



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого ССР с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС)

Прогностическая значимость различных маркеров атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов высокого и очень высокого ССР

Гиперлипопротеидемия(a) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний

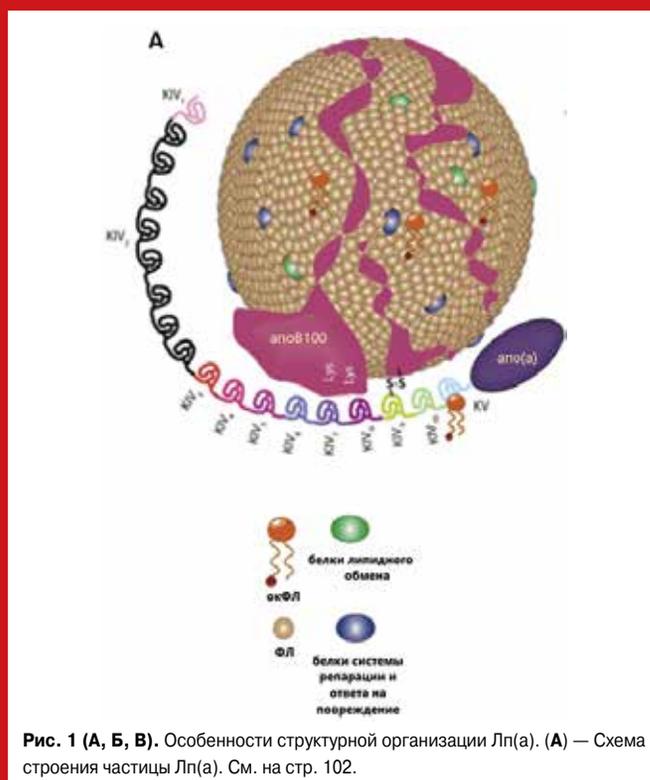
Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез

Роль микро- и макроэлементов в развитии атеросклеротической бляшки

Модель расчета риска венозных тромбозов

В ФОКУСЕ:

Атеросклероз и гиперлипидемии





РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

РКО

Новые технологии —
в практику здравоохранения



Российское
кардиологическое
общество

WWW.SCARDIO.RU

14–15 ИЮНЯ 2019 ГОДА | МАХАЧКАЛА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO, DOAJ**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
импакт-фактор (2016) 0,719

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Мазаева Анастасия
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 24 (5) 2019

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Капиталан В. В. (Кемерово)

Козилова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА**

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревшивили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чернова А. А. (Красноярск)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Покровский С. Н. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Периуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
Impact-factor (2016) 0,719**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Mazaeva Anastasia
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (5) 2019

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galyavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kashtalap V. V. (Kemerovo)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Lopatin Yu. M. (Volgograd)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR
EXECUTIVE SECRETARY
MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullaev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Atkov O. Yu. (Moscow)
Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshekhevich S. L. (Moscow)
Duplyakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Ovchinnikov D. A. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitskii V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chernova A. A. (Krasnoyarsk)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Yakushin S. S. (Ryazan)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)
Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
<i>Ежов М. В., Близнюк С. А., Тмоян Н. А., Рожкова Т. А., Дупляков Д. В., Сальченко В. А., Качковский М. А., Шапошник И. И., Генкель В. В., Гуревич В. С., Уразгильдеева С. А., Трегубов А. В., Музалевская М. В., Бажан С. С., Тимошенко О. В., Урванцева И. А., Кожокар К. Г., Соколов А. А., Тишко В. В., Боева О. И., Болотова Е. В., Намитокоев А. М., Кушнарёва Ю. Б., Кузнецова Т. Ю., Корнева В. А., Богданов Д. Ю., Чичина Е. Е., Соловьев В. М., Ершова А. И., Мешков А. Н., Макогоненко В. И., Галывич А. С., Садыкова Д. И., Помогайбо Б. В., Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шутемова Е. А., Исаева И. Г., Хохлов Р. А., Олейников В. Э., Авдеева И. В., Малахов В. В., Чубыкина У. В., Константинов В. О., Алиева А. С., Овсянникова В. В., Фурменко Г. И., Черных Т. М., Абашина О. Е., Джанибекова А. Р., Сластникова Е. С., Галимова Л. Ф., Дуплякова П. Д., Воевода М. И.</i> Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (RENESSANS)	7	<i>Yezhov M. V., Bliznyuk S. A., Tmoyan N. A., Rozhkova T. A., Duplyakov D. V., Salchenko V. A., Kachkovsky M. A., Shaposhnik I. I., Genkel V. V., Gurevich V. S., Urazgildeeva S. A., Tregubov A. V., Muzalevskaya M. V., Bazhan S. S., Timoshchenko O. V., Urvantseva I. A., Kozhokar K. G., Sokolov A. A., Tishko V. V., Boyeva O. I., Bolotova E. V., Namitokov A. M., Kushnaryova Yu. B., Kuznetsova T. Yu., Korneva V. A., Bogdanov D. Yu., Chichina E. E., Solovyov V. M., Ershova A. I., Meshkov A. N., Makogonenko V. I., Galyavich A. S., Sadykova D. I., Pomogaybo B. V., Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Shutemova E. A., Isaeva I. G., Khokhlov R. A., Oleynikov V. E., Avdeeva I. V., Malakhov V. V., Chubykina U. V., Konstantinov V. O., Aliyeva A. S., Ovsyannikova V. V., Furmenko G. I., Chernykh T. M., Abashina O. E., Dzhanibekova A. R., Slastnikova E. S., Galimova L. F., Duplyakova P. D., Voyevoda M. I.</i> Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS)
<i>Генкель В. В., Шапошник И. И.</i> Прогностическая значимость различных маркеров атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска	14	<i>Genkel V. V., Shaposhnik I. I.</i> The prognostic value of various markers of lower limb atherosclerotic lesions in patients with high and very high cardiovascular risk
<i>Берштейн Л. Л., Головина А. Е., Катамадзе Н. О., Бондарева Е. В., Сайганов С. А.</i> Оценка точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE и ультразвуковой визуализации атеросклеротической бляшки среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга: данные среднесрочного наблюдения	20	<i>Bershtein L. L., Golovina A. E., Katamadze N. O., Bondareva E. V., Saiganov S. A.</i> Evaluating of the accuracy of cardiovascular events predicting using SCORE scale and ultrasound visualization of atherosclerotic plaque in patients of multi-disciplinary hospital in Saint-Petersburg: medium-term monitoring data
<i>Рагино Ю. И., Стрюкова Е. В., Мурашов И. С., Полонская Я. В., Волков А. М., Каштанова Е. В., Кургузов А. В., Чернявский А. М.</i> Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях	26	<i>Ragino Yu. I., Stryukova E. V., Murashov I. S., Polonskaya Ya. V., Volkov A. M., Kashtanova E. V., Kurguzov A. V., Chernyavsky A. M.</i> Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries
<i>Гучаева Д. А., Трипотень М. И., Погорелова О. А., Хеймец Г. И., Шахнович Р. М., Балахонова Т. В.</i> Эхогенность атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом и ее влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий	30	<i>Guchaeva D. A., Tripoten M. I., Pogorelova O. A., Kheimets G. I., Shakhnovich R. M., Balakhonova T. V.</i> The echogenicity of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in patients with acute coronary syndrome and its effect on the prognosis of cardiovascular events
<i>Голубь А. В., Бокарев И. Н., Попова Л. В., Герасимов А. Н., Каневская М. З., Хлевчук Т. В., Кондратьева Т. Б., Аксенова М. Б., Патрушев Л. В., Коваленко Т. Ф., Беленков Ю. Н.</i> Модель расчета риска венозных тромбозов	37	<i>Golub A. V., Bokarev I. N., Popova L. V., Gerasimov A. N., Kanevskaya M. Z., Khlevchuk T. V., Kondratieva T. B., Aksenova M. B., Patrushev L. V., Kovalenko T. F., Belenkov Yu. N.</i> Model for calculating the risk of venous thrombosis

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Соболева Г. Н., Гостищев Р. В., Рогоза А. Н., Коткина Т. И., Самко А. Н.

44

Никорандил в предупреждении повреждения и инфаркта миокарда 4А типа при плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с атеросклерозом коронарных артерий

Филатова А. Ю., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Афанасьева О. И.

52

Влияние аторвастатина и розувастатина на концентрацию PCSK9 в крови у статин-наивных пациентов с атеросклерозом

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Мельников И. С., Козлов С. Г., Чумаченко П. В., Сабурова О. С., Гусева О. А., Прокофьева Л. В., Габбасов З. А.

56

Мономерный С-реактивный белок и локальная воспалительная реакция в стенке коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Балахонова Т. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Ершова А. И., Кошурникова М. В., Рогоза А. Н.

62

Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ильина Л. Н., Галаяутдинов Д. М., Васильев В. П., Дзыбинская Е. В., Власова Э. Е., Курбанов С. К., Меркулов Е. В., Федотенков И. С., Курилина Э. В., Ширяев А. А., Акчурин Р. С.

69

Гигантская аневризма аутовенозного шунта, гибридный подход к лечению

Чубыкина У. В., Афанасьева О. И., Хачатрян Н. Т., Кукава Н. Г., Васильев В. П., Ежов М. В.

72

Выраженная гиперлиппротеидемия(а) как фактор быстро прогрессирующей ишемической болезни сердца у молодой женщины с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ершова А. И., Аль Раши Д. О., Иванова А. А., Аксенова Ю. О., Мешков А. Н.

74

Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

82

Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Полонская Я. В., Каштанова Е. В.

90

Роль микро- и макроэлементов в развитии атеросклеротической бляшки

Сумин А. Н.

95

Место клинической оценки в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца. Часть I

ЛЕКЦИЯ

Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

101

Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Soboleva G. N., Gostishchev R. V., Rogoza A. N., Kotkina T. I., Samko A. N.

Nicorandil in the prevention of cardiac damage and type 4A myocardial infarction with planned percutaneous coronary intervention in patients with atherosclerosis of coronary arteries

Filatova A. Yu., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Afanasieva O. I.

Effect of atorvastatin and rosuvastatin on the PCSK9 blood concentration in statin-naïve patients with atherosclerosis

EXPERIMENTAL STUDY

Melnikov I. S., Kozlov S. G., Chumachenko P. V., Saburova O. S., Guseva O. A., Prokofyeva L. V., Gabbasov Z. A.

Monomeric C-reactive protein and local inflammatory reaction in the wall of the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease

DIAGNOSTIC METHODS

Balakhonova T. V., Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Ershova A. I., Koshurnikova M. V., Rogoza A. N.

Abbreviated protocol for ultrasound duplex scanning of the carotid arteries in the evaluation of preclinical atherosclerosis in order to clarify cardiovascular risk

CLINICAL CASES

Ilina L. N., Galyautdinov D. M., Vasilyev V. P., Dzybinskaya E. V., Vlasova E. E., Kurbanov S. K., Merkulov E. V., Fedotenko I. S., Kurilina E. V., Shiryayev A. A., Akchurin R. S.

Giant autovenous shunt aneurysm, hybrid treatment approach

Chubykina U. V., Afanasieva O. I., Khachatryan N. T., Kukava N. G., Vasiliev V. P., Ezhov M. V.

Severe hyperlipoproteinemia(a) as a factor of rapidly progressive coronary artery disease in a young woman with heterozygous familial hypercholesterolemia

LITERATURE REVIEWS

Ershova A. I., Al Rashi D. O., Ivanova A. A., Aksenova Yu. O., Meshkov A. N.

Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis

Utkina E. A., Afanasieva O. I., Pokrovsky S. N.

The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases

Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V.

The role of dietary minerals in the development of atheroma

Sumin A. N.

Role of clinical evaluation in the identification of coronary obstructive disorders in patients with stable coronary artery disease. Part I

LECTURE

Afanasieva O. I., Pokrovsky S. N.

Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases

Дорогой Читатель!

Вы смотрите пятый, тематический номер Российского кардиологического журнала за 2019 год, посвященный проблемам атеросклероза, атеротромбоза и их осложнений. Время идет, а многие проблемы в этой области остаются не решенными, возникают новые вопросы и новые проблемы... Думаю, именно этим и определяется стабильный интерес на протяжении уже весьма длительного времени многих ученых, врачей, фарминдустрии к обсуждаемой в номере теме.

Авторами статей номера являются специалисты различных специальностей. Это связано с тем, что проблема атеросклероза и его осложнений является мультидисциплинарной и успех возможен лишь при совместном мозговом штурме и активной работе экспертов в разных, порой даже не смежных областях.

Вы найдете в номере:

— оригинальные статьи, посвященные: российскому регистру “РЕНЕССАНС”, изучению различных аспектов фундаментальных основ атеросклероза; факторам риска, особенностям и точности его оценки; маркерам; методам экспериментальной и инструментальной диагностики; возможным новым механизмам действия используемых гиполипидемических препаратов; связи атеросклероза и воспаления; приведены чрезвычайно интересные клинические случаи из практики кардиохирургов и кардиологов,

— обзоры литературы, которые позволят Вам быть в курсе вопросов, связанных с: вторичными гиперлипидемиями; гетерогенностью липопротеидных частиц; оценкой обструктивных поражений коронарных артерий,

— лекцию, посвященную атеротромбогенной липопротеидной частице Липопротеида(а), роль которого до сих пор серьезно недооценивается особенно в нашей стране.

На международном уровне эти проблемы совсем недавно обсуждались на 87 конгрессе Европейского



общества атеросклероза — EAS (www.eas-society.org), который проходил 26–29 мая 2019 года в Голландии, 25 мая там же прошел сателлитный Симпозиум, посвященный исключительно Лп(а).

И, наконец, приятная новость — 10 июня 2019 года исполняется 90 лет Евгению Ивановичу Чазову — Человеку, создавшему в Москве Кардиоцентр, в котором традиционно ведутся комплексные работы по атеросклерозу. 5–7 июня 2019 года, в Москве успешно прошла Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция и 59 сессия ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ, посвященная 90-летию академика Евгения Ивановича Чазова (www.cardioevent.ru и www.cardioweb.ru). Думаю, мы все с Вами можем от души поздравить Евгения Ивановича с его Юбилеем! Долгих лет жизни дорогой Евгений Иванович!

Авторы этого номера и редакция журнала старались сделать его интересным, полезным и содержательным. Насколько нам это удалось — судить Вам уважаемый Читатель.

Успехов.

Покровский Сергей Николаевич
Профессор, д.б.н., ФГБУ МНИЦ кардиологии МЗ РФ
Лауреат премий:
Правительства РФ,
Европейского общества гемафереза и гемотерапии,
им. А. Н. Климова Российского кардиологического общества

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из США, Gleason, et al. (2019), приводят данные исследования связи терапии фибрилляции предсердий (ФП) и качества жизни пациентов в зависимости от пола. Было включено 953 участника, средний возраст 72 года, 65% — мужчины. Отслеживались тяжесть проявлений ФП, качество жизни, функциональный статус и эмоциональный статус. Показан ряд взаимосвязей. Так, у тех, чья стратегия лечения была “контроль частоты”, ниже были качество жизни, функциональный статус. В случае “ритм-контроля” существенных отличий не было, однако у женщин был ниже функциональный статус, хуже качество жизни в связи с ФП, выше была тревожность и депрессивность, а также вообще симптоматика аритмии. Авторы заключают, что женский пол взаимосвязан с ухудшением самооценки качества жизни пациентами при ФП.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Charles-Edwards, et al. (2019) изучали влияние изомальтозида железа на энергетику скелетных мышц у пациентов с дефицитом железа и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (исследование FERRIC-HF II). Включено 40 пациентов с ХСН, ФК по NYHA ≥ 2 , фракция выброса левого желудочка $\leq 45\%$, из них половина с анемией, и доказанным дефицитом железа (ферритин < 100 мкг/л, либо $100—300$ мкг/л с насыщением трансферрина $< 20\%$). После рандомизации применялся изомальтозид железа или плацебо. Показано увеличение активности фосфокреатина в скелетных мышцах в течение 2 недель, что означает улучшение функции митохондрий. Авторы отмечают, что положительные изменения происходят при минимальном повышении уровня гемоглобина.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Американские авторы провели наблюдательное исследование по поводу двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) больных с острым коронарным синдромом без подъёма ST. В лечебных учреждениях ветеранов было включено 45569 пациентов, подвергнутых коронарографии ввиду NSTEMI, из которых 33% получали раннюю ДАТ. Она чаще назначалась больным с инфарктом миокарда, имевшим анамнез хирургической реваскуляризации, либо подвергавшимся реваскуляризации. Различия между учреждениями было более чем двукратным (медиана отноше-

ния шансов 2,43). Не было различий по таймингу реваскуляризации, за исключением вынужденной задержки хирургической реваскуляризации ввиду ранней ДАТ, без повышения частоты смерти или инфаркта миокарда.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Авторы из Китая, Chen, et al. (2019), изучали риски кровотечения после назначения ДАТ ввиду чрескожного коронарного вмешательства. Было включено 2496 пациентов в 29 национальных центрах третичного уровня. У 2,3 тыс. пациентов было показано, что наличие кровотечений BARC ≥ 2 после выписки ассоциировано с риском MACE после выписки в 2,6 раз выше. При этом, риск кровотечений был выше у тикагрелора, чем у клопидогрела, тогда как частота MACE — одинакова.

(По данным: *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019)

Приводятся данные исследования третьей фазы GRIPRON, посвящённого уровням NT-proBNP при лёгочной артериальной гипертензии. Применялся препарат селекциплаг или плацебо рандомизированно в подгруппах по уровню NT-proBNP согласно рекомендациям Европейского респираторного общества. Показано, что уровень NT-proBNP имеет высокое прогностическое значение по отношению к заболеваемости/смертности в течение исследования. Данные нежелательные явления в группе селекциплага происходили на 92% и 83% реже. Наибольшая польза от препарата была показана в подгруппах среднего и низкого NT-proBNP.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Польские авторы провели исследование по проблеме факторов, повышающих шанс формирования тромбоза при ФП, в том числе, по отношению к шкале CHA₂DS₂-VASc. У 1033 пациентов в связи с катетерной аблацией проводилась чреспищеводная эхокардиография. Тромб имелся у 5,7%. Связь была обнаружена для дисфункции почек и типа ФП (постоянная/персистирующая или пароксизмальная); данные включены в шкалу “CHA₂DS₂-VASc-RAF”. Авторы подчёркивают, что два новых показателя, не включённых в шкалу, тоже имеют сильное прогностическое значение.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС)

Ежов М. В.¹, Близнюк С. А.¹, Тмоян Н. А.¹, Рожкова Т. А.¹, Дупляков Д. В.², Сальченко В. А.², Качковский М. А.³, Шапошник И. И.⁴, Генкель В. В.⁴, Гуревич В. С.⁵, Уразгильдеева С. А.⁵, Трегубов А. В.⁵, Музалевская М. В.⁵, Бажан С. С.⁶, Тимошенко О. В.⁶, Урванцева И. А.⁷, Кожокар К. Г.⁷, Соколов А. А.⁸, Тишко В. В.⁸, Боева О. И.⁹, Болотова Е. В.¹⁰, Намитоков А. М.¹⁰, Кушнарёва Ю. Б.¹¹, Кузнецова Т. Ю.¹², Корнева В. А.¹², Богданов Д. Ю.¹³, Чичина Е. Е.¹⁴, Соловьев В. М.¹⁵, Ершова А. И.¹⁶, Мешков А. Н.¹⁶, Макогоненко В. И.¹⁶, Галаяч А. С.¹⁷, Садыкова Д. И.¹⁷, Помогайбо Б. В.¹⁸, Барбараш О. Л.¹⁹, Кашталап В. В.¹⁹, Шутемова Е. А.²⁰, Исаева И. Г.²⁰, Хохлов Р. А.²¹, Олейников В. Э.²², Авдеева И. В.²², Малахов В. В.¹, Чубыкина У. В.¹, Константинов В. О.²³, Алиева А. С.²⁴, Овсянникова В. В.²⁵, Фурменко Г. И.²⁵, Черных Т. М.²⁵, Абашина О. Е.²⁶, Джанибекова А. Р.²⁷, Сланикова Е. С.²⁸, Галимова Л. Ф.²⁸, Дуплякова П. Д.²⁹, Воевода М. И.⁶

Цель. В 2017г Российский многоцентровый регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС) был преобразован в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС), целью которого стал максимальный охват не только больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС), но и больных с имеющимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых современная гиполипидемическая терапия не позволяла добиться целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Материал и методы. Регистр РЕНЕССАНС является открытым, национальным, наблюдательным исследованием и включает больных с определенной и вероятной (согласно голландским или британским критериям) гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Были разработаны 2 регистрационные формы: для больных СГХС и больных очень высокого риска. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Учитывали наличие факторов риска атеросклероза и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, соблюдение диеты и гиполипидемической терапии. В каждом центре выполняли определение концентрации: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридрихвальда: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ / 2,2$ (ммоль/л).

Результаты. Всего включено 1208 больных СГХС и 497 больных очень высокого риска (средний возраст 54 ± 13 и 61 ± 8 лет, соответственно, 38% и 36% мужчин). При включении средние уровни липидов крови: ОХС — $9,4 \pm 2,3$ и $6,9 \pm 1,5$ ммоль/л, ХС ЛНП — $6,6 \pm 2,1$ и $4,5 \pm 1,3$ ммоль/л, соответственно. Частота применения гиполипидемической лекарственной терапии достигает в обеих группах 70%, однако достижение целевого уровня ХС ЛНП крайне редко.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности и невысокой эффективности стандартной гиполипидемической терапии как при СГХС, так и у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Для лечения резистентной гиперхолестеринемии показаны ингибиторы PCSK9. Регистр РЕНЕССАНС позволяет улучшить диагностику СГХС, оценить эффективность лечения и выделить группы больных, кому показано лечение ингибиторами PCSK9.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, регистр, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, очень высокий риск.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке ООО «Амджен», АО «Санofi-авентис груп».

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²БУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ³Частное учреждение образовательная организация ВО Медицинский университет «Реавиз», Самара; ⁴ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск; ⁵Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург; ⁶НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ⁷БУ ХМАО-Югры Окружной

кардиологический диспансер, Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут; ⁸ФГБОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России, Санкт-Петербург; ⁹ГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; ¹⁰ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ¹¹ФГБУЗ ЦВКГ им. А. А. Вишневского МО России, Московская область; ¹²ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ¹³КГБУЗ Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток; ¹⁴ГБУЗ Сахалинская областная клиническая больница, Южно-Сахалинск; ¹⁵Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ¹⁶ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ¹⁷ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; ¹⁸ФГБУ 413 военный госпиталь МО России, Волгоград; ¹⁹ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово; ²⁰ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново; ²¹АУЗ ВО Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр, Воронеж; ²²ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²³ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²⁴ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²⁵ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; ²⁶ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина, Самара; ²⁷ГБУЗ СК Городская клиническая больница № 3 г. Ставрополя, Ставрополь; ²⁸ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань; ²⁹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. Лаборатории нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Близнюк С. А. — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2619-1592, Тмоян Н. А.* — к.м.н., м.н.с. Лаборатории нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-3617-9343, ResearcherID: E-3371-2018, Рожкова Т. А. — к.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3971-2606, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, главный кардиолог Самарской области, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Сальченко В. А. — зав. отделением гравитационной хирургии крови, ORCID: 0000-0001-9254-3544, Качковский М. А. — д.м.н., профессор, директор НИИ атеросклероза и дислипидемий, ORCID: 0000-0002-3628-5146, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Генкель В. В. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Гуревич В. С. — д.м.н., зав. отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Уразгильдеева С. А. — д.м.н., в.н.с. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0003-3046-372X, Трегубов А. В. — н.с. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9118-5850, Музалевская М. В. — кардиолог-консультант Научно-клинического и образо-

вательного центра "Кардиология" медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-7954-8567, Бажан С.С. — к.м.н., зав. Научно-организационным отделом клинических и образовательных программ, зам. руководителя Научно-клинического центра липидологии, ORCID: 0000-0001-6170-3883, Тимошенко О.В. — кардиолог-липидолог, ORCID: 0000-0001-7226-3043, Урванцева И.А. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Жожокар К.Г. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-5638-1696, Соколов А.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7004-0903, Тишко В.В. — д.м.н., доцент, зам. начальника кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4696-3569, Боева О.И. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Болотова Е.В. — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6257-354X, Намиток А.М. — к.м.н., зав. 2 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Кушнарёва Ю.Б. — к.м.н., терапевт-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1931-5390, Кузнецова Т.Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Корнева В.А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-2231-4695, Богданов Д.Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8388-5566, Чичина Е.Е. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1884-053X, Соловьев В.М. — врач, детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-4608-0168, Ершова А.И. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Макогоненко В.И. — ординатор ORCID: 0000-0002-5375-7328, Галаявич А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Садыкова Д.И. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Помогайбо Б.В. — к.м.н., врач-терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0003-0093-0868, Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталп В.В. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Шутимова Е.А. — д.м.н., профессор кардиологического отделения, ORCID: 0000-

0002-5324-3570, Исаева И.Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6738-3518, Хохлов Р.А. — д.м.н., зав. центром, ORCID: 0000-0002-3539-026X, Олейников В.Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0002-7463-9259, Авдеева И.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-4266-5900, Малахов В.В. — к.м.н., м.н.с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-6379-5694, Чубыкина У.В. — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-2760-2792, Константинов В.О. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0805-1593, Алиева А.С. — к.м.н., н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Овсянникова В.В. — ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0715-5905, Фурменко Г.И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9112-505X, Черных Т.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Абашина О.Е. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5302-6381, Джанибекова А.Р. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4719-9980, Сланикова Е.С. — врач-детский кардиолог Детского центра липидологии, ORCID: 0000-0002-1732-7443, Галимова Л.Ф. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Детского Центра липидологии, ORCID: 0000-0001-5576-5279, Дуплякова П.Д. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Воевода М.И. — д.м.н., профессор, академик РАН, Руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

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

ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ОВ ССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 24.04.2019
Рецензия получена 06.05.2019
Принята к публикации 15.05.2019



Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS)

Yezhov M.V.¹, Bliznyuk S.A.¹, Tmoyan N.A.¹, Rozhkova T.A.¹, Duplyakov D.V.², Salchenko V.A.², Kachkovsky M.A.³, Shaposhnik I.I.⁴, Genkel V.V.⁴, Gurevich V.S.⁵, Urazgildeeva S.A.⁵, Tregubov A.V.⁵, Muzalevskaya M.V.⁵, Bazhan S.S.⁶, Timoshchenko O.V.⁶, Urvantseva I.A.⁷, Kozhokar K.G.⁷, Sokolov A.A.⁸, Tishko V.V.⁸, Boyeva O.I.⁹, Bolotova E.V.⁹, Namitokov A.M.¹⁰, Kushnaryova Yu.B.¹¹, Kuznetsova T.Yu.¹², Korneva V.A.¹², Bogdanov D.Yu.¹³, Chichina E.E.¹⁴, Solovoy V.M.¹⁵, Ershova A.I.¹⁶, Meshkov A.N.¹⁶, Makogonenko V.I.¹⁶, Galyavich A.S.¹⁷, Sadykova D.I.¹⁷, Pomogaybo B.V.¹⁸, Barbarash O.L.¹⁹, Kashtalap V.V.¹⁹, Shutemova E.A.²⁰, Isaeva I.G.²⁰, Khokhlov R.A.²¹, Oleynikov V.E.²², Avdeeva I.V.²², Malakhov V.V.¹, Chubykina U.V.¹, Konstantinov V.O.²³, Aliyeva A.S.²⁴, Ovsyannikova V.V.²⁵, Furmenko G.I.²⁵, Chernykh T.M.²⁵, Abashina O.E.²⁶, Dzhanibekova A.R.²⁷, Slastnikova E.S.²⁸, Galimova L.F.²⁸, Duplyakova P.D.²⁹, Vovayeva M.I.⁶

Aim. Russian multicenter register of familial hypercholesterolemia (FH) was transformed into Register of patients with FH and very high cardiovascular risk with insufficient effect of hypolipidemic therapy (RENESSANS Registry) in 2017. The aim of RECESSANS was maximal inclusion of patients not only with FH, but also those with atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD), who did not achieve targeted level of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) using hypolipidemic drug therapy.

Material and methods. The RECESSANS Registry is an open, national, observing study that includes patients with definite and probable (according to Dutch lipid clinic network and Simon Broome Registry criteria) heterozygous and homozygous FH, as well as patients of very high cardiovascular risk. There were designed two register forms: for patients with FH and for very high cardiovascular risk patients. Doctors filled out forms in paper and electronic variants. They took into consideration the risk factors of atherosclerosis and anamnesis of CVD, adherence to diet and hypolipidemic therapy. Concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured in

blood serum in all centers. LDL-C level was defined according to Friedewald formula: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2,2$ (mmol/l).

Results. The Registry consisted of 1208 FH patients and 497 patients with very high risk (average age 54±13 and 61±8, respectively, 37% men). Baseline levels of lipids were 9,4±2,3 and 6,9±1,5 mmol/l for TC, 6,6±2,1 and 4,5±1,3 mmol/l for LDL-C, respectively. The frequency of hypolipidemic therapy in both groups is 70%, while targeted level of LDL-C was achieved extremely rarely.

Conclusion. The results show insufficient adherence and low effectiveness of standard hypolipidemic therapy both in patients with FH and very high cardiovascular risk. PCSK9 inhibitors are recommended for resistant hypercholesterolemia treatment. The RECESSANS Registry allows to improve FH diagnostics, to assess treatment effectiveness and choose patients who need treatment with PCSK9 inhibitors.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):7-13
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>

Key words: familial hypercholesterolemia, registry, atherosclerotic cardiovascular diseases, very high risk.

Conflicts of Interest. This study was supported by Amgen and Sanofi-Aventis Group.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Samara Region Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³Medical University "Reaviz", Samara; ⁴South-Ural State Medical University, Chelyabinsk; ⁵Center of Atherosclerosis and Disorders of Lipid Metabolism, St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁶Research Institute for treatment and preventive medicine, Novosibirsk; ⁷District Cardiac Dispensary, Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery, Surgut; ⁸Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg; ⁹Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol; ¹⁰SRI — S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Ministry of Health of Krasnodarsky Krai, Krasnodar; ¹¹A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital № 3, Moscow Region; ¹²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ¹³Vladivostok Clinical Hospital № 1, Vladivostok; ¹⁴Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk; ¹⁵Yu. E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ¹⁶National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ¹⁷Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁸413 Military hospital, Volgograd; ¹⁹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²⁰Cardiology Dispensary, Ivanovo; ²¹Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Voronezh; ²²Penza State University, Penza; ²³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ²⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²⁵N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh; ²⁶V. D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²⁷City Clinical Hospital № 3, Stavropol; ²⁸Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan; ²⁹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia.

Yezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Bliznyuk S.A. ORCID: 0000-0002-2619-1592, Tmoyan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, ResearcherID: E-3371-2018, Rozhkova T.A. ORCID: 0000-0003-3971-2606, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Salchenko V.A. ORCID: 0000-0001-9254-3544, Kachkovsky M.A. ORCID: 0000-0002-3628-5146, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Genkel V.V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Gurevich V.S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Urazgildeeva S.A. ORCID: 0000-0003-3046-372X, Tregubov A.V. ORCID: 0000-0002-9118-5850, Muzalevskaya M.V. ORCID: 0000-0002-7954-8567, Bazhan S.S. ORCID: 0000-0001-6170-3883, Timoshchenko O.V. ORCID: 0000-0001-7226-3043, Urvantseva I.A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Kozhokar K.G. ORCID: 0000-0002-5638-1696, Sokolov A.A. ORCID: 0000-0001-7004-0903, Tishko V.V. ORCID: 0000-0003-4696-3569, Boyeva O.I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Bolotova E.V. ORCID: 0000-0001-6257-354X, Namitkov A.M. ORCID: 0000-0002-5866-506X, Kushnaryova Yu.B. ORCID: 0000-0002-1931-5390, Kuznetsova T.Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Korneva V.A. ORCID: 0000-0003-2231-4695, Bogdanov D.Yu. ORCID: 0000-0002-8388-5566, Chichina E.E. ORCID: 0000-0002-1884-053X, Solovyov V.M. ORCID: 0000-0003-4608-0168, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A.N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Makogonenko V.I. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sadykova D.I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Pomogaybo B.V. ORCID: 0000-0003-0093-0868, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalov V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Shutemova E.A. ORCID: 0000-0002-5324-3570, Isaeva I.G. ORCID: 0000-0001-6738-3518, Khokhlov R.A. ORCID: 0000-0002-3539-026X, Oleynikov V.E. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Avdeeva I.V. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Malakhov V.V. ORCID: 0000-0002-6379-5694, Chubykina U.V. ORCID: 0000-0003-2760-2792, Konstantinov V.O. ORCID: 0000-0003-0805-1593, Aliyeva A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Ovsyannikova V.V. ORCID: 0000-0003-0715-5905, Furmenko G.I. ORCID: 0000-0001-9112-505X, Chernykh T.M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Abashina O.E. ORCID: 0000-0002-5302-6381, Dzhani-bekova A.R. ORCID: 0000-0002-4719-9980, Slastnikova E.S. ORCID: 0000-0002-1732-7443, Galimova L.F. ORCID: 0000-0001-5576-5279, Duplyakova P.D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Voyevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Received: 24.04.2019 **Revision Received:** 06.05.2019 **Accepted:** 15.05.2019

В 12 регионах России проводится крупное эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации), по данным которого распространенность гиперхолестеринемии достигает в настоящее время 60% [1]. В условиях амбулаторной практики частота гиперхолестеринемии существенно выше. В Российское исследование АЙСБЕРГ были включены 18849 пациентов различного сердечно-сосудистого риска (ССР). Превышение уровня общего холестерина (ОХС) более 5 ммоль/л было выявлено в 84% случаев, несмотря на то, что часть больных находилась на гиполипидемической терапии [2].

В рамках исследования ЭССЕ-РФ, при обследовании жителей Тюменской и Кемеровской областей, распространенность определенной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), согласно модифицированным голландским критериям, составила 1:407 человек, а вероятной СГХС — 1:148 [3]. Предположительно количество лиц с гетерозиготной формой СГХС в России может достигать 1 млн, и подавляющее большинство из них на данный момент не выявлено [3].

Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных

СГХС была инициирована Национальным обществом атеросклероза (НОА) в декабре 2013г [4]. С целью максимального учета таких больных был создан Российский многоцентровый регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС), который в 2017 году был преобразован в регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недооцененной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии). Целью нового Регистра стал максимальный охват не только больных определенной и вероятной гетерозиготной формы СГХС, но и больных с имеющимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), у которых современная гиполипидемическая терапия не позволяла добиться целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В настоящее время проводится анализ длительного наблюдения и лечения больных, предварительные результаты которого будут представлены в данной статье.

Материал и методы

Обоснование и дизайн РоСГХС, критерии включения и исключения были подробно изложены нами в предыдущей публикации [4]. Регистр РЕНЕССАНС является открытым национальным наблюдательным

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования

Параметры	Семейная гиперхолестеринемия	Очень высокий сердечно-сосудистый риск
Количество пациентов, n	1208	497
Возраст, годы	54±13	61±8
Мужской пол	463 (38%)	177 (36%)
Индекс массы тела, кг/м ²	28±7	30±6
ОХС, ммоль/л	9,4±2,3	6,9±1,5
ХС ЛНП, ммоль/л	6,6±2,1	4,5±1,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,3±0,3
ТГ, ммоль/л	1,9±1,0	1,8±1,0
Липопротеид(а), мг/дл	21 [8; 68]	нет данных
Артериальная гипертония	771 (64%)	59 (12%)
Курение в анамнезе	543 (45%)	136 (27%)
Ишемическая болезнь сердца	538 (45%)	59 (12%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	224 (19%)	80 (16%)
Средний возраст первого инфаркта миокарда	48±11	54±10
Чрескожное вмешательство	206 (17%)	58 (12%)
Коронарное шунтирование	106 (9%)	22 (4%)
Атеросклероз периферических артерий	74 (6%)	98 (20%)
Ишемический инсульт	29 (2%)	20 (4%)

Примечание: данные представлены в виде n (%), среднее±стандартное отклонение или медиана [25%; 75%].

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

исследованием и включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВ ССР). В исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной СГХС, согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) и британского регистра Simon Broome.

Лица, включенные в исследование, проходили обследование в медицинских центрах-участниках программы. Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе. После подписания информированного согласия пациенты были опрошены и осмотрены врачами-участниками регистра. Были разработаны 2 регистрационных формы: для больных СГХС и больных ОВ ССР. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Учитывали наличие факторов риска атеросклероза и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, соблюдение диеты и гиполипидемической терапии.

В каждом центре выполняли определение концентрации: ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$ (ммоль/л). В некоторых центрах у больных СГХС определяли концентрацию липопротеида(а) (Лп(а)). Централизованный сбор и анализ данных осуществляет компания Астон Групп (г. Москва, Россия).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 24; IBM, США.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всего включено 1208 больных СГХС и 497 больных ОВ ССР (средний возраст 54±13 и 61±8 лет, соответственно, 38% и 36% мужчин). При включении средние уровни липидов крови: ОХС 9,4±2,3 и 6,9±1,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,6±2,1 и 4,5±1,3 ммоль/л, соответственно, ишемическая болезнь сердца была верифицирована у 45% лиц с СГХС. Повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) выявлен у 42% лиц.

Лишь 27% больных СГХС находились на гиполипидемической терапии на момент включения в исследование, в том числе 3% принимали комбинации статинов с эзетимибом. Из статинов в подавляющем большинстве случаев в равных пропорциях использовали аторвастатин и розувастатин. По данным на декабрь 2018г, 873 (72%) пациента с СГХС прини-

мали статины, в том числе в высокоинтенсивном режиме — 61%, умеренно-интенсивном режиме — 39%, эзетимиб в комбинации к статинам — 11%, ингибиторы PCSK9-27 (2,2%) человек. Целевого уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 13% пациентов, уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л — 6% больных ОВ ССР.

Наиболее часто встречаемым АССЗ у пациентов с ОВ ССР являлся атеросклероз сонных артерий — 244 (49% из 497) пациентов. Атеросклероз артерий нижних конечностей отмечался у 98 (20%) пациентов, артериальная гипертензия — у 59 (12%) пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 59 (12%) пациентов, хроническая сердечная недостаточность — у 23 (5%), стеноз аортального клапана — у 3 (0,6%) пациентов, атеросклероз почечных артерий у 2 (0,4%) пациентов, аневризма брюшного отдела аорты — у 1 (0,2%) пациентов. Из 497 пациентов регистра с ОВ ССР 322 (65%) человека когда-либо принимали препараты группы статинов. Из них 93 (29%) пациента с ОВ ССР при включении в регистр получали высокоинтенсивную терапию статинами, 148 (46%) пациентов — умеренно-интенсивную терапию и 4 (1%) пациента — низкоинтенсивную терапию статинами.

Обсуждение

Главными результатами нового регистра РЕНЕС-САНС являются 1) возможность учета и адекватного лечения больных с истинной СГХС в соответствии с Российскими рекомендациями [5], 2) учет и особое внимание пациентам ОВ ССР, у которых стандартная гиполипидемическая терапия неэффективна. Вместе с тем отмечены серьезные и насущные проблемы в ведении обеих категорий больных. Во-первых, несмотря на наличие выраженной гиперхолестеринемии, до 45-50% лиц не желают принимать статины и подвергать скринингу и обследованию своих родственников. Во-вторых, прием статинов и проведение комбинированной гиполипидемической терапии не превышает 70%. В-третьих, частота достижения целевого уровня ХС ЛНП невысока.

Данные исследования EUROASPIRE V (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), выполненного в 27 европейских странах, свидетельствуют, что среди 8261 пациента, перенёвшего коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство или острый коронарный синдром, через 1 год после индексной госпитализации в 71% случаев уровень ХС ЛНП был выше целевого 1,8 ммоль/л. Высокоинтенсивная или комбинированная гиполипидемическая терапия, включая ингибиторы PCSK9, была назначена в целом 60% больных. Из них только 36% человек имели уровень ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, у 26% — в пределах от 1,8 до 2,5 ммоль/л и 26% пациентов имели ХС ЛНП более 2,5 ммоль/л [6]. Одной из причин того, что большин-

ство пациентов не достигают целевых значений ХС ЛНП, несмотря на приём гиполипидемической терапии, является выраженная гиперхолестеринемия, потенциальная СГХС. Недавний крупнейший мета-анализ, включивший почти 2500000 лиц из различных наблюдательных исследований, показал, что распространенность гетерозиготной СГХС составила также 0,4%, что соответствует 1 на 250 человек [7]. Проблема несвоевременной диагностики и лечения СГХС актуальна во всем мире. За последний год НОА разработало и выпустило клинические рекомендации по СГХС, которые представляют все современные аспекты этиологии, диагностики, лечения этого заболевания как у взрослых, так и у детей. Рекомендации одобрены и размещены в соответствующем рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России в сети Интернет по адресу <http://cr.rosminzdrav.ru/>.

Кроме того, в большинстве крупных городов нашла поддержку и претворение в жизнь концепция липидных центров, куда направляются как больные СГХС, так и ОВ ССР [8]. Тем не менее, в Российской Федерации остаются нерешенными следующие задачи: 1) внесение гомозиготной и тяжелой (резистентной к гиполипидемической терапии) гетерозиготной СГХС в список редких (орфанных, частота менее чем 1:10000); 2) перенесение кода МКБ E78 для различных форм СГХС из эндокринных заболеваний в перечень кардиологической нозологии; 3) каскадный скрининг близких родственников, в первую очередь, детей с СГХС; 4) маршрутизация пациентов с выявленной при диспансеризации тяжелой дислипидемией в липидные центры; 5) недоступность генетического анализа наследственных форм атерогенных дислипидемий.

В соответствии с Европейскими рекомендациями 2016г по ведению дислипидемии, при неэффективности статинов для достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных ОВ ССР (например, сочетание СГХС и ИБС) следует к терапии присоединить эзетимиб и/или представителя нового класса липид-снижающих средств ингибиторов PCSK9 алирокумаб или эволокумаб [9]. Последние препараты, в отличие от эзетимиба, в России включены в список жизненно важных лекарственных средств, и, в соответствии с последними Российскими рекомендациями [5], больные с сочетанием СГХС и АССЗ имеют право на бесплатное обеспечение ими за счет федерального или регионального бюджета.

Важно подчеркнуть, что полученные наши данные сопоставимы с другими существующими регистрами в Испании, США, Чехии и Словакии. Одновременно с Российским, в США был инициирован национальный регистр CASCADE-FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia) и к сентябрю 2015г 15 центров включили 1867 пациентов с СГХС [10]. Медиана уровня ХС ЛНП без

лечения составила 239 мг/дл, что несколько меньше, чем среди участников нашего регистра — 6,6 ммоль/л. Важно отметить, что врачи-участники регистра выставляли диагноз СГХС по клинической картине в большинстве случаев (55%) без применения стандартных критериев. В испанском регистре SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) включено 4132 человека с СГХС и максимальную гиполипидемическую терапию принимали 71,8% больных, а целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л достигли только 11,2% пациентов [11]. Среди 1755 больных с гетерозиготной СГХС в регистре PLANET в Чехии и Словакии гиполипидемическую терапию принимали 1578 (98%) больных, максимальную комбинированную терапию получали 199 (12,6%) больных и ингибиторы PCSK9-55 (3,5%) участников. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 267 пациентов (15,4%). Среди больных, которым были назначены ингибиторы PCSK9, 61,8% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП [12]. Последние 2 регистра наряду с Российским включены в крупнейший проект Европейского общества атеросклероза EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), насчитывающий в настоящее время уже более 60 стран-участников [13].

Ингибиторы PCSK9 прошли проверку в 2 крупнейших рандомизированных исследованиях последних лет именно среди больных ОВ ССР. Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) с участием 27564 пациентов возрасте 40-85 лет с АССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, поражение периферических артерий) и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами [14] продемонстрировало снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 15-20% за 2,2 года лечения эволокумабом подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 нед. или 420 мг в мес., по сравнению с группой контроля, где на протяжении исследования подкожно вводили плацебо к эволокумабу. При этом в группе эволокумаба уровень ХС ЛНП снизился на 59% с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л без каких-либо проблем с безопасностью. Следует отметить, что эффективность препарата не зависела от исходных характеристик пациентов, включая уровень ХС ЛНП.

Исследование ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов старше 40 лет с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в анамнезе и с ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л на фоне максимально переносимой дозы аторва- или розувастатина продемонстрировало уменьшение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт

миокарда, нефатальный или фатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия), а также общей смертности на 15% за 2,8 года применения алирокумаба в дозе 75 мг или 150 мг 1 раз в 2 нед. подкожно в сравнении с группой плацебо [15]. Абсолютная польза алирокумаба для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов была значимо выше у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах.

В апреле 2019г были одобрены новые показания к применению: а) для эволокумаба — вторичная профилактика у взрослых пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений; б) для алирокумаба — взрослые пациенты с установленным АССЗ с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий посредством снижения ХС ЛНП как дополнение к коррекции других факторов риска, в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам, липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению.

Заключение

В России высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности отчасти обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии, в том числе ее наследственных (семейных) форм. После установления данного диагноза больные с гетерозиготными формами СГХС должны получать адекватную гиполипидемическую терапию с целью замедления развития атеросклероза и предотвращения его осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности и невысокой эффективности стандартной гиполипидемической терапии как при СГХС, так и с ОВ ССР.

Для лечения резистентной гиперхолестеринемии показаны новые липид-снижающие препараты — ингибиторы PCSK9. Регистр РЕНЕССАНС позволяет улучшить диагностику СГХС, оценить эффективность лечения и выделить группы больных, безусловно нуждающихся в терапии ингибиторами PCSK9. Практикующим врачам в своей повседневной работе следует использовать специально разработанные европейскими и отечественными экспертами рекомендации.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке ООО “Амджен”, АО “Санofi-авентис груп”.

Литература/References

- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016;19 (1):15-23. (In Russ.) Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19 (1):15-23. doi:10.17116/profmed201619115-23.
- Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, et al. Prevalence of hypercholesterolemia and use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. The ICEBERG study is the diagnosis of patients with hypercholesterolemia in patients with ambulatory practice at an early stage in order to improve the cardiovascular prognosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4:5-18. (In Russ.) Ежов М. В., Близняк С. А., Алексеева И. А., и др. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017;4:5-18.
- Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12 (7): e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;2:5-15. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Дупляков Д. В., и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;2:5-15.
- Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;1:5-43. (In Russ.) Ежов М. В., Бажан С. С., Ершова А. И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2019;1:5-43.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26 (8):824-35. doi:10.1177/2047487318825350.
- Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7 (9): e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461.
- Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalov VV, et al. Methodical recommendations on the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic disorders of lipid metabolism in the subjects of the Russian Federation. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;4:14-20. (In Russ.) Соколов А. А., Александрова О. Ю., Кашталап В. В., и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4:14-20.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:240-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001381.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2004-10. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307514.
- Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:355-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.008.
- EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries — The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376 (18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379 (22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.

Прогностическая значимость различных маркеров атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска

Генкель В. В., Шапошник И. И.

Цель. Изучить прогностическую значимость маркеров атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (АНК) у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (КВР).

Материал и методы. В исследование были включены 108 пациентов высокого и очень высокого риска, медиана возраста которых составляла 62,0 (55,7; 67,0) года. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, а также измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) доплерографическим методом. Комбинированной конечной точкой являлась смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Результаты. Атеросклеротические бляшки в артериях нижних конечностей были выявлены в 69,4% случаев, при этом снижение ЛПИ было установлено у 22,2% больных, а стенозы АНК >50% — у 36,1%. Длительность периода наблюдения составляла 25,0 (14,5; 35,5) мес. События, составляющие комбинированную конечную точку, произошли у 41 (37,9%) пациентов. По результатам регрессии Кокса независимой предиктивной ценностью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий обладали следующие показатели: снижение ЛПИ $\leq 0,9$ (ОР 2,23; 95% ДИ 1,01-4,94; $p=0,048$), стенозы АНК более 40% (ОР 3,17; 95% ДИ 1,27-7,92; $p=0,013$) и наличие атером в подколенных артериях (ОР 2,49; 95% ДИ 1,27-7,92; $p=0,013$).

Заключение. В группе пациентов высокого и очень высокого КВР среди ультразвукографических маркеров атеросклероза артерий нижних конечностей независимой предиктивной ценностью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий обладали снижение ЛПИ $\leq 0,9$, наличие атером в подколенных артериях и стенозов артерий более 40%.

Ключевые слова: атеросклероз, артерии нижних конечностей, кардиоваскулярный риск, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, лодыжечно-плечевого индекса.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Генкель В. В.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, ResearcherID: O-3838-2018, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: O-3864-2018.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): henkel-07@mail.ru

КВР — кардиоваскулярный риск, ДУС — дуплексное ультразвуковое сканирование, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АНК — артерии нижних конечностей, ЛПИ — лодыжечно-плечевого индекса, АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена 29.03.2019

Рецензия получена 26.04.2019

Принята к публикации 06.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):14-19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-14-19>

The prognostic value of various markers of lower limb atherosclerotic lesions in patients with high and very high cardiovascular risk

Genkel V.V., Shaposhnik I.I.

Aim. To study the prognostic significance of markers of atherosclerosis of lower limb arteries (LLA) in patients with high and very high cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. The study included 108 patients with high and very high CVR, the median age of which was 62,0 (55,7; 67,0) years. All patients underwent duplex scanning of the LLA, as well as measurement of the ankle-brachial index (ABI) by the Doppler method. The combined end point was cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction or unstable angina, requiring hospitalization, nonfatal stroke, coronary revascularization.

Results. Atherosclerotic plaques in LLA were detected in 69,4% of cases, while a decrease in ABI was detected in 22,2% of patients, and LLA stenosis more than 50% — in 36,1%. The follow-up duration was 25,0 (14,5; 35,5) months. The adverse cardiovascular events occurred in 41 (37,9%) patients. According to the Cox regression results, the following indicators had an independent predictive value in relation to the development of adverse cardiovascular events: a decrease in ABI $\leq 0,9$ (RR 2,23; 95% CI 1,01-4,94; $p=0,048$), LLA stenosis $\geq 40\%$ (RR 3,17; 95% CI 1,27-7,92; $p=0,013$) and the presence of plaque in the popliteal arteries (RR 2,49; 95% CI 1,27-7,92; $p=0,013$).

Conclusion. In the group of patients with high and very high CVR, among ultrasonographic markers of lower limb arteriosclerosis, independent predictive

value regarding the development of adverse cardiovascular events had a decrease in ABI $\leq 0,9$, the presence of plaque in the popliteal arteries and LLA stenosis was more than 40%.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):14-19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-14-19>

Key words: atherosclerosis, lower limb arteries, cardiovascular risk, adverse cardiovascular events, ankle-brachial index.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Genkel V.V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: O-3864-2018.

Received: 29.03.2019 **Revision Received:** 26.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

Визуализация атеросклероза в различных сосудистых бассейнах представляет собой ценный клинический инструмент, позволяющий существенно улучшить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений у различных категорий пациентов [1]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике 2016г, существует ряд диагностических методов, применение которых может быть рассмотрено с целью рестратификации кардиоваскулярного риска (КВР) и улучшения прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Так, возможно проведение дуплексного ультразвукового сканирования (ДУС) артерий каротидного бассейна с целью выявления атеросклеротических бляшек (АСБ), определение коронарного кальция или измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления (АД) (класс рекомендаций — IIb; уровень рекомендаций — В).

Таким образом, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями оценка атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (АНК) с целью оценки КВР может быть проведена только путем измерения ЛПИ. Вместе с тем, крайне важным является изучение прогностической роли различных неинвазивных маркеров атеросклероза АНК у пациентов различного КВР. В исследовании Laclaustra M, et al. (2016) было установлено, что традиционные кардиоваскулярные факторы риска в большей степени ассоциируются с атеросклерозом бедренных артерий, а не сонных [3]. Кроме того, АСБ в бедренных артериях отличаются лучшей предиктивной ценностью в отношении наличия кальцификации коронарных артерий. Это может указывать на то, что показатели атеросклероза АНК могут иметь дополнительную прогностическую значимость. Так, в работе Davidsson L, et al. (2010) наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 1,99 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-3,91; $p=0,047$) с поправкой на потенциальные вмешивающиеся факторы [4].

Таким образом, ультразвуковое исследование АНК может превосходить ЛПИ в отношении диагностики атеросклеротического заболевания периферических артерий и превосходить ДУС сонных артерий в отношении стратификации КВР [5, 6]. С учетом опубликованных до настоящего времени данных необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение прогностической ценности маркеров атеросклероза АНК в категории пациентов высокого и очень высокого риска.

Цель исследования: изучить прогностическую значимость маркеров атеросклеротического поражения АНК у пациентов высокого и очень высокого КВР.

Материал и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 40-70 лет высокого и очень высокого КВР, определяемого в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике 2016г [2].

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом (протокол заседания Этического комитета от 14.01.2017 № 1). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование являлись следующие клинические состояния: острый период нарушений мозгового и коронарного кровообращения; тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²); злокачественные новообразования; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

Всем пациентам проводили сбор крови в утренние часы натощак. Определяли следующие показатели: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), гликированный гемоглобин, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), креатинин (с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-EPI).

Всем пациентами проводили дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. Исследование проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной доплерографии, энергетической доплерографии.

Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные артерии (ПКА), тибеоперонеальный ствол, передние большеберцовые артерии (ПББА), задние большеберцовые артерии (ЗББА).

Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКМ, либо на 50% больше ТКМ прилежащих участков сосуда [7]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial) [8]. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса "Samsung Medison ЕКО7" (Республика Корея).

Измерение ЛПИ проводили после периода покоя не менее 5 минут. Систолическое АД измеряли в доплерографическом режиме, используя линейный

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты (n=108)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	62,0 (55,7; 67,0)
Мужчины/женщины, n (%)	55 (50,9)/53 (49,1)
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	28,4 (25,1; 31,5)
Ожирение, n (%)	39 (36,1)
Абдоминальное ожирение, n (%)	73 (67,6)
Курение, n (%)	33 (30,5)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	79 (73,1)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИК), n (%)	34 (31,4)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	27 (25,0)
Инсульт в анамнезе, n (%)	8 (7,40)
Переменяющаяся хромота, n (%)	28 (25,9)
СД 2 типа, n (%)	44 (40,7)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	95 (87,9)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), n (%)	69 (63,8)
Дезагреганты, n (%)	77 (71,3)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	62 (57,4)
Ингибиторы РААС, n (%)	81 (75,0)
Диуретики, n (%)	17 (15,7)
Статины, n (%)	73 (67,6)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	29 (26,8)
Инсулинотерапия, n (%)	16 (14,8)
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	4,99 (3,90; 5,73)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	2,94 (1,98-3,88)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,23 (1,02; 1,55)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,49 (1,08; 1,91)
вчСРБ, мг/л, Ме (ИИ)	2,42 (1,26; 5,51)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,30 (4,80; 6,20)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	58,0 (49,7; 68,8)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

датчик цифрового ультразвукового многофункционального диагностического сканера “Samsung Medison ЕКО7” (Республика Корея).

Последовательно измеряли АД на правом плече, на правой нижней конечности, располагая датчик сначала над ЗББА, далее — над артерией тыла стопы. В указанном порядке измеряли АД на левой руке и левой нижней конечности. За систолическое АД на нижней конечности принимали большее из двух полученных значений — на артерии тыла стопы и задней большеберцовой артерии. При проведении измерения и интерпретации результатов руководствовались научным докладом Американской ассоциации сердца и клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с поражением периферических артерий 2017г [9, 10].

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования АНК

Показатель	Пациенты (n=108)
АСБ в АНК, n (%)	75 (69,4)
АСБ в ОБА, n (%)	68 (62,9)
АСБ в ПБА, n (%)	46 (42,6)
АСБ в ПКА, n (%)	42 (38,8)
Стенозы берцовых артерий >70%, n (%)	24 (22,2)
Стенозы ОБА ≥50%, n (%)	15 (13,8)
Стенозы ОБА 20-49%, n (%)	53 (49,1)
Стенозы ПБА ≥50%, n (%)	21 (19,4)
Стенозы ПБА 20-49%, n (%)	25 (23,1)
Стенозы ПКА ≥50%, n (%)	19 (17,6)
Стенозы ПКА 20-49%, n (%)	23 (21,3)
Стенозы АНК ≥50%, n (%)	39 (36,1)
Стенозы АНК ≥40%, n (%)	51 (47,2)
ЛПИ ≤0,9, n (%)	24 (22,2)

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, АНК — артерии нижних конечностей, ОБА — общая бедренная артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПКА — подколенная артерия, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

Комбинированной конечной точкой являлась смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Ме) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (М) и стандартным отклонением (SD) — в случае нормального распределения величины. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали лог-ранговый критерий. Наблюдения, в которых изучаемый исход наступил, обозначали как завершенные. Цензурированными считали наблюдения, в которых исход не наступил на момент окончания исследования. С целью выявления факторов риска для выживаемости использовали регрессионный пошаговый анализ Кокса. Зависимым (прогнозируемым) признаком при этом считали время до наступления исхода, независимыми — изучаемые факторы. Критический уровень значимости р для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

Таблица 3

Прогностическая значимость маркеров атеросклероза АНК

Показатель	Относительный риск	95% Доверительный интервал		p
		Первый квартиль	Третий квартиль	
ЛПИ $\leq 0,9$	2,23	1,01	4,94	0,048
АСБ в АНК	2,86	0,82	9,92	0,096
АСБ в ОБА	1,04	0,34	3,15	0,945
АСБ в ПБА	2,01	0,86	4,67	0,105
АСБ в ПКА	2,49	1,09	5,65	0,029
Стенозы АНК $\geq 40\%$	3,17	1,27	7,92	0,013
Стенозы берцовых артерий $\geq 70\%$	1,04	0,41	2,68	0,925

Примечание: поправка на пол, возраст, ожирение, курение, АГ, уровень ХС ЛНП, СКФ и гликированного гемоглобина.

Сокращения: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АНК — артерии нижних конечностей, ОБА — общие бедренные артерии, ПБА — поверхностные бедренные артерии, ПКА — подколенные артерии.

