ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

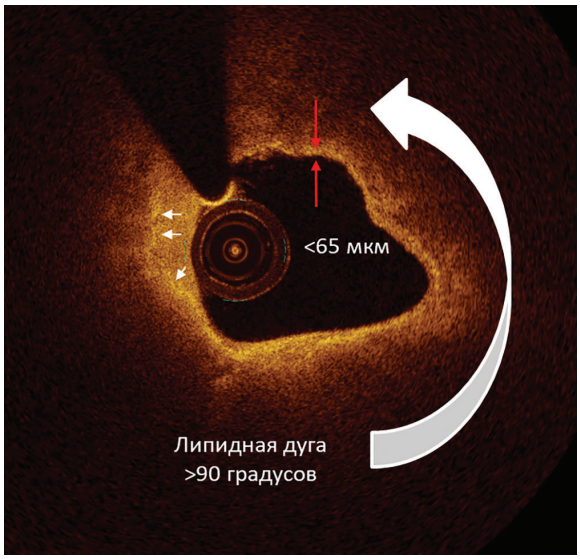


Рис. 1. Фиброатерома с тонкой капсулой.
См. на стр. 101.

В ФОКУСЕ:

Новое в диагностике и лечении атеросклероза и его осложнений

№ 8 | 2024

Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (8) 2024
издается с 1996 г.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ РИНЦ (ядро), RSCI

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*

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

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

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 02.09.2024

Цена свободная

Адрес Редакции:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

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, DOAJ, Russian Science Citation Index

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (8) 2024
founded in 1996

Editorial office:
119049, Moscow,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Ответственные редакторы номера: Покровский С. Н. (Москва), Рагино Ю. И. (Новосибирск), **редактор от секции РКО:** Намитоков А. М. (Краснодар)
Executive editors of the issue: Sergey N. Pokrovsky (Moscow), Yulia I. Ragino (Novosibirsk), **RSC section editor:** Alim M. Namitokov (Krasnodar)

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2024):
http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):6035
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6035
https://russjcardiol.elpub.ru

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Липопротеид(а) — недооцененный в России фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Время внедрять в клиническую практику

Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

Повышенная концентрация липопротеида(а) (Лп(а)) является одним из основных генетически детерминированных резидуальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, а также их осложнений. Лп(а) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, в котором уникальный гликозилированный и обладающий широким полиморфизмом белок апо(а) связан дисульфидной связью с молекулой апоB100 — белкового компонента частицы липопротеидов низкой плотности (ЛНП), поэтому Лп(а) часто называют ЛНП-подобной частицей. В отличие от всех других липопротеидов, концентрация Лп(а) определяется генетически, практически постоянна на протяжении всей жизни человека, при этом обладает широкой индивидуальной и межэтнической вариабельностью. Являясь независимым фактором риска, повышенная концентрация Лп(а) способна значимо усиливать общий сердечно-сосудистый риск, особенно, у пациентов с другими факторами риска. Современные рекомендации как международных, так и национальных кардиологических обществ рекомендуют измерение концентрации Лп(а) не только у отдельных категорий пациентов, но и каждому человеку хотя бы один раз в жизни для корректной оценки сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: липопротеид(а), атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, клинические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии им. акад. В. Н. Смирнова, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Покровский С. Н.* — профессор, д.б.н., и.о. руководитель лаборатории, г.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии им. акад. В. Н. Смирнова, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

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

апо(а) — апобелок(а), АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИ — клинические исследования, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), СГХС — семейная (наследственная) гиперхолестеринемия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

Рукопись получена 05.07.2024
Рецензия получена 24.07.2024
Принята к публикации 29.07.2024

Для цитирования: Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Липопротеид(а) — недооцененный в России фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Время внедрять в клиническую практику. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):6035. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6035. EDN ABZKLD

Lipoprotein(a) as underestimated cardiovascular risk factor in Russia. Time to introduce into clinical practice

Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N.

An increased concentration of lipoprotein(a) (Lp(a)) is one of the main genetic residual risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases, as well as their complications. Lp(a) is a complex supramolecular complex in which the unique glycosylated apo(a) protein, which has a wide polymorphism, is linked by a disulfide bond to the apoB100 molecule (protein component of the low-density lipoprotein (LDL) particle). Therefore, Lp(a) is often called LDL-like particle. Unlike all other lipoproteins, Lp(a) concentration is determined genetically, almost constant throughout the life, and has wide individual and interethnic variability. As an independent risk factor, elevated Lp(a) concentrations can significantly increase global cardiovascular risk, especially in patients with other risk factors. Modern international and national guidelines recommend measuring Lp(a) concentration not only in certain categories of patients, but also in every person at least once in their life for a correct assessment of cardiovascular risk.

Keywords: lipoprotein(a), atherosclerosis, cardiovascular risk, atherosclerotic cardiovascular diseases, coronary artery disease, clinical guidelines.

Relationships and Activities: none.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Afanasyeva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Pokrovsky S. N.* ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: Dr.Pokrovsky@mail.ru

Received: 05.07.2024 **Revision Received:** 24.07.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N. Lipoprotein(a) as underestimated cardiovascular risk factor in Russia. Time to introduce into clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6035. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6035. EDN ABZKLD

Исторический аспект изучения липопротеида(а)

Липопротеид(а) (Лп(а)) был впервые описан в 1963г норвежцем Kare Berg как генетический вариант липопротеидов низкой плотности (ЛНП), спустя 10 лет была показана корреляционная связь высоких концентраций Лп(а) с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ). Однако >10 лет Лп(а) практически не привлекал

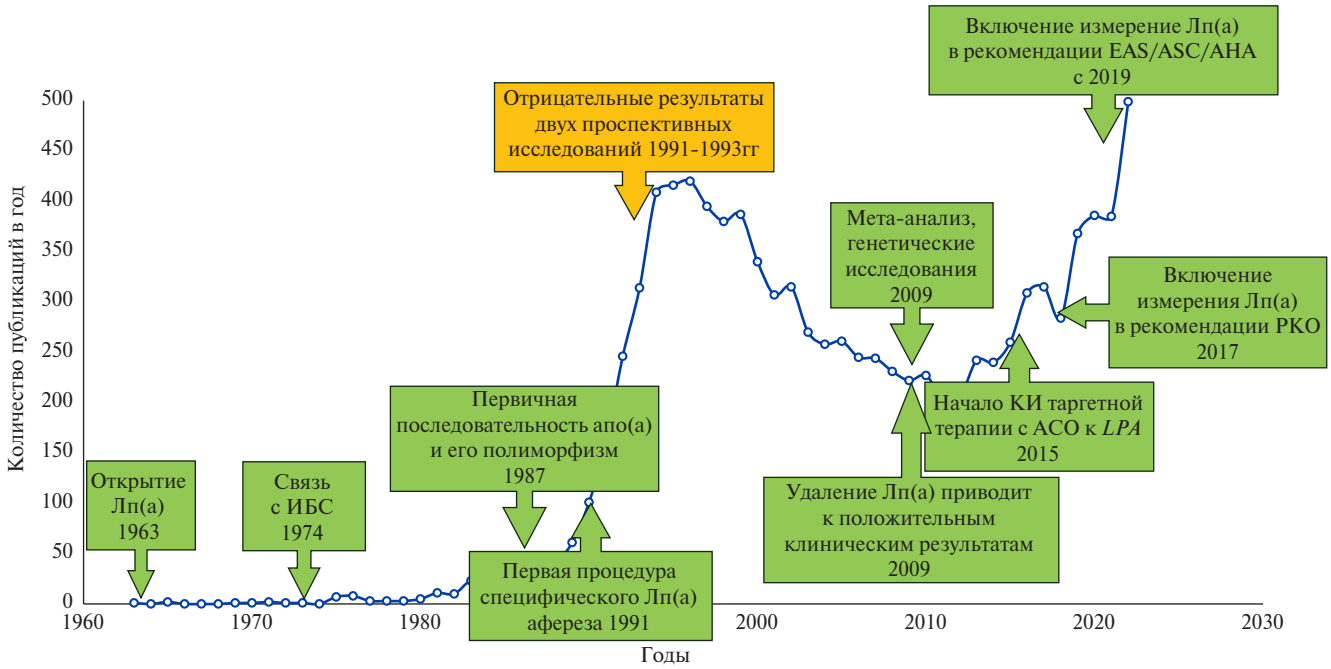
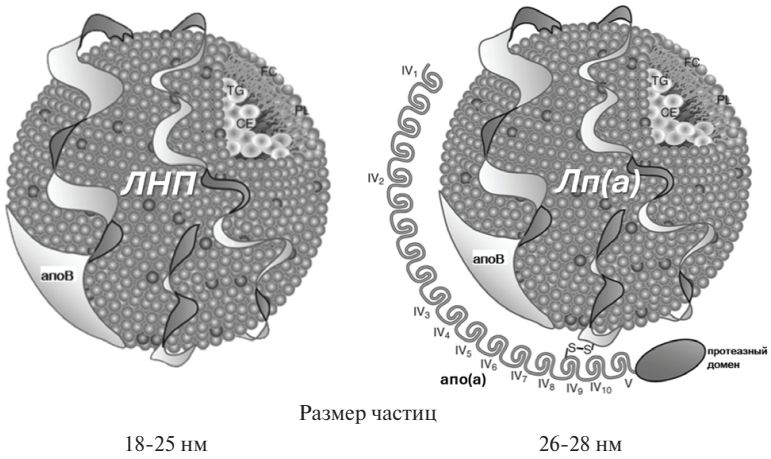


Рис. 1. Динамика интереса к изучению Лп(а) и основные вехи его изучения.
Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИ — клинические исследования, Лп(а) — липопротеид(а).



Компонент	ЛНП, %	Лп(а), %
Белок	21	26-30
Углеводы	1	4-8
Эфиры холестерина	42	31-37
Свободный холестерин	9	7-8
Фосфолипиды	21	16-20
Триглицериды	6	4-6

Рис. 2. Структура и состав частиц ЛНП и Лп(а).
Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а).

внимания исследователей. В 1987г были опубликованы результаты расшифровки первичной структуры молекулы апобелка(а) (апо(а)) и обнаружена высокая гомология первичных структур молекул апо(а) и плазминогена, а также продемонстрировано наличие широкого полиморфизма апо(а). Последовавшие за этими двумя открытиями клинические исследования (КИ) показали связь как различных изоформ апо(а), так и его концентрации с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако методические проблемы двух крупных проспективных КИ, проведенных в Финляндии и США в конце 90-х годов, затормозили широкомасштабное изучение Лп(а) примерно на 20 лет. И только результаты метаанализов и последующих КИ, доказывающих независимую от холестерина (ХС) ЛНП связь с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), привели к новому витку в изучении Лп(а) (рис. 1).

Структура частицы Лп(а)

Лп(а) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, в котором молекула апоВ100 ЛНП-подобной частицы связана ковалентной дисульфидной связью с сильно гликозилированным белком апо(а). Так же как и в ЛНП, в состав липидной

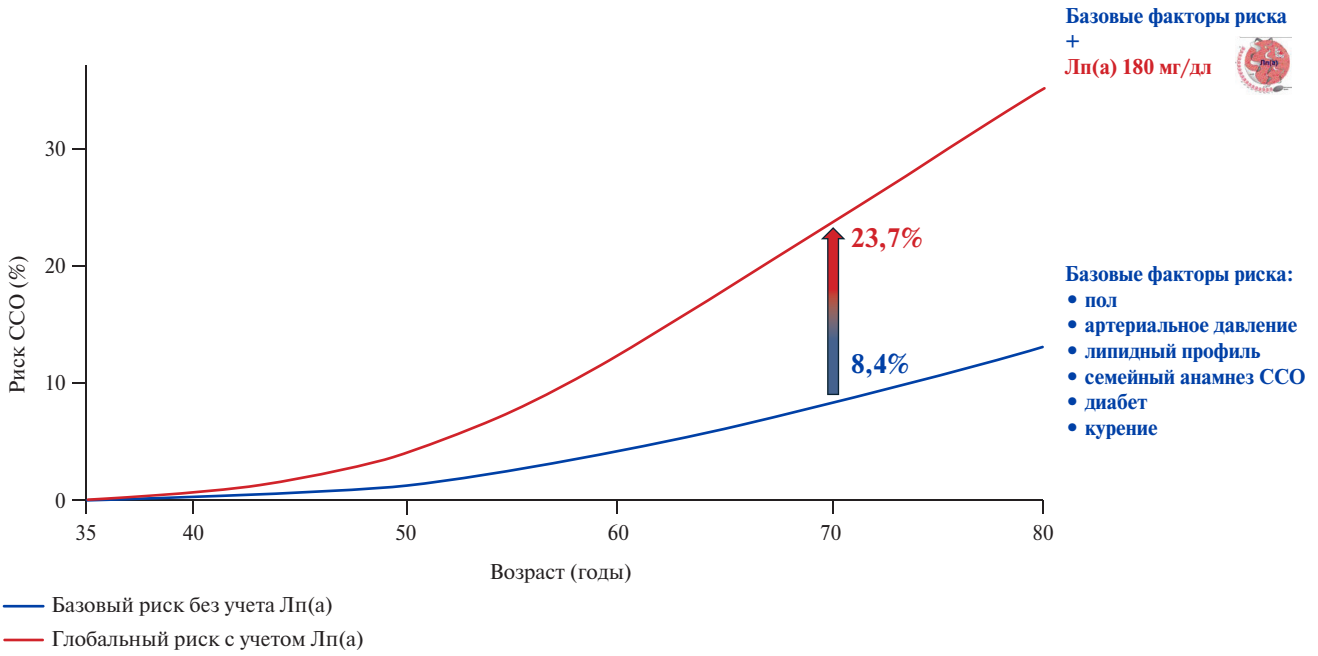


Рис. 3. Риск ССО, рассчитанный с учетом (глобальный риск) и без учета (базовый риск) концентрации Лп(а) для мужчины без базовых факторов риска, но с концентрацией Лп(а) 180 мг/дл. (http://www.lpaclinicalguidance.com/).
Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

составляющей Лп(а) входят ХС и его эфиры, фосфолипиды и триглицериды. Уникальность частице Лп(а) придает наличие в ее составе молекулы белка апо(а) (рис. 2). Апо(а) встречается только у человека и у приматов Старого света, этот белок не найден в других классах липопротеидов, имеет >37 изоформ, молекулярная масса которых варьируется от 300 до 800 кДа за счет различного количества повторов от 1 до >40 раз.

Концентрация Лп(а) в популяции

В отличие от всех других липопротеидов, для Лп(а) характерна практически не изменяемая на протяжении всей жизни концентрация в крови человека. Такая стабильность обеспечивается генетическим контролем гена *LPA*. При этом основной детерминантой уровня Лп(а) является количество повторов четвертого крингла 2 типа (KIV_2). Помимо этого, на концентрацию Лп(а) оказывает влияние достаточно широкий набор однонуклеотидных полиморфизмов [1].

Кроме индивидуальной вариабельности уровня Лп(а) была отмечена широкая межэтническая вариабельность, т.е. концентрация Лп(а) может отличаться в несколько раз в зависимости от расовой принадлежности. Согласно проведенным исследованиям, самый низкий уровень Лп(а) наблюдается у финнов, тогда как самый высокий — у жителей Габона [2]. Повышенная концентрация Лп(а) (>50 мг/дл) встречается примерно у 1,5 млрд людей во всем мире [1]. Согласно исследованиям ЭССЕ РФ концентрация Лп(а) >30 мг/дл в российской популяции присутствует у 22%, а >50 мг/дл — у 20% людей, включенных в исследование [3].

Лп(а) как фактор риска АССЗ

В настоящее время Лп(а) является одним из наиболее значимых факторов резидуального риска. Согласно результатам многочисленных КИ, гиперЛп(а) связана с риском развития широкого спектра АССЗ, таких как инфаркт миокарда, атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей, стеноз аортального клапана, ишемический инсульт, сердечная недостаточность [4], фибрилляция предсердий [5], а также связана с повышенной смертностью как от ССЗ, так и от любых причин [6]. Сердечно-сосудистый риск (ССР) больных, имеющих уровень Лп(а) >180 мг/дл (430 нмоль/л), эквивалентен риску, связанному с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) [7].

Исследование в США показало, что среди 6238 человек без АССЗ риск ССО линейно повышался по мере увеличения концентрации Лп(а), достигая двухкратного превышения в группе лиц с концентрацией, соответствующей верхней децили распределения [8].

Недавно проведенный полногеномный анализ данных >500 тыс. человек из Британского биобанка показал, что сила ассоциации Лп(а) с ИБС была практически в 6 раз выше, чем для ЛНП в расчете на одну частицу липопротеида [9]. Согласно результатам КИ в Италии, включавшего 258 пациентов, лица с Лп(а)

Таблица 1

Обзор последних международных рекомендаций по измерению концентрации Лп(а) и пороговым значениям риска

№ п/п	Общество	Документ	Год	Измерение уровня Лп(а) рекомендовано пациентам	Пороговый показатель и влияние на ССР
1	Российское кардиологическое общество (РКО)	Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена	2023	— любому взрослому хотя бы раз в жизни — с отягощённым семейным анамнезом	>180 мг/дл — эквивалентен гетерозиготной СГХС >50 мг/дл — повышение
2	Австралийское общество по атеросклерозу (CSANZ)	Заявление о позиции по атеросклерозу в отношении Лп(а)	2023	— высокого риска	<40 мг/дл (<100 нмоль/л) — низкий 40-90 мг/дл (100-200 нмоль/л) — умеренный 90-180 мг/дл (200-400 нмоль/л) — высокий >180 мг/дл (>400 нмоль/л) — очень высокий
3	Европейское общество атеросклероза (EAS)	Консенсусное заявление по Лп(а)	2022	— всем взрослым хотя бы раз в жизни	<30 мг/дл — низкий 30-50 мг/дл — серая зона >50 мг/дл — высокий
4	Канадское сердечно-сосудистое общество (CCS)	Рекомендации по дислипидемии	2021	— всем людям	50 мг/дл
5	Американская ассоциация сердца (AHA)	Научное заявление	2021	— с семейным или личным анамнезом ССЗ	переоценка ССР, в соответствии с предложенной формулой: прогнозируемый 10-летний риск × [1,11$^{\text{концентрация Лп(а)/50 нмоль/л}}$]
6	Британское общество сердца (HEART UK)	Консенсусное заявление	2019	— с преждевременным ССЗ или с семейным анамнезом преждевременных ССЗ — родственникам первой степени при Лп(а) >200 нмоль/л — с СГХС — со стенозом аортального клапана — с пограничным (<15%) 10-летним риском ССЗ	32-90 нмоль/л — незначительный 90-200 нмоль/л — умеренный 200-400 нмоль/л — высокий >400 нмоль/л — очень высокий
7	Американская Национальная липидная ассоциация (NLA)	Научное заявление	2019	— с семейным анамнезом ССЗ — с тяжелой ГХС или подозрение на СГХС — с очень высоким риском ССЗ — со стенозом аортального клапана — с пограничным/промежуточным 10-летним риском ССЗ — с неэффективным ответом на гиполипидемическую терапию — с рецидивирующим ССЗ на фоне лечения	>50 мг/дл или >125 нмоль/л
		Целенаправленное обновление научного заявления 2019г об использовании Лп(а) в клинической практике	2024	— всем взрослым (возраст ⩾18 лет)	<75 нмоль/л (<30 мг/дл) — низкий 75-125 нмоль/л (30-50 мг/дл) — умеренный ⩾125 нмоль/л (⩾50 мг/дл) — высокий
8	Польское кардиологическое общество (PCS) и Польская липидная ассоциация (PoLA)	Рекомендация экспертов	2024	— всем взрослым хотя бы раз в жизни — в возрасте до 18 лет для оценки риска, каскадного скрининга, мониторинга и изменения образа жизни	30-50 мг/дл (75-125 нмоль/л) — промежуточный >50-180 мг/дл (>125-450 нмоль/л) — высокий >180 мг/дл (>450 нмоль/л) — очень высокий

Сокращения: ГХС — гиперхолестеринемия, Лп(а) — липопротеид(а), СГХС — семейная (наследственная) гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

>30 мг/дл имели достоверно более раннее развитие и повышенный риск АССЗ, по сравнению с пациентами с полигенной гиперхолестеринемией и концентрацией Лп(а) до 30 мг/дл [10]. Повышенный уровень Лп(а) >30 мг/дл также ассоциировался с большим количеством нестабильных бляшек в коронарных артериях у больных с острым коронарным синдромом [11, 12].

