно. В группе с недостигнутыми целевыми уровнями ХС-ЛНП отмечалось большее количество положительных взаимосвязей между показателями липидного спектра и параметрами гемостаза (ОХС и ХС-ЛНП с задержкой роста сгустка, а ТГ с начальной скоростью роста сгустка). Ряд исследователей отмечали, что у пациентов с гиперхолестеринемией регистрировались более высокие уровни тканевого фактора, который является инициатором каскада гиперкоагуляции [16]. В другой работе с помощью глобальных тестов также показано, что при гиперлипидемии выявляются более выраженные прокоагулянтные сдвиги именно в коагуляционном звене гемостаза [17].

В то же время Morishita E, et al. (2002) утверждают, что коррекция липидного спектра не приводит к полной нормализации системы гемостаза, хотя статины могут снижать активность и экспрессию тканевого фактора и образование тромбина [18]. Некоторые исследователи уделяют значительную роль адекватной статинотерапии в нормализации активности системы гемостаза в связи с тем, что антитромботические свойства статинов, по-видимому, связаны не с эффектом снижения липидов, а с их плейотропным механизмом: противовоспалительным влиянием, прямым и косвенным воздействием на коагуляцию и агрегацию тромбоцитов [19]. Нелипидные эффекты статинов, вероятно, реализуются за счет противовоспалительного действия липидснижающих препаратов. Наши данные подтверждают эти положения: в группе 1 вчСРБ и ИЛ-6 находились в пределах референсных значений в отличие от аналогичных показателей пациентов группы 2, у которых был выше ИЛ-6 и отмечалась взаимосвязь СРБ и ИЛ-6.

Данные для практики. Проведенное исследование показало, что у пациентов с АГ и МФА существуют дополнительные патогенетические параметры, выходящие за рамки традиционных факторов риска, которые могут обуславливать высокий остаточный риск. Помимо контроля липидных параметров, необходимо обращать внимание на показатели гемостаза и маркеры воспаления у данной категории пациентов.

Ограничения исследования. Небольшая выборка, наблюдательный характер исследования. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять связь между липопротеинами и системой гемостаза у пациентов с АГ и МФА и выявить стратегию по улучшению терапевтической помощи данной категории пациентов.

Заключение

У пациентов с АГ и МФА наблюдаются сложные взаимосвязи между липидными параметрами, показателями гемостаза и воспалительными маркерами, особенно, в группе с не достигнутыми целевыми уровнями липидов. Полученные данные позволили выявить пробел в терапии дислипидемии бессимптомных пациентов с АГ и МФА. Нужны дополнительные усилия для выявления этих больных

в клинической практике и назначения оптимальной липидснижающей терапии. Кроме липидных параметров необходима коррекция других нарушений (гемостаз, воспаление), которые могут оказывать влияние на прогноз.

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

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. doi:10.3389/fmed.2021.798958.
3. Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the "Old Paradigm"? Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):19-27. (In Russ.) Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19-27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
4. Ning B, Chen Y, Waqar AB, et al. Hypertension Enhances Advanced Atherosclerosis and Induces Cardiac Death in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. *Am J Pathol*. 2018;188(12):2936-47. doi:10.1016/j.ajpath.2018.08.007.
5. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
6. Touyz RM, Yao G, Schiffrin EL. c-Src induces phosphorylation and translocation of p47phox: role in superoxide generation by angiotensin II in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):981-7. doi:10.1161/01.ATV.0000069236.27911.68.
7. Đukanović N, Obradović Z, Zdravković M, et al. Lipids and Antiplatelet Therapy: Important Considerations and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3180. doi:10.3390/ijms22063180.
8. Dolgushin II, Genkel VV, Shaposhnik II, et al. Intensity of CD36 expression by monocyte subpopulations and blood lipid spectrum parameters in patients without established atherosclerotic cardiovascular disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(4):58-65. (In Russ.) Долгушин И.И., Генкель В.В., Шапошник И.И. и др. Интенсивность экспрессии CD36 субпопуляциями моноцитов и показатели липидного спектра крови у пациентов без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский научный медицинский журнал. 2021;41(4):58-65. doi:10.18699/SSMJ20210408.
9. Held C, White HD, Stewart RAH, et al. STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. doi:10.1161/JAHA.116.005077.
10. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
12. Ezhov MV, Akhmedzhanov NM, Kolmakova TE, et al. Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(2):143-50. (In Russ.) Ежов М.В., Ахмеджанов Н.М., Колмакова Т.Е. и др. Амбулаторная практика назначения гиполлипидемической терапии (По данным исследования АРГО-3). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2023;19(2):143-50. doi:10.20996/1819-6446-2023-04-04.
13. Peterson BE, Bhatt DL, Ballantyne CM, et al. GOULD Investigators. Intensity of Lipid-Lowering Therapy Among Patients With Polyvascular Disease. *JAMA NetwOpen*. 2023;6(3):e234709. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.4709.
14. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5837. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным мультифокальным атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). Российский кардиологический журнал. 2024;29(4):5837. doi:10.15829/1560-4071-2024-5837.
15. Arutyunov AG, Batluk TI, Bashkinov RA, et al. Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4808. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Башкинов Р.А. и др. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4808. doi:10.15829/1560-4071-2021-4808.
16. Zhang Z, Rodriguez M, Zheng Z. Clot or Not? Reviewing the Reciprocal Regulation Between Lipids and Blood Clotting. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(3):533-44. doi:10.1161/ATVBAHA.123.318286.
17. Kott KA, Morel-Kopp MC, Vernon ST, et al. Association of Global Coagulation Profiles With Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis: A Sex Disaggregated Analysis From the BioHEART-CT Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(20):e020604. doi:10.1161/JAHA.120.020604.
18. Morishita E, Minami S, Ishino C, et al. Atorvastatin reduces plasma levels of factor VII activity and factor VII antigen in patients with hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2002;9(1):72-7. doi:10.5551/jat.9.72.
19. Siniscalchi C, Basaglia M, Riva M, et al. Statins Effects on Blood Clotting: A Review. *Cells*. 2023;12(23):2719. doi:10.3390/cells12232719.