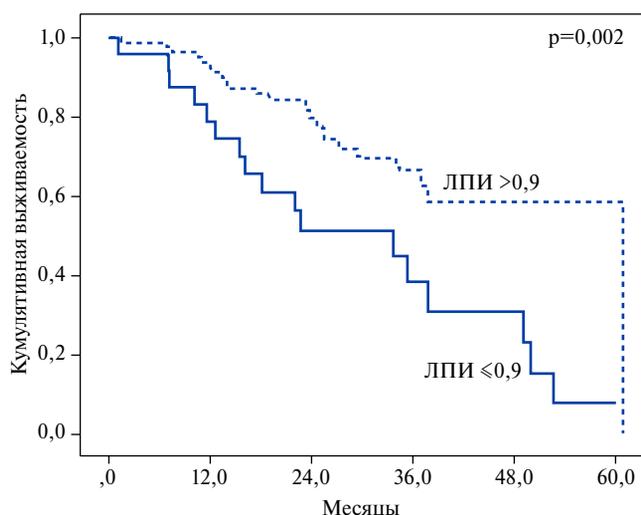


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера в зависимости от снижения ЛПИ.

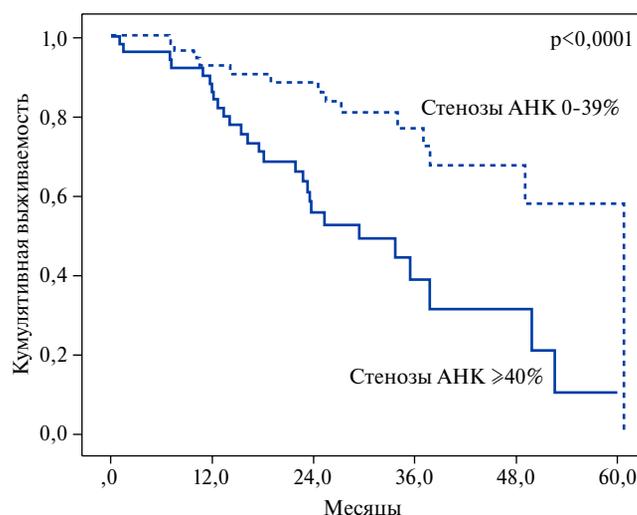


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера в зависимости от снижения наличия стенозов АНК.

Результаты

В исследование были включены 108 пациентов высокого и очень высокого риска. Высокий КВР был установлен у 28 (25,9%) пациентов: у 9 (8,33%) больных диагностировано снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²; у 8 (7,40%) — имелся один выраженный фактор риска ССЗ (тяжелая артериальная гипертензия (АГ) или гиперхолестеринемия); у 11 (10,2%) — риск по SCORE составлял $\geq 5\%$ и $\leq 10\%$. Очень высокий КВР был установлен у 80 (74,1%) больных: 79 (73,1%) пациентов страдали ишемической болезнью сердца (ИБС); у 1 (0,93%) пациента был установлен диагноз сахарного диабета (СД) 2 типа в сочетании с большими факторами риска ССЗ.

В таблице 1 приведена клиническая характеристика включенных в исследование пациентов.

Необходимо отметить, что симптомное поражение АНК (перемежающаяся хромота) наблюдалось у 25,9% пациентов. Кроме того, доля пациентов с СД 2 типа составляла более 40%. Результаты ультразвукового исследования АНК представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, АСБ в АНК были выявлены более чем у 2/3 пациентов. При этом стенозы АНК более чем на 50% по диаметру наблюдались у 36,1% больных, а ЛПИ ниже 0,9 — у 22,2%.

Длительность периода наблюдения составляла 25,0 (14,5; 35,5) мес. События, составляющие комбинированную конечную точку, произошли у 41 (37,9%) пациентов: кардиоваскулярная смерть была зарегистрирована у 7 (6,48%) пациентов; нефатальный инфаркт миокарда или инсульт — у 5 (4,63%); нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации — у 29 (26,8%). При этом экстренная коронарная ангиография была проведена 6 (5,55%) пациентам, стентирование коронарных артерий было выполнено в 3 (2,77%) случаях.

Нами был проведен анализ, направленный на оценку прогностической значимости различных маркеров атеросклероза АНК в отношении развития событий, составляющих комбинированную конечную точку. Результаты регрессии Кокса отражены в таблице 3.

Таким образом, по результатам регрессионного анализа было установлено, что снижение ЛПИ $\leq 0,9$ и наличие стенозов АНК $\geq 40\%$ по диаметру обладали независимой предиктивной ценностью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Бессобытийная выживаемость пациентов со снижением ЛПИ или наличием стенозов АНК $\geq 40\%$ была статистически значимо ниже в сравнении с пациентами без данных характеристик (кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунках 1 и 2).

Необходимо отметить, что наличие АСБ в АНК (без уточнения локализации) не было связано с увеличением ОР развития событий, составляющих комбинированную конечную точку. Однако при анализе влияния анатомической локализации АСБ на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было обнаружено, что наличие атером в подколенных артериях ассоциировалось со статистически значимым увеличением ОР в 2,49 раза (95% ДИ 1,09-5,62; $p=0,029$).

Обсуждение

В современных клинических рекомендациях оценка атеросклеротического поражения АНК с целью уточнения КВР рекомендована путем измерения ЛПИ. Вместе с тем, снижение ЛПИ свидетельствует о достаточно тяжелом поражении АНК и не позволяет диагностировать относительно ранние атеросклеротические изменения, не сопровождающиеся значимым стенозированием просвета сосудов. При этом данные изменения могут обладать дополнительной прогностической значимостью [4].

В проведенном исследовании снижение ЛПИ $\leq 0,9$, свидетельствующее о наличии стенозов АНК $\geq 50\%$, ассоциировалось с увеличением ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 2,23 раза. С другой стороны, впервые было продемонстрировано, что наличие стенозов АНК уже более 40% являлось независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий, увеличивая ОР их наступления в 3,17 раза (95% ДИ 1,27-7,92; $p=0,013$). Кроме того, впервые было установлено, что наличие АСБ в подколенных артериях (вне зависимости от степени стеноза) независимо ассоциировалось с риском сердечно-сосудистых событий. Крайне важно, что АСБ в подколенных артериях и стенозы АНК $>40\%$ имели больше влияния на развитие сердечно-сосудистых событий в сравнении со снижением ЛПИ.

Атеросклероз АНК по данным различных исследований является предиктором не только сердечно-сосудистых событий, но смерти от всех причин. Так, в исследовании Davidsson L, et al. (2010) наличие АСБ

в бедренных артериях ассоциировалось с увеличением ОР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 1,99 раза [4]. В работе Tern PJW, et al. (2018) тяжесть атеросклеротического поражения АНК, оцениваемая при проведении ДУС по шкале Bollinger, являлась независимым предиктором общей смертности [11]. При этом тяжелое поражение артерий бедренно-подколенного сегмента и артерий берцового сегмента также независимо ассоциировалось с увеличением ОР смерти от всех причин — в 1,34 раза (95% ДИ 1,11-1,08) и 1,03 раза (95% ДИ 1,01-1,03), соответственно. В ряде исследований, оценивающих прогностическую значимость локализации атеросклеротического поражения АНК, было установлено, что поражение главным образом артерий берцового сегмента связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [12, 13]. По доступным нам данным, независимая предиктивная ценность АСБ в подколенных артериях продемонстрирована впервые.

Кальцификация АНК, оцениваемая методом компьютерной томографии и отражающая распространенность и тяжесть атеросклероза, равным образом ассоциировалась с увеличением ОР сердечно-сосудистых катастроф у пациентов очень высокого риска [14]. Кроме того, интересным является факт, что качественные характеристики АСБ в АНК (текстура, экзогенность) также могут иметь прогностическую значимость в категории пациентов высокого и очень высокого КВР [15]. Изучение данных вопросов представляет собой широкое поле для дальнейших исследований.

Заключение

1. Среди пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска атеросклеротические бляшки в артериях нижних конечностей были выявлены в 69,4% случаев.

2. В когорте пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска снижение лодыжечно-плечевого индекса было установлено у 22,2% больных, в то время как стенозы артерий нижних конечностей $>50\%$ — у 36,1%.

3. Среди ультразвукографических маркеров атеросклероза артерий нижних конечностей независимой предиктивной ценностью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий обладали снижение ЛПИ $\leq 0,9$ (ОР 2,23; 95% ДИ 1,01-4,94; $p=0,048$), наличие АСБ в подколенных артериях (ОР 2,49; 95% ДИ 1,09-5,65; $p=0,029$) и стенозов артерий более 40% (ОР 3,17; 95% ДИ 1,27-7,92; $p=0,013$).

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

Литература/References

- Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, et al. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev.* 2017;13 (1):47-55. doi:10.2174/1573403X12666160803095855.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37 (29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67 (11):1263-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
- Davidsson L, Fagerberg B, Bergström G, et al. Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis.* 2010;209 (2):469-73. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.016.
- Santoro L, Flex A, Nesci A, et al. Association between peripheral arterial disease and cardiovascular risk factors: role of ultrasonography versus ankle-brachial index. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22 (10):3160-5. doi:10.26355/eurrev_201805_15076.
- Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, et al. Femoral Artery Ultrasound Examination: A New Role in Predicting Cardiovascular Risk. *Angiology.* 2017;68 (3):257-65. doi:10.1177/0003319716651777.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34 (4):290-6. doi:10.1159/000343145.
- Vishnyakova MV. Occlusive carotid disease assessment: history and new diagnostic technologies. *The Journal Creative Cardiology.* 2017;11 (3):247-61. (In Russ.) Вишнякова М. В. Оценка окклюдизирующего поражения сонных артерий: история, тенденции развития диагностических технологий. *Креативная кардиология.* 2017;11 (3):247-61.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39 (9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126 (24):2890-909. doi:10.1161/CIR.0b013e318276fbc6.
- Tern PJW, Kujawiak I, Saha P, et al. Site and Burden of Lower Limb Atherosclerosis Predicts Long-term Mortality in a Cohort of Patients With Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56 (6):849-56. doi:10.1016/j.ejvs.2018.07.020.
- Wickström JE, Jalkanen JM, Venermo M, et al. Crural Index and extensive atherosclerosis of crural vessels are associated with long-term cardiovascular mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Atherosclerosis.* 2017;264:44-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.023.
- Chen Q, Smith CY, Bailey KR, et al. Disease location is associated with survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc.* 2013;2 (5): e000304. doi:10.1161/JAHA.113.000304.
- Chowdhury MM, Makris GC, Tarkin JM, et al. Lower limb arterial calcification (LLAC) scores in patients with symptomatic peripheral arterial disease are associated with increased cardiac mortality and morbidity. *PLoS One.* 2017;12 (9): e0182952. doi:10.1371/journal.pone.0182952.
- Schiano V, Sirico G, Giugliano G, et al. Femoral plaque echogenicity and cardiovascular risk in claudicants. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5 (4):348-57. doi:10.1016/j.jcmg.2012.01.011.

Оценка точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE и ультразвуковой визуализации атеросклеротической бляшки среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга: данные среднесрочного наблюдения

Берштейн Л. Л., Головина А. Е., Катамадзе Н. О., Бондарева Е. В., Сайганов С. А.

Цель. Сравнить точность прогнозирования риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) на основании расчета по шкале SCORE и ультразвуковой визуализации атеросклеротической бляшки (АСБ) сонных артерий у пациентов без манифестированных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), находящихся на обследовании в многопрофильном стационаре.

Материал и методы. Обследован 841 пациент (353 мужчин; средний возраст 54,9±8 лет), имеющих хотя бы 1 традиционный фактор сердечно-сосудистого риска, без манифестированных АССЗ. Всем пациентам за время госпитализации выполнено УЗИ сонных артерий. Пациенты с нестенозирующей АСБ составили группу АСБ+, без АСБ — группу АСБ- (356 и 485 человек, соответственно). Медиана времени наблюдения составила 4 г (2-6 лет). В качестве ССС в периоде наблюдения регистрировались: острый коронарный синдром, установленный диагноз хронической ишемической болезни сердца, плановая коронарная реваскуляризация, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака, сердечная смерть.

Результаты. Нестенозирующая АСБ сонных артерий была обнаружена у 356 человек (42% обследованных); среди лиц с низким риском SCORE она была выявлена у 64 (23%), с умеренным риском — у 182 (46%).

За период наблюдения зарегистрировано 127 ССС (частота — 17,8%), из них 84 (66% от общего числа) — в группе АСБ+. Фактическая частота событий значительно превышала расчетную (соотношение фактические/предсказанные события составило 1,6, 5,1 и 7,9 для высокого, умеренного и низкого риска по SCORE, соответственно). По данным многофакторного регрессионного анализа, ОШ для АСБ как предиктора ССС составило 2,54 (95% ДИ 1,6-4,04), и было значительно выше показателя шкалы SCORE (1,04 95% ДИ 0,01-1,07). В качестве предиктора ССС, АСБ имела наибольшую ценность в группе низкого риска SCORE (число ССС в группе низкого риска по SCORE 14 среди пациентов с АСБ vs 10 среди пациентов без АСБ, $p=0,001$).

Заключение. Применение шкалы SCORE недооценивает фактический риск ССС, особенно, у пациентов с низким и умеренным расчетным риском по SCORE. Визуализация АСБ при ультразвуковом исследовании сонных артерий у таких пациентов существенно точнее прогнозирует риск ССС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-20-25>

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, УЗИ сонных артерий, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Берштейн Л. Л. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-9444-159X, Головина А. Е. * — аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-3807-5994, Катамадзе Н. О. — к.м.н., преподаватель кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-3172-0305, Бондарева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-7436-3048, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ректор, ORCID: 0000-0001-7319-2734.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

aemalkova@gmail.com

SCORE — Systemic COronary Risk Evaluation, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза, ОШ — отношение шансов, СА — субклинический атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТФР — традиционные факторы риска, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Рукопись получена 07.10.2018

Рецензия получена 09.01.2019

Принята к публикации 02.02.2019



Evaluating of the accuracy of cardiovascular events predicting using SCORE scale and ultrasound visualization of atherosclerotic plaque in patients of multi-disciplinary hospital in Saint-Petersburg: medium-term monitoring data

Bershtein L. L., Golovina A. E., Katamadze N. O., Bondareva E. V., Saiganov S. A.

Aim. To compare the accuracy of predicting the risk of fatal and non-fatal cardiovascular events (CVE) based on SCORE scaling and ultrasound imaging of carotid atherosclerotic plaque (AP) in patients without manifested atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) in a multidisciplinary hospital.

Material and methods. We examined 841 patients (353 men) (average age 54,9±8), with at least 1 traditional cardiovascular risk factor without manifested ACVD. Ultrasound examination of the carotid arteries was performed in all patients. Patients with nonstenotic AP constituted the AP+ group, and without AP — the AP- group (356 and 485 people, respectively). Median of follow-up time was 4 years, (minimum — 2, maximum — 6 years). The endpoints included: a verified diagnosis of acute coronary syndrome, chronic coronary artery disease, planned coronary revascularization, ischemic stroke, and/or transient ischemic attack, cardiac death.

Results. Nonstenotic AP of carotid arteries was detected in 352 people (42%), including 64 (23%) in low and 182 (46%) in moderate SCORE risk.

127 CVE (17,8%) occurred during the follow-up, 84 (66% of the total) of them in the AP+ group. The actual frequency of development of the cumulative endpoint was

significantly higher than the calculated rate (the ratio of actual predicted events was 1,6, 5,1 and 7,9 for high, moderate and low SCORE risk, respectively). According to the multivariate regression analysis, the OR for AP as a predictor of cardiovascular events cardiovascular events CVE was 2,54 (95% CI 1,6-4,04), and was significantly higher than the SCORE index (1,04, 95% CI 0,01-1,07). As a predictor of CVE, AP had the greatest value in the low SCORE risk group (the number of CVE in the low SCORE risk group was 14 among patients with AP vs 10 among patients without AP, $p=0,001$).

Conclusion. The use of SCORE scale underestimates the actual risk of CVE especially in patients with low and moderate calculated SCORE risk. Ultrasound visualization of AP of the carotid arteries in these patients predicts the risk of cardiovascular disease much more accurately.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-20-25>

Key words: atherosclerotic plaque, ultrasound of carotid arteries, cardiovascular risk.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Received: 07.10.2018 **Revision Received:** 09.01.2019 **Accepted:** 02.02.2019

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Bershtein L. L. ORCID: 0000-0002-9444-159X, Golovina A. E. ORCID: 0000-0002-3807-5994, Katamadze N. O. ORCID: 0000-0002-3172-0305, Bondareva E. V. ORCID: 0000-0001-7436-3048, Saiganov S. A. ORCID: 0000-0001-7319-2734.

В настоящее время стратегия высокого риска является основным направлением первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цель которой заключается в выявлении пациентов с высоким риском развития ССЗ, связанного с атеросклерозом [1]. Для этого используется ряд шкал, основанных на результатах крупных эпидемиологических исследований, которые включают оценку традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ, в России это шкала SCORE [1]. Тем не менее, по данным исследований до 70% первичных сердечно-сосудистых событий (ССС) развивается у людей с низким расчетным риском, которые преобладают в популяции, следовательно, при использовании стандартной шкалы во многих случаях происходит занижение фактического риска [2]. Этот вопрос особенно актуален для России, так как распространенность и смертность от ССЗ значительно превышает аналогичные показатели в большинстве стран Европы и США [1]. Перспективной альтернативой расчета риска по шкале является выявление субклинической стадии атеросклероза [3]. В отличие от расчета риска по шкале, учитывающего оценку определенных ТФР, выявленных на момент осмотра, прямая визуализация субклинического атеросклероза (СА) позволяет оценить результат воздействия всего спектра факторов риска, а не только традиционных, действовавших на человека в течение всей жизни. Учитывая этот факт, диагностика СА потенциально превосходит расчет риска по шкале, по мнению ведущих экспертов [4]. На сегодняшний день наиболее перспективным и доступным методом диагностики СА является ультразвуковая визуализация (УЗИ) атеросклеротической бляшки (АСБ) сонных артерий вместо ранее предлагавшегося измерения комплекса интимомедиа [5]. Однако принимая во внимание различия в исследовавшихся популяциях как в отношении объема выборки, так и базовых характеристик испытуемых, различия в конечных точках, а также отсутствия стандартного протокола самого УЗИ каротидного бассейна, данный подход еще не получил достаточного отражения в клинических рекомендациях.

Цель исследования: оценить точность прогнозирования риска фатальных и нефатальных ССС на основании расчета по шкале SCORE и УЗИ АСБ сонных артерий у пациентов без ССЗ, находящихся на обследовании в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга.

Материал и методы

В когортное исследование был включен 841 пациент (353 мужчины), 719 — ретроспективно и 122 — проспективно, находившийся на стационарном лечении в СПбГБУЗ Городская Покровская больница в период с 2009 по 2016гг, без установленного ССЗ, в возрасте от 30 до 70 лет. В исследование включались пациенты имевшие 1 или более ТФР (возраст — для женщин ≥ 55 лет для мужчин ≥ 45 лет, артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия, семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца). Критерием исключения являлись установленные ранее диагнозы хронической ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта и/или транзиторной ишемической атаки, стенозирующее поражение периферических артерий. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам проводилась оценка ТФР и выполнялся расчет ССР по шкале SCORE. Расчет суммарного риска фатальных и нефатальных событий на основании шкалы SCORE производился путём умножения рассчитанного балла риска по SCORE на 3 для мужчин и на 4 для женщин [1].

Наличие АСБ каротидного бассейна оценивалось при УЗИ общей сонной артерии, внутренней сонной артерии и бифуркации, выполнявшемся билатерально на ультразвуковом сканере Sonoline g60s фирмы SIEMENS, в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Критерием для постановки диагноза СА сонных артерий являлось наличие хотя бы одной нестенозирующей АСБ. АСБ определялась как локальное утолщение стенки артерии более чем на 50% в сравнении с окружающими участками, или локальное утолщение стенки более чем на 1,5 мм с его протрузией в просвет сосуда. Наличие хотя бы одной АСБ, имевшей процент стенозирования > 50 по критериям ECST [6] (стенозирующей), являлось критерием исключения. Пациенты были разделены на две группы: с АСБ сонных артерий (АСБ+) и без АСБ (АСБ-), 356 и 485 человек, соответственно.

Таблица 1

Характеристика конечных точек

Событие	Количество пациентов, n (%)	95% ДИ %
Острый коронарный синдром, в т. ч.	15 (2,1)	1,2-3,4
Острый инфаркт миокарда	8 (1,12)	0,5-2,2
Нестабильная стенокардия	7 (0,98)	0,4-2,0
Хроническая ИБС	68 (9,51)	7,5-11,9
Плановая коронарная реваскуляризация, в т. ч.	4 (0,56)	0,2-1,4
Аортокоронарное шунтирование	1 (0,14)	0,0-0,8
Стентирование коронарных артерий	3 (0,42)	0,1-1,2
Ишемический инсульт	20 (2,8)	1,7-4,3

Таблица 2

Прогнозирование кумулятивной конечной точки: АСБ vs SCORE

Фактор	Стандартная ошибка	Коэффициент регрессии	ОШ	95% ДИ
SCORE	0,02	0,03	1,04	0,01-1,07

В качестве конечных точек регистрировались: острый коронарный синдром (подтвержденный при госпитализации), ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, постановка диагноза хронической ИБС (стресс тест с визуализацией миокарда или коронарная ангиография), плановая коронарная реваскуляризация, сердечная смерть.

Оценка ССС была проведена в форме опроса и очного приема включенных в исследование пациентов. Отклик в исследовании составил 82%.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel, SAS версия 9.2 и Statistica версия 10. В исследовании были использованы стандартные методы описательной статистики, а также многофакторный логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости методом Каплана-Мейера.

Результаты

В исследование включен 841 пациент: 353 мужчин (42,8%) и 488 женщин (57,2%), средний возраст составил 54,9±8 лет. У 472 пациентов была установлена АГ (56,1%), у 519 была выявлена дислипидемия (61,7%), на момент обследования 220 человек курили (26,2%), у 64 пациентов ранее был поставлен диагноз сахарного диабета (7,6%). Средний балл по SCORE составил 3,77±0,97, при этом к низкому риску относилось 281 (33,4%), умеренному — 395 (46,9%), высокому — 165 (19,7%) пациентов.

Нестенозирующая АСБ сонных артерий была обнаружена у 356 человек (42,3%), в т.ч. у 64 (23%) лиц с низким и у 182 (46%) с умеренным риском по SCORE.

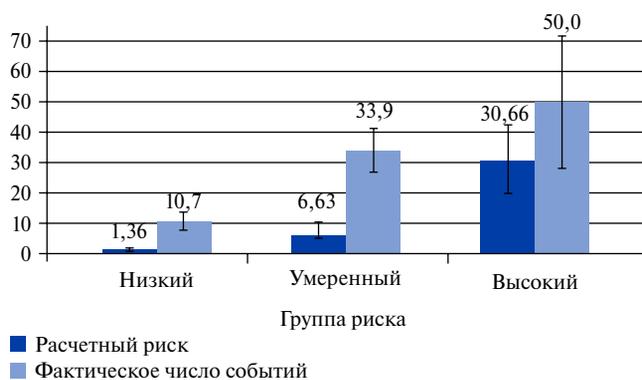


Рис. 1. Ожидаемая и фактическая частота событий в зависимости от группы риска по SCORE.

Медиана времени наблюдения пациентов составила 4 года, межквартильный интервал — 2, минимальный срок наблюдения 2 года, максимальный — 6 лет (6250 человеко-лет наблюдения). За период наблюдения произошло 127 (17,8%) событий-конечных точек (табл. 1). Чаще всего регистрировалась хроническая ИБС (68 случаев, 9,5%). Не было зарегистрировано ни одной сердечной смерти.

Частота развития конечных точек возрастала с увеличением расчетного риска по SCORE. Было зарегистрировано 24 события, 9,5% (95% ДИ 6,1-13,7%); 62 события, 18,8% (95% ДИ 14,7-23,4); и 41 событие, 31,3% (95% ДИ 23,5-40,0%) у пациентов низкого, умеренного и высокого риска, соответственно.

При этом фактическая частота развития суммарной конечной точки значительно превышала расчетную за счет нефатальных событий (рис. 1). Следует отметить, что степень несоответствия числа фактических и предсказанных событий снижалась от низкого к высокому расчетному риску (соотношение фактического/расчетного риска составило 7,9, 5,1, и 1,6 для низкого, умеренного и высокого риска по шкале SCORE, соответственно).

ССС достоверно чаще регистрировались у тех исследуемых, у которых была выявлена АСБ каротидного бассейна исходно (ОШ 2,82 (95% ДИ 1,89-4,22)). Из 127 событий 84 (25,8% (95% ДИ 21,2-31,0)) произошло у пациентов группы АСБ+ по сравнению с 11,0% (95% ДИ 8,1-14,5) в группе АСБ-.

По данным многофакторного регрессионного анализа, АСБ превосходила шкалу SCORE как предиктор ССЗ, причем при включении АСБ и балла по SCORE в одну модель прогностическая ценность шкалы SCORE утрачивалась (табл. 2).

С учетом полученных результатов, был выполнен анализ выживаемости, свободной от событий, у пациентов с АСБ и без АСБ по группам риска SCORE (рис. 2).

У пациентов с низким риском по SCORE к 6 году наблюдения было показано достоверно большее число событий у пациентов АСБ+ ($p=0,001$). В группе умеренного риска различие по мере увеличения времени наблюдения также возрастало, но не достигло статистической достоверности ($p=0,097$). В группе высокого риска к 6-му году наблюдения количество событий выровнялось ($p=0,73$).

Обсуждение

Характеристики обследованных пациентов. Частота выявления ряда ТФР в обследованной нами группе близка к показателям крупнейшего российского исследования ЭССЕ-РФ (обследование представительных выборок взрослого населения в возрасте 25-64 лет 11 регионов РФ) [7], однако наши пациенты были старше (54,9 лет в нашей группе против 42 лет у пациентов ЭССЕ-РФ). Также в нашей группе отмечена большая частота сахарного диабета (7,6% против 4,6%) и АГ (56% против 34%). Таким образом, обследованные нами пациенты, по-видимому, имели несколько более отягощенный профиль риска, чем участники ЭССЕ-РФ. В то же время, в современном европейском исследовании по первичной профилактике EURIKA, задачи которого были близки нашему исследованию (7641 человека без установленного ССЗ), средний составил 63,2 года, АГ регистрировалась у 72,8%, дислипидемия — у 52,8%, сахарный диабет — у 26,8%, [8] т.е. распространенность ТФР была выше, чем в нашей группе.

Таким образом, исследованная нами группа была сопоставима по характеристикам с популяциями, изучавшимися ранее в исследованиях лиц без ССЗ.

В нашем исследовании встречаемость АСБ СА составила 42%. В близких к нашей популяциях российских пациентов Бойцовым С.А. и др. [9] показана частота АСБ сонных артерий 59% (пациенты поликлиник г. Москвы с умеренным и низким риском SCORE). В то же время, среди пациентов исследования ЭССЕ-Томск распространенность нестенозирующей АСБ сонных артерий составила 29,4% [10]. Указанные расхождения, очевидно, объясняется, в первую очередь, некоторой разницей в исследованных популяциях пациентов, протоколах УЗИ-исследования и определении понятия АСБ.

Шкала SCORE для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Несмотря на имеющиеся различия в цифрах, очевидно, что как в указанных российских исследованиях, так и среди обследованных нами пациентов наблюдалась значительная (30-60%) распространенность субклинического каротидного атеросклероза на фоне невысокого расчетного риска. В нашем исследовании средний балл по SCORE составлял $3,77 \pm 0,97$, и к высокому расчетному риску относилось лишь 165 (19,7%) пациентов. При этом в два раза больше пациентов (356,42%) имели субкли-

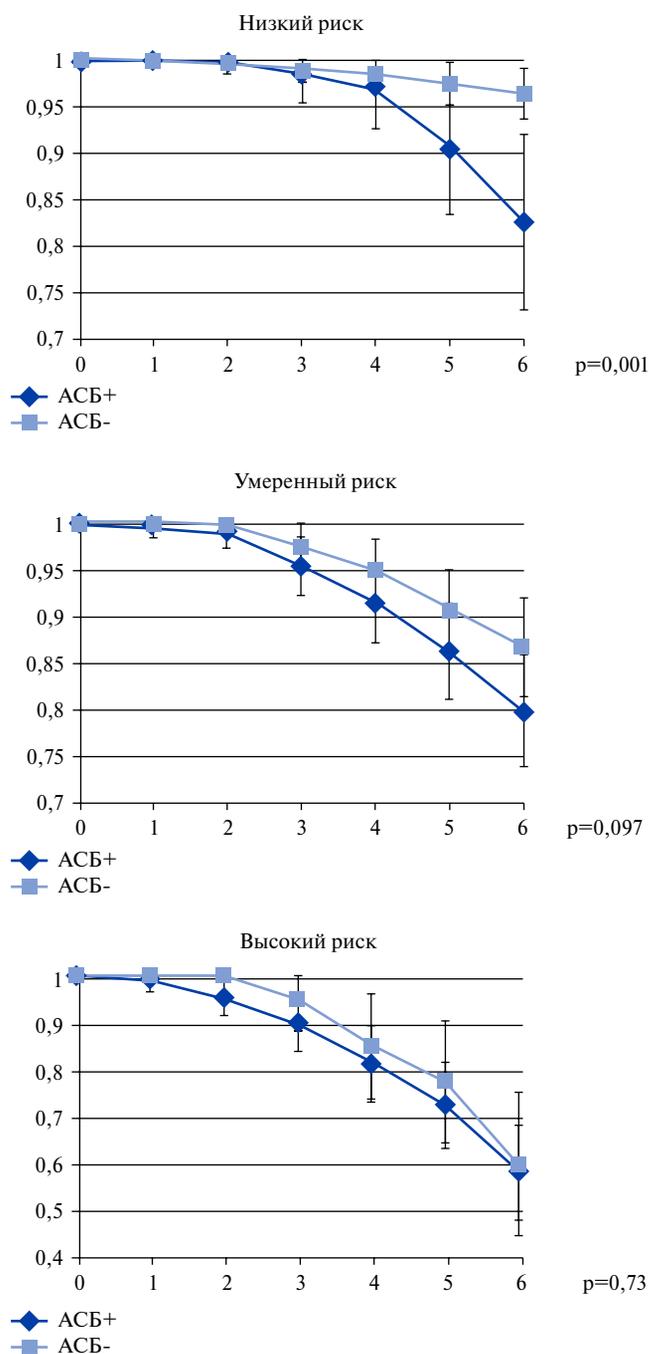


Рис. 2. Доля пациентов, свободных от сердечно-сосудистого события, в группах АСБ+ vs АСБ — в зависимости от расчетного риска по шкале SCORE.

ническую АСБ со стенозированием $<50\%$, т.е. являлись пациентами высокого риска по новому определению НОА [11]. Это расхождение подсказывает необходимость сравнения точности прогнозирования событий с помощью двух обсуждаемых подходов.

При использовании шкалы SCORE для прогнозирования ССС (включая нефатальные), была продемонстрирована значительная недооценка числа будущих событий, наиболее выраженная в группах низ-

кого и умеренного риска. В группе высокого расчетного риска количество ожидаемых и фактических событий было достаточно близким.

Известны результаты ряда исследований, демонстрирующих недооценку фактического числа событий при использовании шкалы SCORE в странах высокого риска [12]. В то же время, ранее удавалось показать недостаточную предсказательную точность шкал риска для пациентов, имеющих низкий расчетный риск по шкале Framingham [13]. Нам удалось показать уменьшение прогностической ценности шкалы SCORE по мере уменьшения расчетного риска обследуемых пациентов, причем у лиц умеренного и низкого риска соотношение фактических и ожидаемых событий составило, соответственно, 5,1 и 7,9. Это указывает на то, что применение шкалы SCORE у этой категории лиц недостаточно информативно, хотя они составляют большинство лиц без ССЗ (~80% по данным нашего исследования).

АСБ сонных артерий для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Роль АСБ сонных артерий как независимого предиктора ССЗ была продемонстрирована в ряде крупных исследований, таких как, например, ARIC и NOMAS. В развитие этих результатов в исследованиях Rotterdam Study, Three-City Study, BIOIMAGE были получены данные о важности количественной оценки атеросклеротической нагруженности сонных артерий [14]. Тем не менее, роль выявления нестенозирующей АСБ СА в алгоритме обследования и лечения лиц без манифестированного атеросклеротического заболевания в клинических рекомендациях не определено.

В частности, в Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2016г [15] указывается, что АСБ сонных артерий может являться показателем, модифицирующим уровень сердечно-сосудистого риска в некоторых случаях (рекомендация класса IIb). Таким образом, роль детекции каротидной бляшки в тактике первичной профилактики не конкретизирована.

В российских рекомендациях Национального общества по изучению атеросклероза 2017г [11], предложена стратификация риска пациентов на основании процента стенозирования каротидного бассейна (класс рекомендованности IIa), при этом пациентов со стенозом сонных артерий <50% (как в нашем исследовании) рекомендовано относить к категории высокого риска. Хотя такая стратификация и удобна в практической работе, ее нельзя все же назвать в полной мере основанной на доказательствах, поскольку рандомизированных исследований по этой тематике не проводилось.

Самостоятельная прогностическая значимость выявления нестенозирующей АСБ сонных артерий в качестве независимого предиктора развития инфаркта миокарда и инсульта отражена в рекоменда-

циях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013г. Согласно этому документу рекомендовано выполнение УЗИ каротидного бассейна с целью выявления СА и бессимптомного поражения органов-мишеней, особенно у пациентов старшей возрастной группы (класс доказательности IIa, уровень доказательности B) [16]. В ряде случаев детекция нестенозирующей АСБ переводит пациента с АГ в более высокую степень риска, что может повлечь за собой более раннее начало медикаментозной гипотензивной терапии. Однако указанные рекомендации не указывают более низкого целевого значения холестерина липопротеидов низкой плотности для этих пациентов.

В нашем исследовании удалось продемонстрировать различия по выживаемости, свободной от событий, в зависимости от наличия каротидной АСБ. Ценность визуализации АСБ была наибольшей именно у пациентов низкого риска по шкале SCORE и сохранялась у пациентов умеренного риска. С учетом низкой информативности шкалы SCORE у указанных групп пациентов, данный результат указывает на целесообразность дифференцированного подхода к оценке риска лиц без манифестированного ССЗ. При высоком расчетном риске следует ориентироваться на него, а при низком и умеренном — на результаты УЗИ каротидной АСБ.

Заключение

Среди обследованных нами лиц среднего возраста без манифестированного ССЗ, обратившихся в стационар с целью обследования, средний балл по SCORE составлял $3,77 \pm 0,97$. Лиц с высоким расчетным риском было 19,7%, в то же время лиц с СА сонных артерий (высокий риск согласно рекомендациям НОА [11]) — в два раза больше (42%). 23% пациентов имели АСБ в группе низкого расчетного риска по SCORE.

Расчет по шкале SCORE недооценивал фактический кумулятивный риск ССС. Соотношение фактических и предсказанных событий возрастало по мере снижения расчетного риска (7,9, 5,1 и 1,6 для низкого, умеренного и высокого риска по шкале SCORE, соответственно). Нестенозирующая АСБ сонных артерий являлась достоверным и более мощным, чем расчетный риск по шкале, предиктором ССС. Степень влияния АСБ на прогноз возрастала по мере снижения расчетного риска по SCORE.

Для уточнения фактического риска пациентам без установленного ССС, с низким и умеренным расчетным риском по шкале SCORE, следует рекомендовать выполнять УЗИ каротидного бассейна с целью выявления нестенозирующей АСБ. Оправданность данной рекомендации требует дальнейшего подтверждения в крупных проспективных исследованиях, с выполнением расчета соотношения цена-эффек-

тивность. При выявлении высокого риска по шкале SCORE УЗИ-детекция АСБ не имеет дополнительной ценности.

Перспективным является выполнение рандомизированного исследования с оценкой целесообразности гиполипидемической терапии пациентам,

имеющим низкий и умеренный риск и АСБ сонных артерий.

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

Литература/References

1. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; (6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23 (6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults. JACC. 2006;48 (6):1177-82. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.055.
3. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. American Society of Echocardiography Report. Vasc. Med. 2006;19 (8):201-11. doi:10.1177/1358863x06070511.
4. Katamadze NO, Berstein LL, Grishkin YuN. Subclinical atherosclerosis imaging as a component of a comprehensive strategy for cardiovascular risk stratification. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;2:76-84. (In Russ.) Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11 (2):74-84.
5. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015;241 (2):507-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
6. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). The Lancet. 1998;351 (9113):1379-87.
7. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13 (6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2013-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
8. Halcox JP, Vanegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. BMC Cardiovasc. Disord. 2017;17 (1):160. doi:10.1186/s12872-017-0591-5.
9. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular complications. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11 (3):82-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11 (3):82-6.
10. Zhernakova YuV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic hypertension. 2014;11 (4):37-42. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014;11 (4):37-42.
11. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias. 2017;28 (3):5-23. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;28 (3):5-23.
12. Vikhрева O, Pajak A, Broda G, et al. SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. Eur. Heart J. 2014;35 (9):571-7. doi:10.1093/eurheartj/eh1189.
13. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein IJ, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. Am. Coll. Cardiol. 2005;46 (5):807-14. doi:10.1089/met.2012.0165.
14. Golovina AE, Katamadze NO, Bondareva EV, et al. The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary prevention of cardiovascular diseases. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias. 2017;1 (26):5-16. (In Russ.) Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.В., и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в первичной кардиоваскулярной профилактике. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;1 (26):5-16.
15. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart J. 2016;37 (29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
16. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013;31 (7):2159-219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях

Рагино Ю. И.¹, Стрюкова Е. В.¹, Мурашов И. С.², Полонская Я. В.¹, Волков А. М.², Каштанова Е. В.¹, Кургузов А. В.², Чернявский А. М.²

Цель. Изучить некоторые факторы эндотелиальной дисфункции с целью поиска их ассоциаций с факторами свертывания крови, маркерами воспаления и с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. У мужчин с коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома исследовали в крови концентрации факторов эндотелиальной дисфункции (эндотелин 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа (MCP-1), адгезивные молекулы sVCAM-1, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин, ингибитор активатора плазминогена 1 типа), факторов свертывания крови (фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III), биомаркеров воспаления (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8), С-реактивный белок).

Результаты. Наличие у пациентов в коронарных артериях (КА) нестабильных атеросклеротических бляшек ассоциировалось с повышенным уровнем в крови MCP-1 (выше в 1,9 раз; $p < 0,05$) и сниженной концентрацией sVCAM-1 (ниже в 1,4 раза; $p < 0,05$) по сравнению с мужчинами, у которых, согласно гистологическому заключению при анализе материалов энarterиэктомии, в коронарных артериях не было нестабильных бляшек. Наибольшее число корреляционных связей выявлено между уровнем в крови MCP-1 и концентрациями фактора VII, антитромбина III, ИЛ-8, С-реактивный белок, ИЛ-1-бета и наличием у мужчин нестабильных атеросклеротических бляшек в КА.

Заключение. Полученные результаты показали, что относительный риск наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек связан с повышенным уровнем в крови MCP-1.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):26–29
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-26-29>

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, адгезивные молекулы sVCAM-1, стабильные и нестабильные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, кровь.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002, бюджетной темы по поддержке био-

ресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-04-02120а.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Стрюкова Е. В. — аспирантка лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Мурашов И. С. — н.с. лаборатории патоморфологии, ORCID: 0000-0002-3712-1258, Полонская Я. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Волков А. М. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патоморфологии, ORCID: 0000-0001-9697-7091, Каштанова Е. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Кургузов А. В. — н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0003-1345-2199, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragino@mail.ru

ADMA — асимметричный диметиларгинин, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарные артерии, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ЭД — эндотелиальная дисфункция, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

Рукопись получена 12.02.2019

Рецензия получена 18.03.2019

Принята к публикации 25.03.2019



Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries

Ragino Yu. I.¹, Stryukova E. V.¹, Murashov I. S.², Polonskaya Ya. V.¹, Volkov A. M.², Kashtanova E. V.¹, Kurguzov A. V.², Chernyavsky A. M.²

Aim. To study factors of endothelial dysfunction in order to find their associations with coagulation factors, inflammatory markers and unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries in men with coronary atherosclerosis.

Material and methods. The study included men with coronary atherosclerosis without acute coronary syndrome. We assessed blood concentrations of endothelial dysfunction factors (endothelin 1, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), adhesion molecules sVCAM-1, asymmetric dimethylarginine, homocysteine, plasminogen activator inhibitor-1) blood coagulation (factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III), biomarkers of inflammation (tumor necrosis factor alpha, interleukins (IL-1-beta, IL-6, IL-8), C-reactive protein).

Results. The presence of unstable atherosclerotic plaques was associated with an increased blood level of MCP-1 (1.9 times higher; $p < 0,05$) and a reduced concentration of sVCAM-1 (1.4 times lower; $p < 0,05$) compared with men who without unstable plaques in the coronary arteries. The largest number of correlations was found between the level of MCP-1 in blood, concentrations of factor VII, antithrombin III, IL-8, C-reactive protein, IL-1 beta and the presence of unstable atherosclerotic plaques in men.

Conclusion. The results showed that the relative risk of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries is associated with an increased level of MCP-1 in the blood.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):26–29
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-26-29>

Key words: endothelial dysfunction, monocyte chemoattractant protein-1, adhesive molecules sVCAM-1, stable and unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries, blood.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was carried out within the framework of State tasks № 0324-2018-0002, № 0324-2017-0048 and with the financial support of the RFBR Grant № 17-04-02120а.

¹Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²E. N. Meshalkin National Research Medical Center, Novosibirsk, Russia.

Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Stryukova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Murashov I. S. ORCID: 0000-0002-3712-1258, Polonskaya Ya. V.

ORCID: 0000-0002-3538-0280, Volkov A. M. ORCID: 0000-0001-9697-7091, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Kurguzov A. V. ORCID: 0000-0003-1345-2199, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

Received: 12.02.2019 Revision Received: 18.03.2019 Accepted: 25.03.2019

Несмотря на значительные достижения в области неинвазивной диагностики и инвазивного лечения ишемической болезни сердца, ее клинические проявления, включая острый коронарный синдром (ОКС) и сердечную недостаточность, остаются основными причинами смертности, как в Западных странах, так и в России [1].

Известно, что на начальном этапе развития атеросклеротической бляшки важную роль играют эндотелиальная дисфункция (ЭД) и окислительные изменения, в то время как на стадии развития нестабильной бляшки ярко выражена активность воспалительно-деструктивных процессов [2, 3-5]. Дисфункция и деструкция эндотелиоцитов приводит к повышенной секреции ими адгезивных молекул, хемоаттрактантов, к высвобождению в кровь эндотелина-1, фактора Виллебранда, снижению синтеза и секреции NO. Нарушения системы гемостаза сопровождают практически все этапы развития атеросклеротического очага [5, 6].

В последние годы проводится много исследований по поиску и изучению разных этиопатогенетических биомаркеров коронарного атеросклероза и его осложнений, особенно, ОКС [7-9]. Настоящее исследование было посвящено изучению некоторых факторов эндотелиальной дисфункции (эндотелин 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа (MCP-1), адгезивные молекулы sVCAM-1, ассиметричный диметиларгинин (АДМА), гомоцистеин, ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) с целью поиска их ассоциаций с факторами свертывания крови (фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III) и воспаления (фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины — ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, С-реактивный белок (СРБ)) и с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (КА) у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН и ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России. Проведение исследования было одобрено Этическими комитетами обоих учреждений. Исследование было выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002, бюджетной темы по поддержке биоресурсных кол-

лекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-04-02120а. Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование были включены 94 мужчины 40-71 лет без ОКС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, которые поступили на операцию коронарного шунтирования в Клинику ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России. У всех пациентов по данным коронароангиографии был подтвержден коронарный атеросклероз. Гистологический анализ полученного в ходе операции материала эндартериаэктомии, содержащего интима/медиа коронарных артерий, после стандартной окраски гематоксилин-эозином и по методу Ван Гизона проводился на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus (C. Zeiss) с цифровым фотовыходом. Согласно гистологическому заключению, все обследованные пациенты были разделены нами на 2 группы: группа 1-39 мужчин (41%) со стабильными атеросклеротическими бляшками в КА; группа 2-55 мужчин (59%), у которых в КА наряду со стабильными бляшками были также и нестабильные.

Для проведения биохимических исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем ELISAs на анализаторе Multiscan EX (Финляндия) до операции коронарного шунтирования у всех мужчин однократно утром натощак проводился забор крови из вены для получения плазмы и сыворотки.

В сыворотке крови определяли факторы эндотелиальной дисфункции: гомоцистеин (Axis-Shield), MCP-1 (Bender Medsystems), эндотелин 1 (Biomedica), АДМА (Immundiagnostik), PAI-1 (Technoclone), адгезивные молекулы sVCAM-1 (Bender Medsystems). В плазме крови определяли следующие факторы свертывания крови: фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III (тест-системы AssayPro). В сыворотке крови определяли воспалительные биомаркеры: ФНО- α , интерлейкины — ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8 (Bender Medsystems), СРБ (Biomerica).

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS for Windows с применением корреляционного, логистически-регрессионного и One-Way ANOVA анализов с использованием критерия Даннета для множественного сравнения.

Результаты и обсуждение

У пациентов с наличием в КА нестабильных атеросклеротических бляшек отмечен повышенный уровень в крови MCP-1 (выше в 1,9 раз; $p < 0,05$) и сниженный sVCAM-1 (ниже в 1,4 раза; $p < 0,05$) по сравнению с мужчинами, у которых, согласно гистологическому заключению при анализе материалов образцов интима/меди КА, в коронарных артериях не было нестабильных бляшек (табл. 1). По уровню в крови других изученных нами факторов эндотелиальной дисфункции различий между двумя группами мужчин не было.

Полученные нами результаты относительно MCP-1 не противоречат данным других исследований. Так, в исследовании Cho KY, et al. было выявлено, что у пациентов с инфарктом миокарда в нестабильных атеросклеротических бляшках повышено содержание MCP-1 и ИЛ-6 [10]. Hoogeveen RC, et al. в своей работе заключили, что повышенный уровень в крови MCP-1 связан не только с риском развития атеросклероза, но и с риском развития инфаркта миокарда [11]. Полученные нами результаты относительно sVCAM-1 не противоречат нашим данным, полученным ранее [3], однако не согласуются

с результатами некоторых других исследований. Так, Lu HH, et al. заключили, что VCAM-1, наряду с другими адгезивными молекулами и маркерами воспаления повышены в нестабильных атеросклеротических бляшках и в крови у пациентов с тяжелым, в том числе осложненным коронарным атеросклерозом [12]. Согласно результатам Wekesa AL, et al., VCAM-1 являются предикторами развития нестабильных атеросклеротических бляшек [13].

Результаты корреляционного анализа исследуемых показателей представлены в таблице 2. Наибольшее число корреляционных связей выявлено для MCP-1. Так, показана связь между уровнем в крови MCP-1 и концентрациями фактора VII, антитромбина III, ИЛ-8, CRP, ИЛ-1-бета и наличием у мужчин нестабильных атеросклеротических бляшек в КА. Обнаружены также корреляции между эндотелином-1 и CRP, между АДМА и ИЛ-8 и ФНО- α (отрицательная связь), между PAI-1 и антитромбином III и ИЛ-1-бета (отрицательная связь), между sVCAM-1 и ИЛ-8 (отрицательная связь). Эти результаты отражают полученные нами более ранние данные о том, что повышенное содержание ФНО- α , ИЛ-1-бета и sVCAM-1, в том числе в крови, характерно не для нестабильных атеросклеротических бляшек в КА, а для стабильных [2, 3, 7].

Все исследуемые нами факторы эндотелиальной дисфункции были включены в Модель логистического регрессионного анализа в качестве независимых переменных, а наличие нестабильных бляшек в КА — в качестве зависимой переменной (табл. 3).

Результаты показали, что относительный риск наличия в КА нестабильных атеросклеротических бляшек связан с повышенным уровнем в крови MCP-1. Исследование содержания MCP-1 на разных стадиях формирования атеросклеротического очага показало его постепенное нарастание от неизменной ткани интимы до нестабильной бляшки [2]. Deo

Таблица 1

Факторы функции эндотелия у мужчин с коронарным атеросклерозом (M \pm σ)

Факторы эндотелиальной дисфункции в крови	Группа 1 n=39	Группа 2 n=55	P
Гомоцистеин (мкм/л)	18,1 \pm 5,5	18,4 \pm 7,6	0,556
MCP-1 (пг/мл)	521,1 \pm 188,8	990,6 \pm 709,4*	0,029
Эндотелин-1 (пМ/л)	0,7 \pm 0,6	1,3 \pm 0,9	0,959
АДМА (мкм/л)	1,4 \pm 0,3	1,3 \pm 0,5	0,578
PAI-1 (нг/мл)	395,5 \pm 116,3	398,0 \pm 96,2	0,819
sVCAM-1 (нг/мл)	1007,3 \pm 577,1	731,5 \pm 245,0*	0,045

Примечание: * — при $p < 0,05$.

Таблица 2

Корреляционные связи факторов ЭД с факторами гемостаза, факторами воспаления и показателями нестабильности атеросклеротических бляшек в КА (r Спирмена)

Факторы гемостаза и воспаления	Факторы ЭД	Гомоцистеин	MCP-1	Эндотелин-1	АДМА	PAI-1	sVCAM-1
Фактор II		нд	нд	нд	нд	нд	нд
Фактор VII		нд	0,242*	нд	нд	нд	нд
Фактор XII		нд	нд	нд	нд	нд	нд
Антитромбин III		нд	0,406**	нд	нд	0,325**	нд
ИЛ-6		нд	нд	нд	нд	нд	нд
ИЛ-8		нд	0,260*	нд	0,371**	нд	-0,228*
CRP		нд	0,229*	0,381**	нд	нд	нд
ФНО-альфа		нд	нд	нд	-0,377**	нд	нд
ИЛ-1 бета		нд	-0,477**	нд	нд	-0,444**	нд
Наличие нестабильных бляшек в КА		нд	0,247*	нд	нд	нд	нд

Примечание: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$, нд — недостоверно.

R, et al. считают, что повышенный уровень MCP-1 в атеросклеротических бляшках, в том числе с кальцинозом, ассоциирован с нестабильностью бляшек [14]. Ma Y, et al. заключили, что повышенные уровни в крови MCP-1 и металлопротеиназы 9 типа являются ключевыми для определения с высокой долей вероятности наличия у пациентов с атеросклерозом нестабильных бляшек [15]. В связи с этим, полученные нами результаты, во-первых, о корреляции уровня в крови MCP-1 с наличием у мужчин с коронарным атеросклерозом гистологически верифицированных нестабильных бляшек в КА и, во-вторых, о связи повышенного уровня в крови MCP-1 с относительным риском наличия в КА нестабильных атеросклеротических бляшек, не только не противоречат данным литературы, но и свидетельствуют о том, что повышенный уровень в крови MCP-1 может быть новым потенциальным биомаркером вероятности наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в КА.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-

Таблица 3

**Логистический регрессионный анализ
относительного риска наличия
в КА нестабильных атеросклеротических бляшек,
связанного с факторами ЭД**

Факторы ЭД	Exp(B)	95,0% С.И. для Exp(B)		P
		Нижний	Верхний	
Гомоцистеин	0,864	0,708	1,055	0,153
MCP-1	1,008	1,002	1,013	0,004
Эндотелин-1	1,599	0,678	3,774	0,284
АДМА	0,985	0,856	1,021	0,277
PAI-1	0,997	0,987	1,007	0,562
sVCAM-1	0,996	0,992	1,001	0,129

2018-0002, бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-04-02120а.

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

Литература/References

- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;20;137 (12): e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
- Ragino Yul, Chernyavskij AM, Volkov AM, et al. Factors and mechanisms of atherosclerotic plaque instability. Novosibirsk: Nauka, 2008.p. 88. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки. Новосибирск: Наука, 2008 p.88. ISBN 978-5-02-023256-3.
- Ragino Yul, Chernyavskij AM, Polonskaya YaV, et al. Oxidative and endothelial-dysfunctional biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Vascular wall and blood tests. Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;153 (3):308-13. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др. Окислительные и эндотелиально-дисфункциональные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек. Исследования сосудистой стенки и крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;153 (3):308-13.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;47 (8 Suppl): C13-C18. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.065.
- Niccoli G, Liuzzo G, Montone RA, et al. Advances in mechanisms, imaging and management of the unstable plaque. *Atherosclerosis*. 2014;233 (2):467-77. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.036.
- Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc. Pathol*. 2010;19 (1):6-11. doi:10.1016/j.carpath.2008.08.004.
- Ragino Yul, Chernyavskij AM, Volkov AM, et al. Factors and mechanisms of coronary atherosclerosis development. Novosibirsk: Nauka, 2011.p. 168. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М., и др. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск: Наука, 2011 p. 168. ISBN 978-5-02-018975-1.
- Jenny NC, Olson NC, Allison MA, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Biomarkers of key biological pathways in cardiovascular disease. *Glob Heart*. 2016;11 (3):327-36. doi:10.1016/j.gheart.2016.07.003.
- Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2007;27:15-26. doi:10.1161/01.ATV.0000251503.35795.4f.
- Cho KY, Miyoshi H, Kuroda S, et al. The phenotype of infiltrating macrophages influences arteriosclerotic plaque vulnerability in the carotid artery. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2013;22 (7):910-8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.020.
- Hoogeveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, et al. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*. 2005;183 (2):301-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.007.
- Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, et al. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2010;123 (21):3123-6.
- Wekesa AL, Cross KS, O'Donovan O, et al. Predicting carotid artery disease and plaque instability from cell-derived microparticles. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2014;48 (5):489-95. doi:10.1016/j.ejvs.2014.08.007.
- Deo R, Khera A, McGuire DK, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;44 (9):1812-8. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.047.
- Ma Y, Yabluchanskiy A, Hall ME, et al. Using plasma matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 to predict future cardiovascular events in subjects with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;232 (1):231-3. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.013.

Эхогенность атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом и ее влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий

Гучаева Д. А., Трипотень М. И., Погорелова О. А., Хеймец Г. И., Шахнович Р. М., Балахонова Т. В.

В ряде исследований показано, что эхогенность атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА) играет важную роль в оценке прогноза риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС). Для количественной оценки эхогенности бляшки СА в настоящее время используется метод расчета медианы серой шкалы (GSM).

Цель. Оценка GSM АСБ СА у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и влияние GSM на прогноз СССР.

Материал и методы. Нами были обследованы 143 больных с ОКС (32-83 лет). Дуплексное сканирование проводили на ультразвуковой системе экспертного уровня Philips iU 22 (линейный датчик L9-3) на 1-3 сут. после госпитализации, второе — через 1-1,5 лет. Эхогенность выявленных АСБ оценивали в серой шкале с помощью модифицированной методики определения GSM на рабочей станции Multivox.

Результаты. Нами было проанализировано 378 АСБ СА у больных с ОКС. Анализ GSM на первом и повторном обследовании показал достоверное увеличение средней GSM на 2,2% ($p < 0,05$). За время наблюдения у 23% больных произошли различные СССР (смерть, ИМ, обострение ИБС, повторная реваскуляризация коронарных артерий, инсульт). При сравнительной оценке динамики GSM у больных с СССР и без СССР выявлены статистически достоверные изменения в виде снижения GSM АСБ у больных с произошедшими СССР на 7,8% ($p < 0,05$), и увеличения GSM у больных без СССР на 6,1% ($p < 0,05$). ROC-анализ показал, что относительное снижение GSM $\geq 6,96\%$ с чувствительностью 53,5% и специфичностью 71,1% определяет развитие неблагоприятного исхода (площадь под кривой $0,628 \pm 0,047$; 95% ДИ 0,55-0,70), $p = 0,006$). Риск развития сердечно-сосудистых событий возрастал в 2,16 раза при снижении GSM в динамике более чем на 6,96% (ОР 2,16; 95% ДИ 1,3-3,5; $p = 0,009$).

Заключение. Результаты нашего исследования показывают важность оценки эхогенности АСБ СА у больных с ОКС. Снижение эхогенности АСБ у таких больных в динамике может свидетельствовать об увеличении риска развития СССР и является основанием для коррекции проводимой терапии.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):30–36
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-30-36>

Ключевые слова: ОКС, ультразвук, атеросклеротическая бляшка, эхогенность, GSM, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Гучаева Д. А. — аспирант отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3977-0112, Трипотень М. И.* — к.м.н., н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Погорелова О. А. — к.м.н., с.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Хеймец Г. И. — к.б.н., с.н.с. отдел новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3672-1830, Шахнович Р. М. — д.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 tmi-doc@yandex.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДС — дуплексное сканирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМнST — ИМ с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СА — сонные артерии, СРБ — С-реактивный белок, СССР — сердечно-сосудистые события, ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма (графия), BNP — мозговой натрийуретический пептид, GSM — медиана серой шкалы.

Рукопись получена 15.04.2019
 Рецензия получена 24.04.2019
 Принята к публикации 06.05.2019



The echogenicity of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in patients with acute coronary syndrome and its effect on the prognosis of cardiovascular events

Guchaeva D. A., Tripoten M. I., Pogorelova O. A., Kheimets G. I., Shakhnovich R. M., Balakhonova T. V.

Some studies have shown that the echogenicity of atherosclerotic plaques (AP) in the carotid arteries (CA) plays an important role in evaluating the risk of cardiovascular events (CVE). The method of calculating the Gray Scale Median (GSM) is currently used to quantify the echogenicity of the CA plaque.

Aim. To study GSM assessment of CA AP in patients with acute coronary syndrome (ACS) and the effect of GSM on the prognosis of CVE.

Material and methods. We examined 143 patients with ACS (32-83 years old). Duplex scanning was performed on "Philips iU 22" for 1-3 days after hospitalization, the second — in 1-1,5 years. The echogenicity of the detected APs was assessed on a gray scale using a modified GSM method at the Multivox workstation.