Установлено, что у лиц с высоким уровнем Лп(а) на фоне уже имеющихся традиционных факторов

риска общий глобальный риск оказывается значимо недооценен. Например, человек с низким остаточным риском лучше переносит влияние высоких концентраций Лп(а), что может объяснить, почему не у всех людей с повышенной концентрацией Лп(а) развиваются АССЗ. И наоборот, для пациента с высоким базовым риском наличие гиперЛп(а) способно увеличить его более, чем в 2 раза [1, 4].

Таким образом, для того, чтобы снизить глобальный риск у конкретного пациента с гиперЛп(а), имеющиеся традиционные факторы риска необходимо начинать корригировать как можно раньше и как можно эффективнее. Снижение уровня ХС ЛНП, нормализация повышенного давления, лечение сахарного диабета, коррекция избыточного веса и изменение образа жизни, включая отказ от курения, увеличение физической активности, более здоровое питание и подобные меры будут способствовать снижению глобального ССР [1, 3].

В настоящее время рестратификация ССР с учетом концентрации Лп(а) активно внедряется в клиническую практику, вплоть до калькуляторов перерасчета ССР (рис. 3) или формул, как это было предложено в научном заявлении американской ассоциации сердца [13].

Таким образом, есть все основания утверждать, что Лп(а) является высоко атеротромбогенным липопротеидом, связанным с широким спектром АССЗ и их осложнений.

Возможные механизмы высокой атерогенности Лп(а)

Несмотря на активное изучение, основа столь высокой атерогенности Лп(а) и его влияния на риск АССЗ все еще не вполне понятна. Это может быть: 1) высокое содержание окисленных фосфолипидов в составе Лп(а), которые, в свою очередь, могут стимулировать хроническое воспаление в стенке сосуда, или 2) структурное сходство молекул апо(а) и плазминогена, а также 3) транспорт частицей Лп(а) биологически-активных молекул, спектр которых отличается от компонентов, переносимых ЛНП.

В настоящее время влияние Лп(а) на иммунные клетки как один из возможных и ключевых механизмов инициации и поддерживания хронического воспаления в сосудистой стенке становится все более очевидным [14]. Недавнее исследование показало, что совокупность липидов у здоровых лиц с повышенным уровнем Лп(а) характеризуется также повышенным содержанием диацилглицерина и лизофосфатидной кислоты, которые, в свою очередь, индуцируют провоспалительный фенотип моноцитов, что приводит к их активации и повышенной трансэндотелиальной миграции [15]. Постоянство уровня Лп(а) на протяжении всей жизни и его способность оказывать влияние на клетки, участвующие в атерогенезе, с вовлечением различных патогенетических механизмов, доказывает необходимость определения концентрации Лп(а) не только на этапе вторичной, но и первичной профилактики.

Показания для определения концентрации Лп(а)

Рекомендации по измерению концентрации Лп(а) содержатся в консенсусных документах различных международных и национальных обществ, опубликованных за последние несколько лет (табл. 1). Видно, что гармонизировать рекомендации пока не удается. В более ранних документах рекомендовали измерять концентрацию Лп(а) только у лиц со средним или высоким риском АССЗ при соблюдении нескольких дополнительных условий, таких как: преждевременное развитие АССЗ или семейный анамнез ранних АССЗ, не объясняющихся традиционными факторами риска, подозрение на СГХС, резистентность к гиполипидемической терапии и т.д.

Европейское общество изучения атеросклероза (EAS) в своих документах, начиная с 2019г, рекомендует измерять уровень Лп(а) по крайней мере 1 раз у всех взрослых. Аналогично, рекомендации 2021г от Канадского сердечно-сосудистого общества по дислипидемии также предлагают проводить определение концентрации Лп(а) 1 раз в жизни в рамках начального скрининга липидного профиля.

При этом, как было недавно показано в исследовании системы здравоохранения в Калифорнии, охватившем 5,5 млн пациентов в период с 2012 по 2021гг, только 0,3% взрослым и 3% пациентов с семейным анамнезом АССЗ выполнялся тест на определение уровня Лп(а) [16]. К большому сожалению, в России измерение концентрации Лп(а) до сих пор остается на крайне низком уровне.

Измерение концентрации Лп(а) хотя бы 1 раз в жизни, на наш взгляд, может способствовать преодолению барьера по внедрению этого анализа в рутинную клиническую практику, что поможет улучшить раннее выявление лиц с более высоким наследственным риском возникновения АССЗ.

Учитывая, что Лп(а) может влиять на постановку клинического диагноза СГХС [17], а риск АССЗ у лиц со значимо повышенным уровнем Лп(а) эквивалентен риску у лиц с СГХС [7, 18], использование каскадного скрининга для выявления больных с гиперЛп(а) является необходимым и оправданным. Так, в США фондом "Family Heart Foundation" начат проект по разработке моделей машинного обучения для выявления пациентов с повышенным уровнем Лп(а) — "FIND Lp(a)". Декларируется, что каждый пятый житель США имеет повышенный уровень Лп(а).

Что делать?

Таким образом, измерение концентрации Лп(а) нужно делать каждому и чем раньше — тем лучше. К сожалению, среди практикующих врачей широко распространено мнение, что измерение концентра-

ции Лп(а) не оправдано до тех пор, пока у них нет препаратов, позволяющих эффективно снижать его уровень. Это не так! Очевидна невозможность эффективно лечить больных без учета фактора Лп(а). Помимо коррекции модифицируемых факторов риска, для снижения базового ССР в настоящее время наиболее эффективными остаются методы терапевтического афереза и активно разрабатываются биологические препараты нового поколения: антисмысловые олигонуклеотиды и короткие интерферирующие РНК, влияющие на транскрипцию апо(а), а также вещества, влияющие на сборку частицы Лп(а). Позиция ожидания препаратов, снижающих Лп(а), является необоснованной. Поскольку даже после их одобрения данные лекарства будут доступны только для вторичной профилактики до тех пор, пока не будут проведены исследования в области первичной профилактики. Высокий риск ранней манифестации ИБС у пациентов с повышенной концентрацией Лп(а) сопряжен с возможностью летального исхода или инвалидизации пациента. В свою очередь, переход к персонализированной медицине подразумевает во многом переход от "лечения последствий заболевания" к их профилактике и ранней диагностике, включая не только здоровый образ жизни, но и повышение осведомленности общества и врачей о таком значимом факторе риска, как Лп(а). Действовать нужно уже сегодня.

Заключение

Повышенная концентрация Лп(а) в настоящее время является одним из основных факторов резидуального риска. Клинические рекомендации ведущих кардиологических обществ разных стран, включая Россию, вводят рекомендации по измерению Лп(а) у различных категорий пациентов, вплоть до всеобщего скрининга. Делать это необходимо чем раньше, тем лучше. При выявлении лиц с повышенным содержанием Лп(а) целесообразно проводить каскадный скрининг и более агрессивную терапию по снижению атерогенных апоB100-содержащих липопротеидов.

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

Литература/References

1. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Atherosclerosis. 2023;374:107-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.012.
2. Utermann G, in Lipoprotein(a), K. Kostner et al. (eds.), Contemporary Cardiology, Springer Nature (Humana Press), 2023:55-73.
3. Ezhov MV, Shalnova SA, Elena B, et al. Lipoprotein(a) in an adult sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. Archives of Medical Science. 2023;19(4):995-1002. doi:10.5114/aoms/131089.
4. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
5. Singh S, Baars DP, Desai R, et al. Association Between Lipoprotein(a) and Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies, Current Problems in Cardiology, 49(1), Part A, 2024, 102024. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102024.
6. Amiri M, Raeisi-Dehkordi H, Verkaar AJ, et al. Circulating lipoprotein(a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2023;38:485-99. doi:10.1007/s10654-022-00956-4.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41:111-88, doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Berman AN, Biery DW, Besser SA, et al. Lipoprotein(a) and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With or Without Baseline Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2024;83(9):873-86.
9. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):385-95. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.039.
10. Vinci P, Fiotti N, Panizon E, et al. Epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease in polygenic hypercholesterolemia with or without high lipoprotein(a) levels. Front Cardiovasc Med. 2024;10:1272288. doi:10.3389/fcvm.2023.1272288.
11. Kato A, Kinoshita D, Nagata T, et al. Lipoprotein(a) levels and vulnerable characteristics in nonculprit plaque in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol Heart Vasc. 2022;43:101120. doi:10.1016/j.ijcha.2022.101120.
12. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. Curr Atheroscler Rep. 2024;26(3):75-82. doi:10.1007/s11883-024-01187-6.
13. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(1):e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147.
14. Afanasieva O, Arefieva T, Ezhov M, et al. in Lipoprotein(a), K. Kostner et al. (eds.), Contemporary Cardiology, Springer Nature (Humana Press). 2023:261-73. doi:10.1007/978-3-031-24575-6_16.
15. Dzobo KE, Cupido AJ, Mol BM, et al. Diacylglycerols and Lysophosphatidic Acid, Enriched on Lipoprotein(a), Contribute to Monocyte Inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(3):720-40. doi:10.1161/ATVBAHA.123.319937.
16. Bhatia HS, Hurst S, Desai P, et al. Lipoprotein(a) Testing Trends in a Large Academic Health System in the United States. J Am Heart Assoc. 2023;12(18):e031255. doi:10.1161/JAHA.123.031255.
17. Olmastroni E, Gazzotti M, Averna M, et al. Lipoprotein(a) genotype influences the clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia J Am Heart Assoc. 2023;12(10), Article e029223. doi:10.1161/JAHA.122.029223.
18. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, et al. Equivalent impact of elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2022;80(21):1998-2010. doi:10.1016/j.jacc.2022.09.021.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):6069
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6069
https://russjcardiol.elpub.ru

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Можно ли добиться обратного развития атеросклеротических поражений при длительном лечении аферезом липопротеидов?

Ульрих Юлиус[1], Сергей Целмин[1], Корнева В. А.[2]

В статье представлены последние данные о влиянии афереза липопротеидов (АЛ) на атеросклеротические поражения артериальной стенки. Некоторые исследования с использованием современных диагностических методов визуализации (таких как внутрисосудистое ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография) четко продемонстрировали регрессию атеросклеротической бляшки (АСБ). При коронарной ангиографии также наблюдалось обратное развитие или, по крайней мере, замедленное прогрессирование АСБ. Регрессия АСБ, вероятно, приводит, в свою очередь, к снижению частоты возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений (АССО), хотя это предположение еще не в полной мере доказано. Последние данные указывают на то, что снижение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и липопротеида(а) не является основным фактором уменьшения частоты АССО у больных, проходящих экстракорпоральное лечение. Наиболее значимыми факторами риска являются в данном случае пожилой возраст и большее количество АССО, наблюдавшихся до начала АЛ, а также курение. Необходимо проведение новых исследований с использованием современных диагностических методов визуализации у пациентов с АЛ.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения, атеросклеротическая бляшка, аферез липопротеидов, гиполипидемические препараты, регрессия, диагностические методы визуализации.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Университетская клиника им. Карла Густава Каруса при Техническом университете Дрездена, Дрезден, Германия; [2]ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Ульрих Юлиус — профессор, Центр липидологии и афереза липопротеинов, III отделение внутренней болезней, ORCID: 0000-0002-1584-5693, Сергей Целмин — н.с., Центр липидологии и афереза липопротеинов, III отделение внутренней болезней, ORCID: 0000-0001-8222-513X, Корнева В. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-2231-4695.

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

АЛ — аферез липопротеидов, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССО — атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДИ — доверительный интервал, иPCSK9 — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, Лп(а) — липопротеид(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотной, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, PAV — percent atheroma volume (процентный объем атеромы), TAV — total atheroma volume (общий объем атеромы).

Рукопись получена 28.07.2024
Рецензия получена 02.08.2024
Принята к публикации 09.08.2024

Для цитирования: Ульрих Юлиус, Сергей Целмин, Корнева В. А. Можно ли добиться обратного развития атеросклеротических поражений при длительном лечении аферезом липопротеидов? *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):6069. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6069. EDN GFQSRX

Is it possible to regress atherosclerotic lesions with long-term treatment with lipoprotein apheresis?

Ulrich Julius[1], Sergey Tselmin[1], Korneva V. A.[2]

The article presents the up-to-date information on the effect of lipoprotein apheresis (LA) on atherosclerotic lesions. Some studies using modern diagnostic imaging techniques (such as intravascular ultrasound or magnetic resonance imaging) have clearly demonstrated plaque regression. Coronary angiography has also seen reversal or at least slow plaque progression. Plaque regression likely leads to a decrease in the incidence of atherosclerotic cardiovascular events (CVEs). However, this has not yet been fully proven. Recent data indicate that reduction in low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) levels is not a major factor in reducing the incidence of atherosclerotic CVEs in patients undergoing extracorporeal treatment. The most significant risk factors in this case are older age and a greater CVE rate observed before the start of LA, as well as smoking. New studies using modern diagnostic imaging methods in patients receiving LA are necessary.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular events, atherosclerotic plaque, lipoprotein apheresis, lipid-lowering agents, regression, diagnostic imaging methods.

Relationships and Activities: none.

[1]Center for Lipidology and Lipoprotein Apheresis, Department of Internal Medicine III, Carl Gustav Carus University Hospital of the Dresden University of Technology, Dresden, Germany; [2]Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Ulrich Julius ORCID: 0000-0002-1584-5693, Sergey Tselmin ORCID: 0000-0001-8222-513X, Korneva V. A.* ORCID: 0000-0003-2231-4695.

*Corresponding author: vikkorneva@mail.ru

Received: 28.07.2024 **Revision Received:** 02.08.2024 **Accepted:** 09.08.2024

For citation: Ulrich Julius, Sergey Tselmin, Korneva V. A. Is it possible to regress atherosclerotic lesions with long-term treatment with lipoprotein apheresis? *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):6069. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6069. EDN GFQSRX

Аферез липопротеидов (АЛ) является последним средством выбора в арсенале методов снижения атерогенного риска у больных с гиперхолестеринемией — повышенным уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и/или повышенным уровнем липопротеида(а) (Лп(а)). Он применяется у больных с рецидивирующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми осложнениями (АССО),

которые либо не переносят гиполипидемические препараты, либо в тех случаях, когда медикаментозное лечение оказывается неэффективным для достижения целевых уровней атерогенных липопротеидов [1, 2]. Эффективность АЛ была продемонстрирована, особенно, у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС), а также у лиц с изолированными высокими концентрациями Лп(а). К сожалению, до сих пор не было проведено ни одного долгосрочного рандомизированного контролируемого исследования в этой области. Для демонстрации влияния АЛ на частоту АССО обычно проводится сравнение концентрации липидов до начала экстракорпоральной терапии и во время её проведения.

Принято считать, что снижение частоты АССО должно приводить к обратному развитию атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Следует, однако, учитывать, что атеросклеротические бляшки (АСБ) весьма неоднородны по составу — от мягких, богатых липидами, до кальцифицированных. Регрессию АСБ можно определить как изменения в их морфологии, снижающие риск возникновения АССО [3]. Это может быть достигнуто за счет уменьшения объема АСБ, а также за счет трансформации нестабильных некальцифицированных в стабильные кальцифицированные АСБ.

Доказано, что АЛ снижает общее содержание ХС у больных, в результате чего ксантомы сухожилий после многих лет терапии обычно исчезают. Таким образом, можно ожидать, что АЛ снижает содержание липидов также и в АСБ. На тканевом уровне улучшение морфологии АСБ может быть одним из основных механизмов предотвращения АССО с помощью АЛ: количественно за счет уменьшения числа уязвимых АСБ и качественно за счет снижения риска разрыва АСБ и тромбообразования, а не количественного улучшения калибра просвета сосуда [4].

В данной публикации приводятся современные данные о влиянии АЛ на обратное развитие атеросклеротического поражения и обсуждаются некоторые открытые вопросы, на которые еще предстоит ответить.

Но прежде чем перейти к подробному описанию влияния АЛ, мы кратко подведем итоги воздействия доступных гиполипидемических препаратов на артериальные АСБ. Это представляется необходимым, поскольку большинство пациентов с АЛ по-прежнему лечатся этими препаратами, если они хорошо переносятся.

Влияние гиполипидемических препаратов на атеросклеротическое поражение сосудистой стенки

Статины

В исследовании REVERSAL с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) показано, что 80 мг аторвастатина, принимаемого 18 мес., не повлияли на объем АСБ у больных с ишемической болезнью сердца, тогда как 40 мг правастатина ассоциировались с ростом этого показателя на 1,6% [5]. В исследовании ASTEROID, также с применением ВСУЗИ, продемонстрировано обратное развитие коронарного атеросклероза через 24 мес. ежедневного приема 40 мг розувастатина [6]. В исследовании SATURN сравнивалось влияние ежедневного приема 80 мг аторвастатина и 40 мг розувастатина на процентный (percent atheroma volume — PAV) и общий объем атеромы (total atheroma volume — TAV), которое продолжалось 104 нед. [7]. Оба препарата вызвали регрессию АСБ у большинства пациентов: 63,2% — при приеме аторвастатина и 68,5% — при приеме розувастатина для PAV (p=0,07) и 64,7% и 71,3%, соответственно, для TAV (p=0,02).

В исследовании STABLE на основании виртуального гистологического индекса фиброатероматозного поражения стенки, определяемого с помощью ВСУЗИ, больные были рандомизированы на две группы с дозой розувастатина 40 и 10 мг [8]. Процентный объем некротического ядра в целевом сегменте значительно снизился с 21,3±6,8% до 18,0±7,5% в течение 1 года наблюдения, тогда как процентный объем фиброзно-жировой ткани увеличился (11,7±5,8% по сравнению с 14,8±9,3%; во всех случаях p<0,001). Кроме того, снизились нормализованные показатели TAV (202,9±72,3 мм^3 по сравнению с 188,5±67,8 мм^3; p=0,001) и PAV (51,4±8,3% по сравнению с 50,4±8,8%; p=0,018).

В рандомизированном двойном слепом исследовании ORION оценка изменений АСБ сонных артерий перед началом лечения и спустя 24 мес. проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9]. Пациенты со стенозами сонных артерий от 16 до 79% были рандомизированы на группы с низкой (5 мг) или высокой (40/80 мг) дозой розувастатина. Через 24 мес. не отмечено значительных изменений в объеме каротидных АСБ в обеих группах. Вместе с тем в обеих группах количество богатых липидами АСБ уменьшилось на 41,4% (p=0,005).

Эзетимиб

В исследовании PRECISE-IVUS у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), продемонстрировано преимущество комбинированной гиполипидемической терапии (аторвастатин и эзетемиб) vs монотерапия аторвастатином через 9 мес. терапии по данным ВСУЗИ при определении абсолютного изменения PAV (-1,4%; 95% доверительный интервал (ДИ): от -3,4% до -0,1% по сравнению с -0,3%; 95% ДИ: от -1,9% до -0,9%; p=0,001) [10].

В исследовании OCTIVUS участники были рандомизированы на группы, получавшие эзетимиб 10 мг или плацебо в комбинации с аторвастатином

80 мг под контролем ВСУЗИ артерий [11]. В обеих подгруппах некротическое ядро существенно не изменилось. Однако TAV и PAV уменьшились только в группе эзетимиба.

В метаанализе 6 клинических исследований сравнивалось влияние комбинации статина и эзетимиба с монотерапией статином на объем АСБ с помощью ВСУЗИ коронарных артерий. В группе комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение TAV на 3,71 мм^3 (95% ДИ: от -5,98 до -1,44; p<0,001) [12].