Results. We analyzed 378 CA AP in patients with ACS. The GSM analysis on the first and repeated surveys showed a significant increase in the average GSM by 2,2% ($p < 0,05$). During follow-up, 23% of patients had various cardiovascular diseases (death, MI, exacerbation of coronary artery disease, repeated coronary artery revascularization, stroke). Results of GSM analysis of patients with and

without CVE revealed statistically significant changes: GSM AP decrease in patients with CVE by 7,8% ($p < 0,05$), and an increase in GSM in patients without CVE by 6,1% ($p < 0,05$). ROC analysis showed that a relative decrease in GSM $\geq 6,96\%$ with a sensitivity of 53,5% and a specificity of 71,1% determines the development of an unfavorable outcome (the area under the curve is $0,628 \pm 0,0465$; 95% CI 0,55-0,7), $p = 0,006$). The risk of CVE developing increased by 2,16 times with a decrease in GSM dynamics by more than 6,96% (RR 2,16; 95% CI 1,3-3,5; $p = 0,009$).

Conclusion. The results of study show the importance of assessing the echogenicity of CA AP in patients with ACS. A decrease in the echogenicity of AP in such patients over time may indicate an increase in the risk of CVE developing and may be the reason to correct the therapy.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):30–36
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-30-36>

Key words: ACS, ultrasound, atherosclerotic plaque, echogenicity, GSM, prognosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Guchaeva D. A. ORCID: 0000-0002-3977-0112, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Pogorelova O. A. ORCID: 0000-0001-7897-4727, Kheimets G. I. ORCID:

0000-0003-3672-1830, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

Received: 15.04.2019 **Revision Received:** 24.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

Связь между осложнениями атеросклероза в сонных и коронарных артериях показана к настоящему времени во многих научных исследованиях [1-3]. Нестабильные атеросклеротические бляшки (АСБ) являются основной причиной инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта и встречаются на нескольких участках артериального русла [2, 3]. У больных с острым коронарным синдромом (ОКС), часто обнаруживаются нестабильные АСБ в сонных артериях (СА) и других сегментах артериального русла [1, 2].

Важным критерием нестабильности АСБ по данным ультразвукового дуплексного сканирования СА является качественная оценка АСБ: наличие гипоэхогенной или преимущественно гипоэхогенной (>50% структуры) АСБ, гипоэхогенного или анэхогенного участка, прилежащего к просвету артерии, или гетерогенной структуры АСБ [4]. Нестабильные АСБ характеризуются высоким содержанием липидов, выраженной васкуляризацией и кровоизлияниями, в отличие от стабильных АСБ, которые преимущественно богаты фиброзной тканью и кальцификатами [5]. Гистологический состав АСБ коррелирует с текстурными особенностями (эхогенностью), оцениваемыми с помощью ультразвукового исследования. Было показано, что при дуплексном сканировании (ДС) с использованием метода количественной оценки эхогенности бляшки путем анализа медианы серой шкалы (grey-scale median, GSM), АСБ, богатые липидами и геморагическим содержимым, характеризуются низкой эхогенностью, а АСБ с фиброзным или кальциевым компонентом, характеризуются высокой эхогенностью [5]. АСБ с низкой эхогенностью в СА является предиктором коронарных событий у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [6-8], а лечение статинами приводит к увеличению эхогенности АСБ в СА у больных с ИБС [9, 10]. Таким образом, стабилизация АСБ в СА может происходить параллельно стабилизации АСБ коронарных артериях на фоне терапии статинами. В то же время, отсутствие повышения эхогенности или снижение эхогенности АСБ в СА может указывать на нестабильность АСБ и служить плохим прогностическим признаком у больных с ИБС.

В исследовании Honda O, et al. (2004) было показано, что нестабильные гипоэхогенные АСБ в СА тесно связаны с тяжестью поражения и наличием

нестабильных АСБ в коронарных артериях у больных с ОКС [6]. Гайгалайте В. и др. (2013) выявили, что у больных с перенесенным ИМ (по сравнению с больными без ИМ) чаще обнаруживались нестабильные АСБ в СА (82 и 75,1%, $p=0,026$), в том числе один из основных признаков нестабильности — кровоизлияние в АСБ (43,2 и 17,6%, $p=0,001$). Логистический регрессионный анализ показал, что наличие нестабильной АСБ в СА и сужение просвета СА >50% было связано с перенесенным ИМ у больного [1]. Такой характер распространенности дестабилизации АСБ определяет возможности использования данных исследования СА, для оценки прогнозирования острых коронарных событий.

Вместе с тем, данных о влиянии динамики УЗ-картины в СА на прогноз сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с ИБС в изученной литературе недостаточно. Принимая во внимание представления о мультифокальном характере дестабилизации атеросклероза, изменение структуры АСБ в некоронарных артериях с течением времени может быть полезно для оценки прогноза у больных с атеросклерозом коронарных артерий.

Цель нашего исследования: изучение динамики эхогенности АСБ в СА у больных с ОКС и оценка ее прогностического значения по данным однолетнего проспективного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включено 143 больных с ОКС (120 с ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST), 12 с ИМ без подъёма сегмента ST (ИМбпST) и 11 больных с нестабильной стенокардией). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Средний возраст больных с ОКС составил 57 (32-83) лет (86% мужчины, 14% женщины).

Диагностические критерии ОКС. Критерии диагноза ИМ [11]: выявление повышения и/или последующего снижения уровня маркеров повреждения миокарда (предпочтительнее тропонина) более 99-го перцентиля верхней границы нормы (ВГН) и хотя бы один из следующих признаков ишемии:

- клинические симптомы ишемии;
- электрокардиографические признаки ишемии (динамика сегмента ST или полная блокада левой ножки пучка Гиса);

Таблица 1
Клиническая характеристика больных

	ОКС (n=143)
Возраст	57 (32-83)
Мужчины	123 (86%)
Женщины	20 (14%)
Сахарный диабет	25 (17,5%)
Артериальная гипертония	105 (73,4%)
Курение	93 (65%)
ИМ в анамнезе	25 (17,5%)
ЧКВ в анамнезе	14 (9,8%)
АКШ в анамнезе	2 (1,4%)
ОНМК в анамнезе	6 (4,2%)
Переменяющая хромота	4 (2,8%)
ОХС, ммоль/л	5,69 (4,96;6,69)
ТГ, ммоль/л	1,61 (1,0;2,27)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,58 (2,44;4,12)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 (0,88;1,14)
Глюкоза, ммоль/л	6,7 (5,6;8,3)
СРБ, ммоль/л	0,33 (0,01-23,35)
BNP, пг/мл	88 (0-1572)

Примечание: данные в таблице представлены в виде n (%), М (min-max), М (25;75 перцентиль).

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ХС ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

- появление патологического зубца Q;
- уменьшение массы жизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методов или появление новых нарушений локальной сократимости.

Критерии нестабильной стенокардии (по Braunwald E. 2002г):

- стенокардия в покое или при минимальной нагрузке, продолжительностью >20 мин (если не используется нитроглицерин),
- впервые возникшая (в течение 1 месяца) стенокардия напряжения (по крайней мере, 3 функционального класса по Канадской классификации),
- прогрессирующая стенокардия (увеличение частоты, тяжести и продолжительности приступов стенокардии, развитие приступов на фоне меньших нагрузок).

В исследование не включались больные с наличием противопоказаний к проведению инвазивных обследований и не подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Больные поступали в блок интенсивного наблюдения НМИЦ кардиологии, где проводилась первичная диагностическая оценка и включение в исследование. Больным с ИМпСТ проводилась реперфузионная терапия. Некоторым выполнялась тромболитическая терапия (ТЛТ) на этапе скорой медицин-

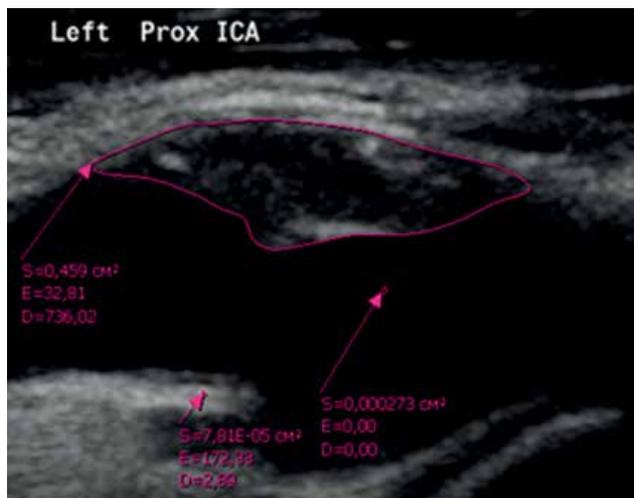


Рис. 1. Оценка значения медианы серой шкалы АСБ в проксимальном сегменте левой ВСА на рабочей станции MultiVox.

ской помощи. Всем больным с ОКСпСТ проводилось первичное чрескожное вмешательство (ЧКВ) или ЧКВ после проведенной ТЛТ. Больным с ИМбСТ, нестабильной стенокардией и некоторым больным со стабильной ИБС в период госпитализации проводилась коронароангиография и при необходимости эндоваскулярное лечение симптом-связанной коронарной артерии или аортокоронарное шунтирование. Больные получали стандартную медикаментозную терапию, включающую аспирин, клопидогрел/тикагрелор, бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также другие препараты по показаниям.

Всем больным на 1-3 сутки заболевания проводилось ультразвуковое ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий по стандартной методике для определения наличия, выраженности атеросклеротического процесса, оценки структуры и поверхности АСБ. Эхогенность выявленных АСБ оценивали в серой шкале с помощью модифицированной методики медианы серой шкалы (GSM) на рабочей станции Multivox (рис. 1) [12].

Через 1-1,5 года после включения в исследование проводилось повторное обследование и ультразвуковое исследование. Оценивались неблагоприятные исходы за период наблюдения: смерть от кардиальных причин, развитие нефатального инфаркта миокарда, ишемического инсульта, обострения ИБС требующие госпитализации, незапланированной реваскуляризации миокарда (транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) или коронарное шунтирование). Больным проводилось повторное ультразвуковое исследование с оценкой динамики изменений в СА.

Ультразвуковое ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий проводилось на аппарате Philips iU22, оснащенный линейным датчиком

Таблица 2

Динамика экзогенности АСБ в СА у больных с ОКС за время наблюдения

Показатель	Исходно	Повторно	Δ	$\Delta\%$	p
GSM	49,3 (39,73;63,4)	50,7 (40,04;66,54)	1,5 (-35,4-45,4)	2,2 (-52,5-150,5)	p<0,05

Примечание: данные в таблице представлены в виде M (25;75 перцентиль), M (min-max), GSM — медиана серой шкалы.

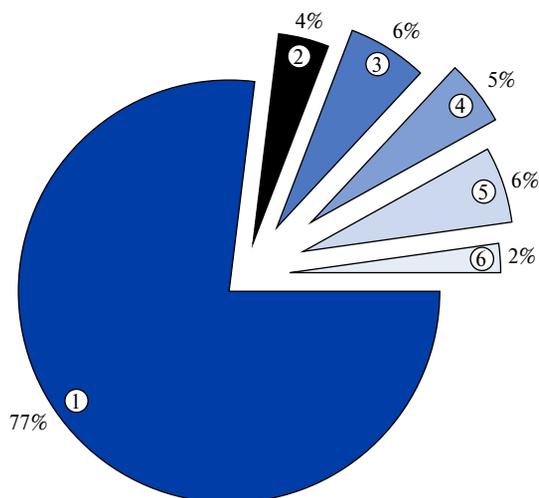
с частотой 9-13 МГц. Были исследованы общая сонная артерия (ОСА), бифуркация ОСА, внутренняя сонная артерия (ВСА) с обеих сторон. В процессе ультразвукового исследования получали серию изображений АСБ, визуализируемой в В-режиме в продольном сечении сосуда. Изображения АСБ в реальном времени при наличии синхронизации с ЭКГ сохранялись в базе данных УЗ-прибора и рабочей станции MultiVox.

Согласно международным рекомендациям Мангеймского конгресса 2011г, АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или 50% от величины окружающей толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) артерии или структуру с увеличением толщины интима-медиа (ТИМ) >1,5 мм.

С помощью ДС у включенных в исследование больных было проанализировано 378 АСБ. Для оценки динамики значения GSM АСБ у больных с ОКС за время наблюдения, была рассчитана абсолютная разница показателей Δ : $\Delta=n2-n1$, и относительное изменение показателей $\Delta\%$: $\Delta\%=100\%*(n2-n1)/n1$, где $n1$ — исходное значение изучаемого параметра, $n2$ — значение параметра при повторном исследовании. Проводился сравнительный анализ динамики (Δ , $\Delta\%$) значения GSM у больных с произошедшими ССС и благоприятным прогнозом за период наблюдения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.0. Сравнение значений GSM при исходном и повторном обследовании больных с ОКС проводилось с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона. Сравнение значений GSM у больных с благоприятным прогнозом и ССС за время наблюдения проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$. Переменные представляли медианой и 25%-75% квартилями. С помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) определены значения $\Delta\%$ GSM АСБ в СА разделяющие выборку на 2 группы: с повторными ССС и благоприятным прогнозом.



- ① Неосложненное течение
- ② Кардиальная смерть
- ③ Инфаркт миокарда
- ④ Обострение ИБС
- ⑤ Реваскуляризация
- ⑥ Инсульт

Рис. 2. Исходы у больных с ОКС по данным однолетнего проспективного наблюдения.

Для оценки прогностической значимости $\Delta\%$ GSM АСБ в СА использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса, анализ выживания Каплана-Мейера. При вычислении относительного риска референтное значение ОР принималось за 1,0.

Результаты

Нами было проанализировано 378 АСБ у 143 больных с ОКС. Анализ значений GSM при первом и повторном обследовании показал достоверное увеличение GSM АСБ в СА: с 49,3 (39,73;63,64) до 50,7 (40,04;66,54), $\Delta=1,5$, $\Delta\%=2,2$, $p<0,05$ (табл. 2).

Прогноз оценивали по развитию комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, обострение ИБС, требующее госпитализации, незапланированная повторная реваскуляризация коронарных артерий, острое нарушение мозгового кровообращения ишемического типа. Прогноз удалось оценить у 100 больных.

За время наблюдения ССС произошли у 23% больных (рис. 2): 4 больных (4%) скончались от сердечно-сосудистых причин, у 6 больных (6%) развился нефатальный ИМ за время наблюдения, у 5 (5%) больных отмечалось обострение ИБС требую-

Таблица 3
Сравнительный анализ изменения эхогенности АСБ в СА по данным ДС с оценкой медианы серой шкалы (GSM) у больных с ССС и без ССС за время наблюдения

Показатель	АСБ ОКС+ССС	АСБ ОКС-ССС	P
Δ GSM	-3,3 (-35,4-34,8)	2,75 (-33,3-45,4)	p<0,05
Δ% GSM	-7,8 (-52,5-71,8)	6,05 (-48,5-150,5)	p<0,05

Примечание: данные в таблице представлены в виде M (min-max), GSM — медиана серой шкалы.

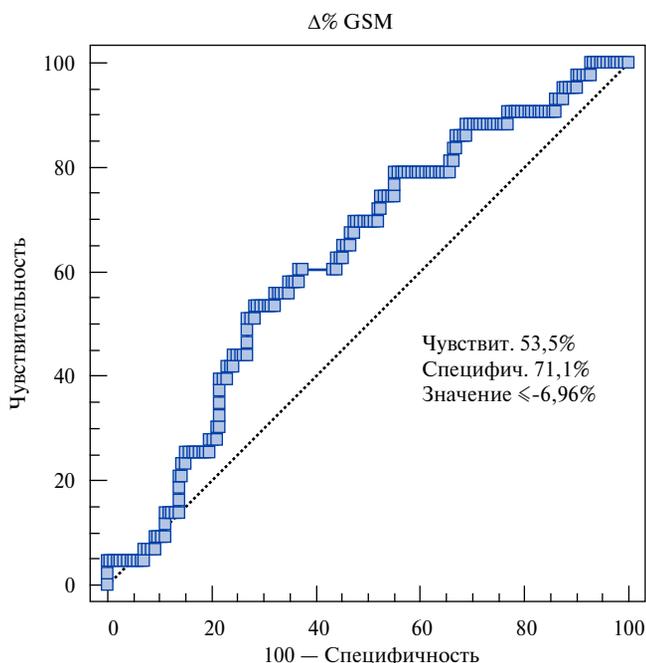


Рис. 3. ROC-кривая динамики GSM АСБ в СА у больных с ОКС с неблагоприятным прогнозом.

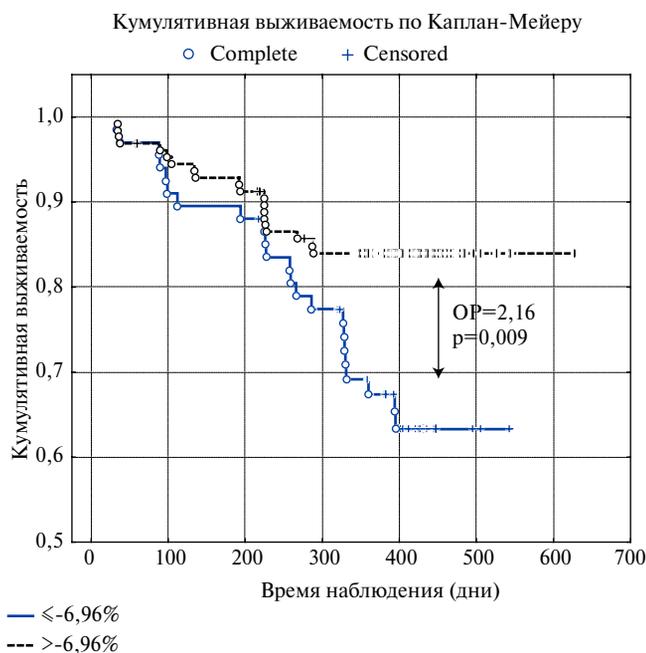


Рис. 4. Влияние динамики значения медианы серой шкалы (GSM) на прогноз у больных, перенесших ОКС. Комбинированная конечная точка.

ще госпитализации, незапланированная повторная реваскуляризация за время наблюдения проводилась 6 больным (6%), ишемический инсульт перенесли 2 больных (2%).

При сравнительной оценке изменения GSM АСБ в СА у больных с произошедшими ССС и без ССС за время наблюдения выявлена статистически достоверная динамика в виде снижения средней эхогенности АСБ у больных с произошедшими ССС на 3,33 или на 7,8% (p<0,05), и увеличения GSM АСБ у больных без ССС на 2,75 или на 6,05% от исходного значения (p<0,05) (табл. 3).

С помощью ROC-анализа были определены значения Δ% GSM, разделяющие выборку на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным исходом. Разделяющее значение Δ% GSM составило 6,96% или снижение GSM в динамике на ≥6,96% с чувствительностью 53,5% и специфичностью 71,1% предсказывало развитие ССС. Площадь под кривой 0,628±0,0465 (95% ДИ 0,556-0,696), p=0,0058 (рис. 3).

Снижение GSM АСБ в СА в динамике более чем на 6,96% оказывало статистически достоверное (COX-MANTEL p=0,005) влияние на прогноз у больных с ОКС. Риск развития ССС возрастал в 2,16 раза при снижении GSM АСБ в СА в динамике более чем на 6,96% (ОР 2,16; 95% ДИ 1,331-3,507); p=0,009 (рис. 4).

Обсуждение

Количественная оценка эхогенности АСБ СА с помощью GSM является надежным и объективным методом. Ультразвуковая оценка эхогенности АСБ в СА, позволяет с большой вероятностью судить о ее стабильности и составе [4, 5]. Показано, что эхогенность АСБ, оцениваемая количественно при ультразвуковом исследовании, коррелирует с гистологическими данными, гипозэхогенные АСБ чаще являются нестабильными и богаты липидами [4, 5, 13].

В ряде исследований [9, 10, 14] показано, что увеличение эхогенности АСБ возможно в короткие сроки на фоне приема гиполипидемической терапии, и является более информативным показателем для мониторинга эффективности гиполипидемической терапии по сравнению с количественными показателями АСБ, характеризующими выраженность атеросклероза. Показано, что эффект статинов на объем АСБ и степень стеноза появляется позже, после изменения эхогенности [10, 15].

Так Della-Morte D, et al. (2011) в своей работе показали достоверное увеличение эхогенности АСБ в СА у больных с ИБС и гиперхолестеринемией уже через 30 дней терапии аторвастатином 80 мг/сут. (p<0,05) [9]. Marchione P, et al. (2015) показали дозозависимый эффект аторвастатина на эхогенность АСБ в СА у больных с гиперхолестеринемией. GSM АСБ на фоне приема аторвастатина 80 мг/сут. увели-

чивалась достоверно больше, чем на фоне приема аторвастатина 40 мг/сут. (+48,65 против +39,46, $p < 0,02$). При этом не было выявлено достоверного изменения высоты АСБ и степени стеноза [10].

В нашей работе у всех больных с ОКС исходно по данным ДС обнаруживались признаки атеросклероза СА. Согласно европейским рекомендациям по лечению ОКС 2011, 2012 гг все больные, включенные в исследование, получали гиполипидемическую терапию. Анализ эффективности гиполипидемической терапии и зависимости GSM от достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) не проводился, что является ограничением нашего исследования. При повторном обследовании больных в целом по группе была выявлена положительная динамика эхогенности АСБ в СА. Показано статистически значимое увеличение GSM АСБ в СА, в среднем на 2,2%, $p < 0,05$. Такая динамика может быть обусловлена увеличением фиброзного компонента АСБ и гладкомышечных клеток, характеризующихся более высокой эхогенностью, т.е. стабилизацией АСБ на фоне проводимой гиполипидемической терапии, что согласуется с существующими данными исследований и возможно связана с эффектами статинов.

В ряде исследований показано, что оценка эхогенности АСБ в СА может быть полезна для прогнозирования будущих коронарных событий у больных с ИБС [6-8].

Прогностическое значение эхогенности АСБ СА было показано в исследовании Ishizu T, et al. (2011), в рамках которого было обследовано 154 больных с ангиографически подтвержденной стабильной ИБС. Многомерный анализ Кокса определил, что эхогенность АСБ вместе с уровнем СРБ являются независимыми предикторами ССС после корректировки на классические факторы риска. Частота ССС была выше у больных с высоким СРБ и гипоэхогенными АСБ в СА. Показано важное прогностическое значение определения эхогенности АСБ, несмотря на проводимую оптимальную гиполипидемическую терапию [7].

Nirano M, et al. (2010) у 413 больных с ИБС оценивали эхогенность АСБ в СА и в последующем наблюдали больных в течение 54 месяцев или до развития коронарного события. Многофакторный анализ показал, что эхогенность АСБ в СА была независимым предиктором коронарных событий у больных с ИБС (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,80-0,91) [8].

Honda O, et al. (2004) изучали прогностическое значение эхогенности АСБ в СА у больных с ОКС и стабильной ИБС [6]. Тяжесть поражения коронарных артерий оценивалась с помощью коронароангио-

графии. Значения эхогенности АСБ в СА у больных с ОКС, были значительно ниже, чем у больных со стабильной ИБС. Наличие АСБ низкой эхогенности в СА предсказывало наличие нестабильных коронарных АСБ (прогностическое значение =83%). Анализ Каплан-Мейера показал значительно более высокую вероятность коронарных событий у больных с гипоэхогенными АСБ в СА, чем у больных без гипоэхогенных АСБ ($p = 0,001$). Наличие гипоэхогенных АСБ в СА у больных со стабильной ИБС предсказывало будущие коронарные события независимо от наличия других факторов риска (ОШ 7,0, $p = 0,001$). Исследование показало, что гипоэхогенные АСБ в СА тесно связаны с тяжестью поражения и наличием нестабильных АСБ в коронарных артериях.

В своей работе мы изучали прогностическое значение изменения эхогенности АСБ в СА у больных перенесших ОКС. Для этого были отдельно рассмотрены результаты динамики GSM АСБ у больных с произошедшими ССС и благоприятным течением за период наблюдения 1-1,5 года. Результаты нашего исследования показали, что у больных с произошедшими ССС отмечалось снижение GSM АСБ в СА на 7,83% ($p < 0,05$), в то время как у больных без ССС значение GSM АСБ увеличивалось на 6,05% от исходного значения ($p < 0,05$). ROC анализ показал, что снижение GSM АСБ в СА у больных с ОКС в динамике на $\geq 6,96\%$ оказывало статистически достоверное влияние на прогноз при регрессионном анализе выживаемости ($p = 0,009$). Риск развития ССС возрастал в 2,16 раза при снижении GSM АСБ в СА в динамике более чем на 6,96% ($p = 0,009$), что может указывать на дестабилизацию АСБ в СА у больных с повторными ССС.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о значимости оценки изменения эхогенности АСБ СА у больных перенесших ОКС. Показано статистически достоверное увеличение эхогенности АСБ в СА у больных с ОКС через год наблюдения. Выявлено разнонаправленное изменение эхогенности АСБ у больных с и без ССС за период наблюдения, с достоверным снижением этого параметра при плохом прогнозе течения заболевания. Результаты нашего исследования и литературные данные дают основание полагать, что изучение эхогенности АСБ СА в динамике у больных, перенесших ОКС, может быть объективным, доступным методом для оценки прогноза ССС.

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

Литература/References

- Gaigalaite V, Ozeraitiene V, Kalibatiene D, et al. Association between structure of atherosclerotic plaques in carotid arteries and myocardial infarction. *Kardiologija*. 2013;9:21-5. (In Russ.) Гайгалайте В., Ожерайтене В., Калибатене Д., и др. Взаимосвязь между структурными изменениями атеросклеротических бляшек каротидных артерий и инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2013;9:21-5.
- Kajermo U, Ulvenstam A, Modica A, et al. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction. *Stroke*. 2014;45:1324-30. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001963.
- Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European Heart Journal*. 2015;36:2984-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv349.
- Picano E, Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci*. 2015;16 (5):10121-33. doi:10.3390/ijms160510121.
- Spanos K, Tzorbatzoglou I, Lazari P, et al. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. *J Vasc Surg*. 2018;68 (6):1772-80. doi:10.1016/j.jvs.2018.01.068.
- Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1177-84. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.063.
- Ishizu T, Seo Y, Machino T, et al. Prognostic impact of plaque echolucency in combination with inflammatory biomarkers on cardiovascular outcomes of coronary artery disease patients receiving optimal medical therapy. *Atherosclerosis*. 2011;216 (1):120-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.048.
- Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, et al. Assessment of carotid plaque echolucency in addition to plaque size increases the predictive value of carotid ultrasound for coronary events in patients with coronary artery disease and mild carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;211 (2):451-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.003.
- Della-Morte D, Moussa I, Elkind MS, et al. The short-term effect of atorvastatin on carotid plaque morphology assessed by computer-assisted gray-scale densitometry: a pilot study. *Neurol Res*. 2011;33 (9):991-4. doi:10.1179/1743132811Y.0000000039.
- Marchione P, Vento C, Morreale M, et al. Atorvastatin treatment and carotid plaque morphology in first-ever atherosclerotic transient ischemic attack/stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24 (1):138-43. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.006.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. The Writing group on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-35. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
- Tripoteny M, Pogorelova OA, Khamchieva LSh, et al. Gray-scale median analysis in assessment of carotid arteries atherosclerotic plaques and its clinical value. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2017;1:54-64. (In Russ.) Трипотень М. И., Погорелова О. А., Хамчиева Л. Ш., и др. Количественная оценка эхогенности атеросклеротических бляшек сонных артерий и ее значение в клинической практике. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2017;1:54-64.
- Salem MK, Bown MJ, Sayers RD, et al. Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48 (2):118-25. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.015.
- Ibrahimi P, Jashari F, Bajraktari G, et al. Ultrasound assessment of carotid plaque echogenicity response to statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;16:10734-47. doi:10.3390/ijms160510734.
- Noyes AM, Thompson PD. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression. *Atherosclerosis*. 2014;234:75-84. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.007.

Модель расчета риска венозных тромбозов

Голубь А. В.¹, Бокарев И. Н.², Попова Л. В.³, Герасимов А. Н.³, Каневская М. З.⁴, Хлевчук Т. В.³, Кондратьева Т. Б.³, Аксенова М. Б.³, Патрушев Л. В.⁴, Коваленко Т. Ф.⁴, Беленков Ю. Н.³

Цель. Разработка модели расчета риска развития венозного тромбоза с учетом наличия известных факторов риска, сопутствующей патологии и врожденных тромбофилий.

Материал и методы. В ходе работы с 2015 по 2017гг было обследовано 79 пациентов с венозными тромбозами (36 мужчин и 43 женщины, средний возраст — 56,76±15,57). Группу контроля составили 83 пациента стационара и здоровых добровольцев без тромбоза в настоящий момент и в анамнезе (35 мужчин и 48 женщин, средний возраст — 43,95±18,136). Всем лицам, включенным в исследование, проводился анализ на наличие мутаций G1691A в гене фактора V, G20210A в гене протромбина, полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, а также полиморфизм в гене *SERPINE1* ингибитора активатора плазминогена-1. Для выявления мутаций применялась полимеразная цепная реакция методом Real time. Для создания модели расчета риска был проведен линейный регрессионный анализ.

Результаты. Нами была разработана модель расчета риска венозных тромбозов. Полученная формула показала высокую прогностическую точность (площадь под ROC-кривой — 95,9%). Для пациентов, у которых нет данных о наличии перечисленных мутаций, была разработана короткая версия модели расчета риска (площадь под ROC-кривой — 94,6%).

Заключение. Нами была разработана модель расчета риска с учетом наличия известных факторов, врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии. Следует обсуждать необходимость тромбопрофилактики при индивидуальном риске более 0,45, что соответствует высокому риску развития венозных тромбозов. Пациентам, которым ранее не проводилась диагностика тромбофилий и находящихся в средней группе риска венозного тромбоза, по данным укороченной версии модели рекомендуется проводить скрининг на врожденные тромбофилии для уточнения риска.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):37–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-37-43>

Ключевые слова: врожденная тромбофилия, избыточная масса тела, ожирение, тромбоз вен нижних конечностей, тромбоз эмболия легочной артерии, модель расчета риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва; ²Всероссийская Ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А. А. Шмида-Б.

А. Кудряшова, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ФГБУН Институт биорганотетической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.

Голубь А. В.* — к.м.н., врач клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-2029-8268, Бокарев И. Н. — д.м.н., профессор, президент Ассоциации, ORCID: 0000-0001-5331-2655, Попова Л. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3496-6466, Герасимов А. Н. — д.ф. — м.н., профессор, зав. кафедры медицинской информатики и статистики Медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0003-4549-7172, Каневская М. З. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9935-2126, Хлевчук Т. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1453-7290, Кондратьева Т. Б. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7938-1763, Аксенова М. Б. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4802-6544, Патрушев Л. В. — д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории биотехнологии, ORCID: 0000-0001-6228-8722, Коваленко Т. Ф. — м.н.с. лаборатории биотехнологии, ORCID: 0000-0001-6091-892X, Беленков Ю. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lafleur-7777@yandex.ru

FV Leiden — мутация G1691A в гене фактора V, PAI-1 675 — полиморфизм в гене *SERPINE1* ингибитора активатора плазминогена-1, БА — бронхиальная астма, ВТЭ — венозная тромбоз эмболия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МРР — модель расчета риска, МТГФР — полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 12.12.2018

Рецензия получена 04.02.2019

Принята к публикации 18.02.2019



Model for calculating the risk of venous thrombosis

Golub A. V.¹, Bokarev I. N.², Popova L. V.³, Gerasimov A. N.³, Kanevskaya M. Z.⁴, Khlevchuk T. V.³, Kondratieva T. B.³, Aksenova M. B.³, Patrushev L. V.⁴, Kovalenko T. F.⁴, Belenkov Yu. N.³

Aim. To develop a model for calculating the risk of venous thrombosis, taking into account the presence of known risk factors, comorbidity and congenital thrombophilia.

Material and methods. During the study (2015 to 2017), 79 patients with venous thrombosis were examined (36 men and 43 women, mean age — 56,76±15,570). The control group consisted of 83 patients and healthy volunteers without thrombosis at the moment and in history (35 men and 48 women, average age — 43,95±18,136). All individuals included in the study were analyzed for the presence of G1691A mutations in the factor V gene, G20210A in the prothrombin gene, C677T polymorphism in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene, and polymorphism in the *SERPINE1* gene of plasminogen activator inhibitor. Real-time polymerase chain reaction was used to identify mutations. To create a risk calculation model, a linear regression analysis was performed.

Results. We have developed a model for calculating the risk of venous thrombosis. The resulting formula showed high prognostic accuracy (the area under the ROC curve is 95,9%). For patients who do not have data on the presence of these mutations, a short version of the risk calculation model was developed (the area under the ROC curve is 94,6%).

Conclusion. We have developed a risk calculation model taking into account the presence of known risk factors, congenital thrombophilia and comorbidities. Thromboprophylaxis is necessary in >0,45 individual risk, which corresponds to a high risk of developing venous thrombosis. Patients who have not previously been diagnosed with thrombophilia and are in the middle risk group for venous thrombosis, according to a short version of the model, must be screened for congenital thrombophilia to clarify the risk.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):37–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-37-43>

Key words: congenital thrombophilia, overweight, obesity, venous thrombosis of the lower extremities, pulmonary embolism, risk calculation model.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹A. K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow; ²A. A. Schmidt-B. A. Kudryashov All-Russian Association for the Study of thrombosis, hemorrhage and vascular pathology, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁴M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia.

Golub A. V. ORCID: 0000-0002-2029-8268, Bokarev I. N. ORCID: 0000-0001-5331-2655, Popova L. V. ORCID: 0000-0002-3496-6466, Gerasimov A. N. ORCID: 0000-0003-4549-7172, Kanevskaya M. Z. ORCID: 0000-0001-9935-2126, Khlevchuk T. V. ORCID: 0000-0003-1453-7290, Kondratieva T. B. ORCID: 0000-0001-7938-1763, Aksenova M. B. ORCID: 0000-0003-4802-6544, Patrushev L. V. ORCID: 0000-0001-6228-8722, Kovalenko T. F. ORCID: 0000-0001-6091-892X, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

Received: 12.12.2018 **Revision Received:** 04.02.2019 **Accepted:** 18.02.2019

По данным исследования “Глобальное бремя болезней” тромбозы служат причиной каждой четвертой смерти в мире [1]. Данная статистика формируется в основном артериальными тромбозами, однако цифра была бы более устрашающей, если бы учитывался вклад венозных тромбозов. К сожалению, данные о распространенности и смертности от венозной тромбоэмболии (ВТЭ) ограничены, доступна только информация из нескольких крупных регионов. Ежегодно появляются около 10 млн новых случаев ВТЭ по всему миру [2]. Смертность от данной патологии в США достигает 300–600 тыс. случаев в год [3], в Европе — 544 тыс. человек в год погибают от ВТЭ [4]. В Российской Федерации по данным Ассоциации флебологов России ежегодно регистрируется около 80 тыс. новых случаев, что составляет население среднего города нашей страны [5]. Заболеваемость ВТЭ значительно повысилась за последние десятилетия, что было выявлено в популяционном когортном исследовании жителей округа Олмстед (США) [6].

На развитие ВТЭ влияет большое количество факторов. Так, предрасполагающими приобретенными факторами риска являются травмы, операции, онкологические заболевания, химиотерапия, гормональные контрацептивы и гормональная заместительная терапия, беременность, послеродовой период, иммобилизация, ожирение, пожилой возраст и прочее [7]. Значимым фактором риска тромбозов служат врожденные тромбофилии [8].

Несмотря на высокий уровень распространенности и смертности, ВТЭ предотвратим [9]. Грамотно проведенная профилактика данных заболеваний позволяет значительно снизить частоту его развития. В то же время назначение в качестве профилактики антикоагулянтов приведет к увеличению риска развития кровотечений, особенно, у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которые имеют наиболее высокий риск тромбообразования [10].

Мы предполагаем, что применение нашей модели расчета риска (МРР) венозных тромбозов позволит учесть максимальное количество факторов, а применение ее на практике уменьшит риск развития тромбозов без значимого роста числа кровотечений.

Материал и методы

В ходе работы с 2015 по 2017гг было обследовано 79 пациентов с венозными тромбозами (36 мужчин и 43 женщины, средний возраст — $56,76 \pm 15,57$), у которых диагностирована тромбоэмболия легочной артерии и тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей (44,3%), тромбозы глубоких вен нижних конечностей (2,9%), тромбоэмболия легочной артерии без установленного источника (22,8%).

Группу контроля составили 83 пациента стационара и здоровых добровольцев без тромбоза в настоящий момент и в анамнезе (35 мужчин и 48 женщин, средний возраст — $43,95 \pm 18,14$).

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет; наличие тромбоза, инструментально подтвержденного в данный момент или в анамнезе; согласие пациента на исследование. Критериями исключения служили возраст моложе 18 лет; беременность и 6 недель после нее; наличие онкологических заболеваний.

Диагностика тромбозов осуществлялась в соответствии с принятыми в настоящее время российскими рекомендациями. За время госпитализации у всех испытуемых были собраны анамнез, данные физикального, лабораторного и инструментального исследований. Всем лицам, включенным в исследование, проводился анализ на наиболее часто встречающиеся тромбофилии: мутации G1691A (FV Leiden) в гене фактора V свертывающей системы крови, G20210A в гене протромбина, полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), а также полиморфизм в гене *SERPINE1* (PAI-1 675) ингибитора активатора плазминогена-1. Для выявления мутаций применялась ПЦР диагностика методом Real time.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартом надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Для оценки риска развития венозного тромбоза был осуществлен регрессионный анализ, в ходе которого было установлено, что для прогнозирования наличия венозного тромбоза у больных необходимо учитывать такие данные, как возраст, вес и рост пациента, случаи ранней смерти в семье (табл. 1). Из факторов риска важно наличие крупной травмы, оперативного вмешательства, из сопутствующих заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности по NYHA (XCH), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострения воспалительных заболеваний кишечника, также имеет значение длительность бронхиальной астмы (БА), фибрилляции предсердий (ФП) и сахарного диабета (СД). Из врожденных тромбофилий было значимо наличие сочетания мутаций, присутствие мутаций фактора V Leiden, протромбина G20210A, полиморфизмов *MTHFR* C677T и PAI-1.

Величина риска для прогноза развития венозного тромбоза рассчитывается как:

Риск развития венозного тромбоза = $-2,4813 + 0,1105 \times (\text{XCH по NYHA}) + 0,0031 \times (\text{вес пациента}) + 0,0124 \times (\text{возраст}) - 0,2923 \times (\text{ХОБЛ}) - 0,1344 \times (\text{случаи ранней смерти в семье}) + 0,1960 \times (\text{мутация фактора V Leiden}) + 0,0042 \times (\text{длительность БА}) + 0,2550 \times (\text{травма}) + 0,0126 \times (\text{рост}) + 0,3303 \times (\text{оперативные вмешательства}) + 0,2300 \times (\text{есть ли сочетание мутаций}) - 0,0041 \times (\text{длительность ФП}) - 0,0915 \times (\text{ИБС}) + 0,2932 \times (\text{обострение воспалительных заболеваний кишечника}) - 0,1853 \times (\text{полиморфизм MTHFR C677T}) + 0,0018 \times (\text{длительность СД}) + 0,1000 \times (\text{мутация протромбина G20210A}) - 0,0101 \times (\text{полиморфизм PAI-1})$, где:

- XCH по NYHA (0 — Нет XCH, 1 — I ФК по NYHA, 2 — II ФК по NYHA, 3 — III ФК по NYHA, 4 — IV ФК по NYHA);

- масса пациента, кг;

- возраст, лет;

- ХОБЛ (0 — Нет ХОБЛ, 1 — Стадия I: легкое течение ХОБЛ, 2 — Стадия II: среднетяжелое течение ХОБЛ, 3 — Стадия III: тяжелое течение ХОБЛ, 4 — Стадия IV: крайне тяжелое течение ХОБЛ);

- случаи ранней смерти в семье (0 — не было, 1 — были случаи ранней смерти в семье);

- мутация фактора V Leiden (0 — нет мутации, 1 — есть мутация);

- длительность БА, лет;

- травма (0 — не было травмы, 1 — была травма);

- рост пациента, см;

- оперативные вмешательства (0 — не было операций, 1 — была операция);

- есть ли сочетание мутаций (0 — нет сочетания мутаций, 1 — есть сочетание мутаций);

- длительность ФП, лет;

Таблица 1

Регрессионные коэффициенты прогноза наличия венозного тромбоза

Фактор	B	β
(Константа)	-2,481	-
XCH по NYHA	0,111	0,245
Вес пациента (кг)	0,003	0,140
Возраст пациента на момент осмотра	0,012	0,441
ХОБЛ	-0,292	-0,458
Случаи ранней смерти в семье	-0,134	-0,095
Мутация фактора V Leiden	0,196	0,062
Длительность бронхиальной астмы	0,004	0,114
Травма	0,255	0,098
Рост пациента (см)	0,013	0,220
Оперативные вмешательства	0,330	0,074
Есть ли сочетание мутаций	0,230	0,230
Длительность фибрилляции предсердий	-0,004	-0,113
Ишемическая болезнь сердца	-0,092	-0,177
Заболевания тонкой и толстой кишки	0,293	0,103
Полиморфизм <i>MTHFR</i> C677T	-0,185	-0,185
Длительность сахарного диабета	0,002	0,070
Мутация протромбина G20210A	0,100	0,035
Полиморфизм PAI-1	-0,010	-0,008

Примечание: B — нестандартизованные коэффициенты, β — стандартизованные коэффициенты.

- ИБС (0 — Нет ИБС, 1 — ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, 2 — ИБС: постинфарктный кардиосклероз, 3 — ИБС: стабильная стенокардия напряжения, 4 — ИБС: вазоспастическая стенокардия);

- обострение воспалительных заболеваний кишечника (0 — нет обострения, 1 — есть обострение);

- полиморфизм *MTHFR* C677T (0 — нет мутации, 1 — есть мутация);

- длительность СД, лет;

- мутация протромбина G20210A (0 — нет мутации, 1 — есть гетерозиготное носительство, 2 — гомозиготное носительство);

- полиморфизм PAI-1 (0 — нет мутации, 1 — есть мутация).

Полученная формула показала достаточную высокую прогностическую точность и клиническую значимость. Для анализа точности прогнозирования была рассчитана ROC-кривая (рис. 1).

Далее для перевода риска в вероятность наличия тромбоза нами было рассчитано совместное распределение риска и наличия тромбоза, для чего были сформированы 4 группы риска (табл. 2). В нашем исследовании в группе с низким риском венозного тромбоза было 2% пациентов с тромбозами, в группе со средним риском — 22,6%, в группе с высоким риском — 63,2%, а в группе с очень высоким риском — 96,4%.

Таблица 2

Распределение пациентов с венозными тромбозами по группам риска

Группы риска развития венозного тромбоза		Нет тромбоза	Есть тромбоз	Всего	Доля, %
Низкий	до 0,2615	50	1	51	2,0
Средний	от 0,2615 до 0,45	24	7	31	22,6
Высокий	от 0,45 до 0,627	7	12	19	63,2
Очень высокий	от 0,627	2	54	56	96,4



Таблица 3

Уровни риска развития венозного тромбоза у виртуальной пациентки в зависимости от наличия мутаций и повышенного ИМТ

Вес	ИМТ	Без мутаций	PAI-1	MTHFR + PAI-1	F2 G/A	F2 G/A + MTHFR	F2 A/A	F5 Leiden	F5 Leiden + MTHFR	F2 A/A + MTHFR	F2 G/A + PAI-1	F2 A/A + PAI-1	F5 Leiden + PAI-1	F5 Leiden + F2 G/A
Нормальный вес	23,44	0,14	0,13	0,18	0,24	0,29	0,34	0,34	0,38	0,39	0,46	0,56	0,56	0,67
Избыточная масса тела	26,56	0,17	0,16	0,21	0,27	0,32	0,37	0,37	0,42	0,42	0,49	0,59	0,59	0,70
Ожирение I степени	30,86	0,21	0,20	0,24	0,31	0,35	0,41	0,41	0,45	0,45	0,53	0,63	0,63	0,74
Ожирение II степени	35,16	0,24	0,23	0,28	0,34	0,39	0,44	0,44	0,48	0,49	0,56	0,66	0,66	0,77
Ожирение III степени	41,02	0,29	0,28	0,33	0,39	0,44	0,49	0,49	0,53	0,54	0,61	0,71	0,71	0,82

Сокращения: F2 A/A — гомозиготная мутация в гене протромбина, F2 G/A — гетерозиготная мутация в гене протромбина, F5 Leiden — мутация в гене V фактора, MTHFR — ген метилентетрагидрофолатредуктазы, PAI-1 — мутация в гене ингибитора активатора плазминогена-1.



Таблица 5

Группы риска развития венозных тромбозов для версии MPP без учета тромбофилий

Группы риска развития венозного тромбоза		Нет тромбоза	Есть тромбоз	Всего	Доля, %
Низкий	до 0,32	55	2	57	3,5%
Средний	от 0,32 до 0,49	20	9	29	31,0%
Высокий	от 0,49 до 0,66	6	14	20	70,0%
Очень высокий	от 0,66	2	53	55	96,4%



Приведем несколько примеров для демонстрации работы калькулятора. Допустим, что у пациентки 35 лет (рост — 160 см, вес — 58 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 22,66 кг/м²) нет врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии. Из нашей прогностической MPP следует, что риск составляет 0,14, соответственно, пациентка находится в группе низкого риска венозного тромбоза.

При наличии у пациентки избыточной массы тела (рост — 160 см, вес — 68 кг, ИМТ — 26,56 кг/м²) риск развития венозного тромбоза составит — 0,17 (низкий риск), при ожирении I степени (рост — 160 см, вес — 79 кг, ИМТ — 30,86 кг/м²) риск составит 0,21 (низкий риск), при II степени (рост — 160 см, вес — 90 кг, ИМТ — 35,16 кг/м²) риск будет равен 0,24 (низкий риск). Только при III степени ожирения риск составит 0,29 (рост — 160 см, вес — 105 кг, ИМТ —

41,02 кг/м²), то есть пациентка попадает в группу среднего риска развития венозного тромбоза. Следовательно, при отсутствии мутаций пациентка оказывается в группе среднего риска развития венозного тромбоза только при ожирении III степени (табл. 3).

Если пациентка будет носителем одной легкой мутации (для примера мы выбрали полиморфизм PAI-1), то риск развития тромбоза в зависимости от ИМТ будет примерно такой же. Сочетание двух слабых мутаций (полиморфизмы MTHFR C677T и PAI-1) переведет пациентку в группу среднего риска уже при наличии ожирения II степени.

Гомозиготное носительство протромбина G20210A и мутации фактора V Leiden приведет к высокому риску развития тромбоза при ожирении III степени. При сочетании мутаций протромбина G20210A или фактора V Leiden с полиморфизмом MTHFR C677T

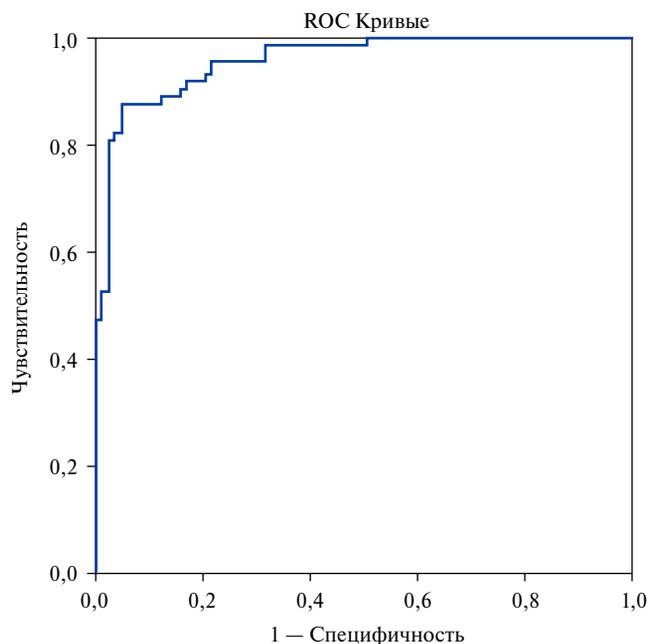


Рис. 1. ROC-кривая прогноза наличия венозного тромбоза с учетом врожденных тромбофилий.

Примечание: площадь под ROC-кривой — 95,9%.

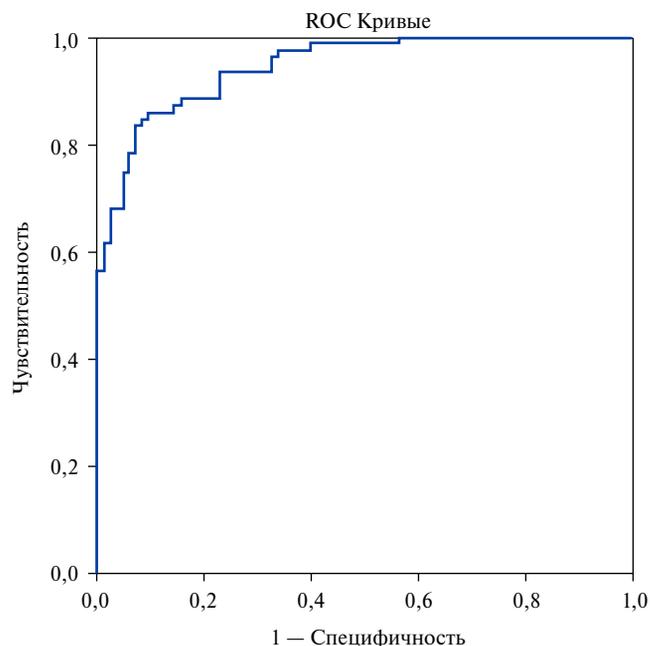


Рис. 2. ROC-кривая прогноза наличия венозного тромбоза с учетом врожденных тромбофилий.

Примечание: площадь под ROC-кривой — 94,6%.

средний риск развития тромбоза будет при нормальном весе и избыточной массе тела, а при любой степени ожирения риск будет высоким. В сочетании с полиморфизмом PAI-1 риск будет высоким при нормальном весе и избыточной массе тела, а при ожирении риск будет очень высоким. При сочетании мутации протромбина G20210A и мутации фактора V Leiden риск будет очень высоким при любой массе тела.

Кроме мутаций и повышенного ИМТ, на риск развития тромбоза будут влиять возраст, наличие ИБС, ХСН, ХОБЛ, случаев ранней смерти в семье, недавних травм и оперативных вмешательств, заболеваний тонкой и толстой кишки, а также длительность БА, ФП и СД. Так, если пациентка с ИМТ = 22,66 с мутацией фактора V Leiden и полиморфизмом PAI-1 будет страдать СД 2 типа в течение 3 лет, а БА в течение 8 лет, то риск развития венозного тромбоза будет очень высоким уже при избыточной массе тела и составит 0,63.

Если у пациента нет данных о наличии перечисленных мутаций, то возможно использовать укороченную версию MPP (табл. 4). Алгоритм вычисления риска развития венозного тромбоза аналогичен.

При использовании обсуждаемой MPP можно рассчитать индивидуальный риск развития венозных тромбозов (табл. 5) и обосновать назначение скрининга на тромбофилии для уточнения степени риска. Так, например, средний риск развития тромбоза (0,32) по укороченной версии MPP будет у пациентки из примера со II степенью ожирения (рост — 160 см,

Таблица 4
Регрессионные коэффициенты прогноза наличия венозного тромбоза для версии MPP без учета тромбофилий

Фактор	B	β
(Константа)	-2,488	0,224
ХСН по NYHA	0,101	0,142
Вес пациента (кг)	0,003	0,453
Возраст пациента на момент осмотра	0,013	-0,482
ХОБЛ	-0,312	-0,104
Случаи ранней смерти в семье	-0,148	0,103
Длительность бронхиальной астмы	0,004	0,127
Травма	0,334	0,22
Рост пациента (см)	0,013	0,224
Оперативные вмешательства	0,332	0,074
Длительность фибрилляции предсердий	-0,005	-0,149
Ишемическая болезнь сердца	-0,089	-0,174
Заболевания тонкой и толстой кишки	0,345	0,131
Длительность сахарного диабета	0,009	0,074

Примечание: B — нестандартизованные коэффициенты, β — стандартизованные коэффициенты.

вес — 90 кг, ИМТ — 35,16 кг/м²), что является обоснованием для проведения скрининга на тромбофилии для уточнения риска развития венозного тромбоза.

Однако, полная версия калькулятора обладает более высокой точностью прогнозирования (площадь под ROC-кривой — 95,9) по сравнению с укороченной.

ченной версией калькулятора (площадь под ROC-кривой — 94,6) (рис. 2).

Обе версии MPP в виде онлайн калькулятора будут доступны на сайте <http://1mgmu.com>.

Обсуждение

ВТЭ является серьезной медицинской проблемой во всем мире [1]. Риск тромбоза у пациента зависит от индивидуальных факторов. Точная оценка риска тромбоза порой вызывает затруднения у медицинских работников. Для того чтобы помочь врачам в решении вопроса о необходимости профилактики существует много шкал, калькуляторов и MPP венозных тромбозов. Самыми известными MPP являются: 4-Element MPP (4-Element RAM), Caprini MPP (Caprini RAM), полная логистическая MPP (the full logistic model), шкала Geneva (Geneva score), IMPROVE-MPP (IMPROVE-RAM), MPP Kucher (Kucher Model), мультифакторная MPP “Multivariable Model”, шкала Padua (Padua Prediction Score), калькулятор QThrombosis. Идеальная MPP должна пройти проверку внешними исследованиями для выявления пациентов, находящихся в группе высокого риска развития ВТЭ, улучшать показатели тромбопрофилактики и клинических исходов, а также являться экономически эффективной [10]. Она не должна содержать слишком много критериев и должна быть легко применима в рутинной клинической практике [11]. Ни одна из существующих MPP не отвечает этим критериям [10]. Потенциальные ограничения большинства MPP включают в себя отсутствие проспективной валидации, применимость только к подгруппам высокого риска и чрезмерную сложность [12].

Почти во все MPP включались такие факторы, как ВТЭ в анамнезе, длительная иммобилизация, наличие центрального венозного катетера, онкологические заболевания, пожилой возраст, травмы, оперативные вмешательства, прием гормон-заместительной терапии или оральных контрацептивов. Наличие артериальных тромбозов как факторов риска учитывается в MPP Caprini, Geneva Risk Score и Padua Prediction Score. Сопутствующая патология, как ХСН, ХОБЛ, воспалительные заболевания суставов и кишечника, принималась во внимание в Caprini, Geneva Risk Score, Padua Prediction Score и “Multivariable Model”. Ожирение (при индексе массы тела >30) выступает как фактор риска в каждой MPP, кроме IMPROVE-MPP и 4-Element-MPP. В MPP Caprini оценивалось наличие таких тромбофилий, как мутации фактора V Leiden и про-

тромбина G20210A; повышенный уровень гомоцистеина; волчаночный антикоагулянт [10]. В Padua Prediction Score учитывался дефицит антитромбина, протеинов С или S, мутации фактор V Leiden и протромбина G20210A [13], а в IMPROVE-MPP — дефицита антитромбина, протеинов С или S, мутации фактор V Leiden и протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром [14]. Наличие тромбофилий оценивалось и в Geneva Risk Score и Multivariable Model [10].

Внешнюю проверку прошли модели Padua Prediction Score, Geneva Risk Score, Kucher Model, где было показано улучшение назначения тромбопрофилактики [15]. В проспективных исследованиях изучались только шкалы Geneva Risk Score, the Padua Prediction Score и IMPROVE-RAM.

Мы постарались разработать калькулятор с учетом наличия и известных факторов риска, и врожденных тромбофилий и сопутствующей патологии, причем каждый из факторов имел не просто баллы, а свой коэффициент риска. Следует обсуждать необходимость тромбопрофилактики при индивидуальном риске более 0,45, что соответствует высокому риску развития венозных тромбозов. Пациентам, которым ранее не проводилась диагностика наличия тромбофилий, находящимся в средней группе риска венозного тромбоза по данным укороченной версии нашей MPP, рекомендуется проводить скрининг на врожденные тромбофилии для уточнения риска.

Заключение

Преимуществами нашей MPP являются малое количество факторов, необходимых для расчета риска, учет наличия четырех тромбофилий и онлайн доступ. К сожалению, наша MPP тоже не лишена недостатков. Наше исследование было моноцентровым и в него было включено небольшое количество пациентов. Несмотря на это, полученная формула показала достаточную высокую прогностическую точность и клиническую ценность, однако для проверки эффективности данной MPP необходимо провести внешнее проспективное исследование. Нам кажется, что данная MPP поможет медицинским работникам решить вопрос о проведении тромбопрофилактики в должном объеме и минимизировать ошибки.

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

Литература/References

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanko AN, et al. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1580-90. doi:10.1111/jth.12698.
2. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, et al. The global burden of unsafe medical care: analytic modeling of observational studies. *BMJ Qual Saf* 2013. 2013;22:809-15. doi:10.1136/bmjqs-2012-001748.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e146-e603. doi:10.1007/s12325-017-0618-4.
4. Milling TJ Jr, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care.* 2017;23:S67-S80.
5. Andriyashkin AV, Andriyashkin VV, Arutyunov GP, et al. National Guidelines of diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. *Phlebology.* 2015;2:3-52. (In Russ.) Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;2:3-52.
6. Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ, et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2017;2:390-400. doi:10.1160/TH16-07-0509.
7. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9:120-38. doi:10.2450/2010.0066-10.
8. Bokarev IN, Popova LV. Modern problems of arterial and venous thrombosis. *Practical medicine.* 2014;6:13-7. (In Russ.) Бокарев И.Н., Попова Л.В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен. *Практическая медицина.* 2014; 6:13-7.
9. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2015;385:117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
10. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2017;4:801-8. doi:10.1160/TH16-08-0631.
11. Camden R, Ludwig S. Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients: Update and practical approach. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;11:909-17. doi:10.2146/ajhp130475.
12. Spyropoulos AC, McGinn T, Khorana AA. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2012;108:1072-6. doi:10.1160/TH12-07-0508.
13. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
14. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;3:706-14. doi:10.1378/chest.10-1944.
15. Rossetto V, Barbar S, Vedovetto V, et al. Physicians' compliance with the Padua Prediction Score for preventing venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1428-30. doi:10.1111/jth.12258.

Никорандил в предупреждении повреждения и инфаркта миокарда 4А типа при плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с атеросклерозом коронарных артерий

Соболева Г. Н., Гостищев Р. В., Рогоза А. Н., Коткина Т. И., Самко А. Н.