Эволокумаб

По данным исследования GLAGOV, лечение эволокумабом приводило к значительному уменьшению PAV на 0,95% и TAV на 5,8 мм^3 при применении эволокумаба в дозе 420 мг подкожно 1 раз в мес. в течение 78 нед. У больных, получавших эволокумаб, наблюдалось снижение PAV в 64,3% случаев в сравнении с 47,3%, p<0,001, и TAV в 61,5% vs 48,9%, p<0,001. В случаях исходного уровня ХС ЛНП <70 мг/дл применение эволокумаба положительно влияло на изменение PAV [13].

В исследовании HUYGENS была проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) состава АСБ. У получавших эволокумаб в сочетании со статинами наблюдалось более значительное снижение как PAV (-2,29% vs -0,61%, p=0,009), так и TAV (-19,0 мм^3 vs -8,9 мм^3, p=0,04) [14]. Лечение эволокумабом привело к увеличению минимальной толщины фиброзной оболочки практически в 2 раза и уменьшению максимального угла липидного ядра, а также к снижению индекса макрофагов, также были отмечены признаки регрессии АСБ [14]. Минимальная толщина фиброзной капсулы <65 мкм в любой области была выявлена у 12,5% пациентов, получавших эволокумаб в сочетании с оптимизированной статинотерапией, и у 30,2% пациентов, которые получали только оптимизированную статинотерапию.

В исследовании EPIC у больных с АСБ в сонных артериях, получавших эволокумаб в сочетании со статинами в средних дозах, ультразвуковое исследование в В-режиме показало уменьшение длины, толщины и площади гипоэхогенных АСБ [15]. У пациентов с атеросклеротическим стенозом внутричерепных артерий в группе эволокумаба наблюдалось значительное снижение нормализованного индекса стенозирования и степени стеноза по сравнению с группой, получавшей статины, что было подтверждено с помощью МРТ головного мозга [16].

Алирокумаб

Исследование Yellow III показало с помощью МРТ, что терапия алирокумабом в комбинации со статинами у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий в течение 26 нед. способствовала стабилизации АСБ без повторного возникновения инсульта или побочных эффектов [17].

В исследовании ARCHITECT [18] проводилась оценка изменений количества коронарных АСБ и их характеристик после 78 нед. лечения алирокумабом у больных с СГХС без АССО. Все больные получали по 150 мг алирокумаба подкожно каждые 14 дней в комбинации со статинами в высоких дозах. Количество коронарных АСБ по данным компьютерной томографии коронарных артерий уменьшилось с 34,6% (32,5-36,8%) перед началом лечения до 30,4% (27,4-33,4%) при последующем наблюдении (p<0,001). Обнаружено значительное увеличение доли кальцифицированных (+0,3%; p<0,001) и преимущественно фиброзных (+6,2%; p<0,001) АСБ, сопровождающееся снижением процента фиброзно-жировых (-3,9%; p<0,001) и некротических АСБ (-0,6%; p<0,001) [18].

В исследовании PACMAN-AMI случайным образом назначали либо подкожное введение алирокумаба в дозе 150 мг каждые 2 нед., либо плацебо на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, начатой в течение 24 ч после ЧКВ [19]. ВСУЗИ, спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне и ОКТ проведены в начале лечения и через 52 нед. Среднее изменение объема атеромы в процентах составило -2,13% при приеме алирокумаба по сравнению с -0,92% при приеме плацебо (разница составила 1,21% (95% ДИ: от -1,78% до -0,65%); p<0,001). Среднее снижение объема липидного ядра, основанное на индексе максимальной липидной нагрузки в пределах 4 мм составило -79,42 при терапии алирокумабом по сравнению с -37,60 в группе плацебо (разница -41,24 (95% ДИ: от -70,71 до -11,77); p=0,006). Увеличение минимальной толщины фиброзной оболочки при терапии алирокумабом составило 62,67 мкм по сравнению с 33,19 мкм в группе плацебо (разница составила 29,65 мкм (95% ДИ: 11,75-47,55); p=0,001). Отмечено значительное снижение максимального индекса липидной нагрузки и большее увеличение минимальной толщины фиброзной оболочки при применении алирокумаба [19]. Тройная регрессия (одновременное снижение PAV, снижение содержания липидов и увеличение минимальной толщины фиброзной оболочки) наблюдалась у трети пациентов, причем при лечении алирокумабом чаще, чем при лечении плацебо (40,8% vs 23%, соответственно), и это было связано со снижением частоты комбинированного конечного показателя (смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризация) [20]. Следует отметить, что в исследованиях PACMAN-AMI и HUYGENS регрессия АСБ наблюдалась примерно через 1 год после старта применения ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (иPCSK9) [21].

Инклисиран

Инклисиран может оказывать положительное влияние на регресс АСБ, подавляя пироптоз и пре-

Таблица 1

Ангиографические изменения в группах больных с СГХС (модифицировано по [2])

Группа (количество исследований)	N	Продолжительность (годы)	Прогрессирование (%)*	Без изменений (%)*	Регресс (%)*
Контроль (2)	89	2-5	46±5	45±1	9±4
Медикаменты (5)	150	2-5	33±15	49±14	18±13
АЛ (5)	114	2-4,6	18±18	69±13	13±9

Примечание: * — среднее взвешенное значение ± стандартное отклонение.

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

Таблица 2

Данные коронарной ангиографии и ВСУЗИ при сравнении группы, получавшей медикаменты и группы АЛ (модифицировано по [24]) в начале лечения и через 12 мес.

	Группа АЛ			Группа медикаментозного лечения			p
	Перед лечением	Через 12 мес.	Абсолютное изменение	Перед лечением	Через 12 мес.	Абсолютное изменение	
МДП (мм)	1,99±0,73	2,11±0,81	0,12	2,24±0,89	2,16±0,84	-0,08	0,008
Объем АСБ (мм^3)	8,45±4,22	7,76±4,34	-0,69	7,19±2,88	8,08±3,14	0,88	0,017

Сокращения: АЛ — аферез липопротеидов, АСБ — атеросклеротическая бляшка, МДП — минимальный диаметр просвета.

пятствуя формированию АСБ в зависимости от применяемой дозы [22].

Антитела против ангиопоэтин-подобного белка 3 (angiopoietin-related protein 3, ANGPTL3)

Исследование препаратов, влияющих на антитела против ангиопоэтин-подобного белка 3, выявило их потенциал в плане снижения уязвимости АСБ [23]. Они изменяют состав АСБ, стабилизируя их и изменяя липидный обмен и агрегацию тромбоцитов, тем самым снижая риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [23].

Влияние АЛ на обратное развитие атеросклеротических поражений сосудистой стенки

Как правило лечение гиполипидемическими препаратами продолжается даже после начала экстракорпоральной терапии. Таким образом, количественно оценить влияние АЛ на регресс можно только в тех исследованиях, где медикаментозная терапия не подвергалась изменениям.

Для того, чтобы сравнить состояние стенки сосуда до начала и во время лечения АЛ, необходимы систематические исследования с использованием диагностических методов визуализации. К сожалению, проведено лишь несколько таких исследований, позволяющих сделать выводы о возможных изменениях свойств АСБ.

Ангиографические исследования

В 90-х годах прошлого века было проведено несколько исследований оценки эффекта АЛ с использованием коронарной ангиографии. Их результаты изложены в публикации Томпсона в 2003г [2]. Качество этих исследований было невысоким: контрольная группа отсутствовала, количество больных было довольно ограниченным, в некоторых исследованиях применялись гиполипидемические препараты. Было проведено сравнение эффектов на ангиографические показатели у больных с СГХС: в контрольной группе, в группе, получавшей только медикаментозное лечение, и в группе АЛ. Автор классифицировал их по следующим категориям: прогрессирование, отсутствие изменений, регресс (табл. 1).

Эти данные свидетельствуют о том, что при лечении АЛ, по сравнению с медикаментозной терапией, регресс наблюдается в сходном количестве случаев, отсутствие каких-либо изменений — в большем количестве случаев и прогрессирование — у меньшего количества больных.

В исследовании LACMART пациентов с СГХС, получавших статины (симвастатин 10 мг в день или правастатин 20 мг в день; n=7), сравнивали с теми, кто дополнительно проходил АЛ (n=11) [24]. Помимо коронарной ангиографии, в начале исследования и через год наблюдения проводилось ВСУЗИ (табл. 2).

В проспективном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании PREMIER проводилась оценка эффективности АЛ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергнутых ЧКВ. Пациенты с ОКС в течение 72 ч после неосложненного ЧКВ были рандомизированы в группу интенсивного снижения уровня липидов, включавшего однократную сессию АЛ и группу без проведения АЛ. Все участники получали терапию статинами в средних или высоких дозах [25]. Объем и состав коронарных АСБ оценивались с помощью ВСУЗИ, включая виртуальную гистологию, перед началом исследования и через 90 дней. При этом была показана постепенная регрессия коронарных АСБ после

Таблица 3

Влияние 18-мес. лечения АЛ на коронарные артерии (модифицировано по [26])

А: Процентный диаметр стеноза (%)

Временная точка/изменение/регрессия	АЛ	Аторвастатин	p
Базовый уровень	44,31±15,95	43,68±13,46	0,95
Через 18 мес.	39,26±13,61	48,72±14,77	0,001
Изменение по сравнению с базовым уровнем	-5,05±12,38	5,04±11,43	0,0004
Количество больных с регрессом, n (%)	18 (43%)	10 (20%)	0,02

Б: Минимальный диаметр просвета (мм)

Момент времени/изменение	АЛ	Аторвастатин	p
Базовый уровень	1,39±0,63	1,44±0,50	0,52
18 мес.	1,59±0,54	1,45±0,65	0,08
Изменение по сравнению с базовым уровнем (мм)	0,20±0,39	0,01±0,34	0,0004

Примечание: значения плюс-минус, среднее ± стандартное отклонение.

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

Таблица 4

Данные МРТ сонных артерий у пациентов с АЛ и в контрольной группе

	Группа АЛ	Контрольная группа	p
Площадь стенки (мм^2, макс.)	49,7±11,8	59,6±21,6	0,03
Некротическое липидное ядро (%)	28,1	56,3	0,025
Тип поражения по AHA IV/V (%)*	13,0	37,5	0,023

Примечание: * — по классификации AHA (American Heart Association) тип IV/V характеризуется наличием липидного ядра, покрытого фиброзной оболочкой.

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

проведения одного сеанса АЛ в комбинации с продолжающейся терапией статинами у больных с ОКС без наличия СГХС, которым была проведена ЧКВ. Основной проблемой данного исследования явилось проведение только одного сеанса АЛ: среднее снижение ХС ЛНП при выписке составило 53% в группе АЛ и 17% в группе статинов, но через 90 дней уровни ХС ЛНП были довольно схожими.

В 2013г было опубликовано очень интересное Московское исследование афереза [26]. Российские коллеги использовали колонки для селективного удаления Лп(а). Исследование длилось 18 мес., 15 больных получали монотерапию аторвастатином и 15 — комбинацию аторвастатина и селективного АЛ.

По результатам количественного коронарного ангиографического анализа при сравнении исходных параметров и ангиографии через 18 мес. были получены следующие результаты (табл. 3). Для оценки эффектов использовались два критерия: процентный диаметр стеноза (%) и минимальный диаметр просвета (мм). В группе афереза было оценено 42 сегмента, в группе аторвастатина — 50 сегментов.

Данные, приведенные в таблице 3, показывают, что аферез Лп(а) уменьшает процент диаметра стеноза, приводит к увеличению числа сегментов с регрессией и увеличению минимального диаметра просвета. Следует подчеркнуть, что за время наблюдения уровень ХС ЛНП в обеих группах оставался примерно стабильным, в то время как в группе афереза наблюдалось отчетливое снижение уровня (Лп(а)).

В исследовании Pro(a)Life (n=170), которое также проводилось среди пациентов с повышенным уровнем Лп(а), было показано снижение АССО в течение 5 лет наблюдения на фоне терапии АЛ [27]. В другой публикации, посвященной этому исследованию, были приведены данные визуальных методов диагностики, свидетельствующие о прогрессировании атеросклеротических поражений [28, 29]. Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний без наступления тяжелых осложнений или необходимости ЧКВ и других вмешательств рассматривалось как эквивалентное осложнение со следующими характеристиками: возникновение нового или дополнительного сердечно-сосудистого заболевания на новом отрезке сосуда или в новом сосудистом регионе, или ухудшение течения существующего сердечно-сосудистого заболевания, например, прогрессирование 2-сосудистого заболевания коронарных артерий до 3-сосудистого, новое появление стеноза или АСБ в уже пораженном сосуде или регионе сосуда, >20%-ное ухудшение существующего стеноза, появление стеноза внутри стента или стеноза при шунтировании артерии. Частота таких осложнений значительно снижалась во время экстракорпоральной терапии.

Коронарная компьютерная томография

Данные о наблюдении за пациентами АЛ с помощью компьютерной томографии коронарных сосудов не опубликованы.

Данные МРТ у больных, проходивших лечение АЛ

Проведено проспективное моноцентрическое обсервационное исследование МРТ сонных артерий у 16 пациентов, которые >5 лет получали АЛ, и у 32 больных с сосудистыми стенозами такой же степени, которые недавно перенесли ишемический инсульт [30]. При этом оценивалось состояние только здоровой артерии, контралатеральной ишемическому инсульту. Большинство больных из группы АЛ (9 из 16, 56%) и контрольной группы (20 из 32, 63%) на момент обследования принимали гиполипидемические препараты (табл. 4).

Как показано в таблице 4, площадь стенки сонной артерии и некротическое липидное ядро были значительно меньше в группе АЛ, чем в контрольной группе. Содержание липидов также было мень-

Таблица 5

Медиана общего объема стенки сонной артерии (левой и правой; мм^3) до и после АЛ и мнимого афереза (модифицировано по [31])

	АЛ	Мнимый аферез	p
До афереза	2482 (1910, 2836)	2342 (1997, 2644)	
После афереза	2252 (1719, 2437)	2455 (2166, 2831)	
Разница	-335 (-423, -247)	127,35 (72,2, 183)	<0,0001

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

ше у больных, получавших АЛ. Различий в минимальной площади просвета не наблюдалось. Частота кальцификации АСБ и содержание кальцификатов, а также внутрибляшечные кровоизлияния не различались между обеими группами.

Лондонская группа опубликовала исследование, посвященное интраиндивидуальному сравнению эффектов АЛ (с использованием сульфата декстрана) и мнимого афереза (имитации процедуры афереза без пропускания крови через адсорбер) [31]. Каждый больной (n=20) получал АЛ в течение 12 нед., а после интервала в 4 нед. — мнимый аферез, или наоборот. Порядок был рандомизирован. Пациенты имели высокий уровень Лп(а). Исследование продемонстрировало улучшение перфузионного резерва миокарда при проведении АЛ. Показатели общего объема стенки приведены в таблице 5.

Удивительно, что за такой короткий период (12 нед.) АЛ АСБ существенно уменьшились.

Собственный опыт

В нашем центре АЛ ангиографии выполняются только при наличии клинических показаний, например, при возникновении нового ОКС или при обращении пациента с жалобами на боли (в сердце, животе, ногах). ВСУЗИ или компьютерная томография коронарных сосудов выполняются крайне редко: мы не проводили систематических исследований в этом направлении.

Мы регулярно направляем больных к кардиологу или ангиологу, где ультразвуковое исследование является наиболее часто используемым методом оценки состояния сосудов шеи и ног, а также аорты. В подавляющем большинстве случаев мы не видим изменений по сравнению с предыдущими исследованиями. У нескольких пациентов был зафиксирован прогресс с необходимостью последующего нового вмешательства, а иногда и интенсификации гиполипидемической терапии (например, два сеанса АЛ в неделю).

В липидологии принято считать, что чем ниже уровень ХС ЛНП и Лп(а), тем лучше прогноз. Исходя из этого, в Руководстве ESC/EAS (Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза) для пациентов высокого риска рекомендуется концентрация ХС ЛНП <1,4 ммоль/л [32]. Для больных, у которых в течение 2 лет развились два АССО (даже в разных сосудистых регионах), целевой показатель ХС ЛНП установлен на уровне <1,0 ммоль/л. В отношении Лп(а) рекомендации не даются, вероятно, следует добиваться уровня <75 нмоль/л.

Многие из наших больных с АЛ не достигают этих показателей [33]. При определении средних интервальных значений (отражающих нагрузку вследствие длительного повышения уровня ЛНП в крови) у большинства наших пациентов концентрация ХС ЛНП превышает 1,5 ммоль/л, несмотря на лечение гиполипидемическими препаратами (при их хорошей переносимости, включая иPCSK9) и регулярный АЛ. Что касается Лп(а), то менее чем у 25% пациентов среднее интервальное значение было <75 нмоль/л.

При сравнении пациентов с АЛ, у которых во время экстракорпоральной терапии развивались повторные АССО, с теми, у кого рецидивы не возникали, концентрации липидов достоверно не различались [33]. Мы обнаружили, что пациенты с АССО во время АЛ были значительно старше и перенесли большее количество АССО до начала терапии АЛ [34]. Последний анализ наших данных показал, что курение также оказывает влияние на развитие повторных АССО (неопубликованные данные).

Обсуждение

В нескольких исследованиях, посвященных АЛ, было показано снижение частоты АССО после начала терапии АЛ [27, 35-38]. К сожалению, исследования с детальным анализом стенок артерий включали лишь относительно небольшое число пациентов и не позволяли сделать выводы о конечных показателях. Предположение о том, что регрессия атеросклеротических поражений приведет к уменьшению АССО, кажется правдоподобным, но окончательно не доказано.

Dawson L, et al. пишут в журнале JACC State-of-the-Art Review [3]: "Связь между уменьшением объема АСБ и выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями (MACE) была показана в нескольких работах, включая недавний метарегрессионный анализ 17 проспективных исследований, который продемонстрировал, что уменьшение объема атеромы на 1% ассоциируется с уменьшением риска возникновения MACE на 20%. Однако, несмотря на наличие такой связи, прямых доказательств того, что регрессия АСБ связана с уменьшением числа сердечно-сосудистых осложнений, по-прежнему, нет".

Большинство больных, получающих АЛ, на момент начала экстракорпоральной терапии старше 60 лет. Вероятность того, что их АСБ прогрессировали в течение времени (а не просто богаты липидами с фиброзной пробкой) довольно высока. Неизвестно, какое влияние оказывает АЛ на прогрессирующие атеросклеротические поражения сосудов.

Конечно, снижение концентрации ХС ЛНП и Лп(а) ассоциируется с уменьшением атерогенного риска. Но наши данные показывают, что достичь оптимального уровня этих параметров возможно не у каждого пациента. Большую роль, очевидно, играют и другие факторы, такие как возраст, количество перенесенных ранее АССО и курение. С другой стороны, даже более высокие концентрации ХС ЛНП и/или липопротеидов очень низкой плотности могут быть не связаны с развитием новых АССО.

При анализе ситуации с АЛ в федеральной земле Саксония мы отметили, что при лечении АЛ некоторые АССО наступали значительно реже (шунтирование сонных артерий, чрескожная транслюминальная ангиопластика брыжеечных и почечных артерий, тромбоэндартерэктомия на аорте), частота возникновения других не изменялась (стенты в аорте и шунтирование брыжеечных артерий) [39]. С другой стороны, некоторым больным, получающим АЛ, чрескожная транслюминальная ангиопластика без имплантации стентов в артериях ног и таза была проведена впервые. Таким образом, наличие локальных особенностей стенки сосуда также может играть роль в прогнозе пациентов с АЛ.

Ранее мы показали, что частота снижения АССО у больных с АЛ выше у больных с повышенными концентрациями Лп(а) по сравнению с теми, у кого уровень Лп(а) нормальный или вообще отсутствует (повышен только ХС ЛНП) [40, 41]. Это различие подтверждается недавними данными, опубликованными в Немецком регистре АЛ [38].

Плеотропный эффект АЛ [42], несомненно, способствуют благоприятному влиянию экстракорпоральной терапии на прогноз пациентов; влияние на морфологию атеросклеротических поражений еще предстоит выяснить.

Тем не менее новые исследования с использованием современных методов визуализации, таких как ОКТ и спектроскопия в ближней инфракрасной области, а также неинвазивная МРТ сердца и позитронно-эмиссионная томография, могут дать важную дополнительную информацию [43].

Заключение

С помощью сложных диагностических методов визуализации можно продемонстрировать, что терапия АЛ в дополнение к липидснижающей терапии вызывает обратное развитие атеросклеротических поражений. В клинической практике для этого, в основном, проводятся ультразвуковые исследования. Заключение о том, что у больного признаков прогресса не обнаружено, нас вполне устраивает. В целом, основное внимание уделяется скорее возникновению АССО, чем детальному описанию стенок артерий.

Для улучшения прогноза пациентов с АЛ экстракорпоральную терапию следует начинать раньше (по крайней мере, после повторного АССО) и в более молодом возрасте — с учетом неблагоприятного влияния повышенных уровней ХС ЛНП и Лп(а) на протяжении всей жизни. Курение должно быть обязательно прекращено.

Примечание редакции. Статья обновляет публикацию авторов [44] и привлекает информацию о новых исследованиях, сделанных в последние пять лет. Терапия АЛ применяется в Российской Федерации [45-47].

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

Литература/References

1. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. Atheroscler Suppl. 2017;30:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.034.
2. Thompson GR. LDL apheresis. Atherosclerosis. 2003;167(1):1-13. doi:10.1016/s0021-9150(02)00251-4.
3. Dawson L, Lum M, Nerleker, N, et al. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022;79:66-82. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.035.
4. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein apheresis results in plaque stabilization and prevention of cardiovascular events: comments on the prospective Pro(a)LiFe study. Clin Res Cardiol Suppl. 2015;10:46-50. doi:10.1007/s11789-015-0068-y.
5. Nissen SE, Tuzcu, EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1071-80. doi:10.1001/jama.291.9.1071.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006;295:1556-65. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
7. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med. 2011;365:2078-87. doi:10.1056/NEJMoa1110874.
8. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Effect of Statin Treatment on Modifying Plaque Composition: A Double-Blind, Randomized Study. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1772-83. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.014.
9. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. Am Heart J. 2008;155:584 e1-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.018.
10. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;66:495-507. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065.
11. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. Cardiovasc Revasc Med. 2017;18:110-7. doi:10.1016/j.carrev.2016.11.010.
12. Mirzaee S, Thein PM, Nogic J, et al. The effect of combined ezetimibe and statin therapy versus statin therapy alone on coronary plaque volume assessed by intravascular ultrasound: A systematic review and meta-analysis. J Clin Lipidol. 2018;12:1133-40.e15. doi:10.1016/j.jacl.2018.06.001.
13. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316:2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
14. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2022;15:1308-21. doi:10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
15. Chen J, Zhao F, Lei C, et al. Effect of evolocumab on the progression of intraplaque neovascularization of the carotid based on contrast-enhanced ultrasonography (EPIC study): A prospective single-arm, open-label study. Front Pharmacol. 2022;13:999224. doi:10.3389/fphar.2022.999224.

16. Wu L, Kong Q, Huang H, et al. Effect of PCSK9 inhibition in combination with statin therapy on intracranial atherosclerotic stenosis: A high-resolution MRI study. Front Aging Neurosci. 2023;15:1127534. doi:10.3389/fnagi.2023.1127534.
17. Ogata A, Oho K, Matsumoto N, et al. Stabilization of vulnerable carotid plaques with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab. Acta Neurochir (Wien). 2019;161:597-600. doi:10.1007/s00701-019-03825-4.
18. Perez de Isla L, Diaz-Diaz JL, Romero MJ, et al. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study. Circulation. 2023;147:1436-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557.
19. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327:1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
20. Biccire FG, Haner J, Losdat S, et al. Concomitant Coronary Atheroma Regression and Stabilization in Response to Lipid-Lowering Therapy. J Am Coll Cardiol. 2023;82:1737-47. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.019.
21. Akers EJ, Nicholls SJ, Di Bartolo BA. Plaque Calcification: Do Lipoproteins Have a Role? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39:1902-10. doi:10.1161/ATVBAHA.119.311574.
22. Kong N, Xu Q, Cui W, et al. PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis via regulation of endothelial cell pyroptosis. Ann Transl Med. 2022;10:1205. doi:10.21037/atm-22-4652.
23. Wu NQ, Li ZF, Lu MY, Li JJ. Monoclonal antibodies for dyslipidemia in adults: a focus on vulnerable patients groups. Expert Opin Biol Ther. 2024;24:157-69. doi:10.1080/14712598.2024.2321374.
24. Matsuzaki M, Hiramori, K, Imaizumi, T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). J. Am. Coll. Cardiol. 2002;40:220-7. doi:10.1016/s0735-1097(02)01955-1.
25. Banerjee S, Luo P, Reda DJ, et al. Plaque Regression and Endothelial Progenitor Cell Mobilization With Intensive Lipid Elimination Regimen (PREMIER). Circ Cardiovasc Interv. 2020;13:e008933. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008933.
26. 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;14:93-99. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.015.
27. Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:2019-27. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307983.
28. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein apheresis for Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease—Additional particular aspects of the Pro(a)LiFe multicenter trial. Atheroscler. Suppl. 2015;18:35-40. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.012.
29. Klingel R, Heibges A, Fassbender C, ProLiFe-Study G. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. Clin Res Cardiol Suppl. 2017;12:38-43. doi:10.1007/s11789-017-0082-3.
30. Grimm JM, Nikolaou K, Schindler A, et al. Characteristics of carotid atherosclerotic plaques of chronic lipid apheresis patients as assessed by in vivo high-resolution CMR—a comparative analysis. J. Cardiovasc. Magn Reson. 2012;14:80. doi:10.1186/1532-429X-14-80.
31. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. Eur. Heart J. 2017;38:1561-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx178.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
33. Korneva V, Kuznetsova T, Julius U. Can Recently Recommended Target Levels for LDL-Cholesterol and Lipoprotein(a) Be Reached by Using Intensive Lipid-Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis? Medp Cardiol Vasc Med. 2022;2.mpcvm-202205001.
34. Julius U, Kuss S, Tselmin S, et al. Why Some Patients Undergoing Lipoprotein Apheresis Therapy Develop New Cardiovascular Events? J Cardiovasc Dev Dis. 2020;7. doi:10.3390/jcdd7030025.
35. Mabuch H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am. J. Cardiol. 1998;82:1489-95.
36. Jaeger BR, Richte Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009;6:229-39. doi:10.1038/ncpcardio1456.
37. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein Apheresis in Patients With Maximally Tolerated Lipid-Lowering Therapy, Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinemia, and Progressive Cardiovascular Disease: Prospective Observational Multicenter Study. Circulation. 2013;128:2567-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432.
38. Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry-Summary of the ninth annual report. Ther Apher Dial. 2022;26 Suppl 1:81-8. doi:10.1111/1744-9987.13780.
39. Kuss SFR, Schatz U, Tselmin S, et al. The development of lipoprotein apheresis in Saxony in the last years. Ther Apher Dial. 2022;26 Suppl 1:53-63. doi:10.1111/1744-9987.13940.
40. von Dryander M, Fischer S, Passauer J, et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. Atheroscler. Suppl. 2013;14:39-44. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.005.
41. Schatz U, Tselmin S, Muller G, et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels — A multicenter observational study. Atheroscler Suppl. 2017;30:246-52. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.047.
42. Sachais BS, Shaz BH. Apheresis to Mitigate Atherosclerotic Vascular Disease. Am J Hypertens. 2018;31:945-9. doi:10.1093/ajh/hpy068.
43. Sarraju A, Nissen SE. Atherosclerotic plaque stabilization and regression: a review of clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 2024;7:487-97. doi:10.1038/s41569-023-00979-8.
44. Julius U, Tselmin S, Bornstein SR. Lipoprotein apheresis: yesterday, today, tomorrow. Review. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):74-8. (In Engl.) Julius U, Tselmin S, Bornstein SR. Аферез липопротеидов: вчера, сегодня, Завтра. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):74-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-74-78.
45. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. Ateroscleroz. 2019;15(1):58-98. (In Russ.) Ежов М. В., Бажан С. С., Ершова А. И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2019;15(1):58-98.
46. Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4489. (In Russ.) Ежов М. В., Барбараш О. Л., Воевода М. И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489.
47. Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutical monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipidlowering drugs. Russian Journal of Cardiology. 2018;(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 липиднижающих препаратов. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):99-109. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5826
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5826
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Изменение экспрессии изоформ *LEPR* в локальных жировых депо при коронарном атеросклерозе и приобретенных пороках сердца

Горбатовская Е. Е.[1,2], Белик Е. В.[1], Дылева Ю. А.[1], Учасова Е. Г.[1], Понасенко А. В.[1], Фанаскова Е. В.[1], Стасев А. Н.[1], Груздева О. В.[1,2]

Цель. Оценить экспрессию изоформ рецептора лептина в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и приобретенными пороками сердца (ППС).

Материал и методы. В исследование включено 120 пациентов с ИБС. Группу сравнения составило 96 пациентов с дегенеративным аортальным стенозом (АС). Экспрессию шести изоформ гена рецептора лептина (*LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*) оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени в подкожной (ПЖТ), эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) жировой ткани. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 и SPSS 17.0 for Windows.

Результаты. В ЭЖТ выявлены минимальные уровни экспрессии *LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4* относительно ПЖТ и ПВЖТ в группе пациентов с ИБС. У пациентов с ИБС уровни мРНК шести изоформ *LEPR* были ниже аналогичных показателей пациентов с АС. У лиц с ППС зарегистрировано снижение экспрессии *LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4* в ПЖТ относительно ЭЖТ и ПВЖТ. Однако лишь изоформы *LEPR1* и *LEPR2* были статистически значимо ниже в ПЖТ у пациентов с АС при сравнении с пациентами с ИБС. В ПВЖТ установлены максимальные уровни мРНК шести изоформ *LEPR* в обеих группах. Между пациентами с ИБС и пороками сердца не наблюдалось статистически значимых различий в экспрессии *LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*.

Заключение. Для пациентов с ИБС характерно выраженное снижение экспрессии шести изоформ *LEPR* в ЭЖТ. Снижение экспрессии изученных изоформ *LEPR* в ЭЖТ ассоциировано с нарушением адипогенеза, гипертрофией адипоцитов, формированием инсулинорезистентности, усилением провоспалительных факторов, гиперлептинемией, прогрессированием атеросклероза. Выявленные особенности ЭЖТ у пациентов с ИБС, вероятно, могут оказывать как местное, так и системное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: экспрессия, изоформы *LEPR*, ишемическая болезнь сердца, приобретенные пороки сердца, локальные жировые депо.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; [2]ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Горбатовская Е. Е.* — очный аспирант, лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ассистент кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Белик Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Фанаскова Е. В. — к.м.н., зав. трансфузиологическим кабинетом, ORCID: 0000-0003-2705-3252, Стасев А. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Груздева О. В. — д.м.н., доцент, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X.

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

АС — аортальный стеноз, АК — аортальный клапан, АФК — активные формы кислорода, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, КА — коронарные артерии, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретенный порок сердца, СЖК — свободные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО-α — фактора некроза опухоли-α, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, *LEPR* — ген рецептора лептина человека, NO — оксид азота.

Рукопись получена 11.03.2024
Рецензия получена 15.04.2024
Принята к публикации 19.04.2024

Для цитирования: Горбатовская Е. Е., Белик Е. В., Дылева Ю. А., Учасова Е. Г., Понасенко А. В., Фанаскова Е. В., Стасев А. Н., Груздева О. В. Изменение экспрессии изоформ *LEPR* в локальных жировых депо при коронарном атеросклерозе и приобретенных пороках сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):5826. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5826. EDN RUVAOW

LEPR isoform expression changes in local fat depots in coronary atherosclerosis and acquired heart defects

Gorbatovskaya E. E.[1,2], Belik E. V.[1], Dyleva Yu. A.[1], Uchasova E. G.[1], Ponasenko A. V.[1], Fanaskova E. V.[1], Stasev A. N.[1], Gruzdeva O. V.[1,2]

Aim. To evaluate the expression of leptin receptor isoforms in local fat depots in patients with coronary artery disease (CAD) and acquired heart defects (AHDs).

Material and methods. The study included 120 patients with CAD. The comparison group consisted of 96 patients with degenerative aortic stenosis (AS). Expression of six leptin receptor isoforms (*LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*) was assessed using quantitative real-time polymerase chain reaction in subcutaneous (SAT), epicardial (EAT) and perivascular (PVAT) adipose tissue. Statistical processing was carried out using the Statistica 10.0 and SPSS 17.0 for Windows software package.

Results. In EAT, minimal expression of *LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4* was detected relative to SAT and PVAT in the group of CAD patients. In patients with CAD, mRNA levels of six *LEPR* isoforms were lower than in patients with AS. In individuals with AHDs, a decrease in the expression of *LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4* in SAT relative to EAT and PVAT was recorded. However, only the *LEPR1* and *LEPR2* isoforms were significantly lower in SAT in patients with AS when compared with patients with CAD. In PVAT, the maximum mRNA levels of six *LEPR* isoforms were found in both groups. There were no significant differences in *LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4* expression between patients with CAD and AHDs.

Conclusion. Patients with CAD are characterized by a marked decrease in the expression of six *LEPR* isoforms in EAT. A decrease in the expression of studied *LEPR* isoforms in EAT is associated with impaired adipogenesis, adipocyte hypertrophy, insulin resistance, increased proinflammatory factors, hyperleptinemia, and progression of atherosclerosis. The identified features of EAT in patients with СФВ can probably have both local and systemic negative effects on the cardiovascular system.

Keywords: expression, *LEPR* isoforms, coronary artery disease, acquired heart defects, local fat depots.

Relationships and Activities: none.

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; [2]Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Gorbatovskaya E. E.* ORCID: 0000-0002-0500-2449, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Fanaskova E. V. ORCID: 0000-0003-2705-3252, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X.

*Corresponding author: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Received: 11.03.2024 **Revision Received:** 15.04.2024 **Accepted:** 19.04.2024

For citation: Gorbatovskaya E. E., Belik E. V., Dyleva Yu. A., Uchasova E. G., Ponasenko A. V., Fanaskova E. V., Stasev A. N., Gruzdeva O. V. *LEPR* isoform expression changes in local fat depots in coronary atherosclerosis and acquired heart defects. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5826. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5826. EDN RUVAOW

Ключевые моменты

- Выявлены особенности экспрессии изоформ *LEPR* в локальных жировых депо сердца у пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией.
- У пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдается выраженное снижение экспрессии шести изоформ *LEPR* в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ).
- Изменения в экспрессии *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с коронарогенной патологией ассоциированы с нарушением адипогенеза, гипертрофией адипоцитов, формированием инсулинорезистентности, усилением провоспалительных факторов, гиперлептинемией, прогрессированием атеросклероза.

Key messages

- Special aspects of *LEPR* isoform expression in cardiac local fat depots in patients with coronary and non-coronary pathologies were revealed.
- Patients with coronary artery disease show a marked reduction in the expression of six *LEPR* isoforms in epicardial adipose tissue (EAT).
- Changes in *LEPR* expression in EAT in patients with coronary pathology are associated with impaired adipogenesis, adipocyte hypertrophy, insulin resistance, increased proinflammatory factors, hyperleptinemia, and progression of atherosclerosis.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и аортальный стеноз (АС) являются лидирующими нозологиями среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на многочисленные исследования, проведенные на протяжении десятилетий, остается ряд нерешенных вопросов, касающихся развития и прогрессирования данных заболеваний [1]. Согласно современной патофизиологической модели ИБС, в основе лежит нарушение баланса между реальным кровоснабжением миокарда и его потребностями, обусловленное в большинстве случаев атеросклерозом коронарных артерий (КА). Молекулярные механизмы атеросклероза представляют собой сложную сеть клеточных событий, которые до конца не изучены. Представления о том, что развитие атеросклероза и заболеваний клапанов сердца взаимосвязано, является предметом дискуссий. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что стеноз аортального клапана (АК) и атеросклероз имеют общие факторы риска. Кроме того, на начальных стадиях патогенез АС подобен атеросклерозу и характеризуется разрушением базальной мембраны, воспалением, клеточной инфильтрацией, отложением липидов. Впрочем, несмотря на то, что коронарный атеросклероз и стеноз АК имеют схожие патофизиологические предпосылки в отношении инициации, вероятно, существует различный механизм их эволюции.

В результате многочисленных исследований сформировалось предположение о том, что лептин может принимать участие как в ускорении атеросклеротического процесса, так и способствует кальцификации клапанных интерстициальных клеток, а также независимо предсказывает острые сердечно-сосудистые события [2, 3]. Точный механизм воздействия лептина на сердечно-сосудистую систему до конца неясен.

Для реализации биологических эффектов лептину необходимо связаться со своими специфическими рецепторами (LEPR), которые широко распространены в центральной нервной системе и периферических органах и тканях [4]. Жировая ткань (ЖТ) является важной мишенью действия лептина посредством аутокринной регуляции за счет наличия как длинной, так и коротких изоформ LEPR [5]. Эффекты

Таблица 1

Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов

Признак	Пациенты с ИБС, n=120	Пациенты с ППС, n=96
Анамнез		
Возраст, лет	64 [58,0;69,0]	65 [55,0;72,0]
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	57 (47,5%)	31 (32%)
Курение	90 (75%)	80 (83,3%)
Артериальная гипертензия в анамнезе	102 (87,6%)	64 (66,7%)
Дислипидемия в анамнезе	31 (25,8%)	16 (16,7%)
Инфаркт миокарда анамнезе	46 (38,3%)	8 (8,3%)
ХИГМ, ОНМК, ТИА в анамнезе	12 (10%)	8 (8,3%)
Индекс массы тела		
До 25 кг/м^2	56 (46,9%)	48 (50%)
25,0-29,9 кг/м^2	53 (43,8%)	40 (41,7%)
30,0-39,9 кг/м^2	11 (9,4%)	8 (8,3%)
Поражение коронарного русла		
1-сосудистое поражение КА	9 (7,5%)	0 (0%)
2-сосудистое поражение КА	18 (15%)	0 (0%)
Многососудистое поражение КА	93 (77,5%)	0 (0%)
Функциональная активность ЛЖ		
ФВ ЛЖ		
>50%	106 (88,4%)	88 (91,7%)
40-49%	10 (8,3%)	8 (8,3%)
<40%	4 (3,3%)	0 (0%)
Терапия		
Аспирин	114 (95%)	0 (0%)
Клопидогрел	18 (15%)	0 (0%)
Варфарин	0 (0%)	80 (83,3%)
Гепарин	120 (100%)	0 (0%)
β-блокаторы	108 (90%)	86 (89,6%)
иАПФ	90 (75%)	74 (77,1%)
Статины	120 (100%)	70 (72,9%)
Блокаторы Са-каналов	90 (75%)	70 (72,9%)
Нитраты	6 (5%)	10 (10,4%)
Диуретики	96 (80%)	82 (85,4%)

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ППС — приобретенный порок сердца, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

лептина на ЖТ могут различаться в зависимости от локализации, типа адипоцитов и включают помимо контроля липидного обмена другие физиологические процессы, такие как адипогенез, термогенез, апоптоз, воспаление, чувствительность к инсулину [6]. Нарушение образования лептин-рецепторного комплекса в ЖТ способствует гипертрофии адипоцитов, избыточному накоплению триглицеридов, повышенной продукции активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов, снижению деградации лептина и формированию местной лептинорезистентности, что может вносить непосредственный вклад в развитие и прогрессирование ССЗ.

У пациентов с ИБС и приобретенными пороками сердца (ППС) особый интерес представляет изучение экспрессии шести изоформ LEPR в жировые депо сердца. Поскольку эпикардиальная (ЭЖТ) и периваскулярная (ПВЖТ) ЖТ способны претерпевать структурные и функциональные изменения в патофизиологических условиях [7, 8]. Понимание того, как уровень экспрессии изоформ LEPR влияет на эффекты лептина в ЭЖТ и ПВЖТ, может дать важные подсказки для понимания патофизиологии ССЗ. Однако в связи с особенностями локализации и трудностями получения образцов ткани у человека такие исследования единичны.