Цель. Изучить возможность снижения риска интраоперационного повреждения и инфаркта миокарда (ИМ) 4а типа назначением пероральной формы никорандила у больных стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) перед плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включено 182 пациента со стабильной ИБС, которые рандомизированы в группу лечения никорандилом (n=90) и группу контроля, стандартного лечения (n=92). Никорандил назначался за 2 сут. до ЧКВ в дозе 30 мг/сут., в день ЧКВ за 2 ч до операции — 20 мг внутрь, 10 мг через 6-12 ч после ЧКВ, в последующем — 30 мг/сут. в течение 30 дней. Анализ высокочувствительного тропонина I (вч-тропонина) и МВ-креатинкиназы (КК-МВ) проводили до ЧКВ и спустя 24, 72 ч после процедуры, диагноз ИМ 4а типа выставлялся согласно 4 универсальному определению.

Результаты. Показатель вч-тропонин через 24 ч превысил 99 перцентиль от верхней границы нормы (ВГН) у 146 (из 182) пациентов (т.е. у 80%). В группе контроля статистически значимо чаще встречались случаи прироста вч-тропонина более чем на 2000 нг/мл (10% пациентов в группе контроля против 1% в группе никорандила, p=0,038). ИМ 4а типа выявлен у 12% пациентов в группе контроля, и он снижался до 3% пациентов в группе никорандила (p=0,05), причем у женщин он отмечался у 21% в группе контроля и у 3% в группе никорандила. Среди женщин (n=61) степень прироста вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ была статистически значимо ниже (287 против 1135 нг/мл, p=0,04) в группе никорандила по сравнению с группой контроля.

Заключение. Снижение риска повреждения миокарда и ИМ 4а типа при применении никорандила в пероральной форме до ЧКВ в сравнении со стандартной антиангинальной терапией является дополнительным аргументом в пользу использования этого препарата с целью кардиопротекции у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):44–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-44-51>

Ключевые слова: никорандил, коронарная ангиопластика, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Соболева Г. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6484-5884, Гостищев Р. В. — аспирант НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2379-5761, Рогоза А. Н. — д.б.н., руководитель отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-0543-3089, Коткина Т. И. — к.м.н., зав. лабораторией клинической биохимии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-5483-7143, Самко А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов лечения НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-1808-3484.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

soboleva_galina@inbox.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АТФ — аденозинтрифосфат, ВГН — верхняя граница нормы (превышение 99 перцентиль от верхней границы нормы), Вч-тропонин — высокочувствительный тропонин I, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИПК — ишемическое прекодиционирование, КАГ — ангиография коронарных артерий, КМЦ — кардиомиоциты, КК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ОХ — общий холестерин плазмы, ФПК — фармакологическое прекодиционирование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.05.2019

Рецензия получена 20.05.2019

Принята к публикации 24.05.2019



Nicorandil in the prevention of cardiac damage and type 4A myocardial infarction with planned percutaneous coronary intervention in patients with atherosclerosis of coronary arteries

Soboleva G. N., Gostishchev R. V., Rogozha A. N., Kotkina T. I., Samko A. N.

Aim. To study the possibility of reducing the risk of intraoperative cardiac damage and 4a type myocardial infarction (MI) by administering the oral nicorandil in patients with a stable form of coronary artery disease (CAD) before planned percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 182 patients with stable CAD who were randomized to the nicorandil treatment group (n=90) and the control group with a standard treatment (n=92). Nicorandil was prescribed 2 days before PCI (30 mg/day); on the day of PCI — 2 hours before surgery (20 mg orally), 6-12 hours after PCI — 10 mg, later — 30 mg/day within 30 days. The analysis of highly sensitive troponin I (hs-troponin) and creatine kinase-MB (CK-MB) was carried out before PCI and 24, 72 hours after the procedure, the type 4a diagnosis of MI was established according to fourth universal definition.

Results. The rate of hs-troponin after 24 hours exceeded the 99th percentile from the upper limit of normal in 146 patients (80%). In the control group, there was a statistically significant more frequent increase in hs-troponin by more than 2000 ng/ml (10% of patients in the control group versus 1% of the patient in the nicorandil group, p=0,038). Type 4a MI was detected in 12% of patients in the control group, and it decreased to 3% of patients in the

nicorandil group (p=0,05), and in women it was observed in 21% in the control group and in 3% in the nicorandil group. Among women (n=61), the increment of hs-troponin 24 hours after PCI was statistically significantly lower (287 versus 1135 pg/ml, p=0,04) in the nicorandil group compared to the control group.

Conclusion. Reducing the risk of cardiac damage and 4a type MI by nicorandil using before PCI, compared with standard antianginal therapy, is an effective tool in cardioprotection of patients with stable CAD before planned PCI.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):44–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-44-51>

Key words: nicorandil, coronary angioplasty, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Soboleva G. N. ORCID: 0000-0002-6484-5884, Gostishchev R. V. ORCID: 0000-0002-2379-5761, Rogoza A. N. ORCID: 0000-0002-0543-3089, Kotkina T. I. ORCID: 0000-0002-5483-7143, Samko A. N. ORCID: 0000-0003-1808-3484.

Received: 06.05.2019 Revision Received: 20.05.2019 Accepted: 24.05.2019

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) относится к высокотехнологичной медицинской помощи, направленной на улучшение качества жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако даже при условии технически успешной реваскуляризации частота интраоперационного повреждения миокарда может достигать от 15 до 45% [1, 2]. Таким образом, эффективность ЧКВ определяется не только полноценной реваскуляризацией стенозированных артерий, но и предупреждением перипроцедурного повреждения миокарда. Инфаркт миокарда (ИМ) как осложнение ЧКВ (ИМ 4а типа) вызывает худшие ранние и отсроченные послеоперационные исходы [2].

Интенсивное внедрение ЧКВ в стратегию лечения больных стабильной ИБС (в Российской Федерации в 2017г выполнено 201659 операций) [3] определяет необходимость защиты миокарда от повреждения в ходе этого вмешательства.

Перспективным направлением защиты миокарда с целью предупреждения повреждения/некроза миокарда при ЧКВ является фармакологическое preconditionирование (ФПК).

Никорандил, содержащий амидный остаток никотиновой кислоты, активирующий АТФ-зависимые калиевые каналы, и нитратную группу, в последнем пересмотре европейских клинических рекомендаций по лечению больных со стабильным течением ИБС [4] имеет класс рекомендаций IА для лечения больных стабильной стенокардией.

Этот препарат обладает не только антиангинальными свойствами, но также способен вызывать эффект ФПК, восстанавливать кровоток в зоне ишемии миокарда и нивелировать эффекты “no-reflow”, предупреждать перегрузку кардиомиоцитов Са⁺⁺ и многое другое [5]. Несмотря на наличие доказательной базы в пользу предупреждения никорандилом реперфузионных повреждений при ЧКВ у больных ИМ [5], отсутствуют данные о возможности предупреждения таковых осложнений при плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС при назначении пероральной формы никорандила.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности снижения риска интраоперационного повреждения миокарда и ИМ 4а типа назначением пероральной формы никорандила у больных стабильной формой ИБС перед плановым ЧКВ.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации и согласно требованиям рекомендаций

по надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice). Протокол был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 182 пациента со стабильной ИБС (старше 18 лет и с показаниями к выполнению планового ЧКВ с имплантацией стентов, покрытых лекарствами), госпитализированных в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ в период с 1 декабря 2016г по 1 августа 2017 г.

Включались пациенты мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, со стабильной ИБС, с показаниями для проведения ЧКВ (ангиопластики со стентированием коронарных артерий), давшие информированное согласие на участие в данном исследовании; при условии отсутствия приема никорандила в течение 5 дней до начала исследования и нормальном уровне вч-тропонин, КК-МВ до ЧКВ.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к приему никорандила — менее 3 месяцев после острого инфаркта миокарда (ОИМ); хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации NYHA; АВ-блокада II и III степени; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%; артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) в покое менее 100 мм рт.ст.); выраженная анемия; одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил); противопоказания к проведению коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ; коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, печеночная недостаточность, беременность и лактация; прием глибенкламида и/или глимепирида для контроля гликемии до ЧКВ; прием антикоагулянтной терапии.

Методы обследования. Общеклинические (общий и биохимический анализы крови, липидный профиль крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), нагрузочные тесты, КАГ. Специальные методы обследования: анализ вч-тропонина крови до ЧКВ и спустя 24, 72 ч после ЧКВ; анализ КК-МВ крови до ЧКВ и спустя 24, 72 ч после ЧКВ.

В период госпитализации до ЧКВ проводилось клиничко-инструментальное и лабораторное обследование пациентов, оценка принимаемой лекарственной терапии. Степень тяжести стенокардии опреде-

лялась согласно функциональной классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. Лабораторная диагностика включала определение общего холестерина плазмы (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, КК-МВ, вч-тропонина. Исследования образцов крови выполнено в клинико-диагностической лаборатории Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова “ФГБУ НМИЦ кардиологии” МЗ РФ (руководитель — д.м.н., профессор В.Н. Титов). Вч-тропонин I определялся с помощью теста STAT High Sensitive Troponin-I на приборе ARCHITECT i1000SR (Abbott Laboratories, США). КК-МВ определяли также на приборе ARCHITECT i1000SR (Abbott Laboratories, США). Превышением нормы вч-тропонина I считалось превышение 99 перцентиля в выборке, полученной при анализе данных группы практически здоровых добровольцев (т.е. верхней границы нормы (ВГН)), которая составила 34,2 пг/мл для мужчин и 15,6 пг/мл для женщин.

Никорандил за 2 сут. до ЧКВ назначался в дозе 30 мг/сут., в день ЧКВ за 2 ч до операции — 20 мг внутрь, 10 мг через 6-12 ч после ЧКВ, в последующем — 30 мг/сут. в течение 30 дней. Никорандил в максимальной разовой дозе назначали за 2 ч до ЧКВ, так как именно в этот период времени достигается и поддерживается максимальный эффект прекодиционирования [6]. Дополнительное назначение в минимальной суточной дозе в периоперационном периоде поддерживает этот эффект без снижения толерантности пациентов к проводимой терапии.

Коронароангиография проводилась в специально оборудованных операционных на аппаратах двух типов: Allura Xper, FD 20/10, 10/10 (Philips, Германия) и Axiom Artis zee (Siemens, Германия). Степень поражения коронарного русла определялась как визуально, так и количественно при помощи компьютерных программ оценки сосудистого русла “NICOR” (Siemens, Германия) и “QCA-Plus” (Sunders Systems, США).

Диагноз ИМ 4а типа выставлялся согласно 4-ому универсальному определению ИМ [7].

Статистический анализ. Количественные переменные описывались числом пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения, 25-ым и 75-ым перцентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением отношения шансов.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий

Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). Для поиска предикторов повышения вч-тропонина и КК-МВ после вмешательств проводился дискриминантный анализ. Качество классификационной функции оценивалось точностью метода, количеством исходных параметров и по результатам прогнозирования. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакетов статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software).

Результаты

Согласно критериям включения/исключения рандомизацией (методом конвертов) были сформированы 2 группы больных: Группа 1 — для стандартной терапии (группа контроля) и Группа 2 — для лечения никорандилом (основная). Допускался прием в 1 и 2 группах базовой терапии — бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, ацетилсалициловой кислоты, тиенопиридинов. Статины назначались в стандартной дозе. В 1-й группе было возможно назначение нитратов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследование включено 182 пациента со стабильной стенокардией, две группы, контроля и никорандила, сопоставимые по основным клиническим показателям (табл. 1). Различия в значениях креатинина и клиренса креатинина не считали истинно достоверными, так как они находились в пределах нормальных значений.

По ангиографическим параметрам группы пациентов также были сопоставимы: среднее значение шкалы Syntax в группе контроля составило 11,3, в группе никорандила — 10,9 ($p=0,77$), средняя длина имплантированного стента в группе контроля составила 32,6 мм, в группе никорандила — 35,6 мм ($p>0,1$). По результатам ЧКВ была достигнута полная реваскуляризация на целевом сосуде. Сравнение клинических и ангиографических параметров между женскими и мужскими подгруппами не выявило статистически значимого различия.

Анализ динамики вч-тропонина и КК-МВ спустя 24 и 48 ч после ЧКВ продемонстрировал пиковый подъем этих показателей спустя сутки после ЧКВ, поэтому в дальнейшем мы приводим результаты именно в 24-часовом интервале. В это время у 98% пациентов отмечены приросты вч-тропонина (рис. 2), в то же время динамика КК-МВ через 24 ч после у 22% пациентов была отрицательной. Показатель вч-тропонин через 24 ч превысил ВГН у 146 (182) 80% пациентов.

Различия средних значений вч-тропонина через 24 ч в группе никорандила по сравнению с группой контроля не достигли статистически значимого

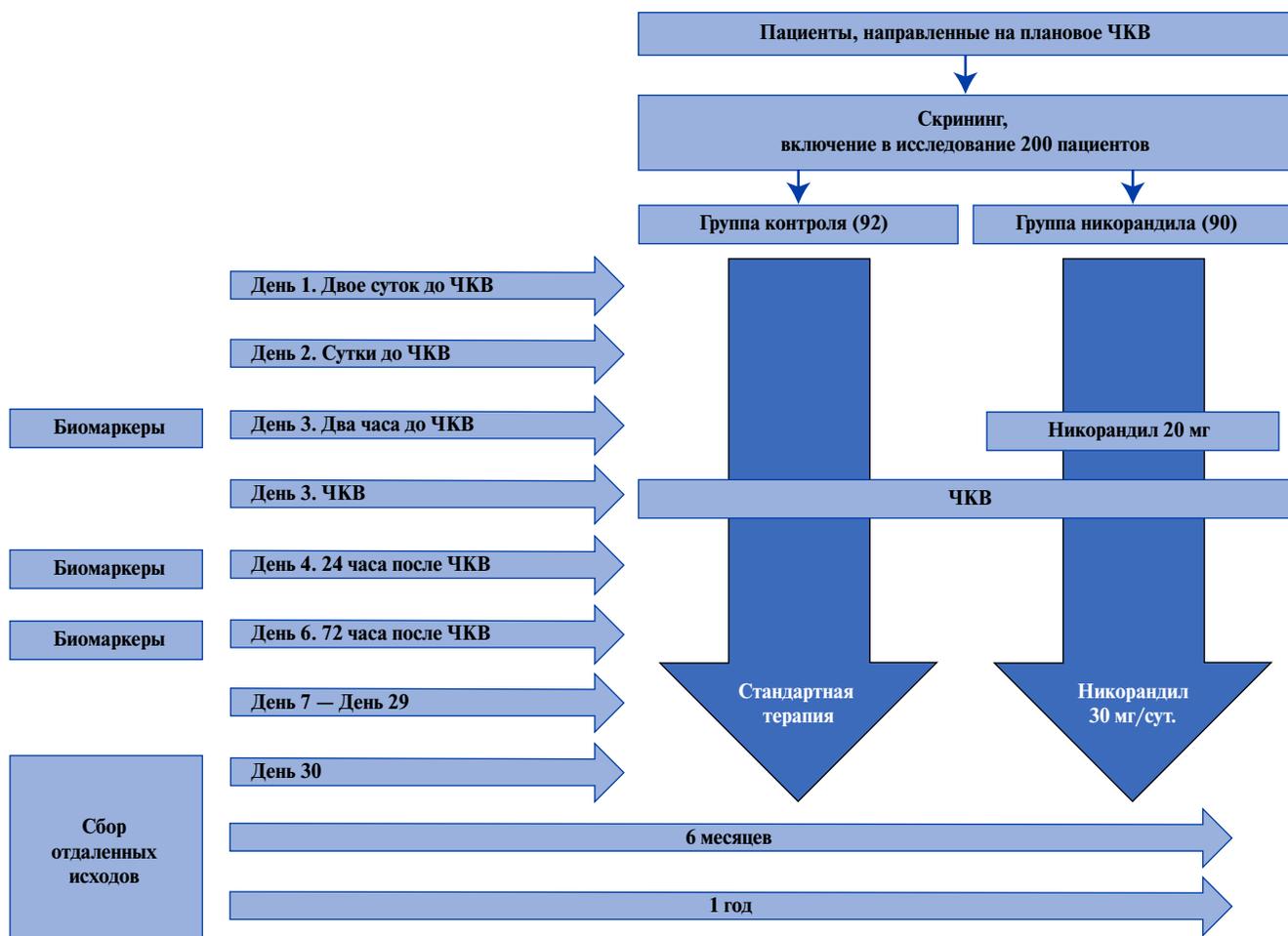


Рис. 1. Дизайн исследования.

различия (364 нг/мл против 725 нг/мл, $p=0,1$). При более детальном анализе прироста вч-тропонина было установлено, что в группе контроля статистически значимо чаще встречались случаи прироста вч-тропонина более чем на 2000 нг/мл (10% пациентов в группе контроля против 1% пациента в группе никорандила, $p=0,038$). Обнаружена тенденция к снижению послеоперационных уровней КК-МВ в группе никорандила по сравнению с контрольной группой: 3,97 нг/мл против 2,78 нг/мл ($p=0,08$). Развитие ИМ 4а типа было определено у 11 (12%) пациентов в группе контроля и у 3 (3%) пациентов в группе никорандила ($p=0,05$).

При разделении пациентов на мужскую и женскую подгруппы установлено, что ИМ 4а типа развился у 5/62 (8%) мужчин в группе контроля и у 2/58 (3%) мужчин в группе никорандила. У женщин ИМ 4а типа возникал в 7 раз чаще в группе контроля по сравнению с группой никорандила (21% vs 3%, рис. 3).

Основными предикторами развития ИМ 4а типа явились ряд ангиографических параметров:

длина установленных стентов (46,5 мм среди пациентов с ИМ 4а типа против 33 мм среди пациентов без ИМ 4а типа, $p=0,006$), суммарное время всех дилатаций (69 сек у пациентов с ИМ 4а типа против 55 сек у пациентов без ИМ 4а типа, $p=0,07$).

В группе никорандила превышения ВГН более чем в 5 раз наблюдались у 45 пациентов из 90 (50%). Из них 26 составили мужчины (45% от общего числа мужчин $N=58$) и 19 женщины (59% от общего числа женщин $N=32$), однако отличия по данному показателю не достигали статистически значимого уровня.

Прирост вч-тропонина в диапазоне, не превышающем величину ВГН, мы условно назвали “малыми приростами вч-тропонина”, в группе контроля они составили 19%. Соответственно, “большие приросты вч-тропонина”, выше величины ВГН, встречались в 81%, причем они фокусировались в основном до величин прироста вч-тропонина на 1000 нг/мл (рис. 4). В группе никорандила “малые приросты” наблюдались у 34%

Таблица 1

Клиническая характеристика группы контроля и группы никорандила

	Группа Контроля (n=92)	Группа никорандила (n=90)	p
Возраст, лет	66 (58-73,5)	64 (58-71)	0,35
Рост, см	170 (164-176)	170 (164-175)	0,96
Вес, кг	84 (75,5-95)	82 (76-95)	0,81
ИМТ, кг/м ²	29 (26-32)	29,5 (26-32)	0,87
Длительность анамнеза ИБС, годы	5,5 (2-10)	4,0 (2-10)	0,22
Длительность анамнеза АГ, годы	10 (10-14)	10 (5-14)	0,20
ФВЛЖ, %	60 (55-60)	60 (56-60)	0,88
ИММЛЖ, гр/м ²	101,8 (90,2-117)	100,3 (88,1-119,2)	0,87
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	74,8 (67,4-94,0)	71,9 (65,0-80,5)	0,02
Клиренс креатинина при поступлении, СОCRAFT, мл/мин	85,2 (76,9-96,6)	86,8 (77,0-97,8)	0,64
Клиренс креатинина при поступлении, MDRD, мл/мин (186)	83,0 (72,1-99,9)	91,3 (75,7-106,5)	0,02
Клиренс креатинина при поступлении, СКD-EPI, мл/мин	82,8 (69,6-99,0)	91,0 (76,8-103,1)	0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,3-6,5)	5,7 (5,3-6,5)	0,45
ОХС при поступлении, ммоль/л	4,1 (3,5-5,1)	4,0 (3,5-4,8)	0,82
ЛНП при поступлении, ммоль/л	2,1 (1,7-2,9)	2,2 (1,8-3,7)	0,73
Вч-тропонин при поступлении, пг/мл	4,2 (2,6-7,6)	5,1 (3,0-11,8)	0,21
КК-МВ при поступлении, нг/мл	1,3 (0,8-1,8)	1,2 (0,8-1,8)	0,52
Мужской пол (%)	63 (68)	58 (64)	1
Курение	24 (26)	22 (24)	0,86
Анамнез ИМ	44 (48)	41 (46)	0,76
Анамнез СД	21 (23)	24 (27)	0,6

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

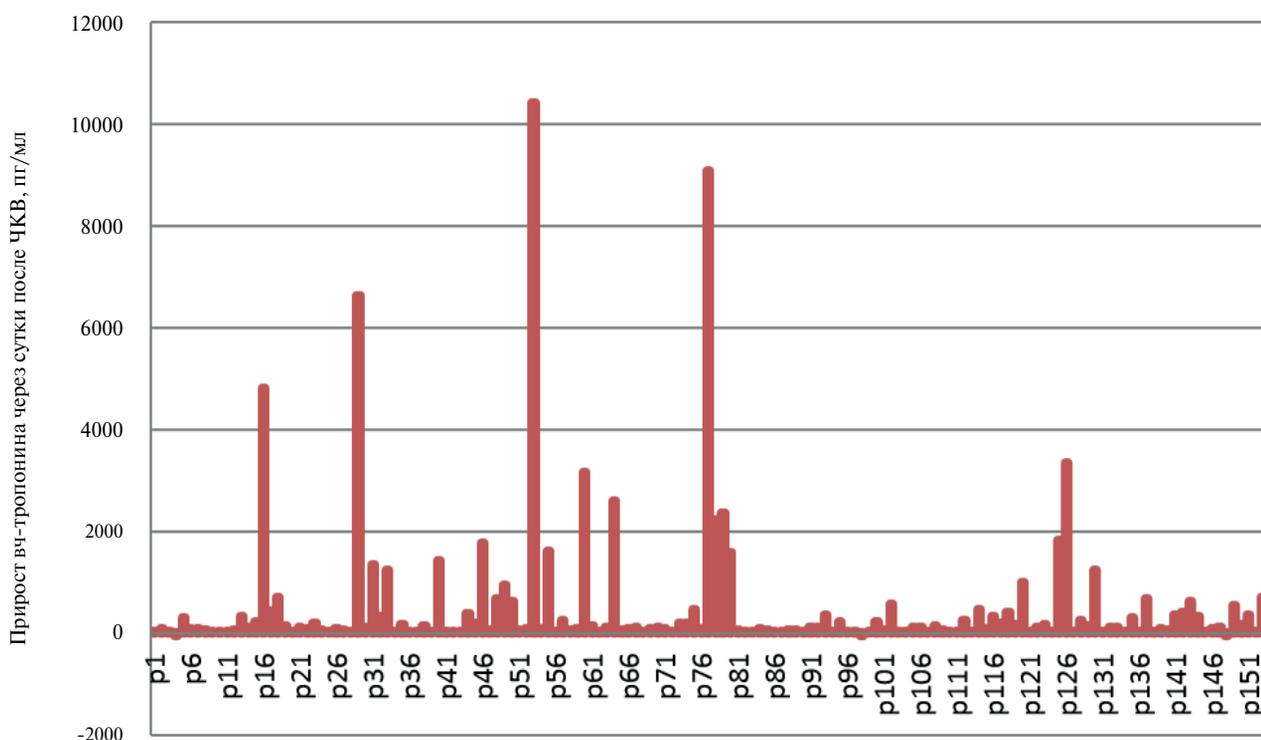


Рис. 2. Динамика вч-тропонина спустя сутки после ЧКВ у 151 больного стабильной ИБС.

пациентов, “большие” — у 66%. Отличия достигли статистической значимости (p=0,05), что демонстрирует увеличение “малых” приростов и снижение “больших” при ЧКВ на фоне терапии никоран-

диллом. Также было установлено, что среди мужчин, принимавших никорандил, прирост вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ не имел статистически значимых отличий по сравнению с мужчинами из группы

контроля (n=121, p=0,8) (рис. 5). Однако среди женщин (n=61) степень прироста вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ была статистически значимо ниже (287 против 1135 нг/мл, p=0,04) в группе никорандила по сравнению с группой контроля (рис. 6).

Обсуждение

Повреждения миокарда, как и ИМ, могут возникать на определенных этапах манипуляций, производимых на коронарных артериях во время ЧКВ. Повышенные уровни вч-тропонина и КК-МВ после вышеописанных вмешательств могут быть обусловлены повреждением или некрозом миокарда вследствие диссекции и/или окклюзии коронарной артерии, феномена no-reflow или slowreflow, эмболией фрагментами бляшки микрососудистого русла и др. Наряду с определенными клинико-инструментальными параметрами, маркеры повреждения миокарда являются неотъемлемым критерием диагностики ИМ [1]. В настоящее время вч-тропонин при-

нят “золотым” стандартом диагностики ИМ [2, 3] из-за его высокой чувствительности и специфичности. Результаты нашего исследования продемонстрировали превышение ВГН вч-тропонина у 80%

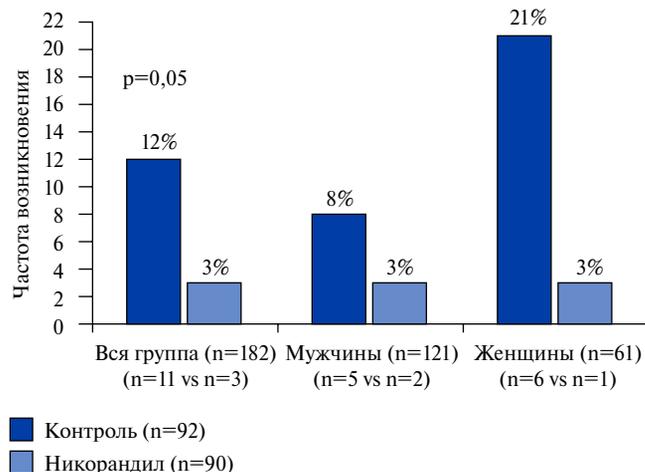


Рис. 3. Частота возникновения ИМ 4а типа среди мужчин и женщин после плановой ЧКВ.

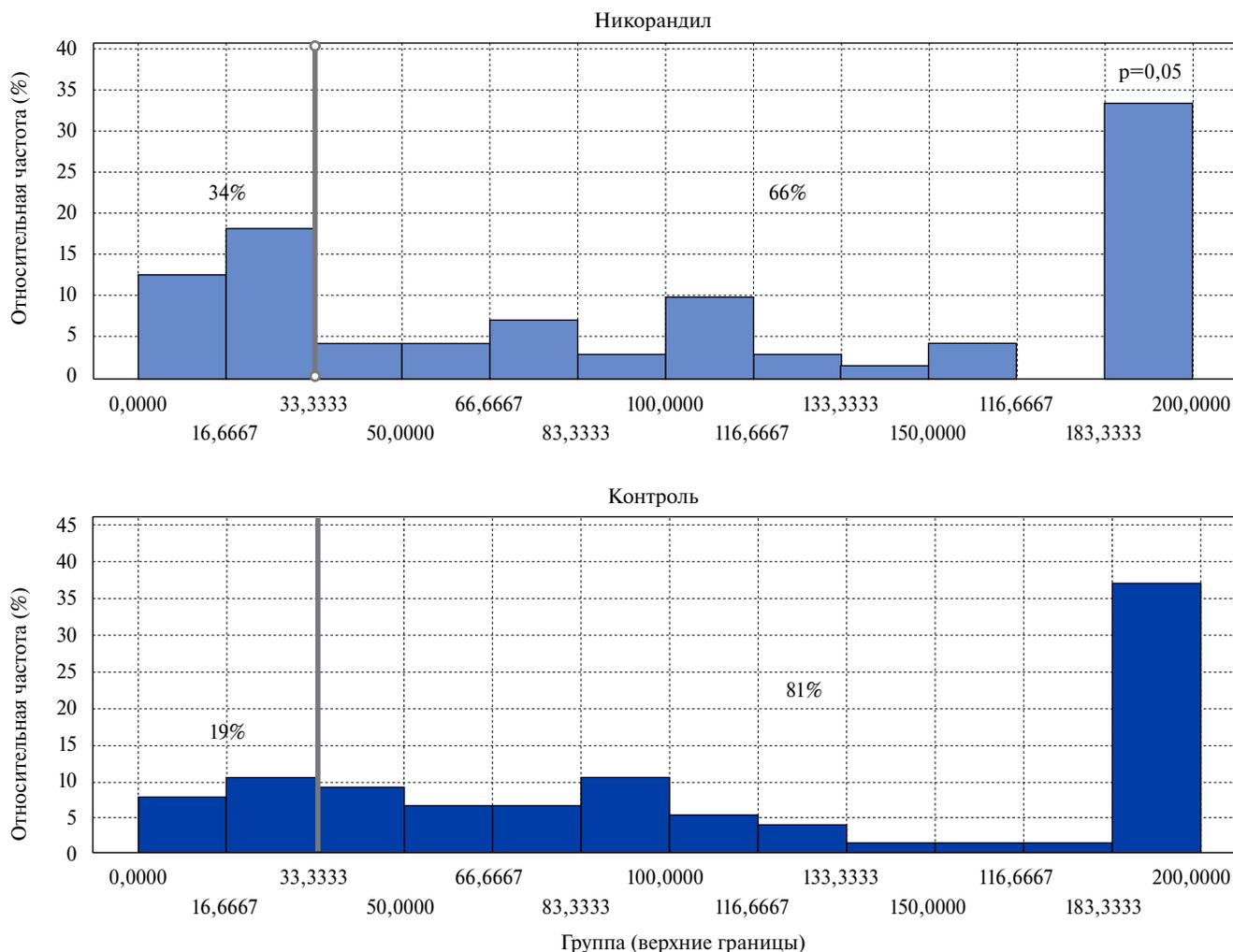


Рис. 4. Распределение “малых” (прирост вч-тропонина менее 33,3) и “больших” (прирост вч-тропонина более 33,3) повреждений миокарда в группе никорандила и группе контроля у больных стабильной ИБС после плановой ЧКВ.

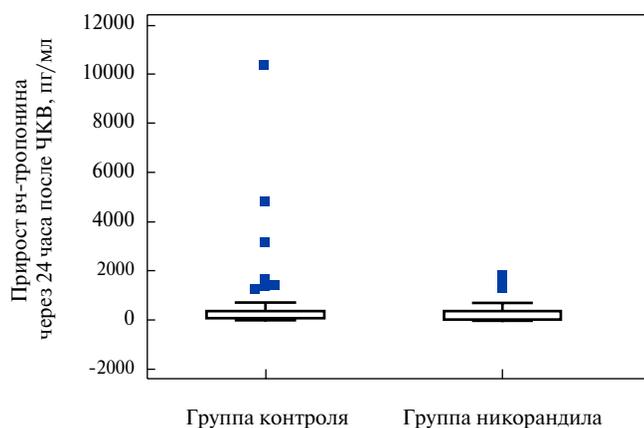


Рис. 5. Динамика вч-тропонина через 24 часа после ЧКВ в группе контроля и никорандила у мужчин. Квадратами отмечены "экстраординарно" большие приросты вч-тропонина.

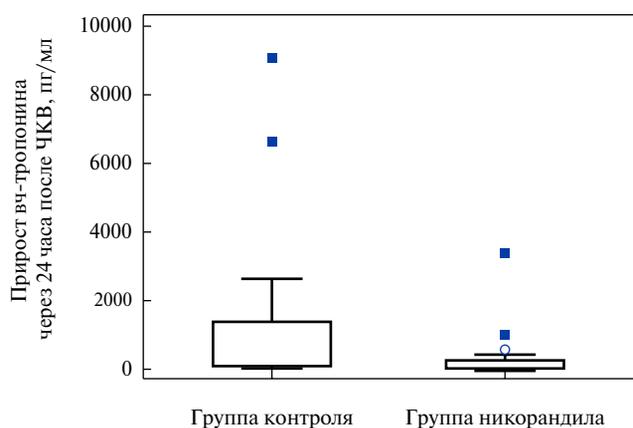


Рис. 6. Динамика вч-тропонина через 24 часа после ЧКВ в группе контроля и никорандила у женщин. Квадратами отмечены необычно большие приросты вч-тропонина.

пациентов после плановой ЧКВ, в то время как динамика КК-МВ у 20% пациентов из этой же группы была отрицательной, что также свидетельствует о преимуществах вч-тропонина в выявлении повреждения миокарда по сравнению с КК-МВ. Необходимо подчеркнуть, что на момент завершения ЧКВ была достигнута полная реваскуляризация целевой артерии у всех больных.

Учитывая базовое положение вч-тропонина в диагностике ИМ 4 типа [7], мы использовали этот критерий в оценке эффективности ФПК никорандилом, способа предупреждения интраоперационного повреждения миокарда при плановом ЧКВ.

ФПК — эффект прекондicionирования, обусловленный лекарственным препаратом. Прекондicionирование — термин, используемый для описания повышения толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на нее стрессорных стимулов. Впервые этот эффект был изучен на кардиомиоцитах (КМЦ), когда в условиях экспериментальной гипоксии короткими, повторными эпизодами ишемии достигалась защита сердца от повреждения в условиях длительной ишемии, отсюда название ИПК [8]. Реализуется ИПК изменением эффективности метаболических путей в КМЦ, что в значительной мере обеспечивается активацией митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов. В результате улучшается энергосберегающая способность КМЦ, уменьшается их перегрузка ионами Са; при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии миокарда снижается его метаболическая активность, уменьшается скорость распада аденозинтрифосфата (АТФ), благодаря этому миокард без последствий переносит ишемию [9]. Воспроизведение ИПК с помощью лекарственных средств, т.н. ФПК представляется перспективным с целью обеспечения защиты мио-

карда от повреждающего эффекта ишемии. Активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов, представителем которых является никорандил, принято считать эффекторным звеном ФПК.

В настоящее время доказано снижение риска повреждения миокарда при проведении экстренной ЧКВ назначением никорандила у пациентов с ИМ [5, 6]. Опираясь на результаты этих работ, мы предприняли попытку обеспечить эффект ФПК пероральной формой никорандила у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ. Временные интервалы назначения препарата перед ЧКВ были нами рассчитаны, исходя из параметров фармакокинетики препарата и времени наступления эффекта прекондicionирования в течение 3 ч после приема внутрь [6].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о тенденции уменьшения средних уровней вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ у пациентов, принимавших никорандил по предложенной схеме по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших стандартную антиангинальную терапию (364 нг/мл в группе никорандила против 725 нг/мл в группе контроля, $p=0,1$). Также было выявлено, что превышение ВГН более, чем на 2000 ед. статистически значимо чаще случалось в группе контроля по сравнению с группой никорандила (10% против 1%, $p=0,038$).

Анализ динамики КК-МВ также выявил эффективность применения никорандила с целью предотвращения повреждения миокарда при плановом ЧКВ. Так, медианный уровень КК-МВ через 24 ч после ЧКВ в группе никорандила составил 2,30 нг/мл против 2,05 нг/мл в группе контроля, $p=0,08$. При этом степень прироста КК-МВ в группе никорандила была также ниже, по сравнению с группой контроля (2,48 нг/мл против 1,05 нг/мл, $p=0,06$), что подтверждает кардиопротективные эффекты препарата [10, 11].

Очевидным доказательством снижения степени повреждения миокарда является факт увеличения числа “малых” приростов вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ в ущерб “большим” ($p=0,05$). Таким образом, никорандил способен снижать степень повреждения миокарда и переводить часть “больших” приростов вч-тропонина в “малые”.

По результатам нашего исследования установлено, что ИМ 4а типа встречался у 8% пациентов стабильной ИБС, при этом у женщин чаще, чем у мужчин (21% против 3%), также у женщин вдвое чаще встречались превышения ВГН вч-тропонина (40% против 70%, $p=0,048$), что соответствует данным других исследований [1, 2]. Ухудшению исходов ЧКВ у женщин могут способствовать более высокая коморбидность, меньший диаметр сосудов по сравнению с мужчинами, активация эстрогеном свертывающей системы крови и воспаления [11]. В нашем исследовании доказано более выраженное влияние никорандила на степень повреждения миокарда, выражающееся в динамике маркеров повреждения миокарда, у женщин. Так, у женщин, принимавших никорандил, средний прирост вч-тропонина составил 287 нг/мл против 1154 нг/мл среди женщин из группы контроля ($p=0,04$), в то время среди мужчин статистических различий в динамике вч-тропо-

нина получено не было. Также у женщин из группы никорандила по сравнению с группой контроля зарегистрирован статистически значимо более низкий прирост КК-МВ через 24 ч после ЧКВ (0,52 нг/мл против 2,8 нг/мл, $p=0,026$).

В целом по группе пациентов определено, что ИМ 4а типа наблюдался в 4 раза реже в группе никорандила (3% против 12%, $p=0,05$). Особенно важным представляется предварительное назначение никорандила для больных с запланированной имплантацией нескольких стентов суммарной длиной более 44 мм.

Заключение

Обеспечение снижения риска повреждения миокарда и ИМ 4а типа при применении никорандила в пероральной форме до ЧКВ в сравнении со стандартной антиангинальной терапией (бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция) является дополнительным аргументом в пользу использования этого препарата с целью достижения эффекта ФПК миокарда и кардиопротекции у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ.

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

Литература/References

1. Mironova OYu. Type 4a myocardial infarction. Therapeutic archive. 2014;9:102-7. (In Russ.) Миронова О.Ю. Инфаркт миокарда типа 4а. Терапевтический архив. 2014;9:102-7. PMID: 25518514.
2. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. European Heart Journal. 2018;39:1100-109. doi:10.1093/eurheartj/ehx799.
3. Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian federation (2017). Russian Journal of Endovascular Surgery. 2018;5 (2):93-240. (In Russ.). Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Каралетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5:93-240. doi:10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
5. Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H, et al. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. Eur Heart J. 2009;30:765-72. doi:10.1093/eurheartj/ehp077.
6. Yang J, Zhang J, Cui W, et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. Anatolian J Cardiol. 2015;15:125-31. doi:10.5152/akd.2014.5207.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
8. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying and clinical application. Atherosclerosis. 2009;204:334-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.029.
9. Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E, et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. EuroIntervention. 2014;9:1050-6. doi:10.4244/EIJV9I9A178.
10. Pang Z, Zhao W, Yao Z. Cardioprotective Effects of Nicorandil on Coronary Heart Disease Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. Med Sci Monit. 2017;23:2924-30. doi:10.12659/MSM.902324.
11. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, et al. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2017;191:65-74. doi:10.1016/j.ahj.2017.06.014.

Влияние аторвастатина и розувастатина на концентрацию PCSK9 в крови у статин-наивных пациентов с атеросклерозом

Филатова А. Ю., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Афанасьева О. И.

Статины на сегодняшний день являются основной группой гиполипидемических препаратов, однако не у всех пациентов удается достичь “целевых” уровней холестерина (ХС) атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) крови. Возможной причиной является индуцированное статинами повышение экспрессии гепатоцитами пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) — белка, регулирующего потребление клетками ЛНП.

Цель. Определить, зависят ли изменения показателей липидного спектра от изменения концентрации PCSK9 в крови на фоне терапии розувастатином или аторвастатином.

Материал и методы. В исследование включено 20 пациентов (в том числе 9 мужчин) в возрасте 63 (57;72) лет, направленных на обследование в институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к назначению терапии статинами. У 9 пациентов была инициирована терапия аторвастатином в дозе 40-80 мг/сут., у 11 пациентов — розувастатином в дозе 10-40 мг/сут. Липидные показатели и концентрацию PCSK9 в крови определяли перед включением в исследование и через 1 мес. после начала терапии статинами.

Результаты. На фоне лечения аторвастатином и розувастатином отмечалось снижение уровней общего ХС, триглицеридов, ХС ЛНП. Содержание ХС липопротеидов высокой плотности и липопротеида(а) не изменялось. На фоне приема розувастатина отмечалось повышение концентрации PCSK9, в то время как на фоне приема аторвастатина прирост концентрации PCSK9 был менее выраженным и статистически недостоверным.

Заключение. По предварительным данным, гиполипидемический эффект статинов не зависит от их влияния на уровень PCSK9 в крови. Ограничением данного исследования является малый объем выборки и короткий срок наблюдения.

Ключевые слова: статины, PCSK9, атеросклероз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127 и по теме госзадания № АААА-А18-118021690085-7 “Изучение молекулярно-клеточных механизмов атеротромбогенности липопротеида(а) как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний”.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Филатова А. Ю.* — м.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Арефьева Т. И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9500-1940, Клесарева Е. А. — к.техн.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-8909-8662.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anastasia.m088@yandex.ru

PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, SREBP-2 — белок, связывающий стерол-регулирующие элементы, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛНП корр — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС, входящего в состав Лп(а).

Рукопись получена 16.04.2019
Рецензия получена 30.04.2019
Принята к публикации 14.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):52–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-52-55>

Effect of atorvastatin and rosuvastatin on the PCSK9 blood concentration in statin-naïve patients with atherosclerosis

Filatova A. Yu., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Afanasieva O. I.

Statins are currently the main group of lipid-lowering drugs used in clinical practice. However not all patients manage to achieve ‘target’ levels of LDL. A possible cause is statin-induced increase of expression of hepatocyte PCSK9 which regulates LDL uptake.

Aim. The aim of the study was to determine whether the changes of parameters of lipid spectrum depend on the changes of PCSK9 concentration in blood during treatment with rosuvastatin or atorvastatin.

Material and methods. 20 patients (9 men), median age 63 (57;72) years referred for the examination at NMRC with coronary and carotid atherosclerosis and with the indications for statin therapy were included. In 9 patients the therapy with atorvastatin (40-80 mg/day) was initiated. 11 patients started taking rosuvastatin (10-40 mg/day). The parameters of lipid spectrum, Lp(a) and PCSK9 blood levels were determined at baseline and after 1 month after the initiation of statin therapy.

Results. Atorvastatin and rosuvastatin intake were accompanied by the decrease in the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL. The level of Lp(a) did not change. In patients receiving rosuvastatin a significant increase in the PCSK9 serum concentration was achieved while atorvastatin therapy was associated with much less pronounced and not statistically significant increase in PCSK9 levels.

Conclusion. We suggest that the lipid-lowering activity of statins does not depend on their effect on PCSK9 expression. The limitation of this study is the small sample size and short observation time.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):52–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-52-55>

Key words: statins, PCSK9, atherosclerosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was partially supported by RFBR grant № 17-04-00127 and on the topic of state assignment № AAA-A18-118021690085-7 “Study of molecular and cellular mechanisms of atherothrombogenicity of lipoprotein(a) as an independent risk factor for cardiovascular diseases”.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Filatova A. Yu. ORCID: 0000-0001-8911-1628, Arefieva T. I. ORCID: 0000-0002-9500-1940, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662.

Received: 16.04.2019 **Revision Received:** 30.04.2019 **Accepted:** 14.05.2019

Статины в настоящее время являются основной группой гиполипидемических препаратов, применяемых в клинической практике. Однако не у всех пациентов удается достичь “целевых” уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) крови. Причиной этого, по мнению некоторых исследователей, является индуцированное статинами повышение экспрессии гепатоцитами пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9). Статины ингибируют ключевой фермент биосинтеза ХС, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу, что приводит к снижению содержания внутриклеточного ХС. Это способствует повышению активности транскрипционного фактора SREBP-2 (белок, связывающий стерол-регулирующие элементы) и последующему увеличению мембранной плотности рецепторов ЛНП, а также стимулирует экспрессию PCSK9 гепатоцитами, в результате чего концентрация PCSK9 в крови возрастает [1-3]. В свою очередь, связывание PCSK9 с рецепторами ЛНП приводит к их деградации и подавлению клиренса частиц ЛНП [4-6]. Связанное с мутацией гена низкое содержание PCSK9 в крови ассоциируется с низкими уровнями ХС ЛНП и сниженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. В настоящее время разработаны препараты на основе ингибирующих антител к PCSK9, которые рекомендованы при недостаточной эффективности статинов [8]. Таким образом, степень повышения концентрации PCSK9 в крови и может являться одним из факторов, влияющих на эффективность снижения уровня ХС ЛНП статинами.

Целью нашего исследования было определить, зависит ли степень изменения показателей липидного спектра крови от степени повышения концентрации PCSK9 на фоне терапии розувастатином или аторвастатином.

Материал и методы

В исследование было включено 20 пациентов (в том числе 9 мужчин) в возрасте 63 (57;72) года, направленных на обследование в институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к назначению терапии статинами. У 9 пациентов была инициирована терапия аторвастатином в дозе 40-80 мг/сут., у 11 пациентов — розувастатином в дозе 10-40 мг/сут. Сопутствующая терапия не изменялась в обеих группах пациентов в течение всего времени проведения исследования.

В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 мес., злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной

или печеночной недостаточностью, с воспалительными/инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммуностимулирующие препараты.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Липидные показатели крови, в том числе общий ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом. Уровень ХС ЛНП и ХС ЛНП, скорректированного (ХС ЛНП корр) по уровню ХС, входящего в состав липопротеида(а) — Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Dahlen [9]. Концентрацию Лп(а) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител к Лп(а), как описано ранее [10]. Содержание PCSK9 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (“R&D Systems”, США).

Все измерения проводили перед включением в исследование и через 1 мес. после начала лечения статинами.

Статистический анализ данных. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для парных межгрупповых сравнений использовали критерий U Манна-Уитни. Для парных внутригрупповых сравнений использовали W-критерий Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли с использованием метода Спирмена. В работе применяли пакет статистических программ Statistica 8,0. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127 и по теме госзадания № АААА-А18-118021690085-7 “Изучение молекулярно-клеточных механизмов атеротромбогенности липопротеида(а) как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний”.

Результаты

На фоне терапии статинами отмечалось значимое снижение уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛНП корр и повышение концентрации PCSK9 в сыворотке крови. Содержание ХС ЛВП и Лп(а) не изменялось (табл. 1).

Корреляционный анализ не выявил связи между Δ PCSK9 и Δ ХС ЛНП корр ($r = -0,20$; $p > 0,05$). Мы предположили, что отсутствие корреляции может быть обусловлено неодинаковыми фармакокинетическими свойствами различных статинов [11]. Поэтому на следующем этапе мы проанализировали изучаемые пока-

Таблица 1

Показатели липидного спектра и концентрация PCSK9 в крови до и на фоне терапии статинами

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,3;5,6)	3,4 (3,0;4,2)*	-34,4 (-58,4;-16,2)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,0;1,4)	1,2 (1,1;1,5)	2,7 (-0,7;7,0)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 (2,4;3,4)	1,8 (1,4;2,2)*	-59,2 (-99,7;-36,7)
ХС ЛНП корр, ммоль/л	2,9 (2,4;3,3)	1,7 (1,2;2,1)*	-70,5 (-110,0;-36,5)
ТГ, ммоль/л	1,0 (0,7;1,6)	0,9 (0,5;1,2)*	-24,0 (-75,7;3,2)
Лп(а), мг/дл	5,0 (3,0;32,0)	6,0 (2,0;31,0)	6,0 (-18,0;18,0)
PCSK9, нг/мл	213,8 (190,8;307,6)	322,8 (266,5;354,3)*	27,3 (11,1;40,1)

Примечания: Δ рассчитывалась как степень изменения показателя, выраженная в %. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. * — p<0,05.

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛНП корр — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС, входящего в состав Лп(а).

Таблица 2

Показатели липидного спектра и концентрация PCSK9 в крови до и на фоне терапии аторвастатином и розувастатином

Показатель	Группа аторвастатина (n=9)			Группа розувастатина (n=11)		
	Исходно	На фоне терапии	Δ, %	Исходно	На фоне терапии	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	4,7 (4,0;5,1)	3,2 (2,9;3,8)*	-36,5 (-65,0;-13,5)	4,9 (4,7;5,8)	4,0 (2,9;4,2)*	-34,4 (-43,5;-16,2)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 (1,0;1,4)	1,1 (1,0;1,4)	3,8 (-4,4;11,4)	1,3 (1,1;1,4)	1,3 (1,2;1,5)	2,7 (-0,0;6,8)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 (2,3;3,4)	1,8 (1,4;2,2)*	-66,4 (-96,3;-22,4)	2,9 (2,4;3,4)	1,9 (1,2;2,2)*	-59,2 (-126,0;-37,0)
ХС ЛНП корр, ммоль/л	2,7 (1,6;3,3)	1,6 (1,3;1,9)*	-70,0 (-104,4;-21,0)	2,9 (2,4;3,3)	1,8 (1,2;2,2)*	-70,5 (-124,7;-36,4)
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7;1,4)	0,7 (0,4;1,0)*	-45,7 (-99,8;-14,5)	1,2 (0,5;1,7)	1,0 (0,6;1,4)	-8,6 (-30,0;27,5)
Лп(а), мг/дл	15,0 (3,0;37,0)	19,0 (3,0;31,0)	5,0 (-17,0;25,0)	4,0 (3,0;5,0)	3,0 (1,0;6,0)	6,0 (-51,0;13,0)
PCSK9, нг/мл	257,5 (194,1;374,6)	307,6 (260,7;350,6)	11,3 (-19,7;29,4)	213,8 (173,4;275,4)	322,8 (299,1;354,6)*	37,1 (27,3;42,0)

Примечания: Δ рассчитывалась как степень изменения показателя, выраженная в %. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. * — p<0,05.

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛНП корр — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС, входящего в состав Лп(а).

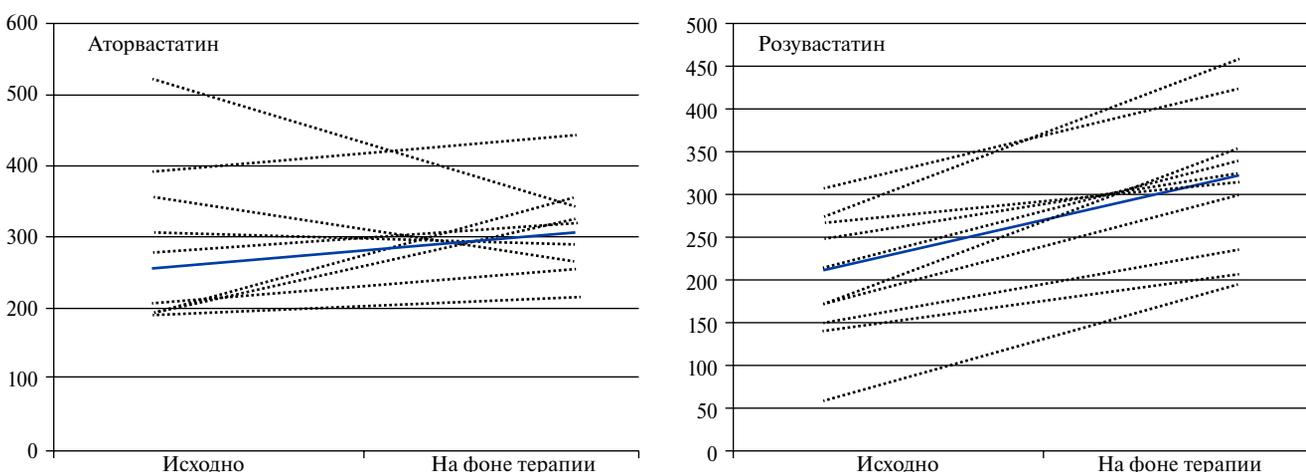


Рис. 1. Концентрация PCSK9 крови исходно и на фоне терапии аторвастатином и розувастатином.

Примечание: жирная линия – значение медианы.

затели внутри групп пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин. Группы не различались по основным клиническим характеристикам (возраст, индекс массы тела, статус курения, анамнез артериальной гипертензии, анамнез перенесенного инфаркта миокарда; данные не представлены).

На фоне терапии аторвастатином и розувастатином отмечалось снижение уровней общего ХС, ХС ЛНП и ХС ЛНП корр, содержание ТГ уменьшалось при приеме аторвастатина. На фоне приема розувастатина отмечалось существенное повышение концентрации PCSK9 в крови, в то время как на фоне

приема аторвастатина прирост концентрации PCSK9 был незначим (табл. 2). На рисунке 1 приведены индивидуальные значения концентрации PCSK9 у пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин, исходно и через 1 мес. В связи с малым объемом выборки корреляционный анализ между ΔPCSK9 и ΔХС ЛНП корр внутри групп не проводился.

Обсуждение

PCSK9 является ключевым физиологическим регулятором содержания ХС ЛНП в крови. В литературе имеются сведения о влиянии статинов на уровень PCSK9. Nozue T, et al. [12] оценили в динамике влияние терапии питавастатином (4 мг/сут.) и правастатином (20 мг/сут.) на содержание ХС ЛНП и PCSK9 у статин-наивных пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших препараты в течение 8 мес. Прием статинов приводил к снижению уровня ХС ЛНП крови, наибольший эффект был достигнут в группе питавастатина. Также наблюдалось значительное повышение концентрации PCSK9, однако различий между статинами выявлено не было, что связано, по мнению авторов, с длительным сроком приема препаратов. В ряде работ было показано, что выраженность изменения концентрации PCSK9 зависит как от дозы статина [1, 13, 14], так и от длительности приема [13]. Например, по данным Okada K, et al. [15], концентрация PCSK9 в плазме крови значительно возрастала через 12 нед. статинотерапии и практически возвращалась к исходным значениям к 52-й нед. лечения.

В нашей работе терапия статинами в течение 1 мес. сопровождалась ожидаемым снижением концентрации ХС ЛНП и увеличением концентрации PCSK9 в крови, что согласуется с литературными данными. Однако при анализе подгрупп пациентов, принимав-

ших аторвастатин и розувастатин, нами были выявлены различия в действии статинов на данный показатель. Так, на фоне приема розувастатина отмечалось более выраженное повышение концентрации PCSK9, по сравнению с аторвастатином. Разная степень повышения PCSK9 разными статинами может определяться их биодоступностью и зависеть от физико-химических свойств конкретного препарата. Так, будучи “гидрофильным”, розувастатин способен накапливаться преимущественно в клетках, экспрессирующих соответствующие белки-переносчики, прежде всего, в гепатоцитах. “Липофильный” аторвастатин обладает большей способностью распределяться в других органах и тканях за счет пассивной диффузии. Поэтому он является менее “гепатоселективным”, чем может быть обусловлено его менее выраженное влияние на уровень синтеза PCSK9 гепатоцитами [11, 16].

Несмотря на обнаруженные нами различия в изменении содержания PCSK9 в крови на фоне приема аторвастатина и розувастатина, оба препарата в указанных дозах одинаково эффективно снижали уровни ХС ЛНП. На основании этого мы полагаем, что гиполипидемический эффект статинов не зависит от их влияния на уровень PCSK9. Ограничением данного исследования является малый объем выборки и короткий срок наблюдения за пациентами.

Финансирование. Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127 и по теме госзадания № АААА-А18-118021690085-7 “Изучение молекулярно-клеточных механизмов атеротромбогенности липопротеида(а) как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

Литература/References

- Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res.* 2008;49:394–98.
- Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537–43. doi:10.1210/jc.2009-0141.
- Dubuc G, Tremblay M, Pare G, et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res.* 2010;51:140–9. doi:10.1194/jlr.M900273-JLR200.
- Benjannet S, Rhoads D, Essalmani R, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem.* 2004;279:48865–75.
- Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Discov.* 2012;11:367–83.
- Seidah NG, Awan Z, Chretien M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114:1022–36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.301621.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.
- Dicembrini I, Giannini S, Raghianti B, et al. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest.* 2019. doi:10.1007/s40618-019-01019-4.
- Dahlen GH. Incidence of Lp (a) lipoprotein among populations. In: Scanu A.M. (Ed.), *Lipoprotein (a): 25 years in progress.* Academic Press Inc. 1990;151–73.
- Afanasyeva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. An immunoenzyme method for determining lipoprotein (a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1995;10:398–401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1995;10:398–401.
- Arefieva TI, Filatova AYu, Potekhina AV, et al. Immunotropic effects and proposed mechanism of action for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). *Biochemistry.* 2018;8:111–29. (In Russ.) Арефьева Т.И., Филатова А.Ю., Потехина А.В. и др. Иммунотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов). *Биохимия.* 2018;8:111–29. doi:10.1134/S0006297918080023.
- Nozue T, Hattori H, Ishihara M, et al. Comparison of effects of pitavastatin versus pravastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in statin-naïve patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013;111:1415–9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.289.
- Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51:2714–21. doi:10.1194/jlr.M008144.
- Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007;282:18602–12.
- Okada K, Iwahashi N, Endo T, et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2012;224:454–6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036.
- Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers. *Clin Ther.* 2003;25:2553–63.

Мономерный С-реактивный белок и локальная воспалительная реакция в стенке коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Мельников И. С.^{1,2}, Козлов С. Г.¹, Чумаченко П. В.¹, Сабурова О. С.¹, Гусева О. А.¹, Прокофьева Л. В.¹, Габбасов З. А.¹

Цель. Изучение фенотипа микровезикул, циркулирующих в плазме крови пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), несущих на своей поверхности мономерный С-реактивный белок (мСРБ), а также выявление тканевых отложений мСРБ в образцах коронарных артерий больных ИБС.

Материал и методы. Были исследованы образцы крови, полученные от 20 пациентов со стабильной ИБС и от 7 практически здоровых добровольцев. Фенотип микровезикул клеточного происхождения изучался методом проточной цитометрии. Микрочастицы были идентифицированы по уровню их связывания с аннексин-V, а экзосомы — по связыванию с моноклональными антителами к CD63. Отложение мСРБ в стенках коронарных артерий исследовали методом иммуногистохимического анализа фрагментов коронарных артерий, полученных у 7 мужчин во время операции коронарной эндартерэктомии. Образцы окрашивали с помощью моноклональных антител к нативному СРБ (нСРБ) и мСРБ.

Результаты. Более половины мСРБ-положительных микрочастиц крови были CD45-положительными, т.е. несли на своей поверхности общий лейкоцитарный антиген. Одновременно с этим микрочастицы мСРБ+/CD45+ были CD63-положительными и аннексин-V-отрицательными, что позволяет охарактеризовать их как экзосомы, выделяемые в межклеточное пространство активированными лейкоцитами. Микрочастицы тромбоцитарного и эритроцитарного происхождения были в основном аннексин-V-положительными и очень слабо связанными или вовсе не связанными с антителами к мСРБ. Количество в крови мСРБ+/CD45+ экзосом было значительно выше у пациентов с ИБС (8749±2683 частиц на мкл, n=20), чем у здоровых людей (1454±350 частиц на мкл, n=7, p<0,001). Анализ материала коронарных артерий показал, что мСРБ обнаруживается в атеросклеротических бляшках, в то время как неповрежденные образцы стенок артерий были мСРБ отрицательными.

Заключение. Повышение в крови пациентов с ИБС уровня циркулирующих экзосом, несущих на своей поверхности мСРБ и характерные маркеры лейкоцитов, а также появление мСРБ в зонах атеросклеротического поражения стенок артерий может указывать на участие провоспалительных молекул мСРБ в патогенезе коронарного атеросклероза. Поскольку экзосомы являются специфическими транспортерами сигнальных молекул родительских клеток, можно полагать, что мСРБ транспортируется в зоны повреждения активированными лейкоцитами.

Ключевые слова: атеросклероз, С-реактивный белок, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098-П).

¹ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ²ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва, Россия.

Мельников И. С. — м.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5241-3091, Козлов С. Г. — д.м.н., с.н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8800-1670, Чумаченко П. В. — с.н.с. лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1162-6055, Сабурова О. С. — к.б.н., с.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5702-9037, Гусева О. А. — к.б.н., н.с. лаборатории клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0003-0353-8482, Прокофьева Л. В. — м.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4045-2402, Габбасов З. А.* — д.б.н., в.н.с. лаборатории стволовых клеток человека Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3878-2573.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СРБ — С-реактивный белок, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, мСРБ — мономерный С-реактивный белок, нСРБ — нативный С-реактивный белок.

Рукопись получена 19.04.2019

Рецензия получена 24.04.2019

Принята к публикации 06.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):56–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-56-61>

Monomeric C-reactive protein and local inflammatory reaction in the wall of the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease

Melnikov I. S.^{1,2}, Kozlov S. G.¹, Chumachenko P. V.¹, Saburova O. S.¹, Guseva O. A.¹, Prokofyeva L. V.¹, Gabbasov Z. A.¹

Aim. To study the phenotype of microvesicles circulating in the blood plasma of patients with stable coronary artery disease (CAD), carrying monomeric C-reactive protein (mCRP) on their surface, and to detect tissue accretions of mCRP in coronary artery of patients with CAD.

Material and methods. Blood samples obtained from 20 patients with stable CAD and from 7 healthy volunteers were examined. The phenotype of microvesicles of cell origin was studied by flow cytometry. Microparticles were identified by their level of binding to annexin-V, and exosomes by binding to the monoclonal antibodies to CD63. The accretion of mCRP in the coronary arteries' walls was investigated by immunohistochemical analysis of their fragments obtained from 7 men during coronary endarterectomy surgery. Samples were stained with monoclonal antibodies to native CRP (nCRP) and mCRP.

Results. More than half of the mCRP-positive blood microparticles were CD45-positive. At the same time, the mCRP+/CD45+ microparticles were CD63 positive and annexin-V negative, which makes it possible to characterize them as exosomes secreted into the extracellular space by activated leukocytes. Microparticles

of platelet and erythrocyte origin were mainly annexin-V positive. It was very weakly or not at all associated with antibodies to mCRP. The amount of blood mCRP+/CD45+ exosomes was significantly higher in patients with CAD (8749±2683 particles per μ L, n=20) than in healthy people (1454±350 particles per μ L, n=7, p=0,00). An analysis of coronary arteries' material has shown that mCRP is found in atherosclerotic plaques, while intact arterial wall samples were mCRP negative.

Conclusion. An increase of exosomes carrying on their surface mCRP and characteristic leukocyte markers, as well as the appearance of mCRP in areas of atherosclerotic arterial wall lesions, in patients with CAD, may indicate the involvement of proinflammatory mCRP molecules in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. Since exosomes are specific transporters of signaling molecules of the parent cells, it can be assumed that mCRP is transported to damaged areas by activated leukocytes.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):56–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-56-61>

Key words: atherosclerosis, C-reactive protein, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 16-15-10098-P).

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Federation State Research Center Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia.

Melnikov I. S. ORCID: 0000-0001-5241-3091, Kozlov S. G. ORCID: 0000-0001-8800-1670, Chumachenko P. V. ORCID: 0000-0002-1162-6055, Saburova O. S. ORCID: 0000-0002-5702-9037, Guseva O. A. ORCID: 0000-0003-0353-8482, Prokofyeva L. V. ORCID: 0000-0002-4045-2402, Gabbasov Z. A. ORCID: 0000-0003-3878-2573.

Received: 19.04.2019 **Revision Received:** 24.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

В настоящее время показано, что нативный С-реактивный белок (нСРБ), не имеющий выраженной провоспалительной активности, в зоне локального воспаления подвергается процессу диссоциации с образованием отдельных мономерных субъединиц, имеющих отличные от нСРБ антигенные свойства [1]. Мономерный С-реактивный белок (мСРБ) может быть вовлечен в местную воспалительную реакцию, вызванную атеросклеротическим повреждением тканей стенки артерии. В настоящее время показано, что мСРБ способен активировать моноциты, нейтрофилы и тромбоциты, тем самым стимулируя их провоспалительную активность [2]. Также в ряде исследований продемонстрировано, что тканевые макрофаги способны синтезировать мСРБ [3]. Таким образом, в настоящее время провоспалительную активность С-реактивного белка (СРБ) связывают именно с мСРБ. С другой стороны, нСРБ находит признание как биомаркер сердечно-сосудистого риска. В итоге нСРБ и мСРБ могут рассматриваться как разные по своим биологическим свойствам молекулы, имеющие разное патогенетическое значение. Если мСРБ является активным участником патологического локального воспалительного процесса в стенке сосудов, то нСРБ — показателем системной воспалительной реакции организма и биомаркером сердечно-сосудистого риска при ишемической болезни сердца (ИБС). Целью настоящего исследования было изучение фенотипа микровезикул клеточного происхождения, циркулирующих в плазме крови пациентов со стабильной ИБС и несущих на своей поверхности нативный и мономерный СРБ, а также, выявление тканевых отложений этих форм СРБ во фрагментах коронарных артерий, полученных у пациентов с ИБС во время операции эндартерэктомии.

Материал и методы

Пациенты. В исследование было включено 20 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 45 до 75 (в среднем $62,5 \pm 11,7$) лет, страдающих хронической ИБС. Критериями исключения являлись возраст (>75 лет), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, перенесенный в течение 60 дней до включения пациента в исследование, операция шунтирования коронарных артерий в анамнезе, ранее выпол-

нявшиеся баллонная ангиопластика или стентирование коронарных артерий, сердечная недостаточность со снижением фракции выброса менее 40%, уровень креатинина сыворотки крови более 150 мкмоль/л, тяжёлая коморбидность. Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут. Всем пациентам назначалась липидоснижающая терапия статинами. Антиангинальные и гипотензивные препараты назначались по решению лечащего врача. Группу контроля составили 7 практически здоровых добровольцев в возрасте от 30 до 55 лет.

Материалом для иммуногистологического исследования послужили фрагменты коронарных артерий, извлеченные у семи мужчин во время операции коронарной эндартерэктомии.

Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование фенотипа циркулирующих клеточных элементов. Для лабораторных исследований кровь отбирали из локтевой вены в пробирки с цитратом натрия. Для последующих исследований кровь центрифугировали при 2000 g в течение 20 мин, полученный супернатант отбирали в отдельные пробирки и хранили при -40° C. Уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в образцах плазмы крови определяли иммуноферментным методом на анализаторе “Immulite-1000”TM (Siemens, Германия). Определение уровней экспрессии форм СРБ и анализ фенотипа циркулирующих клеточных элементов (микрочастиц и экзосом) проводили в образцах плазмы крови с помощью проточного цитофлуориметра “FACSCanto II”TM (Becton Dickinson, США). Для идентификации различных популяций клеточных микровезикул применяли следующие панели моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами: CD45-PerCP-Cy5.5, CD235a-PE-Cy7, CD41-APC, аннексин-V-BV425 (Becton Dickinson, США). В исследовании использовались конъюгированные с флуоресцеинизотиоцианатом

(FITC) моноклональные антитела к нСРБ анти-рСРБ-FITC (МОН CRP клон 372) и конъюгированные с фикоэритрином (PE) моноклональные антитела к мСРБ анти-мСРБ-PE (МОН CRP клон 328) производства фирмы “ИМТЕК” (Россия). В качестве контроля использовали неиммуногенные иммуноглобулины мыши (IgG1), конъюгированные с аналогичными флуорохромами (IgG1- FITC и IgG1- PE). В каждой пробе анализировали не менее 100 тыс. событий. Обработку данных проводили при помощи программного пакета “FACSDiva”™ (Becton Dickinson, США).

Иммуногистологическое исследование фрагментов коронарных артерий. Фрагменты коронарных артерий немедленно замораживали и готовили срезы на криостате. Толщина срезов была 5 мкм. Срезы фиксировали в ацетоне в течение 30 сек. При использовании пероксидазы для визуализации антител в срезах блокировали эндогенную пероксидазу 0,3% раствором перекиси водорода в метаноле. Кроме пероксидазы для визуализации антител использовали щелочную фосфатазу. Полученные срезы инкубировали с антителами. Для иммуногистохимического исследования материала нами использованы моноклональные антитела к мСРБ (МОН CRP клон 328), моноклональные антитела к нСРБ (МОН CRP клон 372), полученные у фирмы “ИМТЕК” (Россия). В качестве контроля использовали неиммунный мышинный иммуноглобулин IgG в концентрации равной содержанию его в антителах “первого этажа”. Иммуногистохимическая реакция и окраска ядер клеток гематоксилином проводилась в иммуногистостейнере “BenchMark XT”™ (Roche Ventana, США).

Статистический анализ. Значения нормального распределения были выражены как среднее ± стандартное отклонение (Mean±SD), а значения с асимметричным распределением были выражены через медиану (верхний квартиль, нижний квартиль). Для проверки гипотез, связанных с видом распределения, был применён критерий Шапиро-Уилка W. Сравнение пациентов проводилось непараметрическим точным критерием Фишера или U-критерием Манна-Уитни для сравнения двух групп и критерием Краскела-Уоллиса ANOVA для сравнения трёх и более групп пациентов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета “SPSS Statistics”™ версии 23.0 (SPSS Inc., USA).

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098). Антитела и расходные материалы для проточного цитофлуориметра, реактивы для иммуноферментного анализа и иммуногистологического исследования приобретались за счет средств гранта.

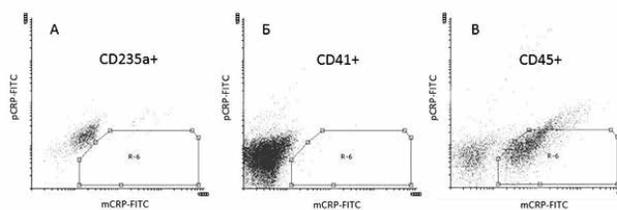


Рис. 1 (А, Б, В). Экспрессия нативного (pCRP-FITC) и мономерного (mCRP-FITC) С-реактивного белка на поверхности микрочастиц клеточного происхождения различного генеза в крови пациента с ИБС. **А** — (CD235a+) микрочастицы эритроцитарного происхождения, **Б** — (CD41+) микрочастицы тромбоцитарного и **В** — (CD45+) микрочастицы лейкоцитарного происхождения.

Результаты

Экспрессия СРБ на поверхности эритроцитарных, тромбоцитарных и лейкоцитарных микрочастиц у пациентов с ИБС. Было проведено исследование уровней нСРБ и мСРБ на циркулирующих микрочастицах эритроцитарного, тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения у пациентов с ИБС и здоровых добровольцев. Для определения уровня экспрессии форм СРБ на мембранах клеточных элементов крови мы одновременно использовали два разных моноклональных антитела к СРБ с разной реактивностью к нСРБ и мСРБ. Для определения клеточного источника происхождения микрочастиц использовали антитела к CD235a для выявления микрочастиц эритроцитарного происхождения, антитела к CD41 для выявления микрочастиц тромбоцитарного происхождения и антитела к CD45 для выявления микрочастиц лейкоцитарного происхождения. Было обнаружено, что практически все CD235a-положительные эритроцитарные микрочастицы экспрессируют на своей поверхности нСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+ (рис. 1А). Только небольшая часть CD41-положительных тромбоцитарных микрочастиц экспрессирует нативную форму СРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+, тогда как основная масса этих микрочастиц не проявляет никакой иммуногенности к двум разным формам СРБ (рис. 1Б). мСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ- в значительных количествах был обнаружен только на CD45-положительных микрочастицах лейкоцитарного происхождения (рис. 1В).

Анализ связывания микрочастиц эритроцитарного, тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения с аннексином V показал, что только микрочастицы эритроцитарного и тромбоцитарного происхождения несут на своей поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды (рис. 2А). CD45-положительные микрочастицы лейкоцитарного происхождения являются аннексин V-отрицательными. При этом CD45-положительные микрочастицы лейкоцитарного происхождения несли на своей поверхности более 50% мСРБ (рис. 2Б). Одновременно, мы обнаружили, что большой процент CD45-положительных

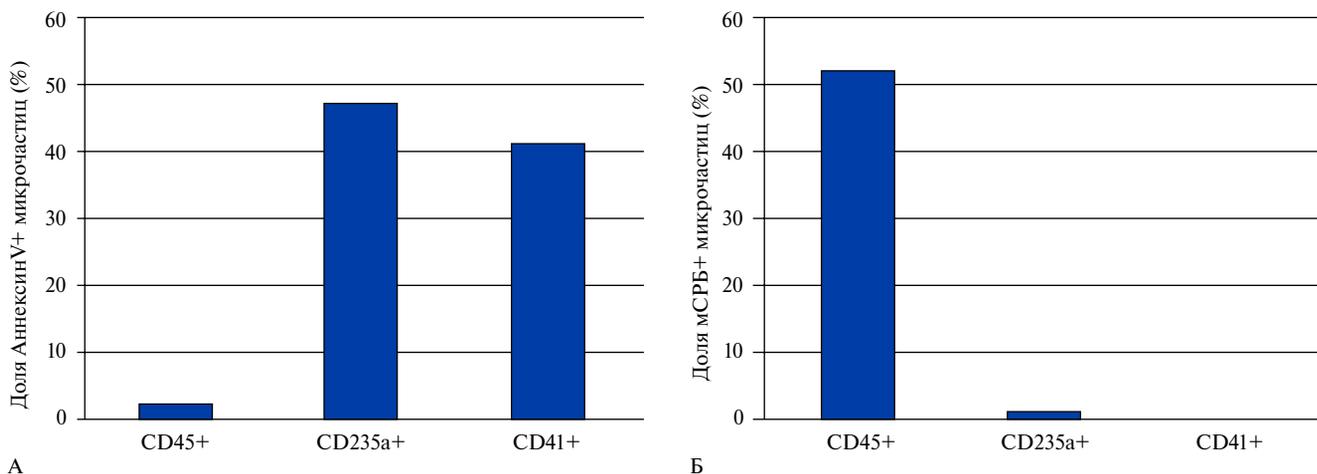


Рис. 2 (А, Б). Доля аннексин-V-положительных микрочастиц и доля клеточных микрочастиц, несущих на своей поверхности мСРБ в популяциях микрочастиц различного генеза. **А** — доля аннексин-V-положительных микрочастиц, **Б** — доля клеточных микрочастиц, несущих на своей поверхности мСРБ. CD45+ популяция микрочастиц лейкоцитарного происхождения, CD235a+ эритроцитарного происхождения и CD41+ тромбоцитарного происхождения.

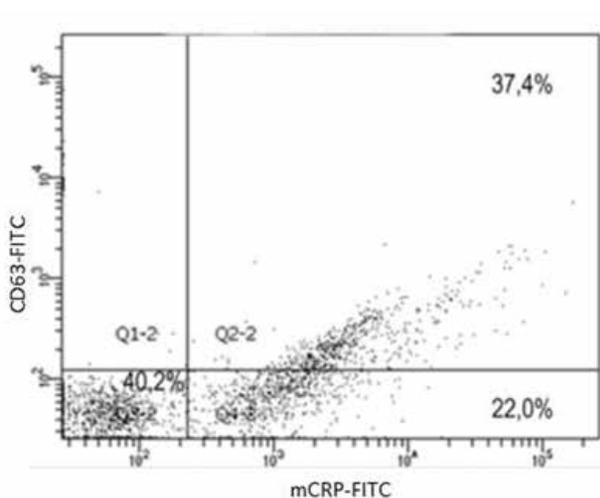


Рис. 3. Гистограмма связывания CD45-положительных микрочастиц с CD63 в зависимости от уровня связывания с антителами к мСРБ.

микрочастиц являются CD63-положительными, т.е. несут на своей поверхности характерные для внутриклеточных экзосом гликопротеины из семейства тетраспанинов (рис. 3).

Исследование этих микрочастиц (экзосом) лейкоцитарного происхождения в крови пациентов с ИБС и здоровых добровольцев показало, что уровень циркулирующих микрочастиц, которые несут на своей поверхности мономерный, но не нСРБ, с фенотипом CD45+/мСРБ+/нСРБ- значительно выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых добровольцев. Количество в крови пациентов с ИБС циркулирующих экзосом, несущих на своей поверхности мСРБ было 8749 ± 2683 частиц на мкл (n=20), в то время как в крови у здоровых добровольцев составляло 1454 ± 350 частиц на мкл (n=7, p<0,0001). Уровень циркулирующих экзосом с фенотипом CD45+/мСРБ+/нСРБ- не коррелиро-



Рис. 4 (А, Б, В). Результат иммуногистохимического исследования атеросклеротической бляшки коронарной артерии человека антителами к СРБ. **А** — окрашивание моноклональными антителами к мСРБ (МОН CRP 328), **Б** — окрашивание моноклональными антителами к нСРБ (МОН CRP 372), **В** — окрашивание с помощью неспецифических IgG мыши.

вал с уровнем в крови вчСРБ, который определяли стандартным иммуноферментным методом. Уровни эритроцитарных микрочастиц с фенотипом CD235a+/мСРБ+/нСРБ- и CD235a+/мСРБ+/нСРБ+, а также тромбоцитарных микрочастиц с фенотипом CD41+/мСРБ+/нСРБ- и CD41+/мСРБ+/нСРБ+ в группах пациентов с ИБС и здоровых добровольцев статистически значимо не различались.

Экспрессия мономера СРБ в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. Было проведено гистологическое исследование срезов атеросклеротических бляшек коронарных артерий человека. С помощью метода флуоресцентной микроскопии были выявлены отложения мСРБ в клетках и клеточных структурах исследуемых бляшек. Мы обнаружили мСРБ в фибролипидных бляшках пораженных сосудов, но не в атеросклеротически измененных сосудах (рис. 4А). Отложения мСРБ обнаруживались в образцах атеросклеротических бляшек с преобладающей локализацией в нестабильных бляшках. При окрашивании атеросклеротической бляшки моноклональными антителами к нСРБ (МОН CRP 372) наблюдалось очень слабое окрашивание интимы пораженного сосуда (рис. 4Б). То есть нСРБ в образ-

цах интимы пораженных сосудов практически не обнаруживался. Окрашивания интимы пораженного сосуда неиммунными мышинными иммуноглобулинами не наблюдалось (рис. 4В).

Обсуждение

Для определения уровня экспрессии СРБ на мембранах клеточных элементов крови мы использовали разработанный нами оригинальный протокол, который включал одновременное использование двух разных моноклональных антител к СРБ с разной реактивностью к нСРБ и мСРБ. Для выявления нСРБ использовались конъюгированные с FITC моноклональные антитела МОН CRP 372, а мСРБ — антитела МОН CRP 328, которые были конъюгированы с PE. Одновременное использование в экспериментах двух антител к СРБ позволило выявлять 3 разных мембранных фенотипа клеточных элементов, которые несут на своей поверхности СРБ: мСРБ+/нСРБ-, мСРБ+/нСРБ+ и мСРБ-/нСРБ+. мСРБ мы определяли по фенотипу мСРБ+/нСРБ-. Фенотипы мСРБ+/нСРБ+ и мСРБ-/нСРБ+ интерпретировали как нСРБ. Фенотип мСРБ-/нСРБ- говорил об отсутствии СРБ на поверхности клеточных элементов. Для определения клеточного источника происхождения микрочастиц использовали антитела к CD235a, конъюгированные с PE-Cy7, для выявления микрочастиц эритроцитарного происхождения, антитела к CD41, конъюгированные с APC, для выявления микрочастиц тромбоцитарного происхождения и антитела к CD45, конъюгированные с PerCp-Cy5.5, для выявления микрочастиц лейкоцитарного происхождения. Уровень экспрессии фосфатидилсерина определяли с помощью аннексина-V, конъюгированного с флуоресцентным зондом BV425. Было обнаружено, что практически все CD235a-положительные эритроцитарные микрочастицы экспрессируют на своей поверхности в основном нСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+. Было обнаружено, что только небольшая часть CD41-положительных тромбоцитарных микрочастиц экспрессирует нСРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ+, тогда как основная масса этих микрочастиц не проявляет никакой иммуногенности к двум разным формам СРБ. Мономерный СРБ с фенотипом мСРБ+/нСРБ- в значительных количествах, более 50%, был обнаружен только на CD45-положительных микрочастицах лейкоцитарного происхождения. Выяснилось, что эти микрочастицы не несут на своей поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов, т.е. являются аннексин-V отрицательными. Для поверхности микрочастиц характерно присутствие отрицательно заряженных фосфолипидов, в том числе фосфатидилсерина, с которым связывается аннексин-V [4]. Более того,

они связываются с антителами к CD63, что является признаком того, что эти микрочастицы являются носителями гликопротеинов из семейства тетраспанинов, характерным для экзосом. В совокупности эти данные позволяют утверждать, что обнаруженные нами носители мСРБ являются экзосомами лейкоцитарного происхождения. Ранее мСРБ был обнаружен на циркулирующих в крови микрочастицах у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда [5]. Необходимо отметить, что диссоциация нСРБ до мСРБ происходит на фосфатидилхолине, негативно заряженном фосфолипиде, присутствующим на мембранах микрочастиц [6]. Возможно, передача провоспалительной стимуляции мСРБ может происходить путем слияния мембран микрочастиц и клеток, фагоцитоза, связывания лигандов несущих мСРБ микрочастиц с клетками [7].

Мы исследовали срезы атеросклеротических бляшек, полученных от пациентов, которым выполнялась эндартерэктомия коронарных артерий. Отложения мСРБ были выявлены в интимае и субинтимае пораженных сосудов, тогда как отложений нСРБ выявлено не было. Ранее Eisenhardt SU, et al. (2009) опубликовал данные исследования, при котором были выявлены отложения мСРБ, но не нСРБ, в атеросклеротических бляшках восходящей аорты и сонных артерий человека [8]. Также были получены данные о локализации мСРБ в местах скопления макрофагов и неоваскуляризации [9]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что мСРБ вовлечен в развитие воспалительного ответа в стенке сосудов. Кроме того, отложения мСРБ выявляли в зоне некроза у пациентов с ишемическим инсультом [2] и в остром периоде инфаркта миокарда [10], что может свидетельствовать о вовлечении мСРБ в развитие тканевого воспаления.

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что СРБ является не только маркером воспаления, но и активным участником развития воспалительных реакций в стенке сосудов, осуществляя значительный вклад в формирование атеросклеротической бляшки. Микрочастицы и экзосомы могут переносить мСРБ на поверхность циркулирующих клеток крови активно участвуя в преобразовании и транспортировке мСРБ в зоны локального патологического воспалительного процесса в стенке сосудов. Стандартные измерения СРБ (например, определение вчСРБ) не отражают полную картину той роли, которую играет СРБ при хронических воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Это говорит о том, что необходимо расширять исследования роли различных форм СРБ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098-П).

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

Литература/References

1. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, et al. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:372432. doi:10.1155/2015/372432.
2. Slevin M, Matou-Nasri S, Turu M, et al. Modified C-reactive protein is expressed by stroke neovessels and is a potent activator of angiogenesis in vitro. *Brain Pathology.* 2010;20(1):151-65. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00256.x.
3. Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RC. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005 Nov;230(10):762-70. doi:10.1177/153537020523001010.
4. Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011 May 13;108(10):1284-97. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.
5. Habersberger J, Strang F, Scheichl A, et al. Circulating microparticles generate and transport monomeric C-reactive protein in patients with myocardial infarction. *Cardiovascular Research.* 2012;96(1):64-72. doi:10.1093/cvr/cvs237.
6. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature.* 2006 Apr 27;440(7088):1217-21. doi:10.1155/2015/372432.
7. Owens A P 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circulation Research.* 2011;108(10):1284-1297. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.
8. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circulation Research.* 2009;105(2):128-37. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.190611.
9. Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques. *Stroke.* 2006 May;37(5):1200-4. Epub 2006 Apr 6. doi:10.1161/01.STR.0000217386.37107.be.
10. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, et al. The dissociation of pentameric to monomeric c-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful pro-inflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation.* 2014;130(1):35-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007124.

Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска

Балахонova Т. В.¹, Погорелова О. А.¹, Трипотень М. И.¹, Ершова А. И.², Кошурникова М. В.¹, Рогоза А. Н.¹

Цель. Разработка и обоснование использования сокращенного протокола ультразвукового дуплексного сканирования (ДС) сонных артерий (СА) для выявления атеросклеротических изменений в каротидном бассейне в различных группах сердечно-сосудистого риска, для сокращения времени ДС, основываясь на решении "узкой" задачи — выявлении атеросклеротической бляшки (АСБ).

Материал и методы. Ультразвуковое исследование СА проводили в отделе ультразвуковых методов исследования НИИЦ кардиологии МЗ РФ. Обследованы 43 пациента, находящихся на стационарном лечении в ИКК им. А. Л. Мясникова НИИЦ кардиологии в возрасте от 32 до 81 года (в среднем 56±13 лет). ДС выполняли на ультразвуковой системе IU 22 (Philips) линейным датчиком с частотой 3–9 МГц. Применяли три типа протокола ДС — стандартный протокол (с автоматическим измерением ТИМ ОСА), сокращенный протокол 2 (АСБ и ТИМ ОСА), сокращенный протокол 1 (АСБ).

Результаты. В работе было показано уменьшение времени ДС при проведении сокращенного протокола 2 на 32,1% или в 1,5 раза, сокращенного протокола 1 — на 72,1% или приблизительно в 3,5 раза по сравнению со стандартным протоколом ДС, при этом эффективность выявления АСБ не снизилась. Разработан алгоритм принятия решений на основании проведения ультразвукового исследования СА с помощью сокращенных протоколов.

Заключение. Внедрение сокращенного протокола ультразвукового ДС позволит значительно сократить время и повысить экономическую эффективность ранней диагностики атеросклероза.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):62–68

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-62-68>

Ключевые слова: сосудистая стенка, атеросклеротическая бляшка, толщина комплекса интима-медиа, сонная артерия, дуплексное сканирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Балахонova Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Погорелова О. А.* — к.м.н., с.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Трипотень М. И. — н.с., к.м.н. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Кошурникова М. В. — к.м.н., м.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3292-6823, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-0543-3089.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pogorelova.olya@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДС — дуплексное сканирование, ОХС — общий холестерин, СА — сонная артерия, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТИМ — толщина интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 24.04.2019

Рецензия получена 13.05.2019

Принята к публикации 20.05.2019



Abbreviated protocol for ultrasound duplex scanning of the carotid arteries in the evaluation of preclinical atherosclerosis in order to clarify cardiovascular risk

Balakhonova T. V.¹, Pogorelova O. A.¹, Tripoten M. I.¹, Ershova A. I.², Koshurnikova M. V.¹, Rogozha A. N.¹

Aim. To develop and justify the use of the abbreviated protocol of ultrasound duplex scanning (DS) of the carotid arteries (CA) to detect atherosclerotic changes in the carotid system in various groups of cardiovascular risk and to reduce the time of DS, based on solving a "narrow" task — identifying an atheroma.

Material and methods. Ultrasound CA examination was carried out in the department of ultrasound studying methods in National Medical Research Center of Cardiology. Forty three patients aged 32 to 81 years (mean 56±13 years) who are hospitalized in A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Institute of Clinical Cardiology were examined. DS was performed with the use of the ultrasonic system "IU 22" (Philips) with a linear sensor with 3–9 MHz. Three types of DS protocol were used — standard protocol (with automatic measurement of intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA)), abbreviated protocol 2 (atheroma and IMT of CCA), abbreviated protocol 1 (atheroma).

Results. The work showed a decrease in DS time when conducting a abbreviated protocol 2 by 32,1% or 1,5 times, a shortened protocol 1 — by 72,1% or approximately 3,5 times compared with the standard DS protocol, while the efficiency of atheroma detecting has not decreased. A decision-making algorithm has been developed on the basis of conducting an ultrasound SA examination using abbreviated protocols.

Conclusion. The introduction of a abbreviated protocol of ultrasound DS will significantly reduce the time and increase the cost-effectiveness of early diagnosis of atherosclerosis.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):62–68

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-62-68>

Key words: vascular wall, atheroma, intima-media complex thickness, carotid artery, duplex scanning.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Pogorelova O. A. ORCID: 0000-0001-7897-4727, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Koshurnikova M. V. ORCID: 0000-0002-3292-6823, Rogozha A. N. ORCID: 0000-0002-0543-3089.

Received: 24.04.2019 Revision Received: 13.05.2019 Accepted: 20.05.2019

Выявление доклинических стадий патологии артериальной стенки является важной задачей у больных артериальной гипертонией и атеросклерозом, определяет классификацию сердечно-сосудистого риска (ССР) и тактику лечебных и профилактических мероприятий. Ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) сосудов это неинвазивная, хорошо воспроизводимая методика, позволяющая определять функциональные и структурные нарушения артериальной стенки, с большой точностью выявлять начальные изменения стенки в виде ее утолщения, изменения структуры, определять наличие и морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ), ее осложнения, оценивать выраженность атеросклеротических изменений. Европейские и Российские клинические рекомендации последних лет свидетельствуют об эффективности неинвазивных ультразвуковых исследований (УЗИ) сонных артерий (СА) в стратификации риска ССС у разных категорий пациентов при выявлении наличия АСБ или увеличения толщины интима-медиа (ТИМ).

Дуплексное сканирование СА проводится по стандартному протоколу, при котором осуществляется обследование всех брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне, что может занимать до 45 мин [1]. В клинической практике применяются короткие протоколы УЗИ, сфокусированные на конкретной задаче или клинической ситуации (FoCUS — фокусированное УЗИ сердца, FAST — фокусированное УЗИ при травме). Эти протоколы целенаправлены, ориентированы на конкретную проблему, имеют ограниченную сферу применения, значительно упрощены, сокращены по времени, воспроизводимы; они как правило качественные и полуколичественные [2]. Для выявления атеросклеротических изменений СА в различных группах ССР, а также для сокращения времени дуплексного сканирования, основываясь на решении “узкой” задачи, выявления атеросклеротической бляшки, в данной работе предлагается и обосновывается использование сокращенного протокола ультразвукового ДС СА.

Материал и методы

УЗИ СА проводили в Отделе ультразвуковых методов исследования НМИЦ кардиологии МЗ РФ. В исследование было включено 43 пациента, находящихся на стационарном лечении в ИКК им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии в возрасте от 32 до 81 года (средний возраст 56 ± 13 лет). ДС выполняли на ультразвуковой системе IU 22 (Philips, Нидерланды) линейным датчиком с частотой 3-9 МГц, со встроенным блоком электрокардиограммы (ЭКГ) Были использованы три типа протокола УЗИ. Сравнение стандартного протокола и сокращенного протокола 1 проводили у 15 лиц без сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ), с низким и умеренным риском развития ССЗ согласно шкале SCORE в возрасте от 32 до 50 лет (средний возраст 51 ± 13 лет). Сравнение стандартного протокола и сокращенного протокола 2 проводили у 28 лиц с разным ССР, из них — 10 пациентов с ИБС, верифицированной в соответствии с современными рекомендациями на основании клинико-инструментальных методов исследования.

Стандартный протокол. Протокол ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, включал определение наличия, степени выраженности атеросклероза, оценки структуры и поверхности АСБ СА и характеристик кровотока [3]. Обследовали брахиоцефальный ствол, обе подключичные, позвоночные, общие (ОСА), внутренние (ВСА) и наружные сонные артерии на всем протяжении от устья до входа в череп в продольных переднем, латеральном и поперечном сечениях. Использовали В-режим, режим цветового доплеровского картирования и регистрацию спектра доплеровского сдвига частот. В протокол включали автоматическое измерение средней ТИМ СА [4].

Согласно Манхеймовскому консенсусу 2011, АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или 50% по сравнению с величиной толщины комплекса интима-медиа прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм. Выраженность стенозирования СА определяли по критериям ECST (исходный диаметр артерии в месте максимального стеноза/диаметр просвета артерии в месте максимального стеноза $\times 100\%$).

Измерение ТИМ в автоматическом режиме проводили с помощью расширенного модуля количественной оценки 2D изображений QLab (Philips) с обеих сторон в продольном сечении дистальной трети ОСА на протяжении 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. Измеряли ТИМ дальней от датчика стенки ОСА как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и границей медиа-адвентиция передним и латеральным доступом. За значения ТИМ правой и/или левой ОСА принимали максимальное из значений ТИМ, измеренных передним и латеральным доступом. Ультразвуковые изображения ОСА были синхронизированы в реальном режиме времени с R зубцом ЭКГ, все измерения ТИМ ОСА проводились в конце диастолы. Нормальной ТИМ ОСА здорового человека считается величина более 0,9 мм, что отражено в руководствах Европейского общества кардиологов (ESC). Принимая во внимание доказанную зависимость величины ТИМ от пола и возраста, лучше ориентироваться на показатели ТИМ, нормированные по полу и возрасту. Для нашей страны ориентирами могут являться данные, полученные в ходе реализации проекта ВОЗ MONICA в городской популяции Новосибирска:

Таблица 1

Соотношение времени проведения УЗИ в зависимости от протокола УЗИ СА

	Стандартный протокол	Сокращённый протокол 2	Δ1	Сокращенный протокол 1	Δ2
Время исследования, %	100%	67,9%	32,1%	27,9%	72,1%

Примечание: Δ1 и Δ2 рассчитывали как разницу между временем исследования, затраченным на проведение стандартного протокола исследования и сокращенного протокола 1, стандартного протокола исследования и сокращенного протокола 2.

Таблица 2

Эффективность выявления АСБ при проведении УЗИ СА в соответствии с различными протоколами

	Лица с разным СС риском, n=28		Лица низкого и умеренного СС риска, n=15	
	Стандартный протокол	Сокращенный протокол 2	Стандартный протокол	Сокращенный протокол 1
Стенозы менее 50%	18	18	6	6
Стенозы 50-90%	6	6	0	0
Нет АСБ	4	4	9	9

максимальной нормальной величиной ТИМ дальней стенки в дистальной части ОСА для мужчин является 0,9 мм, для женщин — 0,8 мм [5].

Сокращенный протокол 2. Данный протокол включал обследование ОСА и ВСА с обеих сторон в 2-х продольных (переднем и латеральном) и поперечном сечениях с использованием стандартного В-режима, режима цветового доплеровского картирования потоков и регистрацией спектра доплеровского сдвига частот. При сокращенном протоколе 2 оценивали степень выраженности и структуру АСБ в полном объёме. Сокращенный протокол 2 включал автоматическое измерение ТИМ общей СА.

Сокращенный протокол 1. Данный протокол включал обследование общих и внутренних сонных артерий на всем протяжении с использованием стандартного В-режима, режима цветового доплеровского картирования потоков. При сокращенном протоколе 1 оценивали только факт наличия или отсутствия АСБ в СА. Сокращенный протокол 1 не включал оценку структуры АСБ и измерение ТИМ общей СА.

Анализируемым параметром было время от начала до окончания сканирования артерий при использовании трех типов протоколов. Время написания заключения, подготовки пациента к исследованию, анализ истории болезни и опрос больного не учитывали. В результатах сознательно не приводили абсолютные временные показатели, так как они зависят от атеросклеротической нагруженности исследуемых артерий и опыта оператора. В данной работе исследования выполнялись двумя операторами, имеющими высокую межоператорскую воспроизводимость.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Для сравнительного анализа количественных признаков были использованы методы непараметрической статистики для зависимых переменных.

Результаты

Выявлено уменьшение времени исследования при проведении сокращенного протокола 2 на 32,1%, или в 1,5 раза, или сокращенного протокола 1 — на 72,1%, т.е. приблизительно в 3,5 раза (табл. 1), при этом эффективность выявления АСБ не снизилась (табл. 2).

Обсуждение

Атеросклероз СА имеет высокую распространенность в популяции. По данным ЭССЕ-РФ в томской популяции лиц 45-64 лет частота наличия АСБ в СА в Томске среди мужчин составляет 63,1%, среди женщин — 41,6% [6], в популяции Ивановской области среди лиц 40-64 лет — 74,5% и 58,0%, соответственно. Среди лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE, наблюдающихся в поликлиниках ЗАО г. Москвы, АСБ выявляются у 71% мужчин и 60% женщин. При этом атеросклероз СА, с одной стороны, является непосредственной причиной развития крупных ССС, обуславливая развитие 20% ишемического инсульта [7], с другой стороны, может выступать в качестве модификатора ССР. Популяционные исследования продемонстрировали связь между выраженностью каротидного атеросклероза и атеросклерозом в других сосудистых бассейнах. Согласно европейским рекомендациям по профилактике ССЗ, опубликованным в 2016г, определение АСБ в СА с помощью методов визуализации может рассматриваться в качестве модификатора ССР (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности B). Определение ТИМ не рекомендуется для оценки

ССР (класс рекомендаций III, уровень доказательности A). Согласно российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2017г методы визуализации субклинического атеросклероза могут быть использованы для дополнительной оценки ССР при наличии у пациента традиционных факторов риска (ФР), указывающих на имеющийся у него риск развития ССС. Именно наличие АСБ в СА, согласно европейским рекомендациям по ведению больных с артериальной гипертензией (АГ) 2018г, рекомендуется для оценки поражения “органа-мишени” у больных с АГ.

Многоцентровое международное проспективное исследование PROG-IMT, включавшее 89070 человек из 31 когорты, показало, что ТИМ ОСА ассоциирована с будущими ССС у пациентов высокого риска, в отличие от изменения ТИМ [8]. Однако метаанализ Den Ruijter HM, et al. (2012) не показал никакого дополнительного влияния ТИМ на прогнозирование ССР даже в группе среднего риска в сравнении с использованием Фремингемской шкалы [9].

Согласно метаанализу 11 популяционных исследований, проведенному в 2012г Inaba Y, et al. и включающему 54336 лиц, наличие бляшки в СА имело более высокую прогностическую ценность для развития ИМ в будущем по сравнению с ТИМ ОСА [10]. В популяционном исследовании Sehested T. (2010), которое явилось продолжением исследования MONICA (n=1968), было показано, что наличие бляшек в СА предсказывало смертность от ССЗ независимо от стратификации риска по шкале SCORE и увеличивало риск смерти от ССЗ в 2-4 раза у лиц со средним и низким риском. Авторы сделали вывод о том, что субклиническое поражение СА у асимптомных лиц независимо от риска, определенного с помощью шкалы SCORE, предшествует смертности от ССЗ [11]. Аналогичным образом в исследовании MESA атеросклеротические изменения СА являлись независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и улучшали прогнозирование риска развития ИБС при добавлении к ФР по Фремингемской шкале в многонациональной группе исходно асимптомных пациентов [12].

В исследовании Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) была показана наибольшая прогностическая ценность в отношении риска развития ССЗ ультразвуковых параметров атеросклероза при одновременном учете ТИМ и АСБ СА по сравнению с оценкой только ТИМ общей СА или только АСБ СА, так что полностью отказываться от ТИМ как суррогатного маркера атеросклероза не стоит [13].

Исследования, четко показывающие подход к переквалификации риска у пациентов с высоким, умеренным и низким ССР, имеющих гемодинами-

чески не значимые атеросклеротические изменения СА, недостаточны. Согласно российским рекомендациям “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” 2017г, все лица при наличии необструктивной (стеноз 20-49%) АСБ в сонных артериях должны быть отнесены к категории высокого риска.

Таким образом, проведение ДС СА с оценкой как клинически значимого, так и субклинического атеросклероза играет важную роль в оценке ССР, а следовательно, в своевременном назначении гиполипидемической терапии. Важным в практической деятельности кардиолога является и тот факт, что выявление АСБ в СА и информирование об этом пациента повышает его приверженность к терапии и как следствие достоверно снижает ССР [14].

В диагностической практике нет такого исследования, как УЗИ СА, есть полноценное ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

Стандартный протокол ДС брахиоцефальных артерий имеет следующие показания: любые формы сосудисто-мозговой недостаточности, шумы над сосудами шеи, отсутствие или асимметрия пульса или АД на руках, состояние после каротидной эндатерэктомии или стентирования, анамнестические данные о патологии каротидного и/или вертебрального бассейнов, наличие пульсирующих образований на шее, предоперационная подготовка пациентов к операциям с применением искусственного кровообращения или длительной гипотензией, а также наличие ФР развития атеросклероза (двух и более или одного в значительной степени выраженного) [15]. Результаты стандартного протокола отвечают на большое количество клинических вопросов, что не требуется при конкретной задаче, поставленной в клинических рекомендациях, — оценить ССР. Более того, ДС брахиоцефальных артерий — это метод, требующий высокой квалификации специалистов и больших временных затрат. Вероятно, с учетом и временных, и трудовых затрат, согласно российским рекомендациям по организации проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения 2017г, проведение ДС брахиоцефальных артерий по стандартному протоколу включено во второй этап диспансеризации и проводится у мужчин в возрасте от 45 до 72 лет и женщин в возрасте от 54 до 72 лет при наличии комбинации трех факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (повышенный уровень АД, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела или ожирение) либо по направлению врачом-неврологом при впервые выявленном указании или при подозрении на ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения лицам в возрасте 75-90 лет, не находящимся по этому поводу под диспансерным наблюдением.

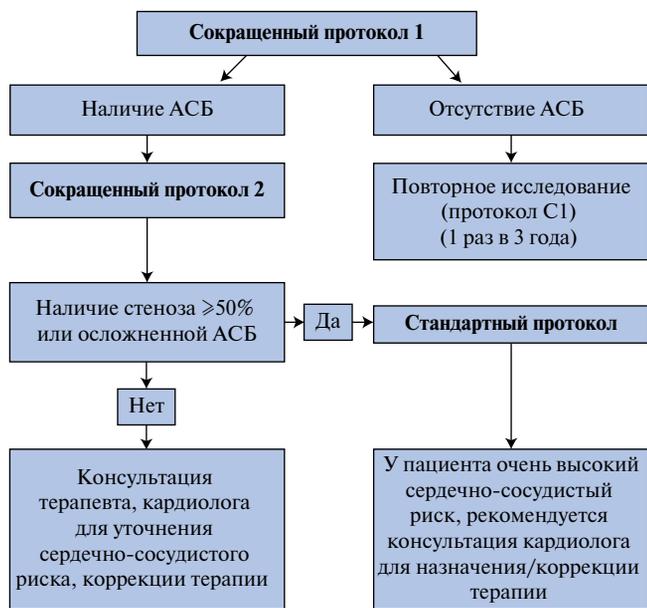


Рис. 1. Алгоритм принятия решений на основании проведения УЗИ СА с помощью сокращенных протоколов.

Сокращение: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

В литературе обсуждалось предложение сократить стандартный протокол УЗИ артерий в соответствии с конкретными задачами. Так, в работе Lavenson GS, et al. (2004) была предложена быстрая визуализация СА с помощью цветового и импульсно-волнового доплеровского методов. Целью протокола было выявить наличие/отсутствие АСБ в СА, и если АСБ имеются, то указать процент стеноза, больше или меньше 50%. В случае подозрения на наличие АСБ, сужающей просвет сосуда более чем на 50%, пациент направлялся на стандартное обследование СА. Такой подход к выявлению пациентов со значимыми АСБ показал высокую чувствительность (93%) и специфичность (87%). Расчеты экономической эффективности такого метода показали, что при проведении исследований у 6073 пожилых (старше 60 лет) людей будет предотвращено 30 инсультов, что, в свою очередь, позволит сэкономить почти 2 миллиона долларов [1]. В исследовании Hogberg D, et al. (2016) также был предложен сокращенный вариант УЗИ СА [16]. Исследователи предложили протокол УЗИ ВСА без оценки скоростных показателей, за счет чего было значительно сокращено время исследования, при сохранении высокой информативности исследования. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата для выявления лиц с АСБ, сужающими просвет артерии >20%, с помощью предложенного подхода составила, соответственно, 91%, 97%, 31% и 97%, а для

лиц с АСБ, сужающими просвет артерий >50%, 90%, 97%, 11% и 100%, соответственно.

Ранее нами было предложено для оценки бессимптомного поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии использовать другой подход УЗИ СА, который позволял ответить на вопросы, поставленные в Рекомендациях по артериальной гипертензии, о поражении сосудов как “органа-мишени”, и определить степень риска развития сердечно-сосудистого осложнения (ССО) у пациента [15]. Этот метод включает оценку ТИМ в дистальной трети общей СА и наличия АСБ в каротидном бассейне (в общей СА, области ее бифуркации и в ВСА). Этот протокол и лег в основу сокращенного протокола 2, представленного в данной работе. Согласно нашим данным, это позволяет уменьшить время на проведение УЗИ СА на 32%.

С учетом последних изменений в клинических рекомендациях мы предлагаем сократить протокол исследования СА до определения только факта наличия АСБ в СА, не указывая процент стеноза и их количество (сокращенный протокол 1). Этот протокол требует незначительных временных затрат (уменьшает продолжительность исследования на 72% по сравнению со стандартным протоколом) и не требует высокой квалификации специалиста, проводящего исследование, в связи с чем исследование на аппарате с автоматическим оконтуриванием изменений артериальной стенки может быть доверено специально обученному и сертифицированному среднему медицинскому персоналу.

Учитывая высокую распространенность атеросклероза СА среди лиц низкого и умеренного ССР, по данным субисследования ЭССЕ-РФ, которые составляют более 80% в возрасте 40-64 лет, и принимая во внимание клинические европейские рекомендации по профилактике ССЗ 2016г, российские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий 2017г, европейские рекомендации по АГ 2018г, нами сформулированы следующие показания для проведения ультразвукового исследования СА по сокращенным протоколам:

А. Сокращенный протокол 1.

- лица с низким или умеренным ССР в возрасте от 40 лет;
- лица с артериальной гипертензией в возрасте 27-39 лет;
- лица с гиперхолестеринемией (ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС-ЛНП более 4,9 ммоль/л) в возрасте 27-39 лет;
- лица с ранним ССЗ атеросклеротического генеза (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) в семейном анамнезе в возрасте 27-39 лет;
- лица с хронической болезнью почек в возрасте 27-39 лет.

Б. Сокращенный протокол 2.

- лица с высоким ССР в возрасте 40 лет и старше;
- лица, у которых при проведении УЗИ СА в соответствии с сокращенным протоколом 1 были выявлены АСБ.

Показания для направления пациентов на ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий в соответствии со стандартным протоколом были рассмотрены выше.

Таким образом, лицам с низким и умеренным ССР следует проводить исследование СА по сокращенному протоколу 1, который отвечает на вопрос, есть АСБ в СА или нет, в том случае, если выявлена хотя бы одна АСБ, пациенту рекомендуется провести более углубленное исследование с измерением степени стеноза каждой из имеющихся АСБ, описанием их морфологии (рис. 1). Углубленное исследование проводит врач ультразвуковой или функциональной диагностики, имеющий соответствующий сертификат. Если при проведении сокращенного протокола 2 будет выявлена значимая АСБ, целесообразно расширить исследование до объема стандартного протокола, так как в этом случае повышается вероятность выявить значимый атеросклероз в бассейнах других артерий. При выявлении значимой АСБ пациент должен быть отнесен к категории очень высокого ССР и направлен на консультацию к кардиологу для назначения/коррекции гиполлипидемической и другой терапии, снижающей ССР. При наличии неврологических проявлений или указаний на них в анамнезе больному показана консультация невролога. При выявлении стеноза высокой степени показана консультация сосудистого хирурга для дообследования (выявление “немых” ишемических очагов в веществе головного мозга по данным МРТ) и решения вопроса о вмешательстве.

При обнаружении АСБ СА со стенозом менее 50% необходимо проведение повторного исследования (оптимально не позднее, чем через 2 года) для оценки атеросклеротического процесса в динамике [17]. При 6-месячном наблюдении больных ишемической болезнью сердца было показано, что увеличение высоты АСБ в СА на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития ССС в 1,21 раза. При увеличении площади АСБ более чем на 0,05 см² за 2,5 года риск развития инфаркта миокарда, инсульта или СС смерти увеличивался в 2,1

раза по сравнению с отсутствием прогрессирующего АСБ.

Так как атеросклероз — возраст-ассоциированное заболевание, при отсутствии АСБ по данным сокращенного протокола 1 пациентам должно быть рекомендовано повторное такое же исследование не раньше, чем через 3 года [17].

Диагностическое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий — одно из самых востребованных и трудоемких. Выполнять его должны только врачи, имеющие сертификат специалиста ультразвуковой диагностики, обладающие достаточным клиническим опытом, регулярно повышающие свою квалификацию. Проведение предлагаемого нами короткого протокола (С1 и С2) может показаться неспециалисту простым, однако оно требует обязательного обучения и сертификации. Эти требования сформулированы в регламентирующих документах для FoCUS [2, 18]; для исследования сонных артерий по сокращенному протоколу необходима дополнительная разработка и конкретизация по количеству исследований, просмотренных, выполненных под наблюдением специалиста ультразвуковой диагностики сосудов и самостоятельно. Соблюдение этих требований, сертификация специалистов позволит избежать как гипердиагностики, так и недооценки существующих у пациента изменений сосудистой стенки.

Заключение

Необходимость выявления атеросклеротических изменений СА как модификатора риска ССС является доказанной и широко используется кардиологами. Внедрение сокращенного протокола УЗИ позволит значительно сократить время и повысить экономическую эффективность ранней диагностики атеросклероза. Важным аспектом применения сокращенного протокола ультразвукового исследования СА является тщательное проведение и выполнение только после специальной подготовки. Широкое применение в клинической практике сокращенного протокола с оценкой только факта наличия АСБ позволит увеличить выявляемость лиц очень высокого ССР.

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

Литература/References

- Lavenson GS, Pantera RL, Garza RM, et al. Development and implementation of a rapid, accurate, and cost-effective protocol for national stroke prevention screening. *The American Journal of Surgery*. 2004;188:638-43. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.08.055.
- Via G, Hussain A, Wells M, et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27:683.e1-683.e33. doi:10.1016/j.echo.2014.05.001.
- Atkov OYu, Balakhonova TV, Gorokhova SG. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. M: Eksmo, 2015. p. 456. (In Russ.) Атков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Москва: Эксмо, 2015. p. 456. ISBN 978-5-699-55204-7.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the Society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
- Ryabikov AN, Ryabikov MN, Maluyutina SK. Age and gender specific gradient of arterial wall intima media. *Atherosclerosis*. 2008; 4:27-32. (In Russ.) Рябиков А.Н., Рябиков М.Н., Малютина С.К. Состояние интимо-медиального комплекса сонных артерий популяции. *Атеросклероз*. 2008;4:27-32.
- Zhernakova YuV., Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension*. 2014;11:37-42. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014;11:37-42. doi:10.26442/2075-082X_11.4.37-42.
- Grau AJ, Weimar C, Bugge F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.
- Lorenz M, Gao L, Ziegelbauer K, et al. Correction: Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk — Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One*. 2018;13(4).e0191172. doi:10.1371/journal.pone.0204633.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR, et al. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
- Sehstedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883-91. doi:10.1093/eurheartj/ehp546.
- Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2): e000087. doi:10.1161/JAHA.113.000087.
- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *JACC*. 2010;55(15):1600-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
- Näslund U, Ng N, Lundgren A, et al. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10167):133-42. doi:10.1016/S0140-6736(18)32818-6.
- Rogoza AN, Balakhonova TV, Chikladze NM, et al. The methods of evaluation of blood vessels in patients with arterial hypertension. M: Atmosphere. 2008. p. 71. (In Russ.) Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М., и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. Москва: Атмосфера, 2008 p. 71. ISBN: 978-5-902123-31-6.
- Högberg D, Dellagrammatica D, Kragsterman B, et al. Simplified ultrasound protocol for the exclusion of clinically significant carotid artery stenosis. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2016;121:165169. doi:10.1080/03009734.2016.1201177.
- Clinical surveillance of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development. Guidelines. Ed. Boytsov SA, Chuchalin AG. M.: 2014, с.112. (In Russ.) Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014, с.112. ISBN 978-5-9905774-0-4.
- Neskovic AN, Edvardsen T, Galderisi M, et al. Focus cardiac ultrasound: the European Association of Cardiovascular Imaging viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(9):956-60. doi:10.1093/ehjci/jeu081.

Гигантская аневризма аутовенозного шунта, гибридный подход к лечению

Ильина Л. Н., Галаяудинов Д. М., Васильев В. П., Дзыбинская Е. В., Власова Э. Е., Курбанов С. К., Меркулов Е. В., Федотенков И. С., Курилина Э. В., Ширяев А. А., Акчурин Р. С.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):69–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-69-71>

Ключевые слова: гигантская аневризма аутовенозного шунта, окклюдор, повторное коронарное шунтирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинско-исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ильина Л. Н.* — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0003-2789-4844, Галаяудинов Д. М. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-0257-1398, Васильев В. П. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-2297-6026, Дзыбинская Е. В. — д.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-1849-442X, Власова Э. Е. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-2925-244X, Курбанов С. К. — аспирант, ORCID: 0000-0001-7767-1695, Меркулов Е. В. — д.м.н., зав. 1-го отделения рентген-эндovasкулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575, Федотенков И. С. — к.м.н., зав. кабинета

том рентген-КТ, ORCID: 0000-0003-1387-8958, Курилина Э. В. — зав. отделения патанатомии, ORCID: 0000-0002-3208-534X, Ширяев А. А. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-3325-9743, Акчурин Р. С. — академик РАН, заместитель генерального директора по хирургии, ORCID: 0000-0002-6726-4612.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doclarisa@mail.ru

АВШ — аневризма венозного шунта, АТК — артерия тупого края, ДА — диагональная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПКА — правая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ре-АКШ — повторное аорто-коронарное шунтирование.

Рукопись получена 17.04.2019

Рецензия получена 24.04.2019

Принята к публикации 06.05.2019

**Giant autovenous shunt aneurysm, hybrid treatment approach**

Irina L. N., Galyautdinov D. M., Vasilyev V. P., Dzybinskaya E. V., Vlasova E. E., Kurbanov S. K., Merkulov E. V., Fedotenko I. S., Kurilina E. V., Shiryayev A. A., Akchurin R. S.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):69–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-69-71>

Key words: giant autovenous shunt aneurysm, occluder, recurrent coronary artery bypass surgery.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Irina L. N. ORCID: 0000-0003-2789-4844, Galyautdinov D. M. ORCID: 0000-0002-0257-1398, Vasilyev V. P. ORCID: 0000-0002-2297-6026, Dzybinskaya E. V. ORCID: 0000-0002-1849-442X, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Kurbanov S. K. ORCID: 0000-0001-7767-1695, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575, Fedotenko I. S. ORCID: 0000-0003-1387-8958, Kurilina E. V. ORCID: 0000-0002-3208-534X, Shiryayev A. A. ORCID: 0000-0002-3325-9743, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-6726-4612.

Received: 17.04.2019 **Revision Received:** 24.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

При рецидивах стенокардии после операции коронарного шунтирования в случаях многососудистого поражения, когда окклюзированы все шунты и нативные коронарные артерии, повторное аорто-коронарное шунтирование (ре-АКШ) остается единственным способом помочь пациенту. В представленном нами случае ситуация осложнилась наличием гигантской аневризмы венозного шунта (АВШ), содержащей кровоток и сдавливающей правые отделы сердца.

Пациенту Б. в возрасте 37 лет (в 1996г) в связи с многососудистой коронарной болезнью и тяжелой стенокардией было выполнено маммарно-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии (ПНА) и аутовенозное шунтирование диагональной артерии (ДА), артерии тупого края (АТК) и правой коронарной артерии (ПКА). Операция и ранний послеоперационный период были неосложненными. Стенокардия возобновилась через 11 лет; обследование выявило окклюзию шунтов к ПНА и АТК; шунты

к ДА и ПКА функционировали, при этом шунт к ПКА был неравномерно расширен до 12 мм (рис. 1). Выполнено стентирование АТК; состояние несколько улучшилось. Повторное ухудшение в феврале 2018г. Тогда по данным эхокардиографии было выявлено округлое образование с четкими контурами, около 8 см в диаметре, тесно прилежащее к правым отделам сердца и восходящей аорте. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (МСКТ) показала, что образование представляет собой гигантскую АВШ к ПКА (рис. 2). Коронарошунтография выявила окклюзию всех шунтов, кроме шунта с гигантской аневризмой (просвет по кровотоку был 4,6x4,6 см), дистальные отделы ПКА заполнялись по коллатералям.

У пациента были определены жизненные показания к ре-АКШ. Однако, аневризма была тромбирована частично, тесно прилежала к внутренней поверхности грудины, создавая угрозу массивного кровотечения при стернотомии. Было принято решение



Рис. 1. Эктазия аутовенозного шунта к ПКА в 2007г.