Цель исследования: оценить экспрессию изоформ рецептора лептина в локальных жировых депо сердца у пациентов с ИБС и ППС.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с "Правилами надлежащей клинической практики" и соответствовало стандартам локального этического учреждения и принципам Хельсинкской декларации. В исследование включено 120 пациентов с ИБС.

Таблица 2

Последовательность нуклеотидов в праймерах рецептора лептина

Ген	Направленность сиквенса	Sequence (5'->3')	Количество нуклеотидов
LEPR 1 NM_002303.6 (изоформа 1)	Forward primer	ttcttggtccagcccaccatt	21
	Reverse primer	agcagggatgtagctgagacaa	22
LEPR 2 NM_001003680.3 (изоформа 2, альтернативный 3'-концевой экзон)	Forward primer	ttcttggtccagcccaccat	20
	Reverse primer	tagcagggatgtagctgagaca	22
LEPR 2.2 NM_001198687.2 (содержит чередующиеся 5'-UTR и 3'-концевой экзон)	Forward primer	tttcttggtccagcccaccat	21
	Reverse primer	gcagggatgtagctgagacaat	22
LEPR 3 NM_001003679.3 (изоформа 3, альтернативный 3'-концевой экзон)	Forward primer	actgttgctttcggagtgagc	21
	Reverse primer	agccagcactgtatgttcca	20
LEPR 3.2 NM_001198689.2 (содержит чередующиеся 5'-UTR и 3'-концевой экзон)	Forward primer	ttcttggtccagcccaccatt	21
	Reverse primer	agcagggatgtagctgagacaa	22
LEPR 4 NM_001198688.1 (содержит чередующиеся 5'-UTR и 3'-концевой экзон)	Forward primer	ttcttggtccagcccaccatt	21
	Reverse primer	agcagggatgtagctgagacaa	22

Критериями включения служили наличие показаний к коронарному шунтированию (по данным коронарографии), мужской пол, возраст пациента от 18 до 75 лет, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: женский пол, отказ пациента от участия в исследовании, возраст пациента >75 лет, наличие сахарного диабета 1 и 2 типа, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, не контролируемая артериальная гипертензия, наличие клинически значимой сопутствующей патологии. В группу сравнения вошло 96 пациентов АС, которым планировалась хирургическая коррекция изолированного порока АК, обусловленного дегенеративным повреждением или врожденной аномалией (двустворчатый клапан).

Пациенты с ИБС получали медикаментозную терапию, согласно клиническим рекомендациям по лечению стабильной ИБС (2020г) — гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, статины; пациенты с ППС также — варфарин (табл. 1).

Во время кардиохирургического вмешательства (коронарного шунтирования или коррекции стеноза АК) были получены биоптаты ЖТ. Образцы подкожной ЖТ (ПЖТ) забирали из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, ЭЖТ — из правых отделов сердца (правого предсердия и правого желудочка) — зон наибольшего присутствия ЖТ, ПВЖТ — в области восходящей части аорты.

Суммарную РНК выделяли из ЖТ с использованием набора RNeasy® Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколом производителя. Оценка количества и качества очищенной РНК производилась на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) путем измерения поглощения света при 280 нм, 260 нм и 230 нм и расчета 260/280 (A260/280) и 260/230 (A260/280) и 260/230 (A260/280). Целостность РНК определяли электрофорезом в агарозном геле с последующей визуализацией с использованием системы Gel Doc™ XR+ (Bio-Rad, США). Экстрагированную РНК замораживали и хранили при -70° С.

Одноцепочечную кДНК синтезировали на 96 луночном термоцикле (Applied Biosystems, США) с использованием коммерческого набора для обратной транскрипции кДНК высокой емкости того же производителя. Обратную транскрипцию производили согласно установленной производителем набора программе. Оценку количества и качества синтезированной кДНК производили на спектрофотометре NanoDrop 2000. Образцы замораживали и хранили при -40° С.

Экспрессию шести изоформ гена рецептора лептина (*LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*) с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием анализов экспрессии генов TaqManTM на системе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Структура праймеров представлена в таблице 2. Каждая 20-мкл реакционная смесь содержала 10 мкл TaqManTM Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems), 1 мкл TaqManTM Gene Expression Assay (Applied Biosystems) и 9 мкл матрицы кДНК (100 нг кДНК + очищенная вода, с отсутствием нуклеаз), и амплифицировали при следующих условиях термоциклирования: 2 мин при 50° С, 10 мин при 95° С и 40 циклов по 15 с при 95° С и 1 мин при 60° С. Отрицательный контроль готовили из 20 мкл реакционной смеси без матрицы кДНК для каждого образца. Расчет экспрессии тестовых генов производили по методу Пфаффла и выражали в логарифмической (log10) шкале как многократное изменение относительно контрольных образцов.

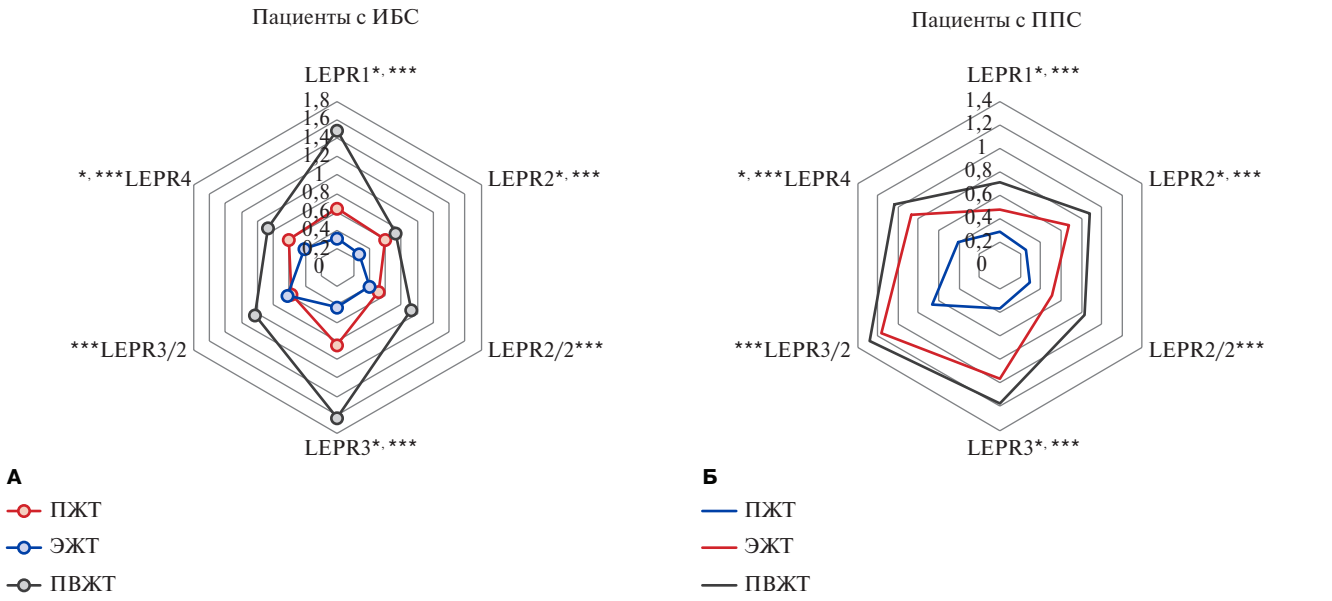


Рис. 1. Экспрессия изоформ *LEPR* в локальных жировых депо сердца: **А** — у пациентов с хронической формой ИБС, **Б** — у пациентов с ППС.

Примечание: * — статистически значимые различия ПЖТ/ЭЖТ, ** — статистически значимые различия ПЖТ/ПВЖТ, *** — статистически значимые различия ЭЖТ/ПВЖТ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретённые пороки сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью STATISTICA 12 и SPSS 17.0. Характер распределения выборки оценивали с применением теста Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных значений (%), количественные данные — в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей, Me (Q25;Q75). Межгрупповое сравнение зависимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, проводили при помощи критерия Фридмана, попарное сравнение — критерием Вилкоксона. При сравнении трех зависимых групп для оценки статистической значимости была применена поправка Бонферрони и установлен новый критический уровень значимости $p \leqslant 0{,}013$. С целью оценки различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп был использован непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. За уровень статистической значимости считали различия при $p<0{,}05$.

Результаты

При изучении экспрессии изоформ гена *LEPR* в локальных жировых депо было установлено, что минимальные уровни мРНК LEPR у пациентов с ИБС наблюдались в ЭЖТ, у пациентов с ППС — в ПЖТ. Максимальные уровни вне зависимости от нозологии выявлены в ПВЖТ (рис. 1).

При ИБС уровень мРНК гена *LEPR1* в ЭЖТ был ниже ПЖТ в 2,1 раза, *LEPR2* — в 2,1 раза, *LEPR2/2* — в 1,2 раза, *LEPR3* — в 2 раза, *LEPR3/2* — в 1,1 раза, *LEPR4* — в 1,5 раза, соответственно. Экспрессия гена *LEPR1* в ЭЖТ была снижена относительно показателей ПВЖТ в 4,7 раза, *LEPR2* — в 2,6 раза, *LEPR2/2* — в 2,1 раза, *LEPR3* — в 3,8 раза, *LEPR3/2* — в 1,7 раза и *LEPR4* — в 2,1 раза, соответственно (рис. 1 А).

Максимальный уровень мРНК гена *LEPR* всех шести изоформ был характерен для ПВЖТ у пациентов с ИБС. При сравнении экспрессии гена *LEPR* вышеперечисленных изоформ между ПЖТ и ПВЖТ статистически значимые различия отсутствовали.

Для пациентов с пороками минимальный уровень мРНК *LEPR* был характерен для ПЖТ (рис. 1 Б). Так, экспрессия гена *LEPR1* в ПЖТ была снижена относительно ЭЖТ в 1,7 раза, *LEPR2* — в 3 раза, *LEPR4* — в 2,1 раза. Статистически значимых различий в уровне мРНК других изоформ рецептора лептина между ПЖТ и ЭЖТ не выявлено. В группе с ППС экспрессия гена *LEPR1* в ПЖТ была ниже ПВЖТ в 2,5 раза (рис. 1 Б). Уровень мРНК *LEPR2* в ПЖТ был снижен относительно ПВЖТ в 3,4 раза, *LEPR2/2* — в 2,8 раза, *LEPR3* — в 1,8 раза, *LEPR3/2* — в 1,9 раза, *LEPR4* в 2,5 раза, соответственно.

При сравнении уровня мРНК гена *LEPR* вышеперечисленных изоформ между пациентами с коронарогенной и некоронарогенной патологией было установлено, что экспрессия гена *LEPR1* в ЭЖТ в группе ИБС была ниже аналогичного показателя в группе ППС в 1,5 раза, *LEPR2* — в 2,8 раза, *LEPR2/2* — в 1,5 раза, *LEPR3* — в 2,2 раза, *LEPR3/2* — в 1,9 раза, *LEPR4* — в 2,1 раза (табл. 3).

Таблица 3

Межгрупповое сравнение экспрессии гена *LEPR* обследованных пациентов

Показатель, ΔCt	ПЖТ		ЭЖТ		ПВЖТ	
	ИБС	ППС	ИБС	ППС	ИБС	ППС
LEPR1	0,64 [0,39;1,49]	0,29* [0,11;0,69]	0,31 [0,18;0,54]	0,48* [0,23;1,1]	1,48 [0,91;2,09]	0,71* [0,33;1,42]
LEPR2	0,59 [0,35;1,48]	0,26* [0,06;0,53]	0,28 [0,16;0,88]	0,78* [0,29;1,24]	0,73 [0,53;1,03]	0,98 [0,36;3,44]
LEPR2/2	0,52 [0,43;1,04]	0,29 [0,08;1,01]	0,41 [0,13;2,07]	0,61* [0,22;3,07]	0,93 [0,71;2,85]	0,83 [0,29;1,66]
LEPR3	0,84 [0,32;1,41]	0,66 [0,18;1,14]	0,43 [0,21;1,79]	0,96* [0,51;5,0]	1,63 [1,29;2,51]	1,17 [0,93;3,62]
LEPR3/2	0,57 [0,45;1,37]	0,56 [0,19;1,31]	0,52 [0,35;0,91]	1,16* [0,43;6,89]	1,03 [0,73;1,75]	1,28 [0,51;5,04]
LEPR4	0,61 [0,42;1,09]	0,41 [0,18;0,84]	0,41 [0,27;1,07]	0,87* [0,41;2,05]	0,96 [0,63;1,75]	1,04 [0,51;2,14]

Примечание: * — статистически значимые различия между группами ($p \leq 0,05$).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретённые пороки сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

У пациентов с ИБС экспрессия генов *LEPR1* и *LEPR2* в ПЖТ была выше аналогичного показателя пациентов с ППС в 2,2 раза и 2,3 раза, соответственно. Статистически значимых различий в уровне мРНК других изоформ *LEPR* в ПЖТ между группами пациентов не выявлено (табл. 3).

Для пациентов с ИБС была характерна повышенная экспрессия гена *LEPR1* в ПВЖТ относительно лиц с АС в 2,1 раза (табл. 3). Статистически значимых различий между другими изоформами *LEPR* в ПВЖТ между пациентами с коронарогенной и некоронарогенной патологией не выявлено.

Обсуждение

На сегодняшний день данных, касающихся изучения экспрессии изоформ *LEPR* у пациентов с ИБС и стеноза АК, немного, поскольку большая часть результатов получена при использовании животных и клеточных моделей. У человека идентифицированы шесть вариантов изоформ *LEPR*, которые были изучены в ходе нашего исследования. В результате установлены как тканеспецифические особенности экспрессии изоформ *LEPR*, так и различия в зависимости от нозологии. ЭЖТ демонстрирует минимальные уровни мРНК шести изоформ *LEPR* относительно ЖТ другой локализации в группе пациентов с ИБС. Кроме того, экспрессия шести изоформ *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с ИБС была ниже аналогичных показателей пациентов с ППС. У лиц со стенозом АК наименьшие уровни мРНК *LEPR* выявлены в ПЖТ, однако лишь изоформы *LEPR1* и *LEPR2* были ниже, чем у пациентов с ИБС. Экспрессия шести изоформ *LEPR* в ПВЖТ была максимальной в обеих группах.

LEPR локализован в хромосоме 1 (1p31) и содержит 20 экзонов [9]. Для этого гена описаны несколько вариантов транскрипта, полученных в результате альтернативного сплайсинга (*LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*), кодирующие шесть изоформ рецептора лептина. Изоформы *LEPR* имеют идентичные внеклеточный лиганд-связывающий и трансмембранный домены, представленные 816 и 34 аминокислотами, соответственно. Кроме того, изоформы *LEPR* имеют одинаковую последовательность первых 29 аминокислот во внутриклеточном домене. Эта последовательность содержит константный мотив box1. Дальнейшая внутриклеточная аминокислотная последовательность генерируется путем альтернативного сплайсинга мРНК *LEPR*. В зависимости от длины С-конца внутриклеточного домена изоформы рецептора лептина делятся на длинную (*LEPR1*) и короткие (*LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*). Суммарно внутриклеточный домен *LEPR1* представлен 302 аминокислотами на С-конце и имеет дополнительные мотивы box2 и box3. Поскольку изоформы *LEPR* не обладают собственной ферментативной активностью, дополнительные мотивы в *LEPR1* необходимы для активации цитоплазматической тирозинкиназы, называемой янус-киназой 2 (JAK2), и дальнейшей передачи сигналов. Внутриклеточные домены *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4* короче и содержат от 32 до 40 аминокислот [9].

Эффект, наблюдаемый после взаимодействия лептина с рецептором, во многом определяется тем, с какой изоформой *LEPR* связался гормон. При образовании комплекса лептина с *LEPR1* запускается как основной сигнальный путь JAK2/STAT3, так и дополнительные — фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) в центральной нервной системе и периферических тканях [10, 11]. В результате стимулируется выработка анорексигенных пептидов, подавление потребления пищи и увеличение затрат энергии. Короткие изоформы *LEPR* выступают в роли переносчиков лептина через гематоэнцефалический барьер и в опосредовании лизосомальной деградации лептина.

Изоформы *LEPR* обнаружены в большинстве тканей, в т.ч. в жировой [6]. Поскольку адипоциты экспрессируют рецепторы лептина, лептин может ока-

зывать прямое влияние на развитие и функцию ЖТ. В исследовании Bornstein SR, et al. (2000) было продемонстрировано, что инкубация адипоцитов *in vitro* в присутствии физиологических концентраций лептина способствовала активации пути JAK2/STAT3 [12]. Путь JAK2/STAT3 участвует в дифференцировки адипоцитов, регулируя транскрипцию ССААТ-энхансер-связывающих протеинов β (C/EBPβ) [13]. Уменьшение длинной изоформы *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с ИБС и в ПЖТ у пациентов с ППС может приводить к нарушению ранних стадий адипогенеза. Снижение дифференцировки жировых клеток-предшественников приводит к избыточному накоплению триацилглицеролов в зрелых адипоцитах. Адипоциты подвергаются клеточной гипертрофии. Увеличенные жировые клетки выделяют избыток свободных жирных кислот (СЖК), АФК и провоспалительных цитокинов. Чрезмерный приток СЖК из эпикардиальных адипоцитов проникает в адвентицию и способствует накоплению липидов в атеросклеротических бляшках КА [14]. Воспаление ЭЖТ может вызывать дисфункцию в прилежащих тканях, приводя к нарушению микроциркуляции миокарда, к повышенной жесткости сосудов и дилатации левого предсердия [15]. Снижение способности адипоцитов к дифференцировке наряду с гипертрофией в ПЖТ у пациентов с ППС может вызвать воспаление и окислительный стресс в данном жировом депо. Однако из-за особенностей расположения не оказывает непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, провоспалительная активность и производство АФК в ПЖТ ниже, чем в ЭЖТ [16].

Гипертрофия адипоцитов у пациентов с ИБС может быть также обусловлена снижением выработки оксида азота (NO). При связывании лептина с рецептором в ЖТ повышается активность синтазы NO посредством сложного механизма, включающего PKA (протеинкиназу A) и p42/44 MAPK (митоген-активируемую протеинкиназу), стимулирующую продукцию NO. NO ингибирует синтез глицерина, уменьшает вероятность повторной этерификации жирных кислот, снижает накопление липидов в адипоцитах [17]. Замедленная экспрессия LEPR1 в ЭЖТ у пациентов с ИБС, приводит к уменьшению продукции NO, индуцируя гипертрофию адипоцитов. Поскольку высвобождение лептина зависит от размера адипоцитов, уровень лептина в ЭЖТ повышается и может диффундировать непосредственно в стенки миокарда. Хроническое воздействие лептина способствует гипертрофии и фиброзу кардиомиоцитов, потенцируя дисфункцию миокарда.

Нарушение дифференцировки и гипертрофия адипоцитов, обнаруженные при снижении LEPR1, вызывают дефект доставки транспортера глюкозы типа 4 (GLUT4) к плазматической мембране, и, вероятно, являются одной из причин развития инсулинорезистентности (ИР) в ЖТ [18]. Второй причиной формирования ИР может быть гиперпродукция фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Так, в исследовании Huan J-N, et al. (2003) установлено, что дефицит длинной изоформы *LEPR* в ЖТ мышей TKO-OBR сопровождается увеличением ФНО-α [19]. ФНО-α индуцирует резистентность к инсулину за счет прямого негативного вмешательства в сигнальный путь инсулина, фосфорилирования IRS1, а также изменяя дифференцировку и метаболизм адипоцитов. В результате подавляется несколько важных метаболических эффектов инсулина, таких как стимуляция транспорта глюкозы в клетку, липогенеза, а также ингибирование изопротеренол-индуцированного липолиза. Увеличивается накопление энергии в ЖТ, которое приводит к повышенному выходу СЖК в кровоток, способствуя ускорению атеросклеротического процесса [20].

Основная функция коротких изоформ *LEPR* связана с интернализацией и деградацией лептина [9]. Снижение экспрессии пяти коротких изоформ *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с ИБС, может приводить к снижению деградации лептина в данном жировом депо и увеличению его содержания. Таким образом, ЭЖТ возможно будет являться альтернативным источником лептина у пациентов с ИБС, способствующим развитию гиперлептинемии. Поскольку повышенный уровень лептина на сердечно-сосудистую систему оказывает действия, которые потенциально являются атерогенными, тромботическими и ангиогенными, снижение как длинной, так и коротких изоформ *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с ИБС может способствовать прогрессированию ССЗ и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Для пациентов с ИБС характерно выраженное снижение экспрессии шести изоформ *LEPR* в ЭЖТ. Снижение экспрессии изученных изоформ *LEPR* в ЭЖТ ассоциировано с нарушением адипогенеза, гипертрофией адипоцитов, формированием ИР, усилением провоспалительных факторов, гиперлептинемией, прогрессированием атеросклероза. Выявленные особенности ЭЖТ у пациентов с ИБС, вероятно, могут оказывать как местное, так и системное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему.

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

Литература/References

1. Abdul-Rahman T, Lizano-Jubert I, Garg N, et al. The common pathobiology between coronary artery disease and calcific aortic stenosis: Evidence and clinical implications. Prog Cardiovasc Dis. 2023;79:89-99. doi:10.1016/j.pcad.2023.06.002.
2. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5446. doi:10.3390/ijms22115446.
3. Liu Y, Gu Y, Shen Y, et al. Association Between Serum Leptin Level and Calcific Aortic Valve Disease. J Am Heart Assoc. 2019;(19):e012495. doi:10.1161/JAHA.119.012495.
4. Liu Z, Xiao T, Liu H. Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. Front Neurosci. 2023;17:1238528. doi:10.3389/fnins.2023.1238528.
5. Picó C, Palou M, Pomar CA, et al. Leptin as a key regulator of the adipose organ. Rev Endocr Metab Disord. 2022;23(1):13-30. doi:10.1007/s11154-021-09687-5.
6. Martínez-Sánchez N. There and Back Again: Leptin Actions in White Adipose Tissue. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6039. doi:10.3390/ijms21176039.
7. Hu H, Garcia-Barrio M, Jiang ZS, et al. Roles of Perivascular Adipose Tissue in Hypertension and Atherosclerosis. Antioxid Redox Signal. 2021;34(9):736-49. doi:10.1089/ars.2020.8103.
8. Sinitsky MY, Ponasenko AV, Gruzdeva OV. Genetic profile and secretome of adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(3):155-65. (In Russ.) Синицкий М. Ю., Понасенко А. В., Груздева О. В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(3):155-65. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165.
9. Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:30. doi:10.3389/fendo.2017.00030.
10. Tsirigotaki A, Dansercoer A, Verschueren KHG, et al. Mechanism of receptor assembly via the pleiotropic adipokine Leptin. Nat Struct Mol Biol. 2023;30(4):551-63. doi:10.1038/s41594-023-00941-9.
11. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. Russian Journal of Cardiology. 2015;(4):107-10. (In Russ.) Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. Российский кардиологический журнал. 2015;(4):107-10. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-107-110.
12. Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A, et al. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. Diabetes. 2000;49(4):532-8. doi:10.2337/diabetes.49.4.532.
13. Ambele MA, Dhanraj P, Giles R, et al. Adipogenesis: A Complex Interplay of Multiple Molecular Determinants and Pathways. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4283. doi:10.3390/ijms21124283.
14. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. Nat Rev Cardiol. 2022;19(9):593-606. doi:10.1038/s41569-022-00679-9.
15. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2360-72. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
16. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. Metab Syndr Relat Disord. 2015;13(10):423-44. doi:10.1089/met.2015.0095.
17. Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, et al. Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism. Nutrients. 2019;11(9):2129. doi:10.3390/nu11092129.
18. Kim JI, Huh JY, Sohn JH, et al. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation. Mol Cell Biol. 2015;35(10):1686-99. doi:10.1128/MCB.01321-14.
19. Huan JN, Li J, Han Y, et al. Adipocyte-selective reduction of the leptin receptors induced by antisense RNA leads to increased adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance. J Biol Chem. 2003;278(46):45638-50. doi:10.1074/jbc.M304165200.
20. Hall ME, Harmancey R, Stec DE. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. World J Cardiol. 2015;7(9):511-24. doi:10.4330/wjc.v7.i9.511.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5788
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5788
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Молекулы, секретируемые висцеральными адипоцитами у пациентов с коронарным атеросклерозом и инсулинорезистентностью

Ледовских С. Р.[1], Гарбузова Е. В.[1], Шрамко В. С.[1], Каштанова Е. В.[1], Полонская Я. В.[1], Стахнева Е. М.[1], Кургузов А. В.[2], Чернявский А. М.[2], Рагино Ю. И.[1]

Цель. Изучение ассоциации уровней адипоцитокинов с инсулинорезистентностью (ИР) и наличием стабильных/нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. Одномоментное обсервационное исследование. В исследование были включены 109 мужчин в возрасте 38-79 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, без острого коронарного синдрома, с верифицированным с помощью коронароангиографии атеросклерозом коронарных артерий. Биохимические исследования проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН энзиматическим методом на анализаторе Konelab 30i. Всем пациентам также проводилось антропометрическое исследование.

Результаты. У пациентов с коронарным атеросклерозом и с ИР были выше уровни глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP) в 1,4 раза (p=0,005), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в 1,7 раза (p=0,032), интерлейкина (ИЛ)-6 в 3,2 раза (p=0,017), лептина в 2,3 раза (p=0,001) и панкреатического полипептида (PP) в 1,9 раза (p=0,006). У пациентов со стабильными АСБ и ИР лептин был выше в 2 раза, а PP выше в 1,7 раза, по сравнению с пациентами без ИР. Также было установлено, что уровень лептина у пациентов с нестабильными АСБ и ИР выше в 5,1 раза, уровень PP выше в 1,7 раза, по сравнению с группой пациентов без ИР. У пациентов с ИР и стабильными АСБ пептид YY был выше в 1,5 раза, нежели у пациентов с ИР и нестабильными АСБ, а уровень адипонектина выше в 1,9 раза. Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что PP ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Заключение. У пациентов с коронарным атеросклерозом и ИР были выше уровни GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина и PP. Уровень лептина и PP выше у пациентов и со стабильными, и с нестабильными АСБ и ИР, а уровень пептида YY и адипонектина выше у пациентов со стабильными АСБ и ИР, по сравнению с пациентами без ИР. PP ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, индекс HOMA, стабильные бляшки, нестабильные бляшки, адипоцитокины.

Отношения и деятельность. Исследование финансировалось из средств Гранта РНФ 24-25-00079.

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

Ледовских С. Р.* — ординатор, н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-7345-0473, Гарбузова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Каштанова Е. В. — д.б.н., доцент, зав. лабораторией клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Стахнева Е. М. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0484-6540, 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, Рагино Ю. И. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, руководитель учреждения, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

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

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — инсулинорезистентность, КШ — коронарное шунтирование, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, GIP — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, PYY — пептид YY, PP — панкреатический полипептид.

Рукопись получена 05.02.2024
Рецензия получена 23.04.2024
Принята к публикации 02.05.2024

Для цитирования: Ледовских С. Р., Гарбузова Е. В., Шрамко В. С., Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Стахнева Е. М., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. Молекулы, секретируемые висцеральными адипоцитами у пациентов с коронарным атеросклерозом и инсулинорезистентностью. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):5788. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5788. EDN RHDKKI

Molecules secreted by visceral adipocytes in patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance

Ledovskikh S. R.[1], Garbuzova E. V.[1], Shramko V. S.[1], Kashtanova E. V.[1], Polonskaya Y. V.[1], Stakhneva E. M.[1], Kurguzov A. V.[2], Chernyavsky A. M.[2], Ragino Yu. I.[1]

Aim. To study the association of adipocytokine levels with insulin resistance (IR) and stable/unstable plaques in patients with coronary atherosclerosis.

Material and methods. This cross-sectional observational study included 109 men aged 38-79 years with class II-III stable angina pectoris without acute coronary syndrome (ACS), with coronary atherosclerosis verified by coronary angiography. Biochemical tests were carried out using the enzymatic method on a Konelab 30i analyzer at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. All patients also underwent anthropometric examination.

Results. Patients with coronary atherosclerosis and IR had higher levels of GIP by 1,4 times (p=0,005), GLP-1 by 1,7 times (p=0,032), IL-6 by 3,2 times

(p=0,017), leptin by 2,3 times (p=0,001) and pancreatic polypeptide (PP) by 1,9 times (p=0,006). In patients with stable plaques and IR, leptin was 2 times higher, and PP was 1,7 times higher, compared to patients without IR. In patients with unstable plaques and IR, leptin and PP levels are 5,1 and 1,7 times higher, respectively, compared to the group of patients without IR. In patients with IR and stable plaques, PYY was 1,5 times higher than in patients with IR and unstable plaques, while the adiponectin level was 1,9 times higher. Logistic regression analysis demonstrated that PP is associated with IR in patients with unstable plaques.

Conclusion. Patients with coronary atherosclerosis and IR had higher levels of GIP, GLP-1, IL-6, leptin and PP. Leptin and PP levels are higher in patients with both stable and unstable plaques and IR, and PYY and adiponectin levels are higher in patients with stable plaques and IR compared with patients without IR. PP is associated with IR in patients with unstable plaques.

Keywords: insulin resistance, HOMA index, stable plaques, unstable plaques, adipocytokines.

Relationships and Activities. This research was funded by the Russian Science Foundation Grant 24-25-00079.

[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; [2]Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Ledovskikh S. R.* ORCID: 0000-0001-7345-0473, Garbuzova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Polonskaya Y. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Stakhneva E. M. ORCID: 0000-0003-0484-6540, Kurguzov A. V. ORCID: 0000-0003-1345-2199, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Received: 05.02.2024 **Revision Received:** 23.04.2024 **Accepted:** 02.05.2024

For citation: Ledovskikh S. R., Garbuzova E. V., Shramko V. S., Kashtanova E. V., Polonskaya Y. V., Stakhneva E. M., Kurguzov A. V., Chernyavsky A. M., Ragino Yu. I. Molecules secreted by visceral adipocytes in patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5788. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5788. EDN RHDKKI

Ключевые моменты

- У пациентов с коронарным атеросклерозом и с инсулинорезистентностью (ИР) выше уровни GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина и панкреатического полипептида (PP).
- У пациентов со стабильными атеросклеротическими бляшками (АСБ) и с ИР уровни лептина и PP выше, по сравнению с пациентами без ИР.
- У пациентов с ИР и стабильными АСБ пептид YY выше, по сравнению с пациентами с ИР и нестабильными АСБ.
- PP ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Key messages

- Patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance (IR) have higher levels of GIP, GLP-1, IL-6, leptin and pancreatic polypeptide (PP).
- Patients with stable plaques and IR have higher levels of leptin and PP compared to patients without IR.
- Patients with IR and stable plaques have higher PYY compared to patients with IR and unstable plaques.
- PP is associated with IR in patients with unstable plaques.

Под сахарным диабетом (СД) 2 типа подразумевается заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов. Термин "инсулинорезистентность" (ИР) был введен в середине XXв, он заключал в себя каскад метаболических изменений, происходящих не только с углеводами, но и с белками и жирами. Данное понятие стало использоваться для обозначения самого раннего нарушения влияния инсулина на ткани-мишени, в частности, на подкожную жировую клетчатку. Таким образом, ИР начинает формироваться на стадии избыточного веса человека [1, 2].

При избыточной массе тела и ожирении, которые преимущественно сопровождают заболевание СД 2 типа, адипоцитами синтезируется большое количество провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), глюкагон, лептин, адипонектин, адипсин, липокалин, резистин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, пептид YY (PYY), секретин, PAY-1. Они инициируют хронический воспалительный процесс [3], который оказывает влияние на все этапы формирования атеросклеротической бляшки (АСБ). При этом в ответ на секрецию клетками внеклеточного матрикса ИЛ-6 гепатоцитами начинают синтезироваться и секретироваться в кровь белки острой фазы: фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин, сывороточный амилоид А, альфа-1 ингибитор протеаз, липопротеин(а). В ответ на каскад реакций воспаления происходит инфильтрация сосудистой стенки активированными макрофагами. Местное воспаление усиливается с накоплением липидов, очаг атерогенеза растёт. При этом структура сосудистой стенки становится менее плотной, а на эндотелии формируется фиброзная пластинка, выступающая в про-

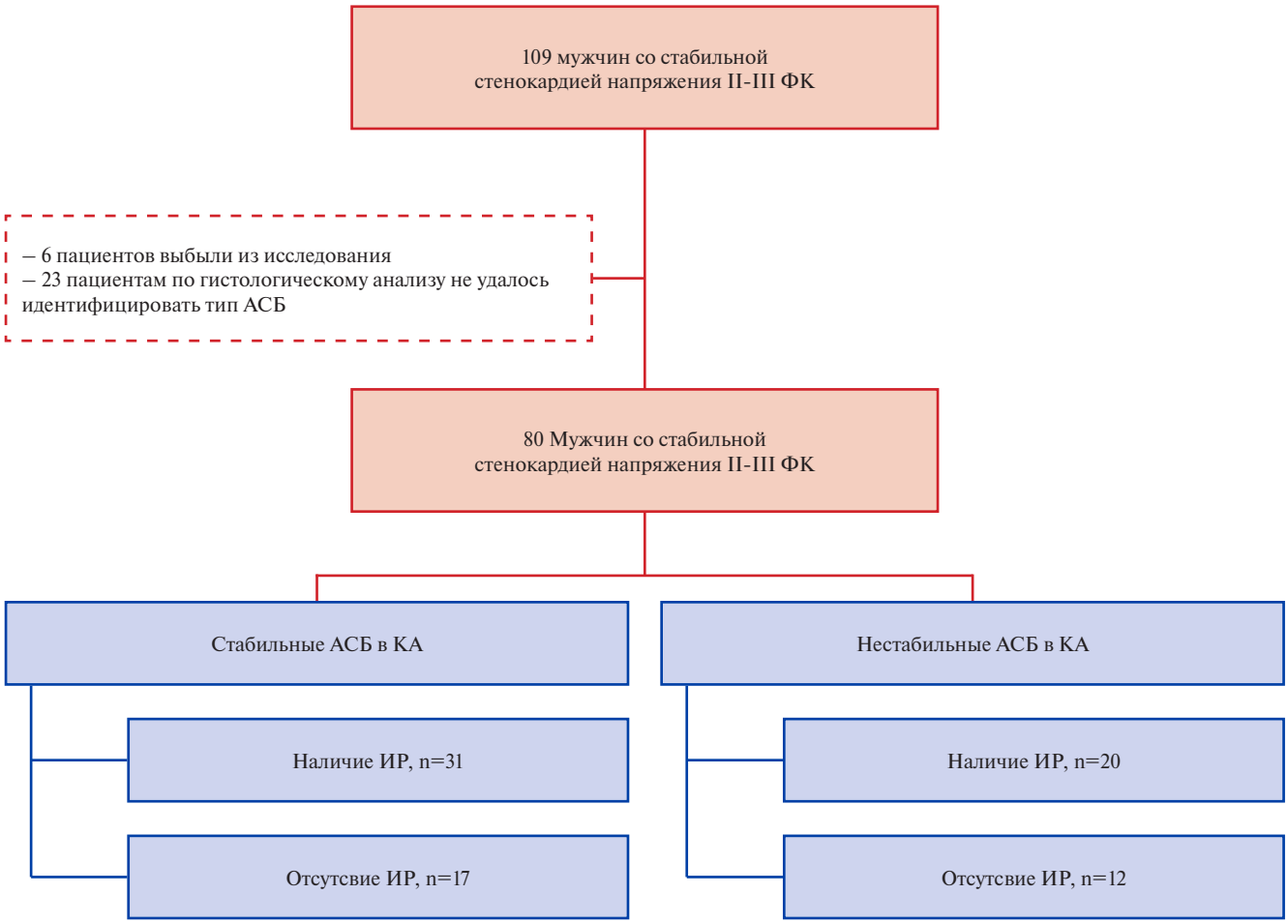


Рис. 1. Дизайн исследования.
Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИР — инсулинорезистентность, КА — коронарные артерии, ФК — функциональный класс.

свет сосуда [4]. Дальнейшая миграция макрофагов и Т-лимфоцитов приводит к дестабилизации АСБ, что может повлечь за собой её разрыв и тромбоз [5].

Таким образом, понятия "инсулинорезистентность", "ожирение" и "хроническое воспаление" тесно связаны между собой каскадом патофизиологических реакций. Целью нашего исследования было изучение уровней адипоцитокинов (GIP, GLP-1, глюкагона, инсулина, лептина, адипонектина, адипсина, липокалина, резистина), а также их ассоциаций со стабильными и нестабильными АСБ у пациентов с ИР.

Материал и методы

Дизайн: одномоментное обсервационное исследование. Исследование проводилось в рамках совместных научных исследований НИИТПМ — филиала ИЦГ СО РАН и ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. Е. Н. Мешалкина" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Образцы и данные были собраны после получения письменного информированного добровольного согласия от всех участников. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений (протокол № 2, от 05.06.2011). Данное исследование финансировалось из средств Гранта РНФ 24-25-00079.

В исследование были включены 109 мужчин в возрасте 38-79 лет (средний возраст 62,28±8,19) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, без острого коронарного синдрома, с верифицированным с помощью коронароангиографии атеросклерозом коронарных артерий со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, госпитализированных в клинику ФГБУ НМИЦ им. Е. Н. Мешалкина Минздрава России в период с 2011 по 2022гг на операцию коронарного шунтирования (КШ) (рис. 1).

На этапе предварительного отбора пациентов критериями включения были: мужской пол, эпизоды стабильной стенокардии напряжения или наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, подтвержденных клинической картиной, резуль-

татами электрокардиограммы и показателями биохимического анализа крови, диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), который верифицирован по результатам коронароангиографии.

Критериями исключения были: женский пол, острый коронарный синдром давностью <6 мес. до поступления (ИМ или нестабильная стенокардия), сопутствующая патология, являющаяся клинически значимой, в острой стадии (дыхательная, печеночная, почечная недостаточность, хронические инфекционно-воспалительные заболевания), а также онкологические процессы в активной стадии.

Во время операции КШ, согласно интраоперационным показаниям, хирурги проводили эндартерэктомию из коронарной(-ых) артерии(-ий). Далее проводились гистологические исследования полученного материала в патоморфологической лаборатории ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России". Материал, полученный с помощью эндартерэктомии, содержал комплекс интима-медиа коронарных артерий и был разделен (продольно и поперечно) на 3-5 фрагментов для возможности проведения и биохимических, и гистологических исследований. Полученные образцы изучались и описывались макроскопически (насколько распространена АСБ, наличие кровоизлияния в строму АСБ, существующая степень сужения просвета сосуда, наличие в структуре АСБ участков обызвествления) и после окраски гематоксилин-эозином изучали микропрепараты по Ван Гизону с помощью бинокулярного микроскопа Axiostar Plus.

Таким образом, после микроскопического исследования фрагментов интима-медиа, определялся тип АСБ: стабильная или нестабильная. Нестабильность АСБ определялась по критериям: инфильтрация Т-лимфоцитами и макрофагами >25 клеток в поле зрения 0,3 мм, фиброзная покрышка имеет толщину <65 мкм и наличие крупного липидного ядра (>40%) [6].

После КШ 6 пациентов покинули исследование по следующим причинам: развились осложнения, не удалось связаться с пациентом, а также был подписан добровольный отказ от участия. У 23 пациентов по результатам гистологического исследования не удалось определить тип АСБ. Итак, в итоговый анализ вошли 80 пациентов. Из исследуемой группы 48 мужчин в коронарных артериях имели стабильные АСБ, 60% (из них 31 человек характеризовались наличием ИР и 17 — отсутствием), а 32 — нестабильные, 40% (из них у 20 наличие ИР и у 12 — отсутствие).