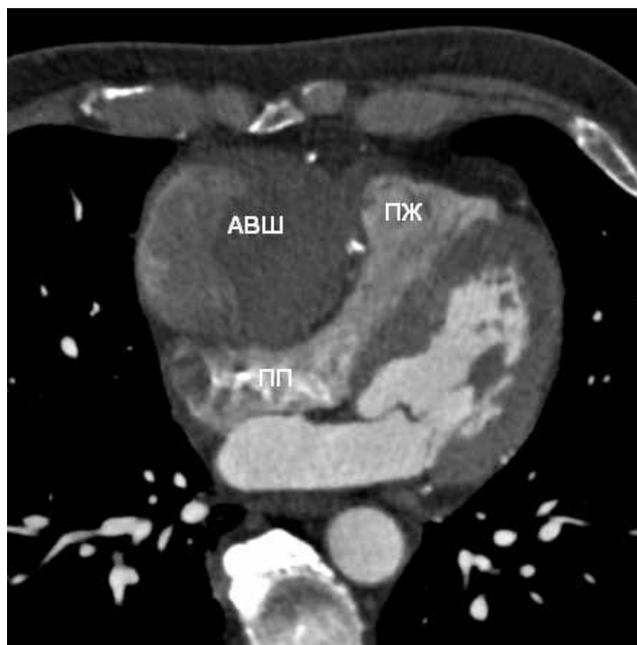


Рис. 2. Аневризма аутовенозного шунта к ПКА. Данные МСКТ от 2018г.
Сокращения: АВШ — аневризма аутовенозного шунта, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

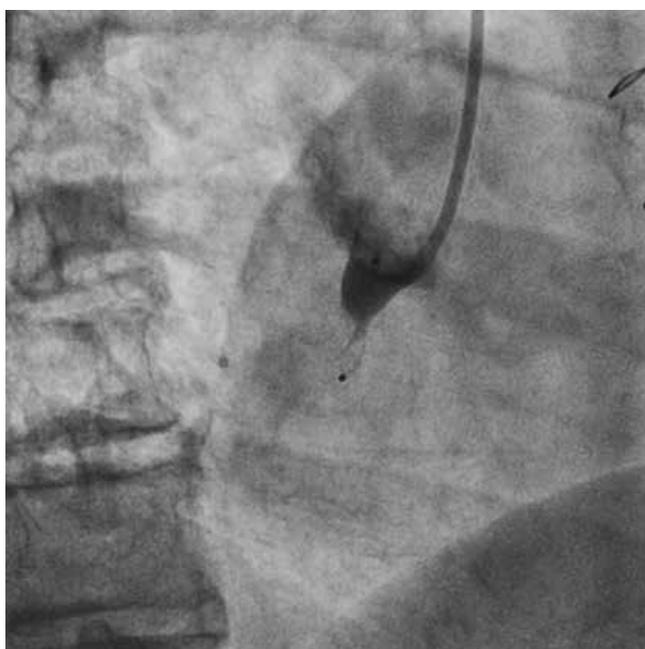


Рис. 3. Имплантация окклюдора в устье аневризматически расширенного шунта.



Рис. 4. Резецированная аневризма аутовенозного шунта с тромбом и окклюдором.

о закрытии проксимального анастомоза шунта с аортой первым этапом. Эндovasкулярное вмешательство было выполнено устройством Amplatzer Vascular Plug через радиальный доступ (рис. 3). Целью вмешательства было “выключение” кровотока в аневризме. В дальнейшем была выполнена операция — резекция гигантской АВШ и ре-АКШ ОА+АТК (секвенциально), заднебоковой ветви ПКА+задней межжелудочковой ветви ПКА (секвенциально), ПНА + ДА (с помощью Y-образной конструкции) (рис. 4).

По данным гистологического исследования описана картина истинной аневризмы сосуда артериального типа.

В послеоперационном периоде приступов стенокардии не отмечалось, сократимость левого и пра-

вого желудочков сердца была нормальной к моменту выписки. Контрольная МСКТ-шунтография показала состоятельность всех шунтов, кроме бранши шунта к ДА (рис. 5).

Обсуждение

Случаи аневризматического расширения аутовенозных шунтов описываются в очень небольшом количестве сообщений [1, 2]. Стратегия ведения таких пациентов заключается в распознавании АВШ, уточнении локализации с помощью компьютерной томографии, а также в оценке состоятельности шунтов и состояния нативного русла с помощью ангиографии; на основании

этого планируется объем хирургического вмешательства [3].

Истинную аневризму необходимо дифференцировать с псевдоаневризмой, которая обычно формируется в зоне проксимального или дистального анастомоза шунта [4]. Истинная аневризма вовлекает среднюю часть шунта и встречается реже, чем псевдоаневризма.

Осложнения АВШ включают: внезапный разрыв, эмболии, сдавление прилежащих структур и формирование фистулы. Традиционно применяют хирургический метод лечения — резекцию аневризмы с шунтированием пораженной зоны миокарда или без него. Внедрение окклюдеров и артериальных эмболизирующих спиралей расширили возможности лечения.

Превентивные эндоваскулярные вмешательства в подобных случаях позволяют минимизировать риск массивного кровотечения.

Литература/References

1. Ramirez FD, Hibbert B, Simard T, et al. Natural history and management of aortocoronary saphenous vein graft aneurysms: a systematic review of published cases. *Circulation*. 2012;126 (18):2248-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101592.
2. Kawsara A, Núñez Gil IJ, Alqahtani F, et al. Management of Coronary Artery Aneurysms. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2018;11 (13):1211-23. doi:10.1016/j.jcin.2018.02.041.
3. Sareyyupoglu B, Schaff HV, Ucar I, et al. Surgical Treatment of Saphenous Vein Graft Aneurysms After Coronary Artery Revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2009;88 (6):1801-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.048.
4. Bhindi R, Newton J, Westaby S, et al. Stent-graft repair of coronary vein graft aneurysm. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20 (5):649-51. doi:10.1016/j.jhlc.2012.04.018.

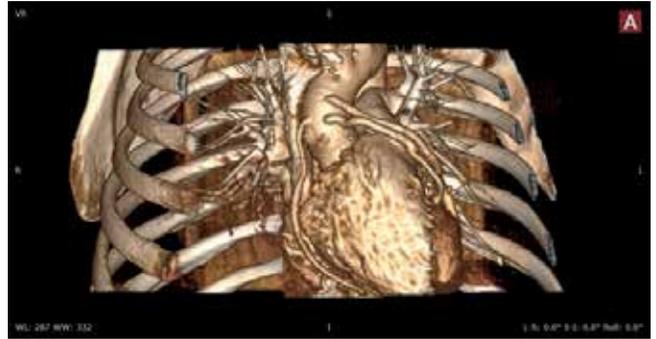


Рис. 5. МСКТ-шунтография через 1 мес. после ре-АКШ.

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

Выраженная гиперлипопротеидемия(а) как фактор быстро прогрессирующей ишемической болезни сердца у молодой женщины с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Чубыкина У. В., Афанасьева О. И., Хачатрян Н. Т., Кукава Н. Г., Васильев В. П., Ежов М. В.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):72–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-72-73>**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, липопротеид(а), острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, аферез.**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Чубыкина У. В.* — лаборант-исследователь лаборатории нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0003-2760-2792, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Хачатрян Н. Т. — ординатор отдела гипертонии, ORCID: 0000-0002-0945-9665, Кукава Н. Г. — к.м.н., кардиолог отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5550-6090, Васильев В. П. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микрохи-

рургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-2297-6026, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

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

ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), Апо(а) — апобелок(а), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, НС — нестабильная стенокардия, КШ — коронарное шунтирование.

Рукопись получена 19.04.2019

Рецензия получена 24.04.2019

Принята к публикации 06.05.2019

**Severe hyperlipoproteinemia(a) as a factor of rapidly progressive coronary artery disease in a young woman with heterozygous familial hypercholesterolemia**

Chubykina U. V., Afanasieva O. I., Khachatryan N. T., Kukava N. G., Vasiliev V. P., Ezhov M. V.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):72–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-72-73>**Key words:** familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a), acute coronary syndrome, coronary artery disease, apheresis.**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Chubykina U. V. ORCID: 0000-0003-2760-2792, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Khachatryan N. T. ORCID: 0000-0002-0945-9665, Kukava N. G. ORCID: 0000-0001-5550-6090, Vasiliev V. P. ORCID: 0000-0002-2297-6026, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

Received: 19.04.2019 **Revision Received:** 24.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) является наследственным заболеванием липидного обмена, характеризующимся значительным повышением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), вследствие мутаций в генах, кодирующих белки, определяющие рецепторный катаболизм ЛНП-гены *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*. Заболевание характеризуется высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в молодом возрасте. Каждый третий пациент с геСГХС имеет повышенную концентрацию липопротеида(а) (Лп(а)) [1]. Лп(а) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, в котором молекула белка апоВ100 частицы подобной ЛНП ковалентно связана с высокогликозилированным апобелком(а) (апо(а)), гомологичным молекуле плазминогена [1]. Крупные эпидемиологические и генетические исследования доказали независимую причинную роль Лп(а) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Больная М., 52 лет, родилась и выросла в Москве,

единственный ребенок в семье, в январе 2019г поступила в НМИЦ кардиологии с диагнозом острый коронарный синдром. Отец умер в 64 года от инфаркта миокарда (ИМ), мать имеет гиперлипидемию и перенесла два ИМ и 3 эпизода нарушения мозгового кровообращения после 60 лет. Больная имеет двоих детей 28 и 19 лет без нарушений липидного обмена.

С 23 лет выявлено повышение концентрации общего холестерина (ОХС) крови до 10 ммоль/л, ХС ЛНП до 7 ммоль/л. Лечение липидснижающими препаратами до госпитализации не проводилось.

В июне 2018г, в возрасте 51 года, развился ИМ; впоследствии, несмотря на различную антитромбоцитарную терапию в виде комбинации аспирина с клопидогрелом, ривароксабаном, прасугрелом, тикагрелором, было пять госпитализаций по поводу ИМ или нестабильной стенокардии (рис. 1). Последовательно были имплантированы 9 стентов нового поколения в переднюю нисходящую артерию (ПНА)

Таблица 1

Показатели Лп(а) и липидного спектра в процессе лечения

Показатели липидного профиля	Розувастатин	Розувастатин и алирокумаб	Целевой уровень
ОХС, ммоль/л	7,4	3,9	<4,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4	1,4	>1,2
ТГ, ммоль/л	1,5	0,7	<1,7
ХС ЛНП, ммоль/л	5,5	2,2	<1,5
ХС ЛНП корр*, ммоль/л	3,9	0,9	<1,5
Лп(а), мг/дл	200	170	<30

Примечание: * — скорректированный ХС ЛНП=ХС ЛНП — 0,3хЛп(а)/38,5 (ммоль/л).

и правую коронарную артерию (ПКА), в том числе и стент в стент, и в феврале 2019г проведено бимаммарное шунтирование ПНА и ее диагональной ветви и аутовенозное шунтирование ПКА.

В анализе крови выявлено повышение уровня Лп(а) до 200 мг/дл. Для верификации геСГХС применены критерии голландских липидных клиник: семейный анамнез атеросклеротических ССЗ (1 балл), манифестация ИБС в молодом возрасте (2 балла), ХС ЛНП — 7 ммоль/л (5 баллов), в сумме 8 баллов соответствует определенному диагнозу геСГХС. С осени 2018г, на фоне терапии розувастатином 40 мг, уровень ХС ЛНП сохранялся высоким, к терапии был присоединен ингибитор PCSK9 — алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц подкожно. Концентрация ХС ЛНП снизилась до 2,2 ммоль/л, а содержание ХС ЛНП с учетом ХС Лп(а) — 0,9 ммоль/л (табл. 1).

Согласно международным и российским рекомендациям концентрацию Лп(а) нужно определять всем пациентам с ранней манифестацией ССЗ, диагнозом СГХС, семейным анамнезом ранних ССЗ, повторными эпизодами ССО, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию [2, 3]. Наша больная относится ко всем перечисленным категориям. Статины и эзетимиб не оказывают влияния на концентрацию Лп(а), тогда как алирокумаб как представитель нового поколения гиполипидемических препаратов снижает уровень Лп(а) на 30% [4]. Однако

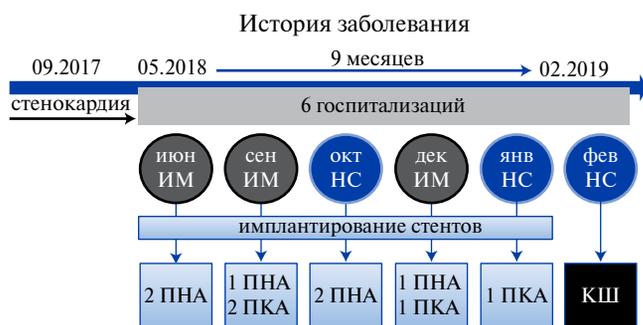


Рис. 1. История заболевания больной М.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, КШ — коронарное шунтирование.

в связи с тем, что в данном случае алирокумаб даже в удвоенной дозе (150 мг) не приведет к нормализации уровня Лп(а), применительно к этой больной показано назначение афереза липопротеидов, так как известно, что после 1 процедуры содержание Лп(а) снижается на 70-80%, а длительные курсы экстракорпорального лечения ассоциированы со снижением риска ССО на 97% [5].

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

Литература/References

- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57 (11):1953-75. doi:10.1194/jlr.R071233.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (JAD).* 2017;3:5-22. (In Russ.)
- Ehov MB, Sergienko IB, Aronov DM, et al. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3:5-22.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015;36:2996-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv370.
- Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27 (4):351-8. doi:10.1097/MOL.0000000000000319.

Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез

Ершова А. И.¹, Аль Раши Д. О.², Иванова А. А.², Аксенова Ю. О.², Мешков А. Н.¹

В соответствии с современными клиническими рекомендациями основной целью терапии для снижения сердечно-сосудистого риска является достижение целевого уровня липидных показателей. Целый ряд заболеваний, с которыми пациенты ежедневно обращаются к врачу, лекарственные препараты, назначаемые в рутинной клинической практике, а также нарушения в диете способны вызывать развитие нарушений липидного обмена, называемых вторичными гиперлипидемиями. Выявление и лечение (или устранение) вторичных причин гиперлипидемий может способствовать повышению эффективности лечения больных с нарушениями липидного обмена. В данном обзоре представлены основные состояния и патогенетические механизмы, обуславливающие развитие вторичных гиперлипидемий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):74–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>

Ключевые слова: вторичная гиперлипидемия, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая болезнь почек, холестаз.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Ершова А. И.* — к.м.н., руководитель лаборатории клинической, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Аль Раши Д. О. — студентка 6 курса факультета Международ-

ной школы “Медицина будущего” по специальности Лечебное дело, ORCID: 0000-0001-9821-3925, Иванова А. А. — студентка 5 курса факультета Лечебное дело, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Аксенова Ю. О. — студентка 4 курса факультета Международной школы “Медицина будущего” по специальности Лечебное дело, ORCID: 0000-0002-6546-2535, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 alersh@mail.ru

Апо — аполипротеин, ЖК — жирные кислоты, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛпХ — липопротеид Х, НАД — никотинамидадениндинуклеотид, НС — нефротический синдром, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СЕТР — белок-переносчик эфиров холестерина, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9, SREBP — белок, связывающий стерол-регуляторный элемент.

Рукопись получена 26.04.2019
 Рецензия получена 13.05.2019
 Принята к публикации 20.05.2019



Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis

Ershova A. I.¹, Al Rashi D. O.², Ivanova A. A.², Aksenova Yu. O.², Meshkov A. N.¹

In accordance with modern clinical guidelines, the main aim of therapy for cardiovascular risk reducing is achievement of target level of lipid parameters. Some common diseases, medications prescribed in routine clinical practice, as well as dietary disorders can cause the development of lipid metabolism disorders, called secondary hyperlipidemias. Identification and treatment (or elimination) of secondary causes of hyperlipidemia may contribute to the effectiveness of treatment of patients with lipid metabolism disorders. This review presents the underlying conditions and pathogenetic mechanisms responsible for the development of secondary hyperlipidemia.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):74–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>

Key words: secondary hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypothyroidism, chronic kidney disease, cholestasis.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Al Rashi D. O. ORCID: 0000-0001-9821-3925, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Aksenova Yu. O. ORCID: 0000-0002-6546-2535, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233.

Received: 26.04.2019 Revision Received: 13.05.2019 Accepted: 20.05.2019

Нормализация липидных показателей представляет собой первичную цель в снижении сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. Современные клинические рекомендации, посвященные ведению больных с гиперлипидемиями, указывают на то, что клиницисты должны оценивать основные состояния, которые могут вызывать или усугублять дислипидемии, прежде чем начинать или усиливать лечение у своих пациентов [1-3]. Эти состояния называют вторичными при-

чинами дислипидемий. Хотя точная распространенность вторичных дислипидемий неизвестна, растущая частота заболеваний, предрасполагающих к их развитию, таких как ожирение, сахарный диабет (СД) и др., свидетельствует о том, что эти изменения очень распространены в ежедневной практике кардиолога [4]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ частота лиц с повышенным уровнем общего холестерина (ХС) (>5,2 ммоль/л) составила 54,9% [5].

Выявление вторичных гиперлипидемий играет важную роль в диагностике и эффективности лечения больных. Во-первых, как и первичные дислипидемии, вторичные изменения липидного обмена значительно увеличивают риск сердечно-сосудистых событий [4]. Во-вторых, некоторые заболевания, сопровождающиеся развитием дислипидемии, являются серьезными патологиями, которые следует распознать как можно раньше (например, гипотиреоз, СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и др.), и дислипидемия может служить подсказкой к диагнозу. В-третьих, диагностика основного заболевания или причины вторичной гиперлипидемии может изменить последующие решения о лечении (например, нормализовав функцию щитовидной железы, можно нормализовать липидный обмен без назначения гиполипидемической терапии или, обнаружив в терапии пациента препарат, вызывающий у него вторичную гиперлипидемию, можно, при отсутствии противопоказаний, отменить его или заменить на другой). В-четвертых, лечение основного заболевания может улучшить липидный обмен, потенциально уменьшая потребность в гиполипидемической терапии. В-пятых, некоторые дислипидемии могут казаться невосприимчивыми к медикаментозному лечению при наличии постоянной нераспознанной вторичной причины (например, нелеченный СД 2 типа или чрезмерное употребление алкоголя могут сделать медикаментозную терапию гипертриглицеридемии гораздо менее эффективной) [4, 6].

В данном обзоре представлены основные причины и механизмы развития вторичных гиперлипидемий.

Нарушения питания как причина гиперлипидемий

Насыщенные жиры. Высокое содержание в ежедневном рационе насыщенных жиров является фактором развития вторичной гиперлипидемии. Насыщенные жирные кислоты (ЖК) способны снижать уровень экспрессии мРНК рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП), что увеличивает содержание ЛНП в крови. Кроме того, при метаболизме насыщенных жиров образуются хиломикроны (ХМ) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) меньшего размера, чем при метаболизме ненасыщенных жиров. Такие ХМ и ЛОНП дольше расщепляются ЛПЛ и обладают повышенной атерогенностью [7]. Насыщенные ЖК в наибольшей степени влияют на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП): увеличение на 0,02-0,04 ммоль/л с каждым 1% дополнительной энергии, поступающей из насыщенных жиров [1].

Транс-жиры. Частично гидрогенизированные ЖК промышленного происхождения являются основным источником транс-жиров, поступающих с пищей. Транс-жиры повышают синтез эндогенного ХС

и аполипопротеина В100 (АпоВ100), а также увеличивают активность белка-переносчика эфиров ХС, отвечающего за перенос эфиров ХС с липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на ЛНП. Это может частично объяснять механизм возникновения гиперлипидемии (преимущественно повышения уровня ХС-ЛНП и снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП)) [8]. Ограничение потребления транс-жиров является ключевой мерой диетической профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Легкоусвояемые углеводы. Метаболизм глюкозы и липидов тесно взаимосвязан, поэтому любые изменения метаболизма углеводов, вызванные значительным поступлением глюкозы с пищей, также будут вызывать повышение концентрации триглицеридов (ТГ) [1]. Избыточное потребление в пищу продуктов с высоким гликемическим индексом приводит к постпрандиальной гипергликемии, которая влечет за собой повышение уровня инсулина. Инсулин активирует белок-переносчик глюкозы, глюкозный транспортёр 4 типа (ГЛЮТ-4), на адипоцитах, клетках сердечной и скелетной мускулатуры, а также на других инсулин-чувствительных клетках. За счет ГЛЮТ-4 глюкоза поступает в клетку и в результате избыточной продукции восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) в цикле Кребса метаболизируется до ЖК, что влечет за собой развитие гипертриглицеридемии [9]. Поступающие с пищей углеводы нейтрально влияют на уровень ХС-ЛНП, однако при длительном потреблении богатой углеводами пищи развивается инсулинорезистентность клеток [9].

Алкоголь. Употребление алкоголя оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ. У пациентов с гипертриглицеридемией прием алкоголя даже в небольшой дозе может вызвать дальнейшее повышение концентрации ТГ. В общей популяции пациентов, однако, алкоголь оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ, только если его потребление превышает допустимый предел [1].

Алкоголь оказывает неблагоприятное влияние на окисление ЖК, что ведет к накоплению липидов в печени. Алкоголь оказывает прямое и косвенное токсическое воздействие на печеночные митохондрии и их компоненты, что в конечном итоге ухудшает способность митохондрий окислять ЖК [10]. Алкоголь метаболизируется в печени двумя основными путями: окислительным (за счет ферментов алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы) и неокислительным (за счет цитохрома P450 2E1). Этанол преобразуется алкогольдегидрогеназой в ацетальдегид и далее метаболизируется в ацетат митохондриальным ферментом ацетальдегиддегидрогеназой. Обе реакции связаны с восстановлением никотинамидадениндинуклеотида (НАД) до НАДН.

Избыток НАДН активирует глюконеогенез и синтез ЖК. Также ацетальдегид индуцирует липогенез за счет ингибирования PPAR α (ядерных альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом), главного транскрипционного фактора, активирующего гены, вовлеченные в окисление, транспорт и экспорт ЖК, в частности посредством увеличения экспрессии SREBP-1c (белка 1, связывающего стерол-регуляторный элемент). Повышенный синтез ЖК приводит к накоплению малонил-коэнзима А, который подавляет транспорт ЖК в митохондриях и их окисление карнитин-пальмитилтрансферазой 1 (СРТ-1) [10, 11]. Кроме β -окисления и липогенеза, алкоголь также влияет на экспорт ЛОНП за счет подавления фосфатидилхолина и снижения синтеза апобелков [11].

Нервная анорексия. В одном из систематических обзоров и мета-анализе литературы были проиллюстрированы изменения липидного профиля у пациентов с нервной анорексией в виде повышения концентрации ОХ, ЛВП, ЛНП и триглицеридов [12]. Предполагают, что при нервной анорексии может развиваться повышенное всасывание жиров кишечником вследствие изменений в микробиоте, о чем свидетельствуют более высокие концентрации фитостеролов, в частности кампестерола и бета-ситостерола, у пациентов с нервной анорексией [13]. При анорексии отмечается также снижение тиреоидных гормонов, поэтому могут быть прослежены схожие с гипотиреозом патогенетические механизмы развития дислипидемии [14].

Заболевания, вызывающие развитие гиперлипидемий

Ожирение. Дислипидемия при ожирении характеризуется повышенным уровнем ТГ натощак и после еды (постпрандиальная триглицеридемия) в сочетании с преобладанием атерогенных мелких плотных ЛНП и низкого уровня ХС-ЛВП. Гипертриглицеридемия может быть основной причиной других липидных нарушений, в частности за счет повышенного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень и как результат накопления в печени ТГ. Это приводит к усилению печеночного синтеза больших ЛОНП, что, в свою очередь, затрудняет липолиз ХМ из-за конкуренции за связывание с липопротеинлипазой (ЛПЛ), способствующей образованию повышенного количества ремнантов липопротеидов, богатых ТГ, которые затем транспортируются в печень [15]. При ожирении липолиз также ухудшается из-за снижения уровня экспрессии мРНК ЛПЛ в жировой ткани и снижения активности ЛПЛ в скелетных мышцах [16]. Гипертриглицеридемия, кроме того, вызывает повышенный обмен эфиров ХС и ТГ между ЛОНП, ЛВП и ЛНП с помощью СЕТР. Это приводит к снижению концентрации ХС-ЛВП и сни-

жению содержания ТГ в ЛНП. Кроме того, печеночная липаза удаляет ТГ и фосфолипиды из ЛНП, что тоже способствует образованию мелких плотных ЛНП [17].

Липидные нарушения, наблюдающиеся при ожирении, являются типичными признаками метаболического синдрома. Важной связью между ожирением, метаболическим синдромом и дислипидемией, по-видимому, является развитие резистентности к инсулину в периферических тканях, ведущее к усилению поступления ЖК в печень из пищи, в результате внутрисосудистого липолиза и из жировой ткани, устойчивой к антилипидолитическим эффектам инсулина [15].

Сахарный диабет 2 типа. Дислипидемия при СД 2 типа развивается у 72-85% больных [18]. Изменения липидного профиля опережают развитие СД 2 типа на несколько лет и часто наблюдаются у пациентов с центральным ожирением, метаболическим синдромом [1]. В основе нарушений липидного обмена при СД 2 типа лежит инсулинорезистентность, приводящая к повышению таких липидных частиц, как ХМ, ЛОНП, ЛНП, и снижению ЛВП [18].

При инсулинорезистентности повышается активность гормона кишечника, глюкагоноподобного пептида 2 (GLP-2), увеличивающего концентрацию АроВ48. За счет повышения секреции АроВ48 и экспрессии микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР) усиливается синтез ХМ и развивается постпрандиальная гиперлипидемия [19]. Из-за низкой активности ЛПЛ и повышенного плазменного уровня АроС-III, ингибитора ЛПЛ, у пациентов с инсулинорезистентностью снижается катаболизм ХМ [20].

В результате снижения ингибирования инсулином гормончувствительной липазы, в жировой ткани усиливается липолиз и поступление большого количества свободных ЖК в печень, что способствует образованию ЛОНП. Кроме того, инсулин оказывает непосредственное влияние на сборку ЛОНП за счет снижения активности фосфатидилинозитол-3-киназы и повышения фосфорилирования белка FOXO1, который усиливает экспрессию МТР, отвечающего за сборку липопротеидных частиц [19]. Более того, за счет усиленной экспрессии SREBP-1c на фоне инсулинорезистентности усиливается липогенез [19]. Гиперпродукция ЛОНП при СД 2 типа может способствовать снижению уровня адипонектина в плазме крови за счет снижения окисления в мышцах и подавление 5'АМФ-активируемой протеинкиназы в печени, ведущих к повышению уровня СЖК в плазме крови и как результат усилению липогенеза. К развитию гиперлипидемии при СД 2 типа также приводит снижение катаболизма ЛОНП за счет снижения активности ЛПЛ и повышения уровня апобелка АпоСIII [20].

У пациентов с СД 2 типа в связи со снижением инсулин-опосредованной экспрессии ЛНП-рецепторов значительно снижается их количество на поверхности гепатоцитов, что приводит к нарушению катаболизма ЛНП [18].

Кроме того, при СД 2 типа может происходить гликирование апобелков (АпоВ, АпоС, АпоЕ), что уменьшает связывание ЛОНП и ЛНП с апобелками и тем самым затрудняет катаболизм липопротеидных частиц [21].

В результате повышения активности СЕТР на фоне гипертриглицеридемии и усиления активности печеночной липазы образуются мелкие плотные ЛНП и снижается количество крупных, богатых холестерином, ЛВП [22]. У пациентов с СД2 типа ЛВП обладают сниженной способностью захватывать холестерин из клеток, что обусловлено уменьшением экспрессии мембранного транспортера АВСА1, ответственного за первый этап переноса ХС с клеточных мембран на ЛВП. Снижение активности АВСА1 может быть связано с его гликированием [18, 21].

Неалкогольная жировая болезнь печени. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается печеночным проявлением метаболического синдрома, при котором развивается стеатоз (внутрипеченочное накопление липидов) при отсутствии явных заболеваний печени и чрезмерного употребления алкоголя. Стеатоз развивается, когда скорость поступления липидов в печень превышает скорость их выхода [23]. При НАЖБП наблюдается высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП, что свидетельствует об атерогенной дислипидемии. Инсулинорезистентность, которая описана в разделе про СД 2 типа, чаще всего лежит в основе развития НАЖБП, но и сама НАЖБП также может выступать в качестве фактора дальнейшего прогрессирования инсулинорезистентности и дислипидемии. Снижение секреции адипонектина, обладающего антиатерогенными, противовоспалительными и антифибротическими свойствами, в сочетании с повышением секреции лептина, обладающего противоположными эффектами, способствует прогрессированию НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита [23, 24].

Сахарный диабет 1 типа. Липидный профиль у больных СД 1 типа с контролем гликемии является "сверхнормальным": для них характерен сниженный уровень ТГ и ХС-ЛНП в сочетании с ХС-ЛВП на уровне верхней границы нормы или даже несколько выше. Это объясняется подкожным введением инсулина, который способствует увеличению активности ЛПЛ в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, интенсивному метаболизму частиц ЛОНП. Однако при плохо контролируемом СД 1 типа в связи с недостаточным уровнем инсулина, нарушением его регуляторных функций и выраженной гипергликемией (как и при

СД 2 типа) может развиваться дислипидемия, которая проявляется увеличением количества ТГ и снижением ХС-ЛВП [1, 18, 25].

Синдром поликистозных яичников. У более чем 70% женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) развивается дислипидемия. В основе нарушения липидного обмена у больных с СПКЯ прежде всего лежит метаболический синдром, развитие которого характерно для СПКЯ. Однако инсулинорезистентность при СПКЯ может быть обусловлена и непосредственно гиперандрогенией. Дислипидемия при СПКЯ характеризуется высоким уровнем ТГ, повышенным уровнем ЛНП и низким уровнем ЛВП [26].

Гипотиреоз. Нарушения обмена липидов наблюдаются как при манифестном, так и при субклиническом гипотиреозе. Дислипидемия при гипотиреозе проявляется повышением уровня общего ХС и ХС-ЛНП с незначительным повышением ТГ. Уровень ХС-ЛНП увеличивается прямо пропорционально снижению функции щитовидной железы. Колебания в концентрациях ХС-ЛВП при гипотиреозе остаются в пределах нормы или их уровень может быть незначительно повышен [27].

Тиреоидные гормоны стимулируют экспрессию ЛНП-рецепторов посредством активности белка, связывающего стерол-регулирующие элементы (SREBP-2), или напрямую, влияя на промотор ЛНП-рецепторов [28]. При гипотиреозе количество ЛНП-рецепторов снижается, что приводит к замедлению клиренса и обмена циркулирующих ХС-ЛНП, это, в свою очередь, и приводит к повышению уровня ХС-ЛНП в плазме крови [29].

Кроме того, при гипотиреозе нарушается синтез желчных кислот вследствие пониженной экспрессии 7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1), ключевого фермента синтеза желчных кислот из ХС в печени, а также снижения экспрессия генов, кодирующих АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABCG5/8), перемещающие ХС из гепатоцитов в желчь, тем самым замедляя печеночный захват ХС из кровеносного русла и увеличивая концентрацию внутрипеченочного ХС [27].

Вследствие сниженного влияния трийодтиронина на SREBP2 контролирующей активность гена пропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) наблюдается повышение концентрации PCSK9 [30].

Причиной повышения ТГ при гипотиреозе является снижение активности ЛПЛ, которая регулируется трийодтиронином посредством прямой активации транскрипции гена ApoA5, а далее стимуляции ApoCII, кофактора ЛПЛ. Более того, под влиянием трийодтиронина подавляется экспрессия гена ангиопэтин-подобного белка 3 (ANGPTL3), ингибитора ЛПЛ [31].

Нарушения липидного обмена могут развиваться при любой степени гипотиреоза, однако более значимые изменения появляются при уровне тиреотропного гормона >10 мМЕ/л. Нормализация уровня липидных показателей наблюдается через 4-6 недель гормонзаместительной терапии клинически значимого гипотиреоза [32].

Синдром Кушинга. У пациентов с синдромом Кушинга наблюдается повышение концентрации ЛОНП, ЛНП, а также ТГ и ОХС, но уровень ЛВП остается без изменений [33].

Глюкокортикоиды увеличивают синтез нейропептида Y и стимулируют потребление пищи, особенно способствуя увеличению потребления сладких продуктов с высоким содержанием жира, что приводит к повышению уровня циркулирующих ХМ. Глюкокортикоиды также способствуют липогенезу в печени, что приводит к увеличению концентрации ЛОНП. Индуцированное глюкокортикоидами увеличение активности ЛПЛ способствует гидролизу ТГ и приводит к освобождению неэстерифицированных ЖК [34].

Стресс. Гормоны стресса, в основном глюкокортикоиды и катехоламины, способствуют стрессовому перееданию, в основном, пищи с высоким содержанием насыщенных жиров и ХС [35]. Они воздействуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к повышению уровня ТГ [35]. При стрессе также может секретироваться нейропептид Y, повышающий аппетит [36].

Под действием стрессовых факторов большинство тканей увеличивает свои метаболические потребности и таким образом потребности организма в энергии резко возрастают. Гормоны стресса поставляют эту энергию посредством высвобождения таких энергетических субстратов, как глюкоза, аминокислоты, глицерин и свободных ЖК. Катехоламины имеют немедленное кратковременное действие, что наблюдается при острой реакции на стресс, а глюкокортикоиды действуют более длительно и играют роль в поддержании хронического стресса [36].

Беременность. В период беременности повышаются все фракции липидов [37]. В течение первых двух триместров периода беременности метаболизм липидов является, главным образом, анаболическим. Наблюдается увеличение синтеза липидов и накопление жира при подготовке к экспоненциальному увеличению потребности в энергии плода на поздних сроках беременности. Это увеличение синтеза липидов между 10 и 30 неделями беременности способствует материнской гиперфагии, наблюдаемой на ранних сроках беременности, а также повышению чувствительности к инсулину. Метаболизм липидов в третьем триместре находится в “чистой катаболической фазе”, что обусловлено снижением чувствительности к инсулину. Резистентность к инсулину усиливает липолиз хранимых в адипоцитах ТГ и приводит

к уменьшению активности ЛПЛ. Повышение плацентарного лактогена в третьем триместре также стимулирует липолиз в адипоцитах. Гипертриглицеридемия, возникающая во время беременности, обусловлена как увеличением продукции липопротеидов, богатых ТГ, так и снижением их клиренса. Последний обусловлен снижением активности печеночной липазы (в связи с повышенным уровнем эстрогена) и ЛПЛ (за счет сочетания резистентности к инсулину и повышенного уровня эстрогена) [37, 38].

Хроническая болезнь почек/нефротический синдром. У больных с ХБП липидный профиль характеризуется количественными и качественными отклонениями от нормы, которые еще больше усугубляются по мере снижения скорости клубочковой фильтрации, достигая максимальной выраженности у пациентов на терминальной стадии болезни почек. Обычно дислипидемия проявляется повышением уровня ТГ и снижением уровня ХС-ЛВП. Изменения уровня ОХС и ХС-ЛНП менее выражены у пациентов с ХБП на 1-2 стадии, в то время как для большинства пациентов с ХБП 3-5 стадии характерна смешанная дислипидемия, характеризующееся высокой атерогенностью с изменениями всех фракций липопротеидов [1].

При развитии нефротического синдрома (НС) развиваются выраженные нарушения метаболизма липидов. Основная причина развития гипертриглицеридемии при НС — снижение активности ЛПЛ вследствие резкого снижения количества белка GPIIIBP1, отвечающего за присоединение ЛПЛ к эндотелию и являющегося лигандом для ХМ [39]. Еще одна причина снижения активности ЛПЛ — повышение концентрации ангиопоетин-подобного белка 4 (ANGPTL4). ANGPTL4 вырабатывается во многих тканях при гипоксии и повышении концентрации ЖК в крови в ответ на потери альбумина с мочой. Данный белок способен снижать продукцию ЖК и степень протеинурии путем ингибирования ЛПЛ и связывания с интегрином клубочков $\alpha_5\beta_1$ [40].

При НС значительно повышен уровень ЛНП вследствие дефицита рецепторов ЛНП, который развивается из-за повышения активности белков, разрушающих данные рецепторы. На фоне НС возрастает активность PCSK9 и молекулы-разрушителя рецепторов ЛНП (IDOL). IDOL активируется LXR-рецепторами печени в ответ на действие оксистеролов [41]. Оба соединения вызывают деградацию рецепторов ЛНП, что приводит к повышению уровня ЛНП в плазме крови.

Метаболизм липидов при НС изменяется также вследствие выведения большого количества белка с мочой, а следственно, и многих ключевых ферментов липидного обмена. В частности, резко снижается концентрация лецитинхолестеринацилтрансферазы (LCAT), что приводит к нарушению переноса ХС тка-

Таблица 1

Вторичные причины гиперлипидемий и их основные эффекты [1, 50]

	Причины	↑ЛНП	↑ТГ	↓ЛВП
Нарушение диеты	Насыщенные жиры	++	++	
	Транс-жиры	+++		+
	Легкоусвояемые углеводы		++	+
	Алкоголь		+++	
	Нервная анорексия	+		
Заболевания	Ожирение	+	++	+
	СД 2 типа	+	++	
	СД 1 типа	+	+	
	НАЖБП	+	++	
	Гипотиреоз	++	+	
	Беременность	+	+	
	Синдром Кушинга	+	+	
	Стресс	+	+	
	СПКЯ	+	+	
	Холестаз	+++		
	Нефротический синдром	++	++	
	ХБП 3-5 стадии	+	+	
Парапротеинемии	+			
Лекарства	Оральные эстрогены	+	++	+
	Анаболические стероиды	+	+	+
	Ретиноиды	+	+	
	Иммуносупрессанты	+	+	
	Ингибиторы протеаз		+	
	Тиазиды		++	
	Антипсихотические препараты		+	
	Циклоспорин		+	

ней на ЛВП. Также теряется альбумин, который является основным переносчиком ХС из тканей на ЛВП. В результате структура ЛВП изменяется, а ХС не выводится из тканей и плазмы крови должным образом [42]. Вклад в нарушение обратного транспорта ХС вносит снижение экспрессии белков SR-B1 и PDZK1, которые обеспечивают финальный этап взаимодействия ЛВП с гепатоцитами и перенос в гепатоциты ХС [42].

Еще один механизм, ответственный за нарушение липидного профиля у больных с НС — повышение уровня АпоСIII. Данная частица способна снижать активность ЛПЛ, так как ЛОНП, содержащие АпоСIII, менее доступны для фермента. Повышение АпоСIII может быть связано как с нарушением его выведения пораженными почками, так и с усилением его продукции в ответ на воспалительные изменения в организме [43].

Изменения липидного профиля, наблюдаемые у пациентов с хронической почечной недостаточностью, сходны с изменениями на предшествующих стадиях ХБП. У пациентов с ХБП в терминальной стадии скорость метаболизма ЛНП заметно снижена, что ведет к значительному повышению уровня ОХС и ХС-ЛНП. Также у них повышены ТГ, снижен уровень ЛВП, значительно увеличен уровень АпоСIII. Механизмы данных изменений описаны выше [42].

Холестаз. Холестаз — патологический процесс, лежащий в основе таких заболеваний, как первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз и др. При холестазе желчные кислоты аккумулируются в печени и повреждают гепатоциты. Один из механизмов развития гиперлипидемии при холестазе заключается в снижении активности 7-альфа-гидроксилазы (СУР7А1). Данный фермент катализирует лимитирующую стадию пути превращения ХС в желчные кислоты и может быть ингибирован при активации печеночных ядерных фарнезоидных рецепторов (FXR) желчных кислот, накапливающимися в печени [44]. Еще одним ингибитором СУР7А1 является фактор роста фибробластов 19, продукция которого возрастает при холестазе [45].

Основным механизмом развития гиперлипидемии при холестазе считается образование липопротеида X (ЛпX). Белковые фракции ЛпX составляют альбумин (40%) и специфический АпоX (60%) [46]. ЛпX в отличие от ЛНП не являются атерогенными, в связи с чем для лечения гиперхолестеринемии при холестазе не требуется назначение гиполипидемической терапии [47]. ЛпX легко обнаружить с помощью электрофореза, однако при стандартной оценке липидного профиля ЛпX маскируется под ЛНП, что приводит к неверным значениям показателей [47].

Парапротеинемии. У ряда пациентов с множественной миеломой и моноклональными гаммапатиями развивается выраженная гиперлипидемия. Было уста-

новлено, что у таких пациентов обнаруживаются комплексы ЛНП и парапротеинов (моноклональных иммуноглобулинов). Это свидетельствует об аффинности парапротеинов к липидам плазмы крови. По данным исследований, IgA более часто образуют комплексные соединения с липидами, чем IgG. Липопротеиды, связанные с парапротеинами, становятся недоступными для ЛПЛ. Также парапротеины предположительно способны связываться с рецепторами ЛНП, что препятствует их захвату и деградации [48].

Лекарства, вызывающие развитие гиперлипидемий

Прием нескольких лекарственных препаратов, включая кортикостероиды, эстрогены (особенно принимаемые перорально), тамоксифен, бета-адреноблокаторы (в разной степени), тиазиды, изотретиноин, циклоспорин, антиретровирусные препараты (ингибиторы протеаз), психотропные препараты (фенотиазины, антипсихотические препараты второго поколения) [1], анаболические стероиды, могут вызывать развитие гиперлипидемий [1]. Эффекты препаратов на липидный обмена отражены в таблице 1.

Перед назначением препарата, обладающего гиперлипидемическим действием, необходимо контролировать уровень липидных показателей в крови до начала лечения. Далее на фоне лечения

необходим постоянный мониторинг липидного спектра крови. При умеренной гиперлипидемии необходимо обращать внимание пациента на необходимость коррекции образа жизни (соблюдение диеты, достаточная физическая активность). При выраженном повышении липидных показателей и невозможности прекратить прием препарата, вызывающего гиперлипидемию, в зависимости от ССР и риска развития острого панкреатита необходимо рассмотреть назначение медикаментозной гиполипидемической терапии [49].

Таким образом, тщательные сбор анамнеза, осмотр пациента, анализ особенностей питания и анализ принимаемых лекарств должны проводиться у каждого пациента с дислипидемией для исключения вторичных причин развития нарушений липидного обмена. Лечение заболевания, коррекция питания или отмена препарата, вызвавших гиперлипидемию может способствовать либо полному устранению нарушений липидного обмена (например, при нормализации функции щитовидной железы, избыточном употреблении легкоусвояемых углеводов) либо улучшению липидного обмена, что позволит уменьшить

объем гиполипидемической терапии или увеличить ее эффективность [50]. Устранение или уменьшение эффекта основной причины, вызвавшей гиперлипидемию, способствует достижению цели в снижении ССР (снижение уровня ХС-ЛНП, ТГ) или предотвращению развития острого панкреатита (у больных с выраженной гипертриглицеридемией) [50].

Заключение

Нарушения липидного обмена широко распространены в популяции. При этом имеется целый ряд заболеваний и состояний (прием лекарственных препаратов, нарушения питания), которые способны вызывать развитие дислипидемий. Основная цель в снижении ССР заключается в достижении целевых показателей липидов крови. Выявление и лечение вторичных гиперлипидемий должно быть неотъемлемой частью рутинной клинической практики, прежде всего, с целью более эффективного снижения ССР.

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

Литература/References

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32 (14):1769-818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2017;3 (28):5-22. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3 (28):5-22.
- Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110 (6):823-5. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16 (4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Elisaf M, Tsimihodimos V. Editorial: secondary dyslipidemias. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:22-3. doi:10.2174/1874192401105010022.
- Fernandez ML, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J Nutr*. 2005 Sep;135 (9):2075-8. doi:10.1093/jn/135.9.2075.
- Takeuchi H, Sugano M. Industrial Trans Fatty Acid and Serum Cholesterol: The Allowable Dietary Level. *J Lipids*. 2017;2017:9751756. doi:10.1155/2017/9751756.
- Emerson SR, Haub MD, Teeman CS, et al. Summation of blood glucose and TAG to characterise the 'metabolic load index'. *Br J Nutr*. 2016 Nov;116 (9):1553-63. doi:10.1017/S0007114516003585.
- Carr RM, Ahima RS. Pathophysiology of lipid droplet proteins in liver diseases. *ExpCellRes*. 2016 Jan 15;340 (2):187-92. doi:10.1016/j.yexcr.2015.10.021.
- Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22 (4):1664-73. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1664.
- Hussain AA, Hübel C, Hindborg M, et al. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2019 Mar 28 doi:10.1002/eat.23051.
- Glenny EM, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, et al. Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:51. doi:10.1007/s11920-017-0797-3.
- Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res*. 2008;70 (1):51-7. doi:10.1159/000129678.
- Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013 Apr 12;5 (4):1218-40. doi:10.3390/nu5041218.
- Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, et al. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*. 2011;6 (9): e24783. doi:10.1371/journal.pone.0024783.
- Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1821 (5):819-25. doi:10.1016/j.bbali.2011.10.003.
- Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015 May;58 (5):886-99. doi:10.1007/s00125-015-3525-8.
- Masuda D, Yamashita S. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *J AtherosclerThromb*. 2017 Feb 1;24 (2):95-109. doi:10.5551/jat.RV16003.
- Kohan AB. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:119-25 doi:10.1097/MED.0000000000000136.
- Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J AtherosclerThromb*. 2018 Sep 1;25 (9):771-82. doi:10.5551/jat.RV17023.
- Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, et al. Treatment of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19 (1):7. doi:10.1007/s11886-017-0818-1.
- Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease — A multisystem disease? *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 21;22 (43):9488-505. doi:10.3748/wjg.v22.i43.9488.
- Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017 Feb 28;15 (1):45. doi:10.1186/s12916-017-0806-8.
- Fick T, Jack J, Pyle-Eilola AL, et al. Severe hypertriglyceridemia at new onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Aug 28;30 (8):893-7. doi:10.1515/jpem-2017-0008.
- Bates GW, Legro RS. Long term management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373 (1-2):91-7. doi:10.1016/j.mce.2012.10.029.
- Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96 (2):269-81. doi:10.1016/j.mcna.2012.01.012.
- Lopez D, Abisambra Socarrás JF, Bedi M, et al. Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Sep;1771 (9):1216-25. doi:10.1016/j.bbali.2007.05.001.
- Goldberg IJ, Huang LS, Huggins LA, et al. Thyroid hormone reduces cholesterol via a non-LDL receptor-mediated pathway. *Endocrinology*. 2012;153 (11):5143-9. doi:10.1210/en.2012-1572.
- Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, et al. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *J Lipid Res*. 2008 Feb;49 (2):399-409. doi:10.1194/jlr.M700443-JLR200.
- Fugier C, Tousaint JJ, Prieur X, et al. The lipoprotein lipase inhibitor ANGPTL3 is negatively regulated by thyroid hormone. *J Biol Chem*. 2006;281:11553-9. doi:10.1074/jbc.M5125 54200.

32. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76-84. doi:10.2174/1874192401105010076.
33. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011 Nov;60 (11):1500-10. doi:10.1016/j.metabol.2011.06.012.
34. Xu C, He J, Jiang H, et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2009;23 (8):1161-70. doi:10.1210/me.2008-0464.
35. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007 Jul 24;91 (4):449-58 doi:10.1016/j.physbeh.2007.04.011.
36. Epel E, Lapidus R, McEwen B, et al. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26 (1):37-49. doi:10.1016/S0306-4530(00)00035-4.
37. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol*. 2019 Apr;71 (2):155-62. doi:10.23736/S0026-4784.18.04330-7.
38. Grimes SB, Wild R. Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels. *SourceEndotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Feb 20.
39. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, et al. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIIb/IIIa expression. *Clin Exp Nephrol*. 2011;16 (2):238-43. doi:10.1007/s10157-011-0549-3.
40. Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, et al. Circulating angiotensin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2013;20 (1):37-46. doi:10.1038/nm.3396.
41. Liu S, Vaziri ND. Role of PCSK9 and IDOL in the pathogenesis of acquired LDL receptor deficiency and hypercholesterolemia in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Mar;29 (3):538-43. doi:10.1093/ndt/gft439.
42. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:35-45. doi:10.2147/IJNRD.S101808.
43. Chan DT, Dogra GK, Irish AB, et al. Chronic kidney disease delays VLDL-*apoB*-100 particle catabolism: potential role of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res*. 2009;50 (12):2524-31. doi:10.1194/jlr.P900003-JLR200.
44. Han CY. Update on FXR Biology: Promising Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2018;19 (7):2069. doi:10.3390/ijms19072069.
45. Schaap FG, van der Gaag NA, Gouma DJ, et al. High expression of the bile salt-homeostatic hormone fibroblast growth factor 19 in the liver of patients with extrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 2009 Apr;49 (4):1228-35 doi:10.1002/hep.22771.
46. Heimerl S, Boettcher A, Kaul H, et al. Lipid profiling of lipoprotein X: Implications for dyslipidemia in cholestasis. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Aug;1861 (8 Pt A):681-7. doi:10.1016/j.bbali.2016.04.016.
47. Smith, D. A. Lipoprotein-X in a Patient with Lymphoplasmacytic Sclerosing Cholangitis: An Unusual Cause of Secondary Hypercholesterolemia. *AACE Clinical Case Reports*. 2016;2 (1): e76-e77. doi:10.4158/ep15726.co.
48. Misselwitz B, Goede JS, Pestalozzi BC, et al. Hyperlipidemic myeloma: review of 53 cases. *AnnHematol*. 2010 Jun;89 (6):569-77. doi:10.1007/s00277-009-0849-9.
49. Lilley JS, Linton MF, Fazio S. Oral retinoids and plasma lipids. *Dermatol Ther*. 2013 Sep-Oct;26 (5):404-10. doi:10.1111/dth.12085.
50. Ballantyne C. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd Edition. Elsevier, 2014. p. 568. ISBN: 9780323287869.

Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

В основу "липидной гипотезы" патогенеза атеросклероза заложены нарушения липидного обмена и, в частности, гиперхолестеринемия. Основными участниками дислипидемии являются липопротеиды различных классов. Несмотря на применение современных гиполипидемических препаратов, резидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с дислипидемиями остается достаточно высоким. Современные биохимические и физико-химические методы позволили продемонстрировать высокую гетерогенность основных классов липопротеидов.

Настоящий обзор посвящен анализу современных представлений о гетерогенности липопротеидов, кратко описанию существующих подходов к классификации подфракций липопротеидов различных классов, методам их разделения, свойствам, а также вкладу отдельных подфракций липопротеидов в развитие атеросклероза.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):82–89<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-82-89>**Ключевые слова:** атеросклероз, липопротеиды, подфракции липопротеидов.**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Уткина Е. А.* — к.х.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-6742-5976, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

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

БПЭХС — белок-переносчик эфиров холестерина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛП — липопротеиды, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, мЛНП — мелкие плотные подфракции липопротеидов низкой плотности, ПААГ — полиакриламидный гель, ПЛ — печеночная липаза, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЦ — ультрацентрифугирование, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЯМР — ядерно-магнитный резонанс.

Рукопись получена 06.05.2019

Рецензия получена 20.05.2019

Принята к публикации 24.05.2019

**The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases**

Utkina E. A., Afanasieva O. I., Pokrovsky S. N.

The lipid hypothesis of atherosclerosis pathogenesis is based on lipid metabolism disorders and, in particular, hypercholesterolemia. The main participants of dyslipidemia are lipoproteins of various classes. Despite the use of modern lipid-lowering drugs, the residual risk of cardiovascular complications in patients with dyslipidemia remains quite high. Modern biochemical and physico-chemical methods allowed demonstrating the high heterogeneity of the main classes of lipoproteins.

This review presents the analysis of modern ideas about the heterogeneity of lipoproteins, a brief description of existing approaches to the classification of lipoproteins, methods of their stratification, as well as the contribution of some subfractions of lipoproteins to the development of atherosclerosis.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):82–89<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-82-89>**Key words:** atherosclerosis, lipoproteins, lipoprotein subfractions.**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Utkina E. A. ORCID: 0000-0001-6742-5976, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Received: 06.05.2019 **Revision Received:** 20.05.2019 **Accepted:** 24.05.2019

Согласно современным представлениям, атеросклероз является хроническим заболеванием, в патогенез которого вовлечены нарушения: липидного и углеводного обмена, а также врожденного и приобретенного иммунитета, и сопровождается воспалением [1]. Известно, что ведущую роль в возникновении и развитии атеросклероза, а также его осложнений играют липопротеиды (ЛП). Интерес к различным классам ЛП, включающим, помимо атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицерид-богатые липопротеидные частицы (ТГБ) и липопротеид(а) (Лп(а)), как к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ),

менялся по мере накопления новых данных [2]. В 1980-х годах приоритетным направлением являлось изучение взаимосвязи концентрации общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с риском развития атеросклероза. Открытие М. Брауна, Д. Голдштейна и их сотрудников рецептора ЛНП, специфически узнающего апо-белок В100 (апоВ-100) в составе частиц ЛНП и апо-белок Е (апоЕ), связывающего ЛНП и опосредующего эндоцитоз ЛНП, было удостоено Нобелевской премии по медицине и физиологии в 1985г с последующим проведением крупных рандомизированных исследований влияния снижения уровня ЛНП

с помощью статинов на смертность от ССЗ. Тогда же были изданы одни из первых рекомендаций по коррекции гипертриглицеридемии [3].

Изучение физико-химических свойств частиц ЛП различных классов привело к пониманию их неоднородности и существованию подфракций, которые отличаются по размеру, плотности, соотношению белок/липид, степени модификации и способности накапливаться в стенке сосудов (атерогенности). Наиболее изученными с этой точки зрения являются ЛНП: показано, что наибольшей атерогенностью обладают подфракции мелких плотных ЛНП (мпЛНП). Концентрацию мпЛНП в плазме крови согласно современным рекомендациям необходимо учитывать при оценке риска ССЗ [4].

Несмотря на достигнутые успехи в снижении риска возникновений сердечно-сосудистых осложнений, остаются больные, у которых острые коронарные события происходят на фоне низкого и умеренного риска, а также сохраняется высокий резидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений при применении современной гиполипидемической терапии и достижении целевых уровней ХС ЛНП [5]. Это привело к возобновлению интереса к ТГБ липопротеидам. До сих пор количество исследований вклада подфракций ТГБ липопротеидов в атерогенез остается ограниченным. Другим фактором, обуславливающим наличие резидуального риска, является повышенная концентрация Лп(а) [6]. Рассмотрению роли Лп(а) в развитии ССЗ посвящена лекция Афанасьевой О. И. и Покровского С. Н., также представленная в этом номере журнала.

Считают, что низкая концентрация атерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП) является независимым фактором риска развития атеросклероза и ИБС [7]. Однако в условиях хронического воспаления подфракции более мелких частиц ЛВП могут модифицироваться, теряя при этом свои протективные свойства, т.е. становятся дисфункциональными [8].

Развитие методических подходов разделения и определения концентраций различных подфракций ЛП продолжается и открывает новые возможности для изучения вклада подфракций ЛП в возникновение и развитие атеросклероза и его осложнений.

Цель настоящего обзора — познакомить читателя с современными представлениями о классификации, методах определения и роли различных подфракций липопротеидов в развитии атеросклероза и его осложнений.

Классификация подфракций липопротеидов и методы их определения

Семейство липопротеидов, согласно классификации по плотности флотации, подразделяется на липопротеиды очень низкой (ЛОНП), промежуточной

(ЛПП), ЛНП и ЛВП плотностей; они гетерогенны по своим физико-химическим свойствам и образуют подфракции, которые классифицируют по размеру, плотности, составу апобелков и электрофоретической подвижности (табл. 1, 2) [9-15]. В настоящее время нет единого унифицированного способа определения подфракций ЛП, а сопоставление наиболее часто используемых систем затруднительно ввиду отсутствия единого эталонного метода и стандартизованных референсных материалов. При выборе метода определения подфракций липопротеидов приходится руководствоваться решением конкретных экспериментальных или клинических задач. Особенную проблему представляют методы, способные обеспечить высокую чувствительность и специфичность разделения подфракций, поскольку они зачастую трудоемки и сложны для масштабирования. Основными методами разделения подфракций ЛП являются аналитическое ультрацентрифугирование (УЦ), электрофорез в полиакриамидном геле (ПААГ) и ядерно-магнитный резонанс (ЯМР).

Метод аналитического УЦ основан на способности подфракций липопротеидов флотировать с различной скоростью в растворах определенной плотности. С помощью УЦ можно количественно определять подфракции ЛНП с высокой разрешающей способностью, благодаря чему данный метод наиболее часто используется в качестве референсного. Общим преимуществом УЦ является высокая воспроизводимость и возможность визуализации разделенных подфракций, особенно в случае предварительного окрашивания их в образцах плазмы. Кроме того, это единственный метод, позволяющий дифференцировать, например, Лп(а) от подфракций ЛНП и ЛПП [16]. Однако высокая стоимость используемого оборудования, низкая производительность и длительность выполнения работы являются существенным препятствием к использованию УЦ как рутинного метода [17].

Разделение липопротеидов методом электрофореза в ПААГ основано на способности заряженных частиц двигаться к катоду или аноду под действием внешнего электрического поля с различной скоростью, обусловленной их зарядом и размерами [17]. На основе данного подхода была разработана система Липопринт® (Lipoprint® System, “Quantimetrix”, США) [18].

Измерение подфракций ЛНП и ЛПП с помощью системы Липопринт® обладает рядом преимуществ — это простота приборного оформления и использования, приемлемые требования к подготовке и условиям хранения образцов, существенно меньшие затраты времени для проведения полного цикла определения по сравнению с методом УЦ при сопоставимом количестве определяемых подфракций частиц ЛНП и ЛПП. Однако указанный метод не позволяет учитывать

Таблица 1

Химический состав и физическо-химические свойства основных классов липопротеидов

Классы ЛП	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	ЛП(а)	ЛВП ₂	ЛВП ₃
							
Плотность (г/см ³)	<0,93	0,930-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,055-1,085	1,063-1,125	1,125-1,210
Диаметр (нм)	80-500	30-80	23-35	18-28,5	21-26	5-12,5	
Электрофоретическая подвижность	α_2	пре- β	широкая β	β	широкая β	α	
Состав в % от общей массы:							
Белок	2 (В-48; Е;С; А-I; А-II)	8 (В-100; Е; С-I; С-II; С-III)	19 (В-100; Е)	22 (В-100)	33 ([апо(а)]; В-100)	40 (А-I; А-II)	55 (А-I; А-II; С-III; Е)
Триглицериды	86	55	23	6	3	5	3
Холестерин (ХС)	2	7	9	8	9	5	4
Эфиры ХС	3	12	29	42	33	17	13
Фосфолипиды	7	18	19	22	22	33	25

Примечание: модифицировано из [10].