Перед проведением КШ у пациентов производили забор крови для биохимических исследований холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, которые проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН энзиматическим методом на анализаторе Konelab 30i (Thermo, Финляндия). На проточном флуориметре Luminex MAGPIX при помощи мультиплексного анализа и панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX, Германия) были определены уровни С-пептида, GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина, MCP-1, панкреатического полипептида (PP), PYY, фактор некроза опухоли-альфа, ингибитор активатора плазминогена-1.

При проведении исследования учитывались особенности демографии, анамнез заболевания, наличие артериальной гипертензии, перенесенного ИМ, СД 2 типа, острого нарушения мозгового кровообращения и других неспецифических неинфекционных заболеваний. Пациентам проводилось антропометрическое исследование, которое включало измерение массы тела, роста, окружности бедер и талии (ОТ). Также определялся индекс массы тела с помощью формулы: масса тела (кг)/рост ($м^2$). Измерение ОТ проводилось в положении стоя, между нижним краем грудины и гребнем подвздошной кости (на середине расстояния) по средней подмышечной линии. Наличие абдоминального ожирения диагностировалось при ОТ >94 см [7]. Наличие ИР у пациентов устанавливалось по индексу HOMA-IR из расчета по формуле: HOMA-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. HOMA-ir >2,5 [8]. ИР была определена у 63,75% пациентов, 36,25% не имели ИР.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета SPSS 13.0. При оценке характера распределения признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова. В виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD) представлены переменный с нормальным распределением. При непараметрическом распределении использовалась Медиана, 25 и 75 квартили. С помощью t-критерия Стьюдента проводилось сравнительное исследование переменных при нормальном распределении. При непараметрическом распределении применялся U-критерий Манна-Уитни (для двух независимых групп) и критерий Крускалла-Уоллиса. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s) был применен в анализе зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей. В порядковой и номинальных шкалах данных применялись перекрестные таблицы данных и критерий χ^2 Пирсона с поправкой на вероятность (для расчета ORs). Уровень значимости был принят как $p<0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. В таблице 1 представлены данные пациентов в зависимости от наличия ИР и типа АСБ — стабильная или нестабильная.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов в зависимости от типа АСБ (стабильная/нестабильная) и наличия абдоминального ожирения

Параметр	Пациенты со стабильными АСБ с ИР (Me [Q25; Q75]), n=31	Пациенты с нестабильными АСБ с ИР (Me [Q25; Q75]), n=20	p	Пациенты со стабильными АСБ без ИР (Me [Q25; Q75]), n=17	Пациенты с нестабильными АСБ без ИР (Me [Q25; Q75]), n=12	p
Средний возраст	62 [55; 66]	59 [54,22; 62,75]	0,254	66 [60,5; 70,5]	63 [54,75; 74,00]	0,579
ИМТ, кг/м^2	28,73 [25,88; 31,35]	30,86 [28,91; 33,65]	0,330	28,92 [24,70; 32,79]	25,98 [22,11; 30,36]	0,194
ОТ ⩾94 см	15 (62,5%)	9 (37,5%)	0,813	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,445
ОТ, см	92,00 [84,00; 100,00]	92,00 [86,00; 100,00]	0,815	96,00 [86,00; 98,00]	92,00 [85,00; 98,00]	0,453
САД, мм рт.ст.	132,00 [126,67; 140,00]	127,00 [120,00; 143,00]	0,742	135,00 [114,75; 142,67]	133,50 [125,50; 139,58]	0,889
ДАД, мм рт.ст.	80,00 [80,00; 90,00]	80,00 [78,50; 86,42]	0,577	80,00 [70,42; 89,17]	80,00 [74,33; 85,50]	0,926
Статус курения (absolute in %)	21 (72,4%)	15 (75%)	0,840	9 (69,2%)	11 (91,7%)	0,548
СД 2 типа (absolute in %)	5 (17,2%)	8 (40%)	0,076	2 (15,4%)	3 (25%)	0,548
Холестерин (ммоль/л)	4,19 [3,38; 4;87]	4,15 [3,19; 5,08]	0,938	4,04 [3,04; 4,52]	3,89 [3,30; 4,61]	0,756
Триглицериды (ммоль/л)	1,01 [0,74; 1,10]	0,71 [0,52; 0,69]	0,010	0,91 [0,68; 1,10]	0,86 [0,62; 1,17]	0,825
ХС-ЛВП (ммоль/л)	0,61 [0,47; 0,72]	0,61 [0,53; 0,69]	0,855	0,60 [0,57; 0,82]	0,86 [0,39; 0,96]	0,232
ХС-ЛНП (ммоль/л)	3,12 [2,57; 3,75]	3,09 [2,27; 3,72]	0,862	2,87 [2,00; 3,30]	2,37 [2,08; 3,56]	0,894
Глюкоза (ммоль/л)	6,20 [5,30; 8,00]	6,5 [5,83; 7,85]	0,629	5,40 [4,85; 5,80]	5,25 [4,73; 6,25]	0,947

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 2

Содержание адипоцитокинов в зависимости от ИР, Me (25-75%)

Параметр	Пациенты с ИР (Me [Q25; Q75]), n=48	Пациенты без ИР (Me [Q25; Q75]), n=32	p
С-пептид (нг/мл)	1,34 [0,37; 2,28]	0,75 [0,44; 1,64]	0,069
GIP (пг/мл)	33,51 [18,38; 49,70]	23,60 [12,56; 29,53]	0,005
GLP-1 (пг/мл)	417,11 [223,40; 736,01]	250,38 [165,99; 459,50]	0,032
ИЛ-6 (пг/мл)	9,16 [3,50; 20,54]	2,86 [1,91; 8,04]	0,017
Лептин (пг/мл)	6742,07 [3724,79; 12240,95]	2977,39 [972,92; 5145,83]	0,001
MCP-1 (пг/мл)	215,00 [147,12; 303,54]	261,52 [196,60; 336,45]	0,137
PP (пг/мл)	126,71 [58,68; 189;35]	67,99 [33,77; 108,07]	0,006
PYY (пг/мл)	43,50 [31,53; 61,29]	36,01 [15,40; 62,02]	0,236
TNF-α (пг/мл)	6,16 [3,78; 7,88]	5,04 [3,25; 6,99]	0,120
PAI-1 (нг/мл)	21,46 [15,12; 35,94]	24,59 [14,10; 38,58]	0,802
Липокалин (нг/мл)	444,98 [207,16; 805,85]	466,78 [218,08; 640,07]	0,931
Грелин (пг/мл)	17,29 [9,23; 24,33]	15,91 [9,23; 22,73]	0,426
Глюкагон (пг/мл)	9,91 [4,20; 23,28]	9,50 [4,79; 23,44]	0,963
Адипонектин (мкг/мл)	20,49 [14,00; 38,35]	27,86 [10,89; 51,16]	0,670

Сокращения: ИР — инсулинорезистентность, ИЛ-6 — интерлейкин-6, GIP — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена, PP — панкреатический полипептид, PYY — пептид тирозин-тирозин, TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

Группы мужчин с ИР и без неё были сопоставимы по уровню диастолического артериального давления (АД), систолического АД, возрасту, диагнозу СД 2 типа, статусу курения независимо от типа АСБ. Все пациенты имели установленный диагноз гипертонической болезни и получали антигипертензивную терапию для достижения целевых значений АД.

Состояние дислипидемии у пациентов обеих групп определялось повышением уровня липопротеинов и липидов выше оптимального значения [9]. Пациенты, включенные в исследование, имели очень высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому дислипидемия определялась на уровне липопротеинов низкой плотности >55 мг/дл и при уровне триглице-

Таблица 3

Содержание адипоцитокинов в зависимости от ИР и типа АСБ, Me (25-75%)

Параметр	Пациенты со стабильными АСБ с ИР (Me [Q25; Q75]), n=31	Пациенты с нестабильными АСБ с ИР (Me [Q25; Q75]), n=20	p	Пациенты со стабильными АСБ без ИР (Me [Q25; Q75]), n=17	Пациенты с нестабильными АСБ без ИР (Me [Q25; Q75]), n=12	p
С-пептид (нг/мл)	1,33 [0,35; 2,51]	1,38 [0,62; 2,14]	0,893	0,87 [0,45; 1,64]	0,67 [0,38; 1,52]	0,595
GIP (пг/мл)	35,22 [20,27; 57,83]	31,33 [16,91; 43,45]	0,227	24,96 [15,70; 27,74]	16,02 [9,65; 31,69]	0,352
GLP-1 (пг/мл)	313,21 [210,99; 701,01]	469,18 [230,92; 1121,55]	0,362	250,38 [171,83; 555,54]	251,78 [160,85; 442,13]	0,757
ИЛ-6 (пг/мл)	9,16 [2,81; 20,54]	8,98 [3,97; 24,78]	0,977	2,86 [2,03; 5,54]	2,86 [1,75; 14,10]	0,834
Инсулин (пг/мл)	473,75 [382,50; 695,33]	556,76 [429,78; 662,01]	0,671	272,95 [205,02; 330,84]	205,47 [139,36; 264,87]	0,129
Лептин (пг/мл)	6236,87 [3799,86; 8509,36]	8042,07 [3499,59; 13673,01]	0,294	3112,89 [1452,20; 5318,58]	1585,81 [790,27; 4970,16]	0,364
MCP-1 (пг/мл)	239,67 [130,19; 312;83]	209,27 [180,67; 286,50]	0,817	304,60 [214,43; 370,96]	246,38 [175,25; 313,66]	0,308
PP (пг/мл)	128,87 [66,55; 189;35]	110,57 [51,88; 195,21]	0,370	75,12 [43,07; 137,46]	63,91 [30,20; 98,19]	0,308
PYY (пг/мл)	50,58 [35,26; 65,35]	33,45 [29,46; 50,58]	0,040	39,34 [19,12; 76,91]	28,12 [15,40; 61,03]	0,459
TNF-α (пг/мл)	6,01 [3,69; 7,59]	6,23 [4,63; 7,92]	0,700	4,58 [2,55; 6,99]	5,20 [3,41; 6,90]	0,763
PAI-1 (нг/мл)	25,90 [15,07; 33,75]	21,04 [15,16; 44,56]	0,969	24,59 [13,96; 38,58]	23,96 [14,18; 43,59]	0,929
Липокалин (нг/мл)	506,60 [250,80; 805,85]	319,11 [163,01; 756,16]	0,298	462,63 [240,38; 637,51]	502,89 [207,16; 643,79]	0,832
Грелин (пг/мл)	17,29 [9,23; 29,12]	13,06 [9,23; 17,29]	0,153	17,29 [14,24; 23,62]	9,23 [9,23; 17,89]	0,053
Глюкагон (пг/мл)	12,77 [5,55; 23,65]	7,80 [3,56; 16,78]	0,122	11,32 [5,08; 30,62]	7,10 [3,88; 27,37]	0,480
Адипонектин (мкг/мл)	26,55 [15,40; 41,20]	14,20 [11,04; 28,58]	0,015	19,43 [8,63; 47,75]	28,73 [22,79; 57,95]	0,436
Адипсин (мкг/мл)	10,21 [8,12; 15,60]	11,86 [8,72; 13,68]	0,937	9,23 [4,45; 12,71]	9,75 [7,67; 11,22]	0,612

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИР — инсулинорезистентность, GIP — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена, PP — панкреатический полипептид, PYY — пептид тирозин-тирозин, TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 4

Логистический регрессионный анализ ассоциаций ИР и адипоцитокинов у пациентов с нестабильными АСБ

Параметр	Модель
Лептин на 1 пг/мл	1,000 (0,999-1,001), p=0,056
PP на 1 пг/мл	1,017 (1,001-1,033), p=0,038

Сокращение: PP — панкреатический полипептид.

Таблица 5

Логистический регрессионный анализ ассоциаций нестабильности АСБ и адипоцитокинов у пациентов с ИР

Параметр	Модель
Адипонектин на 1 мкг/мл	0,947 (0,893-1,005), p=0,074
PYY на 1 пг/мл	0,973 (0,943-1,004), p=0,087

Сокращение: PYY — пептид тирозин-тирозин.

ридов >150 мг/дл. Все пациенты, страдающие ИБС, получали терапию статинами в максимально переносимых дозировках (аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг) независимо от наличия дислипидемии. В данном исследовании обращает на себя внимание повышение уровня триглицеридов у пациентов с ИР и стабильными АСБ (p=0,010).

Таблица 2 содержит информацию об уровнях адипоцитокинов в зависимости от наличия ИР у пациентов со стабильными и нестабильными АСБ.

При первичном анализе установили, что у пациентов с атеросклерозом и с ИР были выше уровни GIP в 1,4 раза (p=0,005), GLP-1 в 1,7 раза (p=0,032), ИЛ-6 в 3,2 раза (p=0,017), лептина в 2,3 раза (p=0,001) и PP в 1,9 раза (p=0,006).

Адипоцитокины в крови пациентов с ИР и коронарным атеросклерозом. Далее был проведен более детальный анализ с разделением пациентов на подгруппы в зависимости от наличия ИР и типа АСБ (табл. 3).

При сравнении в подгруппах пациентов с разными типами АСБ и наличием ИР были получены следующие данные: у пациентов со стабильными АСБ и ИР лептин был выше в 2 раза (6236,87 [3799,86; 8509,36] vs 3112,89 [1452,20; 5318,58], p=0,018), а PP выше в 1,7 раза (128,87 [66,55; 189;35] vs 75,12 [43,07; 137,46], p=0,051) по сравнению с пациентами без ИР. Также было установлено, что уровень лептина у пациентов с нестабильными АСБ и ИР выше в 5,1 раза (8042,07 [3499,59; 13673,01] vs 1585,81 [790,27; 4970,16], p=0,019), уровень PP выше в 1,7 раза (110,57 [51,88; 195,21] vs 63,91 [30,20; 98,19], p=0,043), по сравнению с группой пациентов без ИР. Также было установлено, что уровень лептина у пациентов с нестабильными АСБ и ИР выше в 5,1 раз (8042,07 [3499,59; 13673,01] vs 1585,81 [790,27; 4970,16], p=0,019), уровень PP выше в 1,7 раза (110,57 [51,88; 195,21] vs 63,91 [30,20; 98,19], p=0,043), по сравнению с группой пациентов без ИР.

У пациентов с ИР и стабильными АСБ PYY был выше в 1,5 раза (50,58 [35,26; 65,35] vs 33,45 [29,46; 50,58], p=0,040), нежели у пациентов с ИР и нестабильными АСБ, а уровень адипонектина выше в 1,9 раза (26,55 [15,40; 41,20] vs 14,20 [11,04; 28,58], p=0,015).

Следующий этап заключал в себе проведение логистического регрессионного анализа ассоциации ИР и адипоцитокинов (в частности, лептина, PP, адипонектина и PYY) у пациентов со стабильными и нестабильными АСБ (табл. 4, 5).

Таким образом, логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что PP ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Обсуждение

Известно, что висцеральная жировая ткань, к которой относится эпикардиальная жировая ткань, жировая прослойка вокруг сосудов и т.д. — это эндокринный орган, активно секретирующий различные факторы (в частности, лептин, фактор некроза опухоли, свободные жирные кислоты, интерлейкины 1, 6, усиливающие воспаление эндотелия сосудистой стенки и способствующие развитию и усугублению течения атеросклероза). Адипокины, гормоны жировой ткани, в исследованиях последнего десятилетия играют важную роль в метаболизме липидов, глюкозы, передаче сигнальных цитокинов. Соответственно, их уровни — значимые предвестники кардиометаболических осложнений [10].

Лептин является полипептидным гормоном, участвующим в регуляции многих метаболических, нейроэндокринных и энергетических процессов организма. Лептин регулирует пищевое поведение, через стимуляцию рецепторов гипоталамуса, энергетический обмен и в последние годы показано его влияние практически на все системы организма. Достаточно изучено его воздействие на сердечно-сосудистую систему, а также транскрипцию гена инсулина [11]. Таким образом, у пациентов, страдающих СД, сопровождаемым повышенным уровнем висцеральной жировой ткани, риск осложнений (включая ИМ, стенокардию и сердечную недостаточность) возрастает в 2-4 раза, что обуславливает повышенную смертность среди этих лиц [12]. Доказано атерогенное влияние данного гормона, это обусловлено ускоренным синтезом провоспалительных цитокинов на фоне усиленной агрегации моноцитов и появления пенистых клеток при непосредственном участии лептина [13]. Помимо описанных эффектов, лептин участвует в усиленной агрегации тромбоцитов и увеличении холестерина в клетках-макрофагах, что оказывает отрицательное воздействие на стенки сосудов [14]. Интересное наблюдение сделали ученые Katsiki N, et al.: устойчивость к лептину связана с развитием ИР [15]. В нашем исследовании уровень лептина был выше у пациентов с коронарным атеросклерозом и ИР, по сравнению с пациентами без ИР, однако при проведении логистического регрессионного анализа статистическая значимость по уровню лептина не была достигнута.

Однако существуют адипокины, улучшающие течение сердечно-сосудистых заболеваний путем регуляции углеводного и липидного обменов, а также уменьшения воспаления и снижения окислительного стресса. К таким адипокинам относится адипонектин, который имеет отрицательную корреляцию с маркерами воспаления (СРБ, фактором некроза опухоли альфа, ИЛ-6) и снижает эндотелиальную дисфункцию, что положительно сказывается на течении атеросклероза [16]. Адипонектин через гомологичный домен плекстрина увеличивает синтез и секрецию инсулина путем усиления активности протеинкиназы в тканях, имеющих инсулиновые рецепторы. Также данный адипокин обладает антиатеросклеротическим действием [17], играет ключевую роль в улучшении течения гипертонической болезни [18] и гипертрофии миокарда [19]. Marso SP, et al. было доказано, что низкий уровень циркулирующего адипонектина ассоциирован с утолщением интимы сосудов, нарушением липидного обмена и ухудшением течения атеросклероза [20]. Также была установлена обратная корреляция между уровнем адипонектина у пациентов с ожирением и толщиной интима-медиа сосудов, увеличение которой считается маркером бессимптомного течения атеросклероза [21]. Таким образом, адипонектин снижает окислительный стресс, улучшает эндотелиальную дисфункцию, регулирует липидный обмен, обусловливая улучшение течения атеросклероза. Нами были получены следующие данные: у пациентов с ИР и стабильными АСБ уровень адипонектина был выше, однако при проведении логистического регрессионного анализа нестабильность АСБ у пациентов с ИР не была ассоциирована с уровнем адипонектина.

Благоприятные эффекты на метаболизм также оказывает гормон кишечного происхождения PYY, синтезируемый энтероэндокринными L-клетками. Известно, что уровень данного пептида ниже у людей с ожирением. Его секреция способствует адекватному метаболизму глюкозы, снижает аппетит и увеличивает всасывание электролитов и воды в толстом кишечнике [22]. На сегодняшний день практически не представлено информации о связи PYY с атеросклерозом и нестабильностью АСБ. Однако была установлена корреляция пептида с СРБ (параметром воспалительной реакции), что может говорить о воспалительной регуляции секреции PYY или о результате комплексного воздействия различных факторов хронической воспалительной среды. Также установлено опосредованное влияние PYY на атеросклеротическое поражение через сигналы Y1 и Y2 рецепторов,

которые изменяют сократимость миокарда и способствуют вазоконстрикции [23]. В метаболизме углеводов действие PYY направлено на нормализацию секреции инсулина, что является благоприятным фактором в восстановлении островков поджелудочной железы [24]. В нашем исследовании у пациентов с ИР и стабильными АСБ PYY был выше, нежели у пациентов с ИР и нестабильными АСБ, в то же время логистический регрессионный анализ показал, что нестабильность АСБ у пациентов с ИР не ассоциирована с уровнем PYY.