Сокращения: ЛП — липопротеиды, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды.

вклад Лп(а) в концентрацию определяемых подфракций, что особенно актуально для пациентов с повышенной концентрацией Лп(а) [19].

Метод ЯМР позволяет количественно определять подфракции липопротеидов непосредственно в образцах плазмы крови человека без предварительного фракционирования. Сложность химического состава, характерная для липопротеидов (табл. 1), приводит к значимому перекрытию сигналов, поэтому при количественной оценке необходима эталонная калибровка с использованием референсного метода, например, УЦ, что, в свою очередь, ограничивает применение ЯМР [20].

Развитие приборной и методической базы позволило существенно расширить спектр определяемых подфракций липопротеидов, однако отсутствие единых стандартов измерения и различия в интерпретации результатов затрудняют точное сопоставление полученных в разных лабораториях данных (табл. 2).

Подфракции ЛОНП и обогащенные триглицеридами липопротеиды

В настоящее время все более очевидной является необходимость дальнейшего изучения роли в атерогенезе подфракций ТГБ липопротеидов, однако возможности исследователей ограничены методами их определения. Так, подфракции ЛОНП оценивают с помощью трудоемких и малодоступных для рутинных измерений методов УЦ и ЯМР (табл. 2); наиболее доступный лабораторный метод — нативный электрофорез в системе Липопринт® — позволяет измерять лишь общее содержание ЛОНП.

Дискуссия о том, является ли повышенное содержание ТГ независимым фактором риска ССЗ, ведется

давно. Новую волну интереса к ТГБ частицам — хиломикронам и их ремнантам, ЛОНП и ЛПП вызвало предположение, что именно они могут являться причиной наличия резидуального риска развития ССЗ у пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию и достигших целевого уровня ХС ЛНП [5]. При проведении многофакторного анализа корреляция между концентрацией ТГ и сердечно-сосудистым риском теряла свою значимость вследствие связи между гипертриглицеридемией и такими факторами риска, как низкие уровни ХС ЛВП, ожирение и инсулинорезистентность. Результаты недавних проспективных эпидемиологических и генетических исследований указывают на то, что хиломикроны и их ремнанты, а также ЛОНП, играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза [21].

Размер ТГБ частиц может являться ключевым фактором их участия в атерогенезе. Частицы ЛОНП очень гетерогенны (табл. 2), крупные ЛОНП не проникают через эндотелиальный барьер в стенку сосуда, преодолеть который могут частицы размером менее 70 нм, в то время как более мелкие подфракции ЛОНП не только способны проникать в интиму, но могут накапливаться в соединительнотканном матриксе, что было продемонстрировано для ремнантов хиломикронов и ЛОНП. Такие частицы, называемые β -ЛОНП, напрямую захватываются макрофагами с образованием пенистых клеток посредством ЛОНП-рецептора [22, 23].

Частицы ЛОНП более крупного размера участвуют в метаболизме ТГ. Повышенный уровень больших, ТГБ подфракций ЛОНП, является основным фактором, определяющим концентрацию ТГ в плазме как у нормальных, так и у инсулинорезистентных

Таблица 2

Классификация подфракций липопротеидов по плотности и размеру частиц

Метод определения	Подфракции ЛП и методы определения				Плотность, г/см ³	Размер частиц, нм		Профиль ЛНП		
	Классы липопротеидов	ГГЭ "Berkeley"	ГЭ "Lipoprint® System"	УЦ "Atherotech"		ЯМР "LipoScience"				
ЛОНП	Не разделяются	Не разделяются	1+2	5, 6	0,930-1,006	30,0-80,0	крупные	-		
			3a	3, 4			средние			
			3b	1, 2			мелкие			
ЛПП	-	ЛПП-С ЛПП-В ЛПП-А	ЛПП 1	ЛПП	1,006-1,019	25,0-35,0	крупные	-		
			ЛПП 2				средние			
			ЛПП 3				мелкие			
ЛНП	I IIa	ЛНП 1 ЛНП 2	ЛНП 1	ЛНП 3	1,019-1,023	27,2-28,5	крупные	А		
									1,023-1,028	26,5-27,2
	IIb*** IIIa IIIb	ЛНП 3 ЛНП 4 ЛНП 5	ЛНП 2*** ЛНП 3	ЛНП 2** ЛНП 1	1,028-1,034 1,034-1,041 1,041-1,044	25,6-26,5 24,7-25,6 24,2-24,7	промежуточные* мелкие	А/Б**, Б Б		
									1,044-1,051	23,3-24,2
									1,051-1,063	22,0-23,3
	ЛВП	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 - - -	ЛВП 2b ЛВП 2a ЛВП 3a ЛВП 3b ЛВП 3c	ЛВП 5 ЛВП 4 ЛВП 3 ЛВП 2 ЛВП 1	1,063 1,068 1,074 1,079 1,084 1,089 1,095 1,100 1,113 1,125 1,147 1,167 1,190 1,210	12,5 11,7 11,3 11,0 10,6 10,0 9,6 9,2 8,9 8,7 8,5 8,3 8,1 <7,9	крупные промежуточные мелкие	-	

Примечание: * — частицы промежуточного размера, ** — промежуточный профиль ЛНП.

Сокращения: ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мЛНП — мелкие плотные ЛНП, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ГГЭ — неденатурирующий градиентный электрофорез в ПААГ, ГЭ — неденатурирующий электрофорез с фиксированной концентрацией в полиакриамидном геле, ЯМР — ядерно-магнитный резонанс, УЦ — ультрацентрифугирование в градиенте плотности.

людей [21]. В свою очередь, повышенные уровни крупных ЛОНП могут являться следствием избыточной секреции в печени и/или ослабленного клиренса ремнантов ТГБ липопротеидов из кровообращения [24, 25].

ТГБ липопротеиды также могут стимулировать атерогенез за счет их связывания с артериальной стенкой и последующим липолизом. Повышенная концентрация ТГБ частиц ассоциируется с ключевыми процессами эндотелиальной дисфункции — нарушением вазодилатации, выработкой провоспалительных цитокинов, усилением воспалительного ответа и активацией моноцитов. Кроме того, ТГБ липопротеиды стимулируют секрецию тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами и способствуют образованию тром-

бина в концентрациях, сходных с концентрациями, вызываемыми активированными тромбоцитами [22].

Исследование спектра подфракций липопротеидов у пациентов со стенозами коронарных артерий продемонстрировало, что у пациентов с выраженными (>70%) гемодинамически значимыми стенозами содержание ЛОНП выше по сравнению с группой без стенозов (<20%), причем различия усиливались при уровне ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л [26].

Разработка более доступных методов определения подфракций ЛОНП и получение результатов крупных проспективных исследований могут способствовать принципиальному пересмотру оценки вклада ЛОНП в возникновение и развитие атеросклероза.

Подфракции ЛПП

Подобно другим классам апоВ-100 содержащих ЛП, ЛПП относятся к атерогенным и могут быть использованы для оценки риска ССЗ [27], однако данные о вкладе отдельных подфракций ЛПП в атерогенез немногочисленны. Появление стандартизованного и технологически удобного метода определения подфракций липопротеидов с помощью системы Липопринт® позволило изучать различия в свойствах подфракций ЛПП. Были показаны разнонаправленные корреляции между концентрацией более крупных подфракций ЛПП (ЛПП-С и ЛПП-В) с ЛОНП, и подфракций ЛПП-С и мЛНП — с концентрацией ЛВП. Мелкие подфракции ЛПП (ЛПП-А) и крупные подфракции ЛНП-1 были положительно ассоциированы с ЛВП и отрицательно — с ЛОНП [27]. Эти наблюдения согласуются с данными о том, что у пациентов с коронарным атеросклерозом, гипертриглицеридемией и низкими уровнями ХС ЛВП повышенное содержание ЛОНП было сопряжено с более низкой долей подфракций ЛПП-А [26].

Независимая положительная взаимосвязь между повышенной концентрацией подфракций ЛПП-С с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза была показана нами ранее [14, 28]. У пациентов с определенным и вероятным диагнозом семейной гиперхолестеринемии уровни ЛПП-С и ЛПП-В были достоверно выше, чем у пациентов с маловероятным диагнозом и без него [29]. Эти результаты предполагают, что среди частиц ЛПП наиболее атерогенными являются крупные, более обогащенные ТГ подфракции ЛПП-С и ЛПП-В.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что отдельные подфракции липопротеидов могут образовываться из независимых предшественников и иметь различный метаболизм, свойства и функции. Косвенным подтверждением этого предположения может быть тот факт, что при ингибировании белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХС) снижается концентрация частиц ЛОНП среднего и малого размеров, крупных частиц ЛПП и мЛНП [30].

Подфракции ЛНП

Гетерогенность и свойства различных подфракций ЛНП явились одним из первых предметов интенсивного изучения. Установлено, что наиболее атерогенными свойствами обладают мелкие, плотные частицы ЛНП. Было проведено большое количество исследований, в том числе крупных проспективных, в которых была показана связь между мЛНП и риском развития атеросклероза и его осложнений [17].

Атерогенность мЛНП может быть связана 1) с их низким сродством к рецептору ЛНП, что приводит к более длительной циркуляции мЛНП в кровотоке;

2) с повышенной способностью к окислению и другим видам модификаций, что облегчает захват их макрофагами и проникновение в артериальную стенку; 3) с накоплением в артериальной стенке за счет взаимодействия с протеогликанами внеклеточного матрикса [31].

Образование мЛНП происходит в печени, при участии печеночной липазы (ПЛ), липопротеинлипазы (ЛПЛ), БПЭХС и зависит от уровня ТГ. Показано, что возможны два параллельных метаболических пути образования мЛНП, при этом в условиях гипертриглицеридемии образуются преимущественно подфракции мЛНП [32].

Наличие положительной корреляции между концентрациями мЛНП, ТГ и ЛОНП, а также отрицательной связи между содержанием мЛНП и ЛВП [27], согласуется с механизмом образования мЛНП при участии ферментов ЛПЛ и ПЛ. Снижение активности ЛПЛ, регулируемой апоС-II, ведет к снижению липолиза ЛОНП и образованию обогащенных ТГ частиц ЛПП. Такие ЛПП являются субстратом для ПЛ, повышенная активность которой способствует образованию мЛНП и снижению уровня ЛВП [33, 34].

Генетические исследования позволили выявить несколько генов, потенциально связанных с формированием частиц ЛНП меньшего размера [17].

До сих пор не ясно, является ли наличие мЛНП в плазме крови человека независимым фактором риска ССЗ. Одной из причин, затрудняющих понимание этого, может быть широкое применение гиполипидемической лекарственной терапии, влияющей на концентрацию подфракций липопротеидов. Статины снижают содержание как мЛНП, так и крупных ЛНП [4], что необходимо учитывать при изучении роли мЛНП. Так, в нашей работе не было выявлено значимых корреляций между концентрацией мЛНП и коронарным атеросклерозом у мужчин, получавших терапию статинами [14], в отличие от результатов крупных проспективных исследований, что может быть объяснено измерением концентрации мЛНП до постановки пациентам диагноза ИБС и назначения гиполипидемической терапии [35].

Неоднозначность мнений относительно роли мЛНП как фактора риска находит отражение в различных национальных рекомендациях по профилактике и лечению ССЗ. Так, Национальная академия клинической биохимии (США) относит мЛНП к новым факторам риска [36], в то время как европейские рекомендации, хотя и отмечают повышенную атерогенность таких частиц, указывают на необходимость оценки только уровня ХС ЛНП [37]. Тем не менее, инсулинрезистентным пациентам, а также пациентам, страдающим метаболическим синдромом и гипертриглицеридемией, для которых только ХС ЛНП недостаточен и не способен адекватно отражать риск ССЗ, рекомендовано измерение подфракций



Рис. 1. Возможные функции подфракций ЛВП.

Примечание: модифицировано из [40].

ЛНП [4]. Определение концентрации мЛНП в общей популяции может способствовать более точной стратификации рисков на фоне нормальных значений ХС ЛНП и обнаружению пациентов с высоким резидуальным риском на фоне проводимой гиполипидемической терапии [38]. Можно предположить, что повышенное содержание мЛНП на фоне одного из существующих независимых факторов риска, способствует более раннему и тяжелому развитию атеросклероза и его осложнений. Так, наличие мЛНП в концентрации ≥ 2 мг/дл у пациентов с гиперлипидемией(а) (Лп(а) ≥ 30 мг/дл) увеличивает риск ишемической болезни сердца в 10,7 раз по сравнению с пациентами с нормальными уровнем Лп(а) и мЛНП менее 2 мг/дл [28].

Ранее была показана положительная связь гипертриглицеридемии и повышенной концентрации мЛНП со степенью коронарного атеросклероза, при этом сочетание гипер-ТГ и мЛНП может рассматриваться как дополнительный фактор риска и маркер высокой степени поражения коронарных артерий [39].

Таким образом, определение подфракций ЛНП как дополнительных факторов и новых маркеров сердечно-сосудистого риска может способствовать дальнейшему совершенствованию профилактики и ранней диагностики ССЗ.

Подфракции ЛВП

К настоящему времени накоплены данные о гетерогенности частиц ЛВП и различиях в их свойствах. ЛВП играют важную роль в обратном транспорте холестерина, обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитромботической активностью, участвуют в регуляции сосудистого тонуса [40]. Основными апобелками ЛВП являются белки: апоА-I, апоА-II, апоА-IV, апоС и апоЕ [41]. Подфракции ЛВП различаются не только по размеру, но и по составу апобелков. Так, размер АпоЕ-содержащих ЛВП варьирует в диапазоне от 7 до 20 нм, т.е. размеров, соизмеримых с размером ЛНП [41].

Крупные и мелкие подфракции ЛВП также отличаются не только по составу, но и по спектру их био-

логической, протективной активности и механизмам действия (рис. 1).

Анализ результатов коронарной ангиографии и спектра липопротеидов показал обратную связь между подфракциями ЛВП промежуточного размера (от ЛВП-4 до ЛВП-7), которые можно отнести к подфракциям крупных ЛВП-2 (табл. 2), и наличием и тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов, принимавших статины. Надо отметить, что значимость корреляций сохранялась и при проведении многофакторного анализа с включением в модель возраста и всех показателей липидного спектра [14].

Основываясь на том, что ЛВП обладают атеропротективными свойствами, исследователи до недавнего времени считали повышение уровня циркулирующего ХС ЛВП в плазме привлекательным терапевтическим направлением. Однако результаты крупных проспективных исследований влияния ниацина (AIM-HIGH, HPS2-THRIVE) и ингибиторов БПЭХ (ILLUMINATE, dal-OUTCOMES) на исходно сниженный уровень ЛВП, к сожалению, не дали положительных результатов [42]. Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что функциональность частиц ЛВП играет более важную роль в защите от атеросклероза, чем уровень ХС-ЛВП [43].

Данные о прямой связи мелких подфракций ЛВП с неклассическими провоспалительными моноцитами CD14+CD16++ и обратной корреляции с классическими моноцитами CD14++CD16- у пациентов с ИБС [44], а также о нарушении защитных функций мелких плотных ЛВП-3 при апоптозе клеток сосудов у пациентов с метаболическим синдромом [45] указывают на нарушение функций ЛВП у больных атеросклерозом. При этом отмечается, что наиболее подвержены дисфункциональным изменениям частицы мелких ЛВП. У пациентов с метаболическим синдромом, диабетом 2 типа или ИБС происходят существенные изменения состава частиц ЛВП, что снижает их способность к обратному транспорту холестерина, а также уменьшают антиоксидантную и противовоспалительную активности ЛВП [40]. Таким образом, становится все более очевидным, что

именно стимуляция ЛВП-опосредованных антиатерогенных процессов, а не просто уровень ХС-ЛВП в плазме, может представлять собой наиболее перспективную терапевтическую мишень [46].

Заключение

Изучение гетерогенности ЛП может способствовать более глубокому пониманию молекулярно-клеточных механизмов возникновения и развития атеросклероза, метаболического синдрома и тяжелых дислипидемий. Это особенно важно в период разработки новых поколений биологических гиполипидемических препаратов, таких как терапевтические моноклональные антитела — ингибиторы PCSK9,

БПЭХС. Несмотря на то, что в настоящее время нет однозначного мнения — являются ли те или иные подфракции липопротеидов независимыми факторами риска ССЗ, не вызывает сомнений, что их вклад в развитие данной патологии неравнозначен. Таким образом, изучение метаболизма подфракций липопротеидов, их биохимических и патофизиологических свойств, а также взаимосвязи с ССЗ является перспективной задачей фундаментальных и клинических исследований.

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

Литература/References

- Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:16. doi:10.3389/fcvm.2019.00016.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
- Recommendations for the treatment of hyperlipidemia in adults. A joint statement of the Nutrition Committee and the Council on Arteriosclerosis of the American Heart Association. *Arteriosclerosis*. 1984;4:443A-68A.
- Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;414:215-24.
- Zubareva MY, Rozhkova TA, Gornyakova NB et al. Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of the development atherogenic dyslipidemia. A prospective study CRISTALL part 1: purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;1(10):26-34. (In Russ.) Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б. и др. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование "Кристалл". Часть 1: цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013;1(10):26-34.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57(11):1953-75. doi:10.1194/jlr.R071233.
- Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):304-14. doi:10.1097/HJR.0b013e3283213140.
- Carnuta MG, Stancu CS, Toma L, et al. Dysfunctional high-density lipoproteins have distinct composition, diminished anti-inflammatory potential and discriminate acute coronary syndrome from stable coronary artery disease patients. *Scientific reports*. 2017;7:7295. doi:10.1038/s41598-017-07821-5.
- Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, et al. Comparability of methods for LDL subfraction determination: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):342-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.011.
- Pownall HJ, Gotto AM. Human Plasma Lipoprotein metabolism. In: Ballantyne CM, ed. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Saunders. 2009:1-10.
- Bays HE, McGovern ME. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. *Prev Cardiol*. 2003;6(4):179-88.
- Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(12):1410-9.
- Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab*. 2002;48(3-4):171-80.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Ezhov MV et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;9(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник*. 2014;9(1):68-76.
- Warnick GR, McNamara JR, Boggess CN, et al. Polyacrylamide gradient gel electrophoresis of lipoprotein subclasses. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):803-46. doi:10.1016/j.cll.2006.07.005.
- Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):787-802. doi:10.1016/j.cll.2006.07.004.
- Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(5):533-71.
- Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem*. 2001;47(2):266-74.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Ezhov MV, et al. The effect of increased concentration of lipoprotein(a) on identification of sub-fraction of lipoproteins using native electrophoresis technique. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(8):461-6. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Влияние повышенной концентрации Лп(а) на определение подфракций липопротеинов методом нативного электрофореза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(8):461-6.
- Aru V, Lamb C, Khakimov B, et al. Quantification of lipoprotein profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy and multivariate data analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2017;94:210-9.
- Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, Chapman MJ. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(7):67. doi:10.1007/s11886-016-0745-6.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61. doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
- Takahashi S. Triglyceride Rich Lipoprotein -LPL-VLDL Receptor and Lp(a) -VLDL Receptor Pathways for Macrophage Foam Cell Formation. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(6):552-9. doi:10.5551/jat.RV17004.
- Taskiran MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2144-50.
- Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015;36:131-47.
- Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;2:33-7. (In Russ.) Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Связь субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;2:33-7.
- Srisawasdi P, Vanavanan S, Rochanawutanon M, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1509-15. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
- Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, et al. Elevated Lipoprotein(a) Concentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease. *Kardiologia*. 2016;56(6):5-11. doi:10.18565/cardio.2016.6.5-11. (In Russ.) Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В. и др. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска развития ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016;56(6):5-11. doi:10.18565/cardio.2016.6.5-11.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Afanasieva MI, et al. Subfractions of atherogenic apoB-lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):45-9. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И. и др. Подфракции атерогенных apoB-содержащих липопротеидов у пациентов

- с тяжелой гиперхолестеринемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (4):45-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-45-49.
30. Krauss RM, Wojnooski K, Orr J, et al. Changes in lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy individuals treated with the CETP inhibitor anacetrapib. *J Lipid Res*. 2012;53 (3):540-7. doi:10.1194/jlr.M018010.
31. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun Wet, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34 (5):1069-77. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303284.
32. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43 (9):1363-79.
33. Kei AA, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2012;61 (7):906-21. doi:10.1016/j.metabol.2011.12.002.
34. Sokolov EI, Perova NV, Shchukina GN. Density Lipoprotein Particles: Mechanisms Of Formation, Atherogenic Properties, Possibilities of Modification Of Their Content in Blood Plasma. *Kardiologiya*. 2005;10:91-6. (In Russ.) Соколов Е. И., Перова Н. В., Шукина Г. Н. Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови. *Кардиология*. 2005;10:91-6.
35. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88 (10):4525-32.
36. Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. NACB LMPG Committee Members, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84. doi:10.1373/clinchem.2008.115899.
37. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
38. Kjellmo CA, Hovland A, Lappegård KT. CVD Risk Stratification in the PCSK9 Era: Is There a Role for LDL Subfractions? *Diseases*. 2018;6 (2). pii: E45. doi:10.3390/diseases6020045.
39. Metelskaya VA. Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (8):65-72. (In Russ.) Метельская В. А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23 (8):65-72.
40. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med*. 2011;17 (10):594-603. doi:10.1016/j.molmed.2011.05.013.
41. Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22 (3):176-85. doi:10.1097/MOL.0b013e3283468061.
42. Mani P, Rohatgi A. Niacin Therapy, HDL Cholesterol, and Cardiovascular Disease: Is the HDL Hypothesis Defunct? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17 (8):43. doi:10.1007/s11883-015-0521-x.
43. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context*. 2018;7:212525. doi:10.7573/dic.212525. eCollection 2018.
44. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;237 (2):589-96. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.015.
45. Elbaz M, Faccini J, Bongard V. High-density lipoprotein subclass profile and mortality in patients with coronary artery disease: Results from the GENES study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109 (11):607-17. doi:10.1016/j.acvd.2016.04.007.
46. Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A, Landmesser U. Dysfunctional HDL: From Structure-Function-Relationships to Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 224:337-66. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_10.

Роль микро- и макроэлементов в развитии атеросклеротической бляшки

Полонская Я. В., Каштанова Е. В.

В статье представлен обзор зарубежных и отечественных исследований, направленных на изучение роли элементного дисбаланса в развитии сердечно-сосудистой патологии. Обсуждаются патогенетически значимые механизмы влияния дисэлементозов на развитие атеросклеротических изменений в стенках сосудов. Особое внимание уделено таким элементам, как железо, медь, цинк, селен, кадмий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):90–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-90-94>

Ключевые слова: дисэлементоз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, микроэлементы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Обзор выполнен в рамках и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00055, бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002.

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Полонская Я. В.* — с.н.с., ORCID: 0000-0002-3538-0280, Каштанова Е. В. — с.н.с., ORCID: 0000-0003-2268-4186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yana-polonskaya@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 01.03.2019
 Рецензия получена 15.04.2019
 Принята к публикации 29.04.2019



The role of dietary minerals in the development of atheroma

Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V.

The article presents an overview of foreign and domestic studies aimed to study the role of elemental imbalance in the development of cardiovascular pathology. The pathogenetically significant mechanisms of the influence of diselementosis on the development of atherosclerotic changes in the walls of blood vessels are discussed. Particular attention is paid to such elements as iron, copper, zinc, selenium, cadmium.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):90–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-90-94>

Key words: pathogenetically, atherosclerosis, cardiovascular diseases, microelements.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The review was carried out within the framework and with the financial support of the RFBR grant № 19-015-00055, State task № 0324-2018-0002.

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186.

Received: 01.03.2019 **Revision Received:** 15.04.2019 **Accepted:** 29.04.2019

Несмотря на позитивную динамику, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения России и мира. Так, по данным Росстата [1] в 2016г смертность от ССЗ составила 47,8% от общего числа всех смертей. В мире, по данным ВОЗ (2017), на долю этих заболеваний приходится 31% от всех смертей, более 17 млн человек [2]. В последнее время большое внимание уделяется изучению роли дисэлементозов в развитии сердечно-сосудистой патологии, так как макро- и микроэлементы, входя в состав ферментов, гормонов и белков, определяют функционирование всей сердечно-сосудистой системы.

Значение элементного дисбаланса в развитии сердечно-сосудистой патологии неоднозначно. Изучение химических элементов в крови и непосредственно в тканях органов, где протекают основные химические реакции, позволит понять механизмы развития ССЗ. Создание базы данных элементного

состава биологических тканей является новым перспективным направлением кардиологии [3].

В научных публикациях появляются новые данные о взаимосвязи элементного обмена с процессами окисления и нарушением структурно-функциональных свойств клеточных мембран, что ведёт к повреждению эндотелия. Эти данные расширяют представление о патогенетической значимости дисэлементозов в развитии атеросклеротических повреждений. Например, через про-/антиоксидантные системы на развитие ССЗ влияют железо, цинк и медь. Роль остальных микроэлементов изучена в меньшем объеме.

Железо. Фактором, влияющим на сердечно-сосудистый риск, является высокий уровень железа. Его роль в патогенезе атеросклероза связана, прежде всего, со способностью катализировать образование свободных радикалов кислорода и вызывать окисление липопротеиновых фракций крови. Кроме этого,

железо может участвовать в иммунном ответе, влияя на все типы клеток, задействованных в атеросклеротическом процессе. Большинство внутриклеточного железа связано с ферритином, тогда как окислительно-восстановительное железо образует неустойчивый железный пул. Макрофаги с провоспалительной и противовоспалительной функцией в артериальной стенке отличаются в отношении количества внутриклеточного железа и в отношении лабильного пула железа. Тем не менее, связь между плазменным ферритином и внутриклеточным лабильным железным пулом еще полностью не выяснена [4].

По данным Ji J, et al. (2015), уровень железа был гораздо выше в атеросклеротических очагах по сравнению с нормальными сосудами. Это накопление связано со снижением экспрессии церулоплазмينا и гаптоглобина. Авторы предположили, что неспособность двухвалентного железа окисляться в трёхвалентное может быть потенциальным механизмом удержания железа в бляшках [5].

Исследование Wang Q, et al. (2016), показало, что накопление железа в пенистых клетках связано с белком церулоплазмином, содержащим 95–97% меди сыворотки крови, который является важным фактором при оттоке клеточного железа. Снижение экспрессии этого белка препятствует оттоку железа и ускоряет накопление липидов в макрофагах при образовании пенных клеток, что подразумевает роль железа в патологии атеросклероза [6].

Экспериментальные данные, полученные при изучении железа и кальция в атеросклеротической ткани из аорт кроликов, показали, что концентрация железа значительно выше в атеросклеротических очагах по сравнению с основной артериальной стенкой и уровни железа пространственно обратно коррелируют с уровнем кальция. Железо ускоряет прогрессирование атеросклеротического поражения, но подавляет кальцификацию. Альтернативно кальцификация может быть защитным механизмом против атеросклеротической прогрессии за счет исключения железа. Авторы предположили, что, возможно, железо и кальций конкурируют за транспортные каналы [7].

По данным Tasić NM, et al. (2015), изучающих уровень железа в сыворотке и сонной артерии у пациентов с различной морфологией атеросклеротических бляшек, было показано, что высокое содержание железа может способствовать атеросклерозу и его осложнениям. Авторами показано, что концентрация железа в атеросклеротических бляшках геморрагического типа была выше по сравнению с фибролипидным типом. Уровень железа в сыворотке крови был также выше у пациентов с геморрагическими бляшками, по сравнению с пациентами без атеросклероза [8].

Медь и цинк. Исследования по изучению концентрации меди и цинка в атеросклеротических бляшках

и сыворотке крови, проводимые Tasić NM, et al. (2015), показали, что высокие уровни меди и сниженные — цинка, могут способствовать развитию атеросклероза и выступать в качестве факторов риска в многофакторном заболевании. Авторами была показана связь данных элементов с некоторыми показателями липидного обмена. Выявлена положительная корреляция меди и железа в сыворотке крови, высокие уровни которых способствуют окислительному повреждению компонентов внеклеточного матрикса, что может повлиять на стабильность и склонность бляшки к разрыву [9]. Подобные данные были получены Розыходжаевой Г.У. и др. (2015). С прогрессированием атеросклероза, увеличением толщины комплекса интима/медиа уровень цинка в сыворотке снижался, что ассоциировалось со снижением уровня цинка в атеросклеротических бляшках [10].

Бекенёва Д.З. и др. (2014) продемонстрировали в своих исследованиях связь уровней меди и цинка с развитием острого коронарного синдрома. Осложненное течение инфаркта миокарда (ИМ) сопровождалось более высоким уровнем меди и сниженным уровнем цинка по сравнению с неосложненным течением. По данным авторов, эти изменения были пропорциональны степени поражения миокарда и наиболее выражены у больных Q-образующим ИМ. Исследователи предположили, что, вероятно, уровень меди повышается для усиления антиоксидантной защиты кардиомиоцитов при остром ИМ и снижается в процессе восстановления поврежденного миокарда. Уменьшение сывороточного цинка может быть следствием повышенной потребности в нем для синтеза металлотионеинов, обладающих способностью снижать перекисное окисление липидов. Одновременно цинк частично нивелирует патологические изменения в кардиомиоцитах, что, возможно, приводит к снижению его концентрации в плазме [11]. Снижение уровня цинка и повышение уровня меди у пациентов с острым ИМ были продемонстрированы и в работах Yesmin M, et al. (2016, 2017) [12, 13].

Котова Ю.А. и др. (2016), исследуя 120 пациентов с артериальной гипертонией, показали, что у этих пациентов уровень общего цинка в сыворотке крови был ниже нормы, особенно, у пациентов с дислипидемией. Кроме того, между уровнем общего цинка и уровнем активности супероксиддисмутазы определялась положительная корреляционная связь вне зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии. Недостаток цинка может провоцировать развитие оксидативного стресса [14]. Клеточный окислительный стресс приводит к образованию токсичных свободных радикалов эндотелиальными и гладкомышечными клетками, что ведёт к формированию атеросклеротического повреждения.

Селен. Liu H, et al. (2017) в своей обзорной статье, посвящённой механизмам воздействия и роли селена в профилактике атеросклероза, указывают, что селен и селенопротеины могут препятствовать экспериментальному атеросклерозу. Это можно объяснить молекулярными и клеточными эффектами селена, наблюдаемыми как на моделях животных, так и в клеточных культурах. Селенопротеинами, играющими особую роль при атеросклерозе, являются глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктаза 1, селенопротеин Р, селенопротеин S. Основные механизмы воздействия селена — это: модулирование воспаления, подавление эндотелиальной дисфункции, ингибирование окислительного стресса и защита сосудистых клеток от апоптоза и кальцификации [15]. Ren H, et al. (2016) в своём исследовании *in vivo* и *in vitro* обнаружили, что селен защищает гомоцистеин-индуцированную эндотелиальную дисфункцию, предотвращает повреждение эндотелия и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция наблюдается на ранней стадии атеросклероза и связана с риском развития ССЗ атеросклеротического генеза. Авторами показано, что селен повышает жизнеспособность и миграцию эндотелиальных клеток, ингибирует апоптоз. Общее влияние селена на эндотелиальные клетки является защитным, особенно, в присутствии гомоцистеина [16].

По данным Радченко И. Н. и др. (2015), у больных Q-ИМ содержание уровня селена в сыворотке снижено, выявлена связь между селеном и уровнями креатинфосфокиназы, холестерина липопротеинов высокой плотности, ионов калия, индексом массы тела, показателями электрокардиографии, отражающими степень повреждения и некроза миокарда, и данными эхокардиографии, характеризующими репаративные процессы и ремоделирование миокарда [17].

Alehagen U, et al. (2016) изучали влияние добавок селена и коэнзима Q на смертность от ССЗ. Было выявлено, что сердечно-сосудистая смертность выше у пожилых пациентов с низкими концентрациями селена (<65 мкг/л) и именно в этой группе пищевые добавки обладали кардиопротективным действием. Для пациентов с изначально высоким уровнем селена влияния пищевых добавок не выявлено [18].

Тем не менее, польза от приема селена в профилактике атеросклероза до сих пор остается недостаточно изученной, так Liqin S, et al. (2015) показали, что более длительный уровень воздействия селена может быть связан с риском развития дислипидемии у пожилых людей [19]. Поэтому требуется гораздо больше исследований для подтверждения роли селена в профилактике атеросклероза и уточнения механизмов воздействия.

Кадмий. В литературных обзорах, посвящённых изучению воздействия кадмия на атеросклероз, пока-

зана связь этого элемента с высокой распространённостью и смертностью от ССЗ. Как экспериментальные, так и клинические исследования показывают, что неблагоприятное влияние кадмия на атерогенез может быть обусловлено множеством механизмов, включая окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, усиление липидного обмена, синтез и активацию молекул адгезии, дисбаланс простаноидов, а также синтез изменённого гликозаминогликана [20, 21]. Oliveira TF, et al. (2019), исследуя нокаутированных по аполипопротеину E мышей, после воздействия кадмия получил увеличение отложения бляшек в аорте почти в 3 раза, у мышей наблюдалась эндотелиальная дисфункция и повышался общий уровень холестерина, что могло способствовать раннему развитию атеросклероза [22].

Chowdhury R, et al. (2018) провели метаанализ 37 исследований с участием 348259 человек. Результаты показали, что воздействие мышьяка, свинца, кадмия и меди связано с повышенным риском ССЗ и ишемической болезни сердца. Ртуть не связана с сердечно-сосудистым риском. Эти данные подтверждают важность дисбаланса элементного состава для ССЗ, помимо роли традиционных факторов риска [23].

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительных различиях в распределении металлов в крови пациентов с атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми [24, 25]. Так, Pyas A, et al. (2016) показали, что средние концентрации меди, железа, кадмия, хрома и марганца были выше у пациентов с атеросклерозом в сравнении с группой здоровых доноров, что отражает изменение гомеостаза металлов в организме и может являться пусковым фактором для развития ССЗ [26]. В двухрасовом популяционном когортном исследовании более низкие концентрации сывороточного магния и более высокие концентрации сывороточного фосфора и кальция были независимо связаны с риском возникновения сердечной недостаточности [27].

Исследование образцов атеросклеротической сосудистой стенки свидетельствует о неоднородности ее состава. Концентрация различных элементов на поверхности и в ядре бляшки имеет различия. Так, по данным Сажина А. С. и др. (2015) уровень натрия, кремния, магния, кальция и калия выше на поверхности бляшки [28].

Изменение элементного состава крови может быть обусловлено профессиональной деятельностью. Turksoy VA, et al. (2019) показали, что профессиональное воздействие свинца ассоциировано с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-6,-10 и фактора некроза опухоли- α). Это свидетельствует о воспалительном действии свинца, которое может привести к развитию атеросклероза у молодых людей даже при отсутствии клинических признаков

и симптомов интоксикации [29]. Prokorowicz A, et al. (2017) изучали воздействие свинца на рабочих, чья деятельность была связана с добычей и переработкой свинца. Авторами выявлена связь между свинцом в крови и биомаркерами ССЗ, такими как L-гомоаргинин, фибриноген, С-реактивный белок и гомоцистеин. Профессиональное воздействие свинца может способствовать развитию атеросклероза, особенно, у людей с высокой степенью воздействия [30].

Общепризнано, что нарушения липидного и липопротеинового обмена играют важную роль в патогенезе и прогрессировании атеросклероза и ССЗ. Zhang Y, et al. (2014) провели сравнительный анализ липидного и липопротеинового профиля крови у рабочих металлургической промышленности, подвергающихся воздействию ванадия. Показано, что профессиональное воздействие ванадия в условиях низких доз и длительного воздействия связано с изменениями липидного и липопротеинового профилей. Выявлены более высокие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, апоА1 и сниженные показатели атерогенности у работников, подвергшихся воздействию ванадия,

что свидетельствует о благоприятном влиянии ванадия [31].

Таким образом, анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о решающем значении элементного состава для жизненно важных ферментативных реакций во всех метаболических процессах. Биоэлементы в организме человека взаимодействуют между собой вследствие их лабильности и способности к образованию связей. Характер взаимодействия между биоэлементами может меняться при их дисбалансе, влияющем на развитие атеросклеротических изменений в стенках сосудов. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для определения роли патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом элементов в развитии атеросклероза.

Финансирование. Обзор выполнен в рамках и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00055, бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002.

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

Литература/References

- Health in Russia 2017. Stat.SB. Rosstat. M., 2017. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России 2017. Стат.сб. Росстат. М., 2017. р.170.
- WHO, 2017. Cardiovascular Diseases (CVDs). WHO Media Centre. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (Updated May).
- Osipova OA, Shepel RN, Comisov AA, et al. Distribution of chemical elements in kidney of patients with systemic hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2017;22 (12):31-5. (In Russ.) Осипова О. А., Шепель Р. Н., Комисов А. А., и др. Распределение элементного состава в биологических образцах почки у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2017;22 (12):31-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-31-35.
- Kraml P. The role of iron in the pathogenesis of atherosclerosis. Physiol Res. 2017;66 (1):55-67. PMID: 28379030.
- Ji J, Zhou Y, Hao S, et al. Low expression of ferroxidases is implicated in the iron retention in human atherosclerotic plaques Biochemical and biophysical research communications. 2015;464 (4):1134-8. doi:10.1016/j.bbrc.2015.07.091.
- Wang Q, Ji J, Hao S, et al. Iron Together with Lipid Downregulates Protein Levels of Ceruloplasmin in Macrophages Associated with Rapid Foam Cell Formation. J Atheroscler Thromb. 2016;23 (10):1201-11. doi:10.5551/jat.32292.
- Rajendran R, Minqin R, Ronald JA, et al. Does iron inhibit calcification during atherosclerosis? Free Radic Biol Med. 2012;53 (9):1675-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.014.
- Tasic NM, Tasic D, Veselinovic M, et al. Iron concentrations in atherosclerotic plaque and serum in patients with carotid atherosclerosis. Acta Physiol Hung. 2015;102 (2):143-50. doi:10.1556/036.102.2015.2.5.
- Tasic NM, Tasic D, Otašević P, et al. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis. Vojnosanit Pregl. 2015;72 (9):801-6. PMID:26554112.
- Rozikhodjaev GA, Osmanova ZA. The relationship of zinc-dependent biomarkers of atherosclerotic plaque instability (MMP-9, TIMP-1) and zinc in patients with carotid atherosclerosis. Problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya. 2015;32 (1):97-103. (In Russ.) Розыходжаева Г. А., Усманова З. А. Взаимосвязь цинк-зависимых биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки (ММП-9, ТИМП-1) и цинка у пациентов с каротидным атеросклерозом. Проблемы современной науки и образования. 2015;32 (1):97-103.
- Bekenova DZ, Demidov AA, Sagitova GR. Level of biometals and clinical and epidemiological aspects of acute forms of coronary heart disease. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;4:301. (In Russ.) Бекенова Д. З., Демидов А. А., Сагитова Г. Р. Уровень биометаллов и клинико-эпидемиологические аспекты острых форм ишемической болезни сердца. Современные проблемы науки и образования. 2014;4:301.
- Yesmin M, Mia AR, Chakraborty PK, et al. Serum Copper Status among Acute Myocardial Infarction Male Patients in Bangladesh. Mymensingh Med J. 2016;25 (4):611-4. PMID:27941718.
- Yesmin M, Hossain MS, Mia AR, et al. Serum Zinc Status among Acute Myocardial Infarction Male Patients in Bangladesh. Mymensingh Med J. 2017;26 (1):17-20. PMID:28260750.
- Kotova YuA, Zujkova AA, Pashkov AN, et al. The effect of dyslipidemia on the course of arterial hypertension. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2016;3:130-3. (In Russ.) Котова Ю. А., Зуйкова А. А., Пашков А. Н., и др. Влияние дислипидемии на течение артериальной гипертонии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016;3:130-3. doi:10.12737/20884.
- Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. Metallomics. 2017;9 (1):21-37. doi:10.1039/c6mt00195e.
- Ren H, Mu J, Ma J, et al. Selenium Inhibits Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction and Apoptosis via Activation of AKT. Cell Physiol Biochem. 2016;38 (3):871-82. doi:10.1159/000443041.
- Radchenko EN, Nizov AA, Ivanova AYU, et al. The content of selenium in the serum of patients with acute myocardial infarction with a tooth Q. Voprosy pitaniya. 2015;3 (84):64-9. (In Russ.) Радченко Е. Н., Низов А. А., Иванова А. Ю., и др. Содержание селена в сыворотке крови у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. Вопросы питания. 2015;3 (84):64-9.
- Alehagen U, Alexander J, Aaseth J. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 reduces cardiovascular mortality in elderly with low selenium status. A secondary analysis of a randomised clinical trial. PLoS One. 2016;11 (7): e0157541. doi:10.1371/journal.pone.0157541.
- Liqin Su, Sujuan Gao, Unverzagt FW, et al. Selenium Level and Dyslipidemia in Rural Elderly Chinese. PLoS One. 2015;10 (9): e0136706. doi:10.1371/journal.pone.0136706.
- Santos-Gallego CG, Jlalal I. Cadmium and atherosclerosis: Heavy metal or singing the blues? Atherosclerosis. 2016;249:230-2. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.041.
- Tinkov AA, Filippini T, Ajsuwakova OP, et al. Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. Environ Res. 2018;162:240-60. doi:10.1016/j.envres.2018.01.008.
- Oliveira TF, Batista PR, Leal MA, et al. Chronic cadmium exposure accelerates the development of atherosclerosis and induces vascular dysfunction in the aorta of apoE^{-/-}. Biol Trace Elem Res. 2019;187 (1):163-71. doi:10.1007/s12011-018-1359-1.
- Chowdhury R, Ramond A, O'Keefe LM, et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis BMJ 2018;362: k3310. doi:10.1136/bmj.k3310.
- Gorbacheva IA, Sycheva YA, Shabak PS, et al. Features of metabolic disorders in the patients with diseases associated with atherosclerosis, on the background of functional bile outflow abnormalities. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2014;21 (1):45-8.

- (In Russ.) Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Шабак П.С., и др. Особенности метаболических нарушений у больных с заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом, на фоне функциональных расстройств системы желчеоттока. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2014;21 (1):45-8.
25. Abdullayev RF, Bakhshaliyev AB, Guliyev AD, et al. Assessment based on concentrations of endothelin-1 and magnesium in the blood and severity of coronary heart disease. *Kazan medical journal*. 2016;97 (4):492-6. (In Russ.) Абдуллаев Р.Ф., Бахшалиев А.Б., Кулиева А.Д., и др. Оценка зависимости концентрации эндотелина-1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97 (4):492-6. doi:10.17750/KMJ2016-492.
 26. Ilyas A, Shah MH. Multivariate statistical evaluation of trace metal levels in the blood of atherosclerosis patients in comparison with healthy subjects. *Heliyon*. 2016;2 (1): e00054. doi:10.1016/j.heliyon.2015.e00054.
 27. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 (3):756-64. doi:10.3945/ajcn.114.085167.
 28. Sazhin AS, Pakhtusova NA, Kolesova OV, et al. Methods of analysis of the composition of atherosclerotic plaques. *PNRPU Bulletin*. 2015;4:24-34. (In Russ.) Сажин А.С., Пахтусова Н.А., Колесова О.В., и др. Способы анализа состава атеросклеротических бляшек. *Вестник ПНИПУ*. 2015;4:24-34.
 29. Turksoy VA, Tutkun L, Iritas SB, Gunduzoz M, Deniz S. The effects of occupational lead exposure on selected inflammatory biomarkers. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2019;70 (1):36-41. doi:10.2478/aiht-2019-70-3214.
 30. Prokopowicz A, Sobczak A, Szuła-Chraplewska M, et al. Effect of occupational exposure to lead on new risk factors for cardiovascular diseases. *Occup Environ Med*. 2017;74 (5):366-73. doi:10.1136/oemed-2016-103996.
 31. Zhang Y, Zhang Q, Feng C, et al. Influence of vanadium on serum lipid and lipoprotein profiles: a population-based study among vanadium exposed workers. *Lipids Health Dis*. 2014;13:39. doi:10.1186/1476-511X-13-39.

Место клинической оценки в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца. Часть I

Сумин А. Н.

Для принятия решения о виде реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) необходимо проведение инвазивной коронароангиографии (КАГ). Однако в реальной клинической практике у значительного числа больных при проведении КАГ не удается выявить обструктивных поражений коронарных артерий (КА), существует так называемая проблема “чистых” КА. Действительно, в Российской Федерации примерно в 50% случаев КАГ не заканчивается процедурой реваскуляризации миокарда, а у больных с подозрением на ИБС необструктивные поражения коронарных артерий выявляются в 67% случаев. В первой части обзора проведен критический анализ возможностей клинической оценки пациентов в отборе больных для проведения КАГ, рассматриваются первые этапы диагностического процесса, основанные на клинической оценке. В обзоре обсуждается применение для диагностических целей как более полного набора рутинных методов оценки больных, так и расширенное использование лабораторных показателей с применением меметических алгоритмов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):95–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-95-100>

Ключевые слова: клиническая оценка, обструктивные поражения, коронарные артерии.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н. — д. м. н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0963-4793.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
an_sumin@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, МНО — международное нормализованное отношение, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НИТ — неинвазивные тесты, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема ST, ОР — отношение рисков, ПТВ — претрестовая вероятность, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, АУС — площадь под кривой.

Рукопись получена 02.03.2019

Рецензия получена 14.04.2019

Принята к публикации 20.05.2019



Role of clinical evaluation in the identification of coronary obstructive disorders in patients with stable coronary artery disease. Part I

Sumin A. N.

To make a decision on choice the type of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease (CAD), an invasive coronary angiography (CAG) is necessary. However, in clinical practice, a significant number of patients during CAG fails to detect coronary obstructive disorders, there is the so-called problem of “clean” coronary arteries. Indeed, in the Russian Federation in approximately 50% of cases, CAG does not end with myocardial revascularization, and in patients with suspected CAD, non-obstructive coronary artery lesions are detected in 67% of cases. In the first part of the review, a critical analysis of the clinical evaluation of patients in the selection of patients for CAG was conducted. First stages of the diagnostic process based on clinical evaluation are considered. The review discusses the use for diagnostic purposes more complete set of routine assessment methods and the expanded use of laboratory tests using memetic algorithms.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):95–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-95-100>

Key words: clinical evaluation, obstructive disorders, coronary arteries.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Sumin A. N. ORCID: 0000-0002-0963-4793.

Received: 02.03.2019 **Revision Received:** 14.04.2019 **Accepted:** 20.05.2019

При наличии обструктивных поражений коронарных артерий (КА) реваскуляризация миокарда способна улучшить прогноз пациентов. Для принятия решения о необходимости и выборе вида такого вмешательства требуется информация об анатомическом характере поражения КА, а также их функциональной значимости [1]. Поэтому в настоящее время проведение инвазивной коронароангиографии (КАГ) входит в обязательный набор обследования стабильного больного с подозрением на ишеми-

ческую болезнь сердца (ИБС). Диагностический процесс в таких случаях выглядит следующим образом: после оценки клинической картины выявляем симптомы ИБС и подтверждаем ее наличие при неинвазивных тестах (НИТ). Затем при проведении КАГ определяемся с наличием технической возможности выполнения реваскуляризации миокарда. Однако у значительного числа больных при проведении КАГ не удается выявить обструктивных поражений КА [2-6].



Рис. 1. Динамика роста числа КАГ и процедур реваскуляризации миокарда в Российской Федерации за 2010-2017гг (адаптировано из [8]).



Рис. 2. Этапы алгоритма обследования больного с подозрением на ИБС.

Проблема “чистых” коронарных артерий при КАГ

По данным отечественных исследований 2000-х годов отсутствие значимых изменений в КА при КАГ выявляли в 20–23% случаев у стабильных больных с подозрением на ИБС [4]. Похожие результаты зафиксированы в исследовании CASS — среди более чем 20 тыс. КАГ обструктивные поражения выявлены в 81% случаев [7]. Современные же западные исследования приводят совсем другие результаты. Так, в национальном регистре США при проведении КАГ обструктивные поражения КА выявлены только в 37,6% случаев [2]. В свою очередь, в России с возрастанием числа КАГ сохраняется прежняя тенденция — примерно в 50% случаев КАГ не заканчивается процедурой реваскуляризации миокарда (рис. 1) [8]. Различия в частоте выявления необструктивных поражений с данными нулевых годов, по-видимому, можно объяснить увеличением доступности инвазивной КАГ. Известно, что у больных с документированной ИБС (например, при наличии перенесенного инфаркта миокарда) частота выявления малоизмененных КА заметно меньше, чем у больных, обследованных с подозрением на ИБС [9]. Соответственно, с увеличением доли больных с подозрением на ИБС в когорте обследованных растет и процент выявления интактных КА. Так, по данным метаанализа у больных с подозрением ИБС необструктивные поражения коронарных артерий выявлены в 67% случаев, а у больных острым коронарным синдромом без поднятия сегмента ST (ОКСбпСТ) — только в 13% [10]. Кроме того, было показано, что при инвазивной КАГ необструктивные поражения выявлены у 49% больных, а при мультиспиральной компьютерной томо-

графии-ангиографии коронарных артерий — в 73% случаев [10]. Можно предположить, что на неинвазивную оценку состояния коронарного русла направляются пациенты с исходно меньшей вероятностью наличия ИБС.

Таким образом, несмотря на наличие соответствующих рекомендаций, призванных обеспечить адекватный отбор больных для инвазивной КАГ, продуктивность выявления обструктивных поражений для последующей реваскуляризации миокарда остается невысокой. По-видимому, следует дополнительно проанализировать существующие подходы к диагностике ИБС.

Алгоритмы диагностики у стабильных больных с подозрением на ИБС

В любых предлагаемых в настоящее время алгоритмах диагностики стабильных больных с подозрением на ИБС [11–13] можно отметить следующие этапы (рис. 2): клиническая оценка пациента, определение претестовой вероятности (ПТВ) наличия ИБС, проведение НИТ (если в этом есть необходимость по данным оценки ПТВ) и, наконец, проведение инвазивной КАГ. Тем не менее, эксперты по-разному подходят к процессу диагностики — варьируются используемые шкалы оценки ПТВ, критерии выделения низкой и высокой вероятности ИБС, варианты неинвазивного обследования при промежуточной ПТВ. Это свидетельствует, во-первых, об отсутствии устоявшихся подходов к диагностике, а, во-вторых, о недостаточной эффективности каждого из них (поскольку продолжается поиск оптимального алгоритма).

Роль клинической оценки в диагностике ИБС

Независимо от наличия кардиоваскулярных факторов риска манифестация ангинозных болей в грудной клетке обычно сигнализирует о начале диагностического поиска для исключения или подтверждения диагноза ИБС. Ангинозные симптомы сами по себе (наличие и характеристика) играют также важную роль в принятии решения относительно диагностических и лечебных подходов в ведении пациента, поскольку они способствуют определению ПТВ обструктивного поражения КА.

В то же время при рассмотрении алгоритма диагностики у больных с подозрением на ИБС складывается впечатление о некоей вспомогательной роли клинической оценки. В рекомендациях предлагается вычленивать острые формы ИБС, а также исключить некардиальную патологию как причину болевого синдрома в грудной клетке [12]. А для поиска обструктивных поражений КА предлагается использовать оценку ПТВ и проведение неинвазивных тестов. С другой стороны, в реальной клинической практике зачастую врачами игнорируются результаты неинвазивной визуализации, данные этих тестов не влияют на принятие клинических решений [14].

Отчасти такую позицию клиницистов можно объяснить благодаря результатам исследования Rio P, et al. [7], которые оценивали предсказательную способность принятой диагностической стратегии в выявлении обструктивных поражений КА. В данной работе частота выявления значимых стенозов КА не отличалась от наблюдаемой в других исследованиях и составила 48,8%. При ретроспективной оценке большинство пациентов имели промежуточную ПТВ (в 85% случаев), а в 86% случаев выполнялись НИТ. В данной работе позитивный НИТ при однофакторном анализе коррелировал с наличием стенозов КА, но во многофакторной модели эта связь уже не была достоверной. С наличием обструктивной ИБС независимо были ассоциированы следующие параметры: наличие тяжелой стенокардии (III или IV функциональный класс) (отношение рисков (ОР) 9,1), систолической дисфункции левого желудочка (ОР 3,3) и мужской пол (ОР 3,04) [7].

При пошаговом анализе проводилось изучение дополнительного значения различных параметров для выявления обструктивного поражения КА. Первая модель включала только модифицированную Фремингемскую шкалу риска независимо от наличия симптомов (С-статистика 0,595). Во второй модели были добавлены неклассические факторы риска и сопутствующие заболевания, такие как периферический атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, болезни почек и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). С-статистика для этой модели осталась неизменной (0,601). С включением характеристики болевого синдрома наблюдалось значитель-

ное увеличение прогностической способности модели (С-статистика 0,735; $p < 0,001$). При добавлении оценки ПТВ [15] никаких изменений не было. На пятом этапе включение в модель фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) вызвало небольшое и статистически незначимое увеличение прогностической способности (С-статистика 0,751; $p = 0,29$). Наконец, шестой этап состоял в добавлении результатов НИТ на выявление ишемии миокарда, которые не оказали существенного влияния на прогностическую способность модели (С-статистика 0,754; $p = 0,28$) [7].

При анализе данных результатов становится понятно, почему в отечественных работах с очень низкой частотой проведения нагрузочных тестов (т.е. с ориентацией преимущественно на клиническую картину и факторы риска) частота выявления интактных КА не отличается заметно от наблюдаемых в зарубежных исследованиях [5]. С другой стороны, остается совершенно неясным, как можно повысить частоту выявления обструктивных поражений КА при инвазивной КАГ, поскольку оценка ПТВ и проведение НИТ в этом никак не помогают! Более тщательный анализ исследования Rio P, et al. [7] позволяет отметить ряд ограничений. Во-первых, это ретроспективный анализ. Во-вторых, анализ был сфокусирован исключительно на пациентах, отобранных для КАГ, соответственно, отсутствуют данные по больным, оценивавшимся на наличие ИБС, которым по какой-либо причине не проведена КАГ. В-третьих, в работе не оценивали детали результатов НИТ, такие как признаки высокого риска, степень или локализация ишемии. В-четвертых, нельзя исключить, что первоначально определенная типичная стенокардия была реклассифицирована как нетипичная или некардиальная боль после того, как при КАГ выявлены интактные эпикардиальные КА, особенно, если симптомы были противоречивы. В-пятых, оценка тяжести поражения по данным КАГ была основана на полуколичественной ангиографической классификации оператора, без проведения корреляции зон ишемии с распределением стенозов в коронарном русле. В-шестых, в качестве НИТ были использованы только ЭКГ-тест на тредмиле и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, потому эти результаты не могут быть экстраполированы на другие функциональные тесты, такие как стресс-эхокардиография или магнитно-резонансная томография.

Учитывая все эти ограничения, хотелось бы получить подтверждение полученных результатов в каком-либо еще исследовании. В прошедшем году появилась публикация работы Nakas G, et al. [16], целью которой было изучить ассоциацию характеристики боли в грудной клетке и различных факторов риска с наличием обструктивных поражений КА среди стабильных больных с подозрением на ИБС, которым

проведена КАГ. Было показано, что симптомы типичной стенокардии были ассоциированы с более высокой частотой выявления обструктивной ИБС (ОР 3,47; $p < 0,001$), в то время как при атипичных ангинозных симптомах отмечалось обратное соотношение (ОР 0,49; $p = 0,003$) по сравнению с больными с неангинозными болями или асимптомными. При мультивариантном анализе типичная стенокардия оставалась независимым предиктором обструктивных поражений КА (ОР 2,54; $p < 0,001$) с большей предсказательной точностью по сравнению с другими клиническими факторами (AUC 0,715; $p < 0,001$) и схожей по значимости с С-реактивным белком высокой чувствительности (AUC 0,712; $p < 0,001$). Комбинация всех изученных факторов способствовала дальнейшему повышению предсказательной точности (AUC 0,81; $p < 0,001$) [16]. На первый взгляд, данные результаты также свидетельствуют в пользу высокой диагностической значимости именно клинической оценки пациента. Однако особенности дизайна исследования показывают заметные ограничения. Так, большинство пациентов с типичной ангинозной болью были направлены на диагностическую КАГ без предварительного проведения неинвазивного стресс-теста. С другой стороны, у большинства пациентов с атипичными и неангинозными симптомами или с их отсутствием КАГ проводилась после предварительного положительного стресс-теста [16]. Парадоксально более низкая частота обструктивной ИБС по сравнению с группой неангинозных болей/асимптомной объясняется критериями отбора в этих группах: только у 29% больных с атипичной стенокардией проведены НИТ, а в группе с неангинозной болью — у всех 100% пациентов (соответственно, только положительный результат НИТ и служил основанием для проведения КАГ). Тем не менее, даже при наличии типичной стенокардии у трети больных не было признаков обструктивной ИБС при КАГ [16]. В когорте малосимптомных/асимптомных пациентов наличие позитивных НИТ позволяло обоснованно (по данным авторов) заподозрить наличие ИБС. Поэтому в диагностике ИБС опираться только на наличие клинической картины не представляется возможным, несмотря на несколько обескураживающие данные проанализированных исследований.

Возникает закономерный вопрос, возможно, есть необходимость в каких-то дополнительных клинических параметрах для уверенного выявления обструктивных поражений КА?

Tashakkor AY, et al. [17] справедливо отмечают, что большинство современных рекомендаций по диагностике ИБС у стабильных больных предлагает ограничиваться достаточно узким набором показателей. Тем не менее, такой набор данных дает обоснование для использования потенциально дорогостоящего спе-

циализированного тестирования, что сопровождается взрывным увеличением общих расходов на эти тесты [18]. Более того, было показано, что существующие парадигмы для определения надлежащего использования инвазивной визуализации могут быть весьма ошибочными [19]. В совокупности эти данные ставят вопрос о том, не является ли текущий классический, но минималистский подход к идентификации пациентов, подходящих для диагностического и прогностического тестирования, сам по себе ошибочным [20, 21].

Соответственно, Tashakkor AY, et al. [17] предоставили современный систематический обзор данных, связывающих элементы типичной клинической оценки при подозрении на стенокардию с документированной ИБС. В данном обзоре подчеркивается, что важность отдельных клинических признаков представляется существенно различной у мужчин и женщин (например, описание характера боли в грудной клетке), а некоторые факторы не были четко оценены в существующих алгоритмах у обоих полов (например, психосоциальные факторы). Так, в исследовании PREDICT у мужчин симптомы типичной стенокардии были ассоциированы с двукратным повышением частоты выявления обструктивной ИБС ($p = 0,002$) и с существенно большим числом стенозов, максимальным процентом сужения сосудов и протяженностью бляшек ($p < 0,001$). У женщин же ни типичные, ни атипичные боли в грудной клетке не были ассоциированы с изученными показателями поражения коронарных артерий [22]. Получается, что изолированный анализ болевого синдрома в грудной клетке у женщин имеет минимальную полезность в выявлении обструктивной ИБС. Поэтому другие показатели, такие как гипертония, сахарный диабет, курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, включая постменопаузальный статус и, возможно, данные обследования, могут иметь больший вес для женщин, чем для мужчин при оценке боли в груди [17].

Авторы обзора также подчеркивают, что рекомендуемые диагностические подходы у больных с подозрением на ИБС редко используются формально. Скорее, традиционные практики, клиническое предположение, давление со стороны врача или пациента, юридические проблемы или даже догадки чаще используются в качестве основы для проведения дорогостоящего специализированного тестирования. Существует несоответствие между увеличением доступности специализированных и дорогостоящих тестов для диагностики ИБС и скудного набора факторов, используемых для определения претестовой вероятности ИБС и соответствующих критериев использования неинвазивных тестов.

В результате проведенного анализа авторами предложен более полный набор рутинных методов оценки

Комплексная программа рутинной оценки больного с болевым синдромом в грудной клетке и подозрением на ИБС (адаптировано из [17])

Клинико-anamnestические данные	Возраст
	Пол
	Для женщин: постменопауза или прием гормональной заместительной терапии
	Характер болевого синдрома (типичная, атипичная стенокардия, кардиоалгия)
	Одышка, индуцируемая физическим/эмоциональным напряжением и купируемая отдыхом/нитроглицерином
	Функциональный класс стенокардии
	Предшествующие сердечно-сосудистые заболевания
	Семейный анамнез кардиоваскулярных заболеваний
	Наличие артериальной гипертензии
	Курение (никогда, ранее, в настоящее время)
	Хроническая обструктивная болезнь легких
	Гиперлипидемия
	Сахарный диабет
	Заболевания почек
Тревожность, депрессия в анамнезе	
Физикальный осмотр	Индекс массы тела (выше/ниже 27)
	АД (если нет в анамнезе или лечения гипотензивными препаратами; выше/ниже 140/90 мм рт.ст.)
	Дефицит артериального пульса/шумы на сосудах (да/нет)
	Симптомы ХСН (да/нет)
Лабораторные тесты	Если нет данных о дислипидемии — липидограмма
	Если нет СД — гликемия натощак, гликированный гемоглобин
	Если нет данных по почечной дисфункции — оценка СКФ <60 мл/мин, отношение А/С >30 мкг/мг
	ЭКГ (нарушения ST-T или наличие зубца Q)

больных с подозрением на наличие поражений КА (табл. 1). Такой подход предлагают использовать в практике, а также для разработки более точного алгоритма клинической оценки больных для отбора на проведение НИТ и КАГ [17].

В недавно опубликованной работе Zellweger MJ, et al. [23] сделана попытка разработки нового подхода к клинической оценке, основанного на использовании искусственного интеллекта с применением меметических алгоритмов и находящегося также в русле современной концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

Всем пациентам была проведена стандартизированная оценка, включавшая анамнез, физическое обследование, ЭКГ, анализы крови и коронарную ангиографию. При этом оценивали симптомы (боль в груди, одышка, при их наличии — характер и тяжесть), факторы риска ИБС и медикаментозную терапию, определяли рост, вес и АД пациента. Лабораторные показатели включали общий анализ крови, электролиты (хлорид, калий, натрий, фосфат), ферменты (панкреатическая амилаза, щелочная фосфатаза, креатининкиназа, гамма-глутамилтранспептидаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза), метаболиты (билирубин, мочевины, мочевая кислота, креатинин), липиды (холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности), а также глюкозу, белки,

высокочувствительный тропонин Т и параметры коагуляции (МНО). Главным отличием данного исследования было широкое использование лабораторных тестов. С другой стороны, использование в алгоритме изменений ЭКГ свидетельствует о возможном включении больных с доказанной ИБС в обследованную когорту пациентов. Особенностью дизайна исследования было усовершенствование исходного алгоритма (разработанного на основе исследования Basel CAD study) на “тренировочной” когорте больных исследования LURIC, а затем тестирование его на другой когорте этого исследования. Данный подход позволил авторам существенно повысить чувствительность и специфичность алгоритма в выявлении обструктивных поражений КА в популяциях низкого (98% и 83%, соответственно) и высокого (75% и 85%, соответственно) риска, что выше результатов Фремингемской шкалы рисков (71% и 63%, соответственно). При этом для больных низкого риска результаты были сопоставимы с результатами МСКТ-ангиографии КА (чувствительность 95-99%, специфичность 74-83%) [23]. Следует отметить, что, собственно, в тестовой группе исследования LURIC чувствительность данного алгоритма в диагностике обструктивной ИБС были заметно ниже (60,6%), а специфичность — выше (91,6%). Ограничением данного исследования было то, что результаты пациентов с низким уровнем риска

частично основаны на статистическом моделировании, а не на данных проведения инвазивной КАГ (что было невозможно по этическим причинам). Данное ограничение можно будет преодолеть при проведении МСКТ-ангиографии коронарных артерий, но это еще предстоит изучить. Тем не менее, уже в настоящее время авторы предлагают данный меметический алгоритм для оценки претестовой вероятности обструктивной ИБС. При очень низком риске (0,2-3,4%) не требуется дальнейшего обследования, при низком, промежуточном и высоком риске (2,8-79,7%) предлагается проведение НИТ, а при очень высоком риске (93,4%) — инвазивная КАГ [23].

Заключение

Приходится признать, что хотя неинвазивные тесты не способны существенно повысить диагно-

стическую информацию, полученную при клинической оценке больного вкупе с оценкой факторов риска, но сама по себе клиническая оценка не считается самодостаточной для определения дальнейшей диагностической тактики. В настоящий момент даже самая изошренная клиническая оценка с изучением множества неочевидных параметров на выходе позволяет только классифицировать больных по претестовой вероятности больных ИБС, а затем, как правило, предлагает проведение дальнейших неинвазивных тестов. Следующие этапы диагностического процесса при подозрении на ИБС требуют дополнительного рассмотрения.

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

Литература/References

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40 (2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362 (10):886-95. doi:10.1056/NEJMoa0907272.
3. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J.* 2014;167:846-52. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.001.
4. Gaisnenok OV, Martsevich SYu. Determination of Indications for Coronary Angiography in Asymptomatic Patients and Patients With Stable Angina. *Kardiologiya.* 2014;10:57-62. (In Russ.) Гайсёнок О.В., Марцевич С.Ю. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией. *Кардиология.* 2014;10:57-62.
5. Sumin AN, Korok EV, Sinkov MA, et al. The Problem of Minimally Changed Coronary Arteries at Elective Coronary Angiography. *Kardiologiya.* 2017;4:10-8. (In Russ.) Сумин А.Н., Корок Е.В., Синьков М.А., и др. Проблема малоизмененных коронарных артерий при плановой коронароангиографии. *Кардиология.* 2017;4:10-8. doi:10.18565/cardio.2017.4.10-18.
6. Korok EV, Sumin AN. Current issues of CHD diagnosis in materials of the Russian cardiology congress (Ekaterinburg, 20-23 September 2016). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; (1):131-40. (In Russ.) Корок Е.В., Сумин А.Н. Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах Российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20-23 сентября 2016). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;1:131-40. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-131-140.
7. Rio P, Ramos R, Pereira-da-Silva T, et al. Yield of contemporary clinical strategies to detect patients with obstructive coronary artery disease. *Heart Int.* 2016;10 (1): e12-9. doi:10.5301/heartint.5000224.
8. Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Endovaskulyarnaya hirurgiya.* 2018;2:93-240. (In Russ.) Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоскопическая диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия.* 2018;2:93-240. doi:10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
9. Korok EV, Sumin AN, Sinkov MA, et al. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russ J Cardiol.* 2016;2:52-9. (In Russ.) Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А. и др. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал.* 2016;2:52-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-2-52-59.
10. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, et al. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92 (3):329-46. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.016.
11. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60: e44-e164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members; 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehf296.
13. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract.* 2010;60 (577):607-10. doi:10.3399/bjgp10X515124.
14. Han PP, Tian YQ, Fang W, et al. Impact of myocardial perfusion imaging on in-hospital coronary angiography and revascularization of patients with suspected coronary artery disease. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:1603-9.
15. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J.* 2011;32:1316-30. doi:10.1093/eurheartj/ehr014.
16. Nakas G, Bechlioulis A, Marini A, et al. The importance of characteristics of angina symptoms for the prediction of coronary artery disease in a cohort of stable patients in the modern era. *Hellenic J Cardiol.* 2018 Jun 8. pii: S1109-9666 (18) 30027-7. doi:10.1016/j.hjc.2018.06.003. [Epub ahead of print]
17. Tashakkor AY, Stone J, Mancini GB. Is it time to update how suspected angina is evaluated prior to the use of specialized tests implications based on a systematic review. *Cardiology.* 2016;133 (3):181-90. doi:10.1159/000441562.
18. Hendel RC. Utilization management of cardiovascular imaging pre-certification and appropriateness. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1 (2):241-8. doi:10.1016/j.jcmg.2008.01.008.
19. Mohareb MM, Qiu F, Cantor WJ, et al. Validation of the appropriate use criteria for coronary angiography: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162:549-56. doi:10.7326/M14-1889.
20. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. PROMISE Investigators: Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1291-1300. doi:10.1056/NEJMoa1415516.
21. SCOT-HEART Investigators: CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOTHEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet.* 2015;385:2383-91. doi:10.1016/S0140-6736 (15) 60291-4.
22. Lansky A, Elashoff MR, Ng V, et al. A gender-specific blood-based gene expression score for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients: results of the Personalized Risk Evaluation and Diagnosis in the Coronary Tree (PREDICT) trial. *Am Heart J.* 2012;164:320-6. doi:10.1016/j.ahj.2012.05.012.
23. Zellweger MJ, Tsirkin A, Vasilchenko V, et al. A new non-invasive diagnostic tool in coronary artery disease: artificial intelligence as an essential element of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J.* 2018;9 (3):235-47. doi:10.1007/s13167-018-0142-x.

Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний

Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

Липопротеид(а) (Лп(а)) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, принадлежащий к apoB₁₀₀-содержащим липопротеидам. Лп(а) состоит из частицы подобной липопротеидам низкой плотности, в которой молекула апобелка B₁₀₀ ковалентно связана дисульфидной связью с уникальной полиморфной молекулой апобелка(а). Концентрация Лп(а) генетически контролируется, при этом варьирует в очень широком диапазоне. Повышенный уровень Лп(а) является независимым фактором риска атеросклероза коронарных, сонных и периферических артерий, ишемической болезни сердца и стеноза аортального клапана, сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений, а также осложнений после операций реваскуляризации миокарда. Несмотря на это, уровень Лп(а) по-прежнему не учитывается в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Отчасти это может быть связано с тем, что ни современная лекарственная терапия, ни новые поколения биологических гиполипидемических препаратов практически не влияют на концентрацию Лп(а), за исключением 20-30% снижения Лп(а) никотиновой кислотой и ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9). Обзор освещает современные представления о Лп(а) как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний, возможности и целесообразности его определения, а также посвящен современным возможностям коррекции гиперлиппротеидемии(а).

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):101–108
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108>

Ключевые слова: липопротеид(а), атеросклероз, атеротромбоз, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые осложнения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases

Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N.

Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a complex supramolecular complex belonging to apoB₁₀₀ lipoproteins. Lp(a) consists of a particle of similar low-density lipoprotein, in which the apolipoprotein molecule B₁₀₀ is covalently linked by a disulfide bond with a unique polymorphic apolipoprotein(a) molecule. The concentration of Lp(a) is genetically controlled and varies over a very wide range. An elevated level of Lp(a) is an independent risk factor for atherosclerosis of the coronary, carotid and peripheral arteries, coronary artery disease and aortic stenosis, concomitant cardiovascular complications, and complications after myocardial revascularization. Despite this, the level of Lp(a) is still not taken into account in the stratification of the risk of cardiovascular diseases. In part, this may be due to the fact that neither modern drug therapy, nor new generations of biological lipid-lowering drugs have virtually no effect on the concentration of Lp(a), with the exception of a 20-30% decrease in Lp(a) by nicotinic acid and inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). The lecture covers the modern understanding of Lp(a) as a risk factor for cardiovascular diseases, the possibility and feasibility of its definition, and is also devoted to the modern possibilities of correcting hyperlipoproteinemia(a).

Липопротеид(а) — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний со многими неизвестными. Липопротеид(а) (Лп(а)) уже более 50 лет представляет собой, возможно, самый загадочный объект исследований в области изучения факторов риска сердечно-

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт экспериментальной кардиологии, Москва, Россия.

Афанасьева О.И.* — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Покровский С.Н. — профессор, д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

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

KIV₂ — крингл IV второго типа, KIV₅ — крингл IV пятого типа, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, apoB₁₀₀ — апобелок B₁₀₀, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцифицирующий аортальный стеноз, apo(a) — апобелок(а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИИ — ишемический инсульт, Лп(а) — липопротеид(а), ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 17.04.2019

Рецензия получена 24.04.2019

Принята к публикации 06.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):101–108
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108>

Key words: lipoprotein(a), atherosclerosis, atherothrombosis, cardiovascular diseases, cardiovascular complications.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Institute of Experimental Cardiology, Moscow, Russia.

Afanasyeva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Received: 17.04.2019 **Revision Received:** 24.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

сосудистых заболеваний (ССЗ) и нарушений липидного обмена. Лп(а) был открыт в 1963г норвежским ученым Карлом Бергом как новый антиген в семействе липопротеидов [1]. Согласно современным представлениям, это сложный надмолекулярный

комплекс (рис. 1А), в составе которого молекула апо-белка V_{100} , частицы подобной липопротеидам низкой плотности (ЛНП), ковалентно связана дисульфидной связью с молекулой уникального для семейства липопротеидов, высокогликозилированного и сильно полиморфного апобелка(а) (апо(а)) (рис. 1В). Обнаружение высокой степени гомологии первичной структуры молекулы апо(а) с молекулой плазминогена и общих принципов структурной организации этих белков (рис. 1Б) в середине 80-х годов инициировало огромный интерес к изучению Лп(а).

Повышенная концентрация Лп(а) является независимым и значимым фактором риска возникновения ряда ССЗ, таких как: ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз коронарных и периферических артерий [2-4], инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [5, 6]; осложнения после проведения операций аортокоронарного шунтирования [7, 8], а также дегенеративного кальцинирующего аортального стеноза (КАС) [9] (рис. 2).

Несмотря на длительный период активного изучения Лп(а), остается много открытых вопросов о молекулярно-клеточных механизмах его участия в процессах атеротромбогенеза. До сих пор отсутствует понимание физиологической роли метаболизма Лп(а), механизмов его атеротромбогенности, а также влияния гиполипидемической терапии на концентрацию Лп(а). Объективной причиной этого служит ряд особенностей этого липопротеида: во-первых, апо(а) встречается только у человека,

высших приматов и европейских ежей, хотя и у тех и у других есть отличия от апо(а) человека [10, 11], во-вторых, апо(а) является одним из самых полиморфных белков человека, имея как минимум четыре вида полиморфизмов, один из которых — количество повторов IV крингла типа 2 (KIV_2), обеспечивает наличие у человека около 40 изоформ апо(а) и значимо влияет на концентрацию Лп(а) в плазме, в-третьих, крайне широкая (более, чем 1000-кратная) вариабельность концентрации и значимые расово-этнические различия в уровне Лп(а) и спектре однонуклеотидных полиморфизмов [12]; в-четвертых, сложность в стандартизации методов количественного определения Лп(а) ввиду высокого полиморфизма и множества повторов крингловой структуры апо(а) [13]. Кроме того, есть много нерешенных вопросов в оценке степени влияния генетических и эпигенетических факторов, а также гормональных, воспалительных и коморбидных состояний на экспрессию гена *LPA*.

Отсутствие унифицированных стандартизованных методов, так же, как и практики определения Лп(а) у пациентов, имеющих высокий риск развития ССЗ, является причиной недооцененности этого фактора при определении сердечно-сосудистого риска.

Структура и метаболизм Лп(а). Лп(а) это сложный глобулярный надмолекулярный комплекс размером с рибосому, имеющий в своем составе уникальную молекулу апобелка(а) — высокогликозилированного

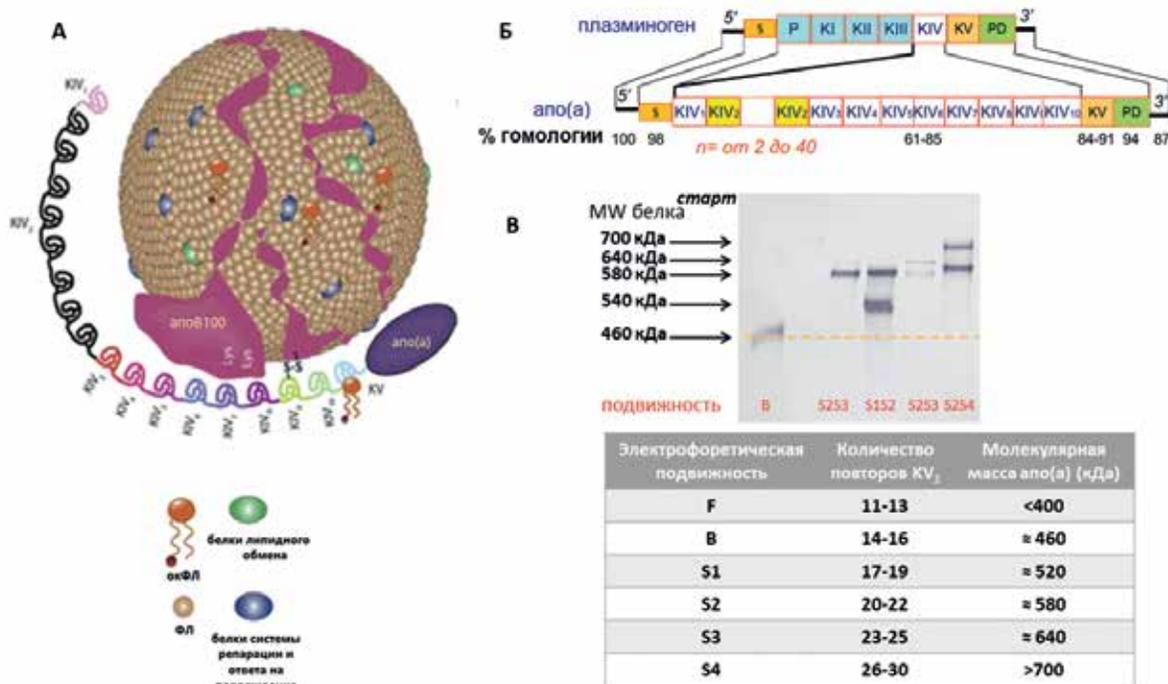


Рис. 1 (А, Б, В). Особенности структурной организации Лп(а). (А) — Схема строения частицы Лп(а), (Б) — принцип организации первичной структуры молекулы плазминогена и апобелка(а) и (В) — результаты иммуноблотинга различных образцов Лп(а). Адаптировано из McCormick 2019 [21], Erqou 2010 [78].

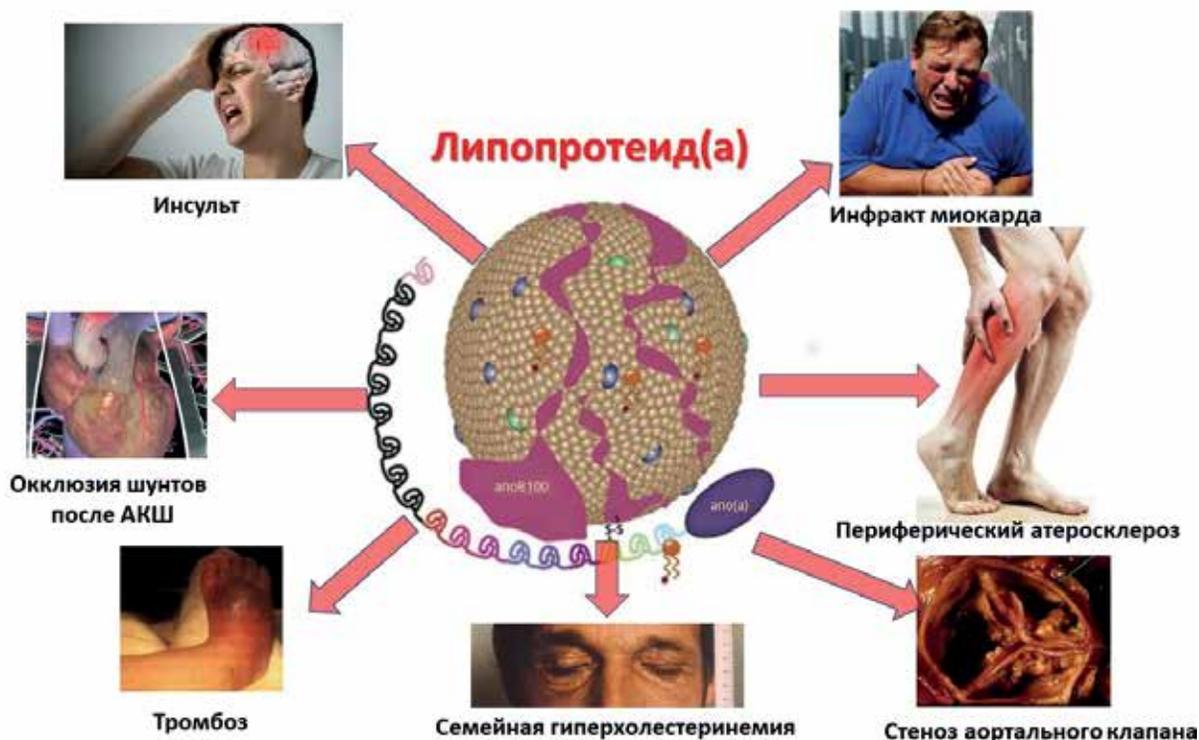


Рис. 2. Лп(а) как фактор риска ССЗ. Адаптировано из Nordestgaard В 2016 [79].

белка с молекулярной массой от 300 до 800 кДа (рис. 1А). Расшифровка первичной структуры apo(a) в 1987г выявило её высокую степень гомологии с молекулой плазминогена (рис. 1Б) — одним из основных проферментов системы гемостаза [14]. Так же как плазминоген и ряд других белков гомеостаза, apo(a) характеризуется наличием повторяющихся структур, получивших название “крингл”. Но только в составе apo(a) есть множество (от 11 до 50) повторов домена, гомологичного IV кринглу (KIV) молекулы плазминогена, одна копия V крингла и неактивный протеазный домен (рис. 1Б). Количество повторов KIV₂ определено количеством соответствующих повторов в гене *LPA* и обуславливает вариабельность молекулярной массы apo(a) (рис. 1В) и 50% концентрации Лп(а) в плазме [15]. По мере увеличения чувствительности методов генотипирования выяснилось, что людей без Лп(а) крайне мало, а так называемый “нулевой аллель” кодирует “усеченный” apo(a), который быстро катаболизируется в эндоплазматическом ретикулуме [15]. Наличие в KIV участков связывания с лизином, характерных для плазмина и обеспечивающих взаимодействие фермента с фибрином, фибриногеном и α2-антиплазмином во многом определяет уникальные свойства apo(a). В процессе сборки частицы Лп(а) участки связывания, присутствующие в KIV₅-KIV₈ молекулы apo(a), вовлечены в нековалентные взаимодействия с apoB₁₀₀ и образование ковалентной дисульфидной

связи между apoB₁₀₀ и apo(a) [16]. Домен KIV₁₀ также содержит участок связывания с окисленным фосфолипидом и лизином, который опосредует взаимодействие между apo(a) и лизин-богатыми белками [11].

Место сборки Лп(а) не определено, обсуждаются варианты образования Лп(а) как за пределами клетки, так и на поверхности гепатоцитов или внутриклеточно [17, 18]. Результаты проводимых кинетических исследований на добровольцах не дали однозначного ответа и позволяют предполагать либо внутриклеточную сборку частицы, либо наличие уникального пула apoB₁₀₀, предназначенного для внеклеточной сборки частицы Лп(а) [19, 20].

Большинство исследователей пришли к выводу, что печень является основным органом ответственным за катаболизм Лп(а), тогда как роль почек в выведении Лп(а) и его фрагментов остается дискуссионной [17]. Количество рецепторов, вовлеченных в катаболизм Лп(а), все более расширяется [21], но вклад того или иного рецептора в интернализацию Лп(а) по-прежнему неясен.

Возможные патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи Лп(а) с ССЗ. Несмотря на длительный период изучения, вопросы о возможных патогенетических механизмах атеротромбогенности Лп(а) остаются открытыми. Помимо того, что ССЗ, такие как атеросклероз, атеротромбоз и КАС являются сложными, многофакторными расстройствами, в патогенез которых вовлечены как липид-

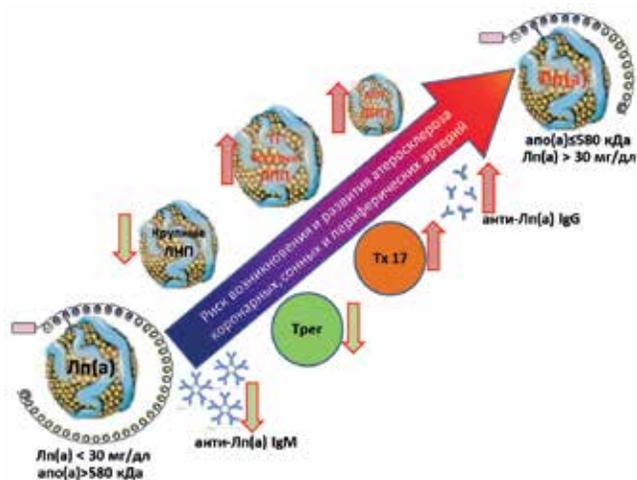


Рис. 3. Взаимосвязь Лп(а) с атеросклерозом различных локализаций на фоне других факторов риска ССЗ.

Сокращения: ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мЛНП — подфракции мелких плотных ЛНП, ТГ — триглицериды, IgG — иммуноглобулины G, IgM — иммуноглобулины M, Трег — регуляторные Т лимфоциты, Тх17 — Т-хелперы, продуцирующие интерлейкин 17.

ный, так и углеводный обмен, а также различные звенья иммунитета и воспаления, объективной причиной пробелов в знании является сложность структурной организации Лп(а), потенциальная возможность переноса частицей множества биологически-активных молекул [22] (рис. 1А). Отсутствие адекватных животных моделей также лимитирует изучение Лп(а).

Можно выделить несколько патофизиологических механизмов, лежащих в основе высокой атеротромбогенности Лп(а). Лп(а) оказывает патологическое воздействие на различные типы клеток, включая стимулирование экспрессии молекул адгезии и снижение барьерной функции эндотелия сосудов, стимуляцию миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, выраженный аутокринный антиангиогенный эффект, индукцию воспалительной экспрессии цитокинов в моноцитах и макрофагах [23-25]. Наличие в составе Лп(а) окисленных фосфолипидов [26], так же как Лп(а)-ассоциированных фосфолипидов — фосфолипазы А2 [27] и аутоксина [28], результатом активности которых является образование биологически-активных продуктов — лизофосфатидхолина и лизофосфатидной кислоты, предполагает еще один механизм участия Лп(а) в процессах воспаления в стенке сосуда или створках аортального клапана [24, 25, 28, 29].

Лп(а) как фактор риска ИБС и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Результаты многочисленных эпидемиологических и генетических исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень Лп(а) является единственным наиболее распространенным генетически детерминированным фактором

риска ранней манифестации ИБС, ИМ и сердечной недостаточности [2, 3, 30].

Связь гиперЛп(а) с ИБС и ССО может потенцироваться другими факторами риска, такими как повышенный уровень холестерина (ХС) ЛНП [31], наличием у пациентов подфракций мелких плотных ЛНП или триглицеридов [32], сдвигами в иммунологических показателях [33] (рис. 3). При 5-летнем проспективном наблюдении концентрация Лп(а) >50 мг/дл, сильнее, чем наличие диагноза семейная гиперхолестеринемия (СГХС), ассоциировались с повышенным риском ССО, при этом максимально неблагоприятным (коэффициент риска 4,4; $p < 0,001$) был прогноз у людей с сочетанием СГХС и гиперлиппротеидемии(а), независимо от традиционных факторов риска [34]. Результаты ряда исследований подтвердили, что для больных с СГХС высокий уровень Лп(а) является наиболее значимым фактором риска ИБС и его осложнений [35, 36] и не зависит от мутаций гена ЛНП рецептора или apoB₁₀₀ [37]. Результаты мета-анализа, включавшего 29069 наблюдений, свидетельствует, что концентрация Лп(а) достоверно и независимо от ХС ЛНП связана с риском ССЗ. При снижении риска за счет снижения ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии гиперЛп(а) становится еще более сильным предиктором остаточного риска, что также подтверждается предварительными результатами клинических исследований FOURIER (NCT01764633) и ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402) [38].

Вопросу взаимосвязи Лп(а) с периферическим атеросклерозом всегда уделялось меньше внимания, ограничиваясь небольшими исследованиями [39, 40]. Недавние ретроспективные исследования, проводимые в ФГБУ НМИЦ кардиологии, свидетельствуют о важной роли Лп(а) в развитии периферического атеросклероза [41]. Появились результаты крупных проспективных наблюдений, демонстрирующих многократное увеличение риска периферического атеросклероза у людей с гиперлиппротеидемией(а) [42, 43]. В исследованиях KORA3 и 4 была выявлена тенденция более высокой концентрации Лп(а), так же как и меньшего количества повторов KIV₂ у больных с перемежающейся хромотой [44]. При наблюдении за больными со стабильной ИБС уровень Лп(а) от 30 до 50 мг/дл ассоциировался с трехкратным увеличением риска ампутации нижних конечностей, тогда как у больных с Лп(а) >50 мг/дл — с двадцатикратным [43]. Также концентрация Лп(а) была достоверно выше у мужчин с перемежающейся хромотой по сравнению с пациентами, сравнимыми по полу, возрасту и частоте диабета [44].

Лп(а) и стеноз аортального клапана. Прямая связь между концентрацией Лп(а) и КАС является убедительной, несмотря на сравнительно небольшой период изучения [9, 29, 45]. Так, по результатам

когортного исследования ASTRONOMER, включавшего 220 пациентов, увеличение концентрации Лп(а) на 10 мг/дл приводит к 10% увеличению риска быстропрогрессирующего КАС, особенно, у молодых пациентов [46].

Лп(а) и тромбоэмболия. Высокая степень гомологии апо(а) и плазминогена является поводом рассматривать Лп(а) как фактор риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), но результаты противоречивы — ни убедительных доказательств, ни опровержений пока не получено. Два первых проспективных исследования — Copenhagen City Heart Study [47] и менее продолжительное канадское исследование [48], не показали связи повышенной концентрации Лп(а) с первыми эпизодами тромбоэмболии, так же как и с рецидивами ВТЭ в течение примерно полутора лет. Однако результаты обширного мета-анализа, включившего данные десяти исследований (общее количество пациентов 13541, из которых 5660 имели в анамнезе тромбоз глубоких вен и/или легочную эмболию) свидетельствует об увеличении риска развития ВТЭ в полтора раза (ОШ 1,56 (95% ДИ 1,36–1,79)) при концентрации Лп(а) >30 мг/дл [49]. Еще более значимая ассоциация риска гиперлипопротеидемии(а) с ВТЭ была обнаружена у китайских пациентов с параплегией [50], а также острым ишемическим инсультом (ИИ) [51]. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов rs10455872 и rs3798220 в гене *LPA*, ассоциированных с ИМ и ССЗ, не было предиктором тромбоэмболии [4], в отличие от значимости полиморфизма количества повторов KIV_2 [52].

Лп(а) в педиатрии. Поскольку Лп(а) — генетический фактор, воздействующий на организм человека с начала жизни, исследование роли Лп(а) у детей и подростков дает дополнительную информацию о вкладе данного показателя в стратификацию риска [53, 54]. При исследовании 129 детей с СГХС из 109 семей было показано, что повышенный уровень Лп(а) у детей ассоциировался с ранним началом ССЗ у членов семьи (ОШ 3,77, 95% ДИ: 1,16–12,25, $p=0,027$), в отличие от повышенного уровня ХС ЛНП ≥ 190 мг/дл или 4,9 ммоль/л [36].

Несмотря на достаточно редкую встречаемость ИИ у детей, связь с данной патологией показана в нескольких исследованиях и мета-анализах [55, 56]. Проведение процедур афереза липопротеидов или прием препаратов никотиновой кислоты у детей с острым ИИ приводит к положительным клиническим результатам на фоне снижения Лп(а) [57, 58].

Ряд исследований показал значимую ассоциацию между концентрацией Лп(а) >30 мг/дл и тромбоэмболией и церебральным тромбозом в детском и подростковом возрасте [59, 60], особенно, при наличии других тромбогенных факторов риска [61]. По результатам крупного мета-анализа, включившего 35 клинических исследований, гиперлипопротеидемия(а)

в 4,5 раза увеличивала риск первого эпизода тромбоэмболии, хотя и не являлась предиктором повторных эпизодов [62].

Показания для измерения Лп(а). Категории пациентов, которым необходимо определять концентрацию Лп(а), так же как и пороговый уровень, активно обсуждаются экспертами. Согласно рекомендациям, опубликованным Российским кардиологическим обществом, уровень Лп(а) следует определять для скрининга риска развития ССЗ, а также для характеристики дислипидемий при наличии у пациента высокого риска или с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ [63]. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий, выпущенные Европейским обществом кардиологов совместно с Европейским обществом атеросклероза, рекомендуют проводить измерение Лп(а) у лиц с ранним развитием ССЗ, диагнозом СГХС, семейным анамнезом ранних ССЗ и/или имеющих родственников с гиперлипопротеидемией(а), повторными эпизодами ССО, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию, имеющих 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 5\%$ [64]. Американская липидная ассоциация не включает скрининг Лп(а) в качестве одного из показателей стандартной липидной панели [65], что отчасти связано со сложностью стандартизации методов его определения [13]. В прошлом году по инициативе центра США по контролю и профилактике заболеваний инициирована работа по включению в Международную классификацию болезней двух дополнительных кодов, связанных с повышенным уровнем Лп(а).

По мнению Герхарда Костнера, одного из пионеров изучения Лп(а), накопленные данные эпидемиологических и генетических исследований о роли Лп(а) как наиболее распространенном генетическом факторе риска ранней манифестации ССЗ, позволяют считать необходимым оценивать Лп(а), помимо вышеописанного, у всех обследуемых людей и пациентов промежуточного риска однократно, в процессе скрининга липидных показателей, по крайней мере, в Европейской популяции. В семьях с анамнезом раннего начала ССЗ или гиперлипопротеидемии(а) уровень Лп(а) должен быть определен у всех членов семьи [66].

Пациенты с СГХС часто имеют повышенный уровень Лп(а) [34]. По данным Copenhagen General Population Study включившего обследование 46200 человек, гиперлипопротеидемия(а) присутствовала у каждого четвертого пациента с клинически диагностированной гиперхолестеринемией, при этом средний уровень был выше у пациентов с вероятным диагнозом СГХС, относительно пациентов с маловероятным в соответствии с Датскими критериями [35].

Коррекция гиперлипопротеидемии(а). Становится очевидным, что коррекция уровня Лп(а) необходима для все более широкой категории больных:

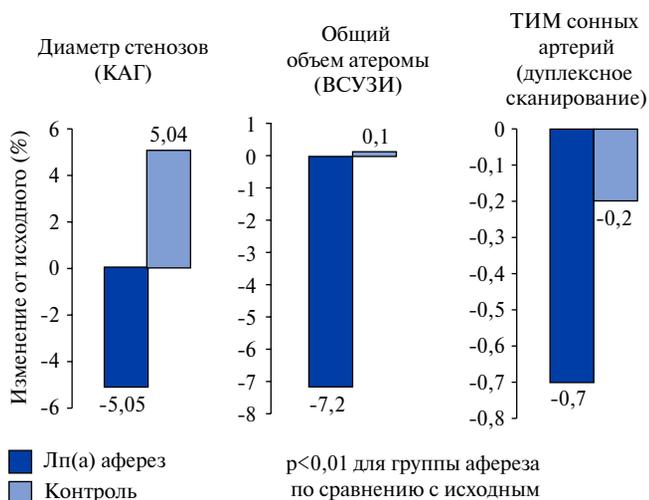


Рис. 4. Результаты исследования LaRCA — регрессия атеросклероза после 18 месяцев специфического Лп(а) афереза.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ТИМ — толщина интима-медиа сонных артерий.

пациентам с гиперлипидемией(а), с наличием ССЗ и высоким риском или повторными эпизодами ССО, несмотря на максимальную гиполипидемическую терапию; больным с СГХС и гиперЛп(а); пациентам с факторами риска или наличием КАС, почечной недостаточностью, и ряду других больных, для которых Лп(а) является основным фактором риска.

Все доступные гиполипидемические препараты, включая статины, практически не влияют на концентрацию Лп(а). На протяжении нескольких десятилетий список фармакологических препаратов, способных воздействовать на Лп(а), ограничивался только никотиновой кислотой, которая из-за частых побочных реакций, невысокой эффективности (снижение Лп(а) на 25-30%) и отсутствия доказательной базы сейчас применяется редко.

Современные гиполипидемические лекарственные препараты, разработанные для коррекции атерогенных липопротеидов, оказались более эффективными, чем статины, однако, их способность снижать

уровень Лп(а) также не превышает 30%, включая препараты, блокирующие синтез апоВ₁₀₀ [67].

Наиболее эффективными в этом отношении оказались терапевтические моноклональные антитела — ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), также вызывающие 30% снижение концентрации Лп(а) [68, 69], однако механизм этого воздействия до сих пор не ясен [70]. На третьей фазе клинического исследования сейчас находятся препараты антисмысловых олигонуклеотидов, блокирующие синтез апо(а) [71, 72].

На сегодняшний день единственным доступным и эффективным способом снижения концентрации Лп(а) являются методы афереза липопротеидов [73], доказавшие свою эффективность для лечения больных с гиперлипидемией(а) [74]. Результаты российского рандомизированного исследования LaARCA (NCT02133807) показали клиническую эффективность специфического Лп(а) афереза для лечения больных ИБС. Впервые в мире была продемонстрирована возможность стабилизации и даже регрессии атеросклеротических поражений в коронарных и сонных артериях (рис. 4), а также снижение маркеров воспаления [75-77].

Заключение

Повышенная концентрация Лп(а) является независимым, генетически детерминированным фактором риска раннего развития атеросклеротических поражений коронарных, сонных и периферических артерий; возникновения повторных стенозов после операции реваскуляризации миокарда; дегенеративного стеноза аортального клапана. Возможные механизмы высокой атеротромбогенности Лп(а) требуют дальнейшего изучения. Определение концентрации Лп(а) должно проводиться в неврологических, кардиохирургических и других клиниках. Уровень Лп(а) должен учитываться при оценке риска развития ССЗ и возникновения ССО.

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

Литература/References

- Berg, K. A new serum type system in man — the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 59:369-82.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality *JAMA.* 2009;302:412-23. doi:10.1001/jama.2009.1063.
- Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;361 (26):2518-28. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
- Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *JACC.* 2012;60 (8):722-29. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.078.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:2331-9. doi:10.1001/jama.2009.801.
- Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels. *JACC.* 2016;68:2761-72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.033.
- Pokrovsky SN, Ezhov MV, Il'ina LN, et al., Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1071-75. doi:10.1016/S0022.
- Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis.* 2014;235:477-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944.
- Nordestgaard BG, Langsted A. How Does Elevated Lipoprotein(a) Cause Aortic Valve Stenosis? *JACC.* 2015;66:1247-9. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.045.
- Yeang C, Cotter B., Tsimikas S. Experimental animal models evaluating the causal role of lipoprotein(a) in atherosclerosis and aortic stenosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30:75-85. doi:10.1007/s10557-015-6634-1.
- Leibundgut G, Scipione C, Yin H, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein(a) and lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2013;54 (10):2815-30. doi:10.1194/jlr.M040733.
- Lee SR, Prasad A, Choi YS, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017;135 (3):251-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611.

13. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein(a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016; 57:526-37. doi:10.1194/jlr.R061648.
14. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330 (6144):132-9. doi:10.1038/330132a0.
15. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013;273 (1):6-30. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x.
16. Koschinsky ML, Côté GP, Gabel B, et al. Identification of the cysteine residue in apolipoprotein(a) that mediates extracellular coupling with apolipoprotein B-100. *J Biol Chem*. 1993;268 (26):19819-25.
17. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein(a): an ever-evolving story. *J Lipid Res*. 2017;58 (9):1756-64. doi:10.1194/jlr.R077693.
18. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM. Lipoprotein(a) metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25 (3):189-93. doi:10.1097/MOL.0000000000000070.
19. Frischmann ME, Ikwaki K, Trenkwalder E, et al. In vivo stable-isotope kinetic study suggests intracellular assembly of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2012;225:322-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.031.
20. Diffenderfer MR, Lamon-Fava S, Marcovina SM, et al. Distinct metabolism of apolipoproteins(a) and B-100 within plasma lipoprotein(a) Metabolism. *Metabolism*. 2016;65:381-90. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.031.
21. McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology*. 2019;51 (2):155-64. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.003.
22. von Zychlinski A, Kleffmann T, Williams MJ, et al. Proteomics of Lipoprotein(a) identifies a protein complement associated with response to wounding. *J Proteomics*. 2011;74:2881-91. doi:10.1016/j.jpro.2011.07.008.
23. Liu L, Boffa MB, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits in vitro tube formation in endothelial cells: identification of roles for Kringle V and the plasminogen activation system. *PLoS One*. 2013;8 (1):e52287. doi:10.1371/journal.pone.0052287.
24. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*. 2016;134:611-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
25. Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R, et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res*. 2015;56 (12):2273-85. doi:10.1194/jlr.M060210.
26. Edelstein C, Pfaffinger D, Hinman J, et al. Lysine-phosphatidylcholine adducts in kringle V impart unique immunological and potential pro-inflammatory properties to human apolipoprotein(a). *J Biol Chem*. 2003;278:52841-7. doi:10.1074/jbc.M310425200.
27. Tsimikas S, Tsimionis LD, Tselis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2094-9. doi:10.1161/01.ATV.0000280571.28102.d4.
28. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin Derived From Lipoprotein(a) and Valve Interstitial Cells Promotes Inflammation and Mineralization of the Aortic Valve. *Circulation*. 2015;132:677-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757.
29. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1236-46. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.020.
30. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016; 4:78-87. doi:10.1016/j.jchf.2015.08.006.
31. Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, et al. Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein(a) levels and genotype: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis*. 2017;256:47-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.010.
32. Utkina EA, Afanasieva OI, Afanasieva MI, et al. Subfractions of atherogenic apoB-lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16 (4):45-9. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И., Попова А.Б., Ехов М.В., Покровский С.Н. Подфракции атерогенных apoB-содержащих липопротеидов у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (4):45-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-45-49.
33. Afanasieva OI, Pylaeva EA, Klesareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Ter Arkh*. 2016;88 (9):31-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А., и др. Липопротеид(а) [Лп(а)], аутоантитела к Лп(а) и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. Тер Архив. 2016;88 (9):31-8. doi:10.17116/terarkh201688931-38.
34. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *JACC*. 2019;73:1029-39. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.037.
35. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4: 577-87. doi:10.1016/S2213-8587 (16) 30042-0.
36. Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, et al. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1445-51. doi:10.1016/j.jacl.2018.07.014.
37. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *JACC*. 2014;63 (19):1982-9. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.063.
38. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018;392 (10155):1311-20. doi:10.1016/S0140-6736 (18) 31652-0.
39. Britareva VV, Afanasieva OI, Dobrovolsky AB, et al. Lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with intermittent claudication. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive)*. 2002;74 (12):49-52. (In Russ.) Бритарева В.В., Афанасьева О.И., Добровольский А.Б., и др. Липопротеид(а) и изоформы апо(а) у больных с перемежающейся хромотой. Терапевтический Архив. 2002;74 (12):49-52.
40. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N, et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem*. 2007;53 (7):1298-305. doi:10.1373/clinchem.2007.088013.
41. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Ter Arkh*. 2018;90 (9):31-6. (In Russ.) Тмоян Н.А., Ехов М.В., Афанасьева О.И. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипов апоелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. Терапевтический Архив. 2018;90 (9):31-6. doi:10.26442/terarkh201890931-36.
42. Forbang NI, Criqui MH, Allison MA, et al. Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2016;63 (2):453-8. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.114.
43. Sanchez Muñoz-Torres JF, Rico-Martin S, Alvarez LR, et al. Lipoprotein(a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:10-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.001.
44. Lascholkolnig A, Kollerits B, Lamina C, et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res*. 2014;103:28-36. doi:10.1093/cvr/cvu107.
45. Kamstrup PR, Hung MY, Witzum JL, et al. Oxidized Phospholipids and Risk of Calcific Aortic Valve Disease: The Copenhagen General Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37 (8):1570-8. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308761.
46. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, et al. Association of Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis Progression With Higher Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Levels: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018; doi:10.1001/jamacardio.2018.3798.
47. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32 (7):1732-41. doi:10.1161/ATVBAHA.112.248765.
48. Rodger MA, Le Gal G, Carrier M, et al. Serum lipoprotein(a) levels in patients with first unprovoked venous thromboembolism is not associated with subsequent risk of recurrent VTE. *Thromb Res*. 2010;126:222-6. doi:10.1016/j.thromres.2010.06.007.
49. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43 (6):614-20. doi:10.1055/s-0036-1598002.
50. Wang CW, Su LL, Tao SB, et al. An Increased Serum Level of Lipoprotein(a) Is a Predictor for Deep Vein Thrombosis in Patients with Spinal Cord Injuries. *World Neurosurg*. 2016;87:607-12. doi:10.1016/j.wneu.2015.10.059.
51. Yin D, Shao P, Liu Y. Elevated lipoprotein(a) levels predict deep vein thrombosis in acute ischemic stroke patients. *Neuroreport*. 2016;27 (1):39-44. doi:10.1097/WNR.0000000000000496.
52. Sticchi E, Giusti B, Cordisco A, et al. Role of lipoprotein(a) and LPA KIV2 repeat polymorphism in bicuspid aortic valve stenosis and calcification: a proof of concept study. 2019, *Intern Emerg Med*. 2019;14:45-50. doi:10.1007/s11739-018-1925-8.
53. Obisesan TO, Aliyu MH, Adediran AS, et al. Correlates of serum lipoprotein(a) in children and adolescents in the United States. The third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES-III). *Lipids Health Dis*. 2004;3:29. doi:10.1186/1476-511X-3-29.
54. McNeal CJ. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol*. 2015;9 (5 Suppl): S57-66. doi:10.1016/j.jacl.2015.07.006.
55. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, et al. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9 (1):79-87. doi:10.1111/ijls.12136.
56. Goldenberg NA, Bernard TJ, Hillhouse J, et al. Elevated lipoprotein(a), small apolipoprotein(a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children. *Haematologica*. 2013;98 (5):802-7. doi:10.3324/haematol.2012.073833.
57. Moriarty PM, Tennant H, Sehara N, et al. Case report of male child with elevated lipoprotein(a) leading to acute ischemic stroke. *J Clin Apher*. 2017;32 (6):574-8. doi:10.1002/jca.21525.
58. Han JY, Kim HJ, Shin S, et al. Elevated serum lipoprotein(a) as a risk factor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in a child with arterial ischemic stroke: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96 (49): e9025. doi:10.1097/MD.00000000000009025.
59. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999;100 (7):743-8.
60. Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003;108 (11):1362-7. doi:10.1161/01.CIR.0000087598.05977.45.

61. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97 (4):858-62.
62. Young G, Albigsetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118 (13):1373-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789008.
63. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2017;3 (28):5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3 (28):5-22.
64. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
65. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol*. 2011;5 (5):338-67. doi:10.1016/j.jacl.2011.07.005.
66. Kostner K, Kostner G, Wierzbicki C. Is Lp(a) ready for prime time use in the clinic? A pro-and-cons debate. *Atherosclerosis*. 2018;274:16-22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.032.
67. Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipid lowering drugs. *Russ J Cardiol*. 2018;23 (8):99-109. (In Russ.) Афанасьева О. И., Ежов М. В., Покровский С. Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. 8, 2018, Российский кардиологический журнал. 2018;23 (8):99-109. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.
68. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57 (6):1086-96. doi:10.1194/jlr.P065334.
69. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over >1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. 2017;119 (1):40-6. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.010.
70. Villard EF, Thedrez A, Blankenstein J, et al. PCSK9 Modulates the Secretion But Not the Cellular Uptake of Lipoprotein(a) Ex Vivo: An Effect Blunted by Alirocumab. 6, 2016, *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:419-27. doi:10.1016/j.jacbts.2016.06.006.
71. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Lipid metabolism correction by antisense technology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9 (5):532-41. (In Russ.) Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9 (5):532-41. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-5-532-541.
72. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein(a) to lower plasma lipoprotein(a) levels in humans. *J Lipid Res*. 2016;57 (3):340-51. doi:10.1194/jlr.R052258.
73. Safarova MS, Afanasieva OI. Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2014;2 (15):5-16. (In Russ.) Сафарова М. С., Афанасьева О. И. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях. 15, 2014, Атеросклероз и дислипидемии. 2014;2 (15):5-16.
74. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, et al. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. *Clin Res Cardiol*. 2019;14 (Suppl 1):33-8. doi:10.1007/s11789-019-00094-4.
75. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Specific Lipoprotein(a) apheresis attenuates progression of carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients with high lipoprotein(a) levels. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:163-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.025.
76. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl*. 2013;14 (1):93-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.015.
77. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Safarova MS. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:166-73. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.004.
78. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55 (19):2160-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.080.
79. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57 (11):1953-75. doi:10.1194/jlr.R071233.

Новости с конгресса Европейского общества атеросклероза 2019

С 26 по 29 мая 2019г в г. Маастрихт (Нидерланды) проходил 87-й конгресс Европейского общества атеросклероза (ЕОА). На конгрессе приняли участие более 2000 делегатов из 70 стран мира. На открытии конгресса президент ЕОА профессор Лале Токгозюлю (Анкара, Турция) подчеркнула важную роль общества в развитии науки, образования и сотрудничества. Она рассказала, что в этом году ожидается выход новых рекомендаций совместно с Европейским обществом кардиологов по дислипидемии. Кроме того, в ближайшее время будут опубликованы 3 консенсусных документа: 1) патофизиологические доказательства патогенной роли апоВ-содержащих липопротеидов; 2) редкие нарушения липидного обмена; 3) новые подходы оценки сердечно-сосудистого риска.

Во время открытия профессор Л. Токгозюлю присудила премию “Молодой исследователь 2019” Тому Сейджкенсу (Амстердам, Нидерланды) в области экспериментальных исследований за работу “Блокада CD-40-TRAF 6 сигнального пути в макрофагах подавляет атерогенез”, опубликованную в журнале “JACC”. Премия “Молодой исследователь 2019” в области клинических работ была присуждена Антонио Валледжо-Ваз (Лондон, Великобритания) за работу “Триглицерид-богатые липопротеиды и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих статины, в исследовании TNT”, опубликованную в журнале “Circulation”.

На конгрессе ежегодно вручается премия Н. Н. Аничкова, которая в этом году была присуждена профессору Хелен Хоббс, известному ученому, изучающему генетические детерминанты уровня липидов крови и сердечно-сосудистый риск.

На пленарных заседаниях конгресса указывалась роль метаболической дисфункции в атеросклерозе и возможные терапевтические влияния на нее. Профессор Клаус Лей (Сан Диего, США) говорил о роли обонятельных рецепторов в развитии атеросклероза. Профессор Петер Кармелиет (Лювен, Бельгия, лауреат премии Н. Н. Аничкова 2016) подчеркнул особую роль эндотелиального метаболизма в атеросклерозе. Профессор Дуглас Силс (Колорадо, США) сконцентрировал внимание на митохондриальную дисфункцию в зависимости от возраста. Эндотелиальная дисфункция и увеличение артериальной жесткости являются ключевыми механизмами возраст-ассоциированной сосудистой дисфункции. Лауреат премии Н. Н. Аничкова Хелен Хоббс рассказала

о недавнем исследовании, в котором была выявлена связь между палатин-подобной домен-3-содержащей фосфолипазой (PNPLA3) и риском жирового гепатоза.

Были доложены результаты исследования ORION-2; результаты нового анти-PCSK9 агента LIB003; фиксированной комбинации бемпедоевой кислоты с эзетимибом; нового анализа исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study).

Ниже более подробно изложены результаты некоторых исследований. Профессор Дерик Раал (Йоханнесбург, Южно-Африканская Республика) представил результаты ORION-2. У трех пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией с генетически подтвержденной мутацией гена *LDLR* инклизиран (интерферентная РНК против PCSK9) снизил уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в среднем более чем на 30% в течение 6 месяцев. У одного пациента не наблюдалось снижение концентрации ХС ЛНП. Основываясь на результатах данного исследования, в настоящее время начато новое рандомизированное исследование инклизирана ORION-5 с участием 45 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Доктор Эван Стейн (Цинциннати, США) доложил результаты 2-й фазы исследования LIB003 (молекула адинекина с высокой связывающей способностью с PCSK9). Подкожная инъекция LIB003 в каждые 4 недели у 81 пациента привела к снижению ХС ЛНП на 77% в течение 12 недель. В данном исследовании наблюдалась хорошая переносимость препарата, и ни у одного пациента не было выявлено образование антител против LIB003.

В последний день конгресса были организованы дебаты на тему “Лечить или не лечить повышенный уровень липопротеида(а) (Лп(а))” между профессорами Браян Ференсе (Кембридж, Великобритания) и Сотирис Цимикас (Сан Диего, США). Профессор Цимикас отметил, что в конце 2019 года планируется начало 3-й фазы исследования антисмыслового олигонуклеотида, ингибирующего синтез апоБелка(а), входящего в состав Лп(а) и специфически снижающего его уровень до 90% (по данным результатов 2-й фазы исследования данного препарата). Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и смерти с применением данного препарата поставит окончательную точку в дискуссиях о целесообразности снижения Лп(а).

Текст подготовлен Тмоян Н. А.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru



При применении с целью снижения ХС-ЛПНП, Репата продемонстрировала выраженное уменьшение уровней ХС-ЛПНП, что приводило к значительному регрессу атеросклероза в коронарных сосудах^{2,3}

ДОБАВЬТЕ РЕПАТУ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП*

ДО
75%
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП
ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ²

ДО
94%
ПАЦИЕНТОВ
ДОСТИГАЕТ
ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л
(< 70 мг/дл)²

РЕПАТА+ СТАТИНЫ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХС-ЛПНП И ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС АТЕРОСКЛЕРОЗА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ³

РЕГРЕСС
КОРОНАРНОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА У
64%

ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП³



Репата обеспечивает существенное снижение ХС-ЛПНП.² При применении с целью уменьшения уровня ХС-ЛПНП был продемонстрирован регресс атеросклеротического поражения коронарных сосудов.³

- Репата показана для снижения высоких уровней ХС-ЛПНП. См. Инструкцию по применению.¹

*** LAPLACE дизайн исследования:** В среднем значения между 10 и 12 неделями при режиме дозирования один раз в две недели ХС-ЛПНП снижались на 66-75% (среднее - 72%) и 88-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. При режиме дозирования один раз в месяц ХС-ЛПНП снижались на 63-75% (среднее - 69%) и 86-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. В ходе исследования применялись следующие виды статинов: аторвастатин 10 мг и 80 мг, розувастатин 5 мг и 40 мг или симвастатин 40 мг.²

GLAGOV дизайн исследования: 64% пациентов в группе Репаты продемонстрировали регресс атеросклероза коронарных сосудов в сравнении с 47% пациентами в группе сравнения (p < 0,001). В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 применялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) для оценки эффекта от терапии препаратом Репата в дозе 420 мг один раз в месяц при добавлении к терапии статинами высокой и средней интенсивности в сравнении с группой монотерапии статинами по влиянию на объём атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца. Первичная конечная точка в виде изменения показателя относительного объёма атеросклеротической бляшки от исходного значения к 78 неделе исследования.³



Краткая информация о лекарственном препарате РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ПП-003574
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пролиферацию конвального субпопуляции клеток типа 9 (PCSK5), было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижает концентрацию нексыванной PCSK5, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов и липопротеинов (ЛПНП), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ:ЛПВП, АпоВ/аполипопротеин А1 (АпоА1).
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Репата назначается взрослым с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (тип IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, общего холестерина ЛХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПНП, триглицеридов, ЛПНП, и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1; в сочетании со статинами или в сочетании со статинами и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статина вызывает нежелательные побочные эффекты. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (тип IIa по классификации Фредриксона) для снижения концентрации ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-не-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, эзетимибом) ЛПНП.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная активность креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы; нестабильная стенокардия; тяжелые аритмии; неконтролируемая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа.
ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволокумаб с грудным молоком.
ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДены В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОКАЗАТЕЛЯ, ПЕРИОДА НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ. Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата.
Взрослые с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией: рекомендуемая доза препарата Репата составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Взрослые и дети старше 12 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: Инфекции и анализы: грипп, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей; со стороны системы пищеварения: тошнота; со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, крапивница; со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани: боль в спине, артрит; общие нарушения и реакции в месте введения препарата: реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома).
Профиль безопасности в популяции 60-СГЭ: аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Не требуется коррекция доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.
ОСОВЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:
ООО «Амджен»
123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (495) 995 19 65

ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

1. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕПАТА (рег. номер ПП-003574). 2. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 3. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84.

AMGEN
Cardiovascular

ООО «Амджен»
Россия, 123317, Москва,
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

Репата
(эволокумаб)