PP представляет собой пептидный гормон, выделяемый поджелудочной железой и регулируемый эфферентными волокнами блуждающего нерва. PP оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина [25], а также сообщается, что он ингибирует высвобождение как глюкагона [26], так и соматостатина [27]. Тощаковый PP связан с висцеральным ожирением и значительно увеличивается у людей с СД 2 типа, но не с нарушением уровня глюкозы натощак или нарушением толерантности к глюкозе, которые не так сильно ассоциированы с ИБС [28]. Потенциальная роль PP как маркера макрососудистых заболеваний ранее практически не изучалась. Sam AH, et al[1]. изучили данные 1332 взрослых участников с нормальной толерантностью к глюкозе (n=231), предиабетом (n=175) или СД 2 типа (n=926). С поправкой на расчетную скорость клубочковой фильтрации PP достоверно коррелировал с десятилетним Фрамингемским риском (R^2=0,39, p<0,0001). У участников мужского пола с СД 2 типа PP был независимым предиктором конечной точки ИБС в логистической регрессии (отношение шансов 5,954 (1,554-22,813, p<0,01)) с поправкой на возраст, индекс массы тела, продолжительность диабета, гликированного гемоглобина, использование инсулина, количество пероральных гипогликемических препаратов, систолическое АД, количество антигипертензивных средств, соотношение липидов. Один только PP имел умеренную прогностическую ценность для конечной точки ИБС (позитивная предсказательная ценность 0,17, негативная предсказательная ценность 0,92, AUC ROC 0,657), однако данные еще не были опубликованы. В нашем исследовании PP был выше как у пациентов со стабильными, так и пациентов с нестабильными АСБ и также был ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ, что может являться основой для дальнейшего изучения данного маркера в контексте атеросклеротических событий.

Также при наличии ИР у пациентов с атеросклерозом в крови были выше уровни GIP, GLP, ИЛ-6, лептина и PP. Известно, что ИР является фактором риска сердечно-сосудистых событий [28], однако до настоящего времени не ясно, насколько адипоцитокиновый профиль пациентов с ИР ассоциирован именно с нестабильностью АСБ, а не с атеросклерозом в целом, что планируется изучать в дальнейшем.

Преимуществами исследования является гистологический материал для исследования, современные биохимические методы исследования. Ограничением исследования является локальный забор материала для изучения АСБ, набор только лиц мужского пола.

Заключение

Таким образом, при исследовании уровней адипоцитокинов у пациентов с коронарным атеросклерозом было установлено, что среди пациентов с ИР и коронарным атеросклерозом вне зависимости от стабильности АСБ коронарных сосудов были выше уровни GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина и PP. Уровень лептина и PP выше у пациентов и со стабильными, и с нестабильными АСБ и ИР, а уровень PYY и адипонектина выше у пациентов со стабильными АСБ и ИР, по сравнению с пациентами без ИР. Шанс наличия ИР у пациентов с нестабильными АСБ повышен на 1,7% при увеличении PP на 1 пг/мл.

Полученные данные служат основой для более детального исследования уровней PP и лептина у пациентов с атеросклеротической болезнью как маркеров нестабильности АСБ.

Отношения и деятельность. Исследование финансировалось из средств Гранта РНФ 24-25-00079.

[1] Sam AH, Buckley A, Meeran K, et al. Fasting pancreatic polypeptide: a novel marker of cardiovascular risk and coronary artery disease in men with type 2 diabetes mellitus. Presented at: ENDO 2017: the 99th Annual Meeting & Expo; April 1-4, 2017; Orlando, FL. Abstract 587.

Литература/References

1. Sizova EE. Insulin resistance — a role in the pathogenesis of metabolic syndrome. Endocrinology: news, opinions, training. 2020;9(4):98-100. (In Russ.) Сизова Е. Е. Инсулинорезистентность — роль в патогенезе метаболического синдрома. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020;9(4):98-100. doi:10.33029/2304-9529-2020-9-4-98-100.
2. Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Shcherbakova LV, et al. Associations of adupocutokine and metaboliv hormone level in young people aged 25-44 years with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. Obesity and metabolism. 2024;21(1):14-23. (In Russ.) Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Щербакова Л. В. и др. Ассоциации уровней адипоцитокинов и метаболических гормонов у молодых людей 25-44 лет с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2024;21(1):14-23. doi:10.14341/omet12974.
3. Kazakova MI, Vysotskaya EA, Mitkovskaya NP. The role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2022;6(2):1707-13. (In Russ.) Казакова М. И., Высоцкая Е. А., Митьковская Н. П. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2022;6(2):1707-13. doi:10.51922/2616-633X.2022.6.2.1707.
4. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009;54(23):2129-38. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.
5. Waksman Ron; Patrick W. Serruys; Schaar, J. Handbook of the Vulnerable Plaque; 2nd ed.; CRC Press: London, 2007; ISBN: 978-1841846217.
6. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with

representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European heart journal. 2021;42(34)3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehac458.
7. Gutch M, Kumar S, Razi SM, et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(1):160-4. doi:10.4103/2230-8210.146874.
8. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
9. Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1S):4872. (In Russ.) Мустафина И. А., Ионин В. А., Долганов А. А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872.
10. Mechanick JI, Zhao S, Garvey WT. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem. Glob Heart. 2018;13:113-27. doi:10.1016/j.gheart.2017.10.003.
11. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5446. doi:10.3390/ijms22115446.
12. Georgakis MK, Malik R, Richardson TG, et al. Associations of genetically predicted IL-6 signaling with cardiovascular disease risk across population subgroups. BMC Med. 2022;20:245. doi:10.1186/s12916-022-02446-6.
13. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. Journal of Clinical Investigation. 2001;108(10):1533-40. doi:10.1172/JCI13143.
14. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. Acta Pharmacol. Sin. 2018;(39):1176-88. doi:10.1038/aps.2018.40.
15. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. J. Cardiol. 2013;63:250-9. doi:10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
16. Liu L, Shi Z, Ji X, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. Cell. Mol. Life Sci. 2022;79:272. doi:10.1007/s00018-022-04286-2.
17. Yan C.-J, Li S-M, Xiao Q, et al. Influence of serum adiponectin level and SNP +45 polymorphism of adiponectin gene on myocardial fibrosis. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2013;14:721-8. doi:10.1631/jzus.BQICC707.
18. Park M, Sweeney G. Direct effects of adipokines on the heart: Focus on adiponectin. Heart Fail. Rev. 2012;18:631-44. doi:10.1007/s10741-012-9337-8.
19. Marso SP, Mehta SK, Frutkin A, et al. Low adiponectin levels are associated with atherogenic dyslipidemia and lipid-rich plaque in nondiabetic coronary arteries. Diabetes Care. 2008;31:989-94. doi:10.2337/dc07-2024.
20. Csongrádi É, Káplár M, Nagy Jr B, et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2017;27:571-80. doi:10.1016/j.numecd.2017.02.007.
21. Khavkin AI, Gurina OP, Dementieva EA, et al. Modern possibilities of laboratory diagnosis of disorders of the gastrointestinal tract. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;(6):173-85. (In Russ.) Хавкин А. И., Гурина О. П., Дементьева Е. А. и др. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(6):173-85. doi:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-173-185.
22. Haj-Yehia E, Mer tens RW, Kahles F, et al. Peptide YY (PYY) Is Associated with Cardiovascular Risk in Patients with Acute Myocardial Infarction. J Clin Med. 2020;9(12):3952. doi:10.3390/jcm9123952.
23. Ramracheya RD, McCulloch LJ, Clark A, et al. PYY-Dependent Restoration of Impaired Insulin and Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes following Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery. Cell Rep. 2016;15(5):944-50. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.091.
24. Khan DS, Vasu RC, Moffett N, et al. Flatt Influence of neuropeptide Y and pancreatic polypeptide on islet function and beta-cell survival Biochim. Et. Biophys. Acta Gen. Subj. 2017;1861(4):749-58. doi:10.1016/j.bbagen.2017.01.005.
25. Aragón F, Karaca M, Novials A, et al. Rubí Pancreatic polypeptide regulates glucagon release through PPYR1 receptors expressed in mouse and human alpha-cells Biochim. Biophys. Acta BBA Gen. Subj. 2015;1850:343-51. doi:10.1016/j.bbagen.2014.11.005.
26. Kim W, Fiori JL, Shin Y-K, et al. Egan Pancreatic polypeptide inhibits somatostatin secretion FEBS Lett. 2014;588:3233-9. doi:10.1016/j.febslet.2014.07.005.
27. Zhu W, Tanday N, Flatt PR, et al. Pancreatic polypeptide revisited: Potential therapeutic effects in obesity-diabetes. Peptides. 2023;160:170923. doi:10.1016/j.peptides.2022.170923.
28. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. J Clin Lipidol. 2016;10(1 Suppl):S1-43. doi:10.1016/j.jacl.2015.08.002.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5957
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5957
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

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

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

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

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

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

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

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

Отношения и деятельность: нет.

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

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

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

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

Рукопись получена 19.05.2024
Рецензия получена 24.06.2024
Принята к публикации 31.07.2024

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

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

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

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

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

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

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

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

Relationships and Activities: none.

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

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

*Corresponding author:
zaigraevivan2002@yandex.ru

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

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

Ключевые моменты

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

Key messages

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

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

Наряду с известными факторами, принимающими участие в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза коронарных артерий, одну из ключевых ролей отводят внеклеточной ДНК (вкДНК). вкДНК представляет собой фрагментированную двухцепочечную ДНК, которая свободно циркулирует в жидких средах организма. В норме ее концентрации низкие, поскольку она быстро элиминируется макрофагами. Уровень вкДНК увеличивается при сепсисе, аутоиммунных, онкологических, сердечно-сосудистые заболеваниях, включая гипертонию, инфаркт миокарда (ИМ) и сердечную недостаточность [2, 3]. Впервые вкДНК была описана Мандэлом и Метайс в 1948г [4]. Ее происхождение объясняют тремя процессами: клеточным апоптозом, некрозом и активной секрецией — образованием внеклеточных нейтрофильных ловушек (neutrophil extracellular traps — NETs). Так, при нарушении эвакуации холестерина из интимы стенок артерий, происходит активация нейтрофилов с инфильтрацией ими стенки артерии, выброс вкДНК и как следствие — ускорение формирования атеросклеротического поражения [5]. При гистологическом анализе образцов бляшек, полученных при тромбэктомии у больных с ОКСпST, наблюдалось обилие лейкоцитов, выделяющих вкДНК [6].

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

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

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

Материал и методы

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

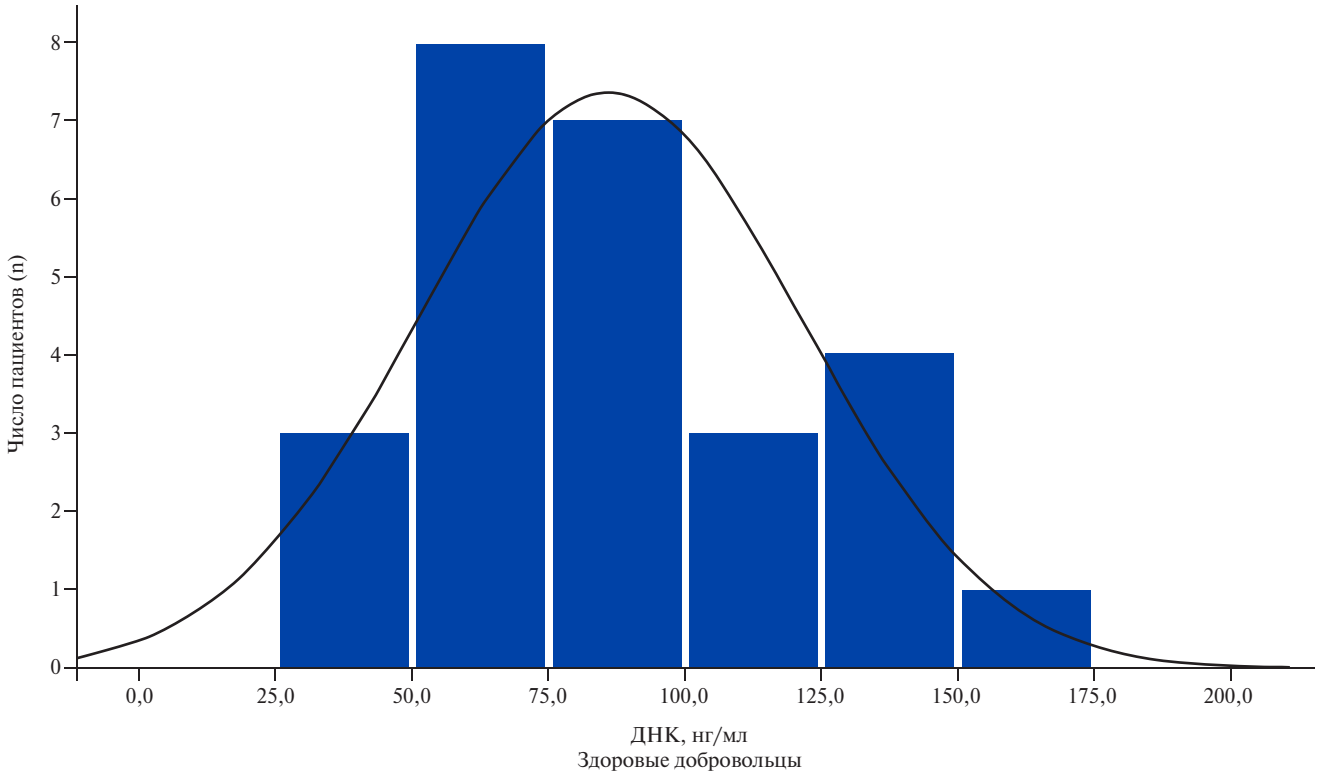


Рис. 1. Распределение концентрации вкДНК у здоровых добровольцев.

Таблица 1

Основные характеристики больных с ОКСпST

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

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

Таблица 2

Основные показатели инструментальных исследований у больных с ОКСпST

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

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

К критериям исключения относились больные с выраженной хронической сердечной недостаточностью (IV функционального класса по NYHA); кардиомиопатией любого генеза; перенесшие в течение 2 последних месяцев перед настоящей госпитализацией ИМ, тромбоэмболию легочной артерии, инсульт; не включались в исследование пациенты, имеющие при поступлении в стационар острое кровотечение, острый венозный/артериальный тромбоз, острое повреждение почек 2-3 стадии по KDIGO, острый инфекционный процесс, в т.ч. острую респираторную и вирусную инфекцию и новую коронавирусную инфекцию. При наличии в анамнезе цирроза печени (класс С по Чайлд-Пью), терминальной хронической почечной недостаточности, аутоиммунного заболевания, приема системных глюкокортикостероидов,

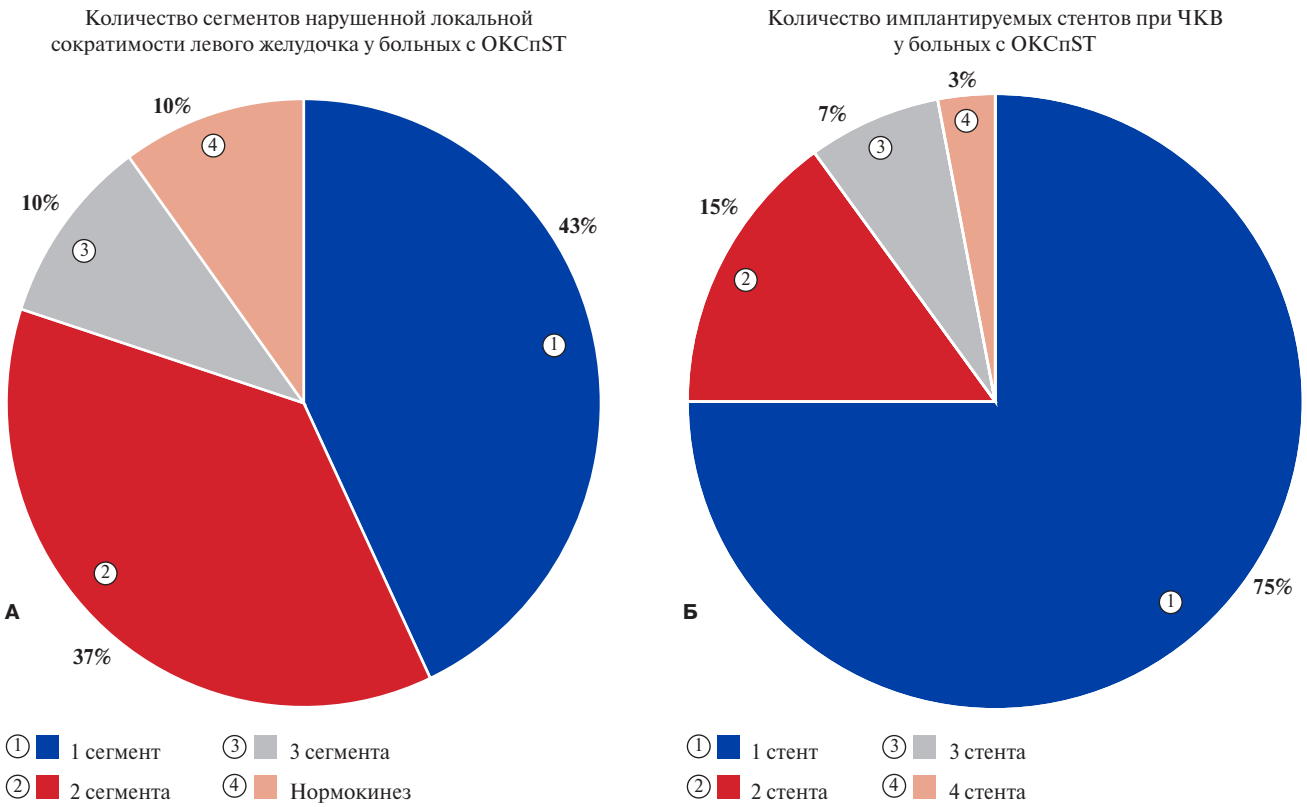


Рис. 2. Распределение количества сегментов с нарушенной сократимостью ЛЖ (**А**) и количества имплантируемых стентов при ЧКВ (**Б**) у больных с ОКСпST (n=44).

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

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

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

Определение вкДНК. Кроме того, у данной группы больных сразу при поступлении и через 24 ч после ЧКВ производилось измерение концентрации вкДНК с помощью методики "НуклеоТест" (НПФ ПОКАРД, Россия) — хромогенным методом определения ДНК содержащих структур. Методика заключалась в связывании специфического лиганда со свободно циркулирующей вкДНК и линкерным участком нуклеосом за счет электростатических связей, затем свободные участки ДНК взаимодействуют с коньюгатом, содержащим пероксидазу хрена и при добавлении красителя и окислителя в результате ферментативной реакции происходит окрашивание. Интенсивность окрашивания измеряется при помощи спектрофотометра и пропорциональна концентрации ДНК-содержащих структур в образце. Предварительно, уровень вкДНК для референсных границ нормальных значений был определен у 26 здоровых добровольцев. Он составил 78,0 (59,7-106,0) нг/мл (рис. 1).

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

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

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

Таблица 3

Лабораторные показатели у больных с ОКСпST

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

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

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

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

Результаты

Всего в работу вошло 44 больных с ОКСпST, кровоток при поступлении по TIMI 0-1 регистрировался у 93,2%. Средний возраст включенных в анализ составил 60,6±9,6 лет, из них 74,6% мужчин, медиана индекса массы тела (ИМТ) превосходила нормальные значения — 28,4 (26,1-32,0) кг/м^2 и соответствовала предожирению. Доля пациентов с низким и средним риском госпитальной летальности составила 83,5%, что согласовывалось с тяжестью ОИМ по шкале Killip: 1-2 стадия составила 80%. Только 10,2% переносили ранее ИМ, у 13,6% имелась хроническая сердечная недостаточность, а сахарный диабет регистрировался в 15,3% случаев. Наиболее встречающейся фоновой нозологией была гипертоническая болезнь (93,2%). Среди осложнений в данной выборке встречались кардиогенный шок (18,4%), аритмия (16,9%), острая сердечно-сосудистая недостаточность и острая левожелудочковая недостаточность 13,6% и 11,9%, соответственно; летальный исход зарегистрирован у 8,5%. Основные характеристики отобранных больных с ОКСпST представлены в таблице 1.

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

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

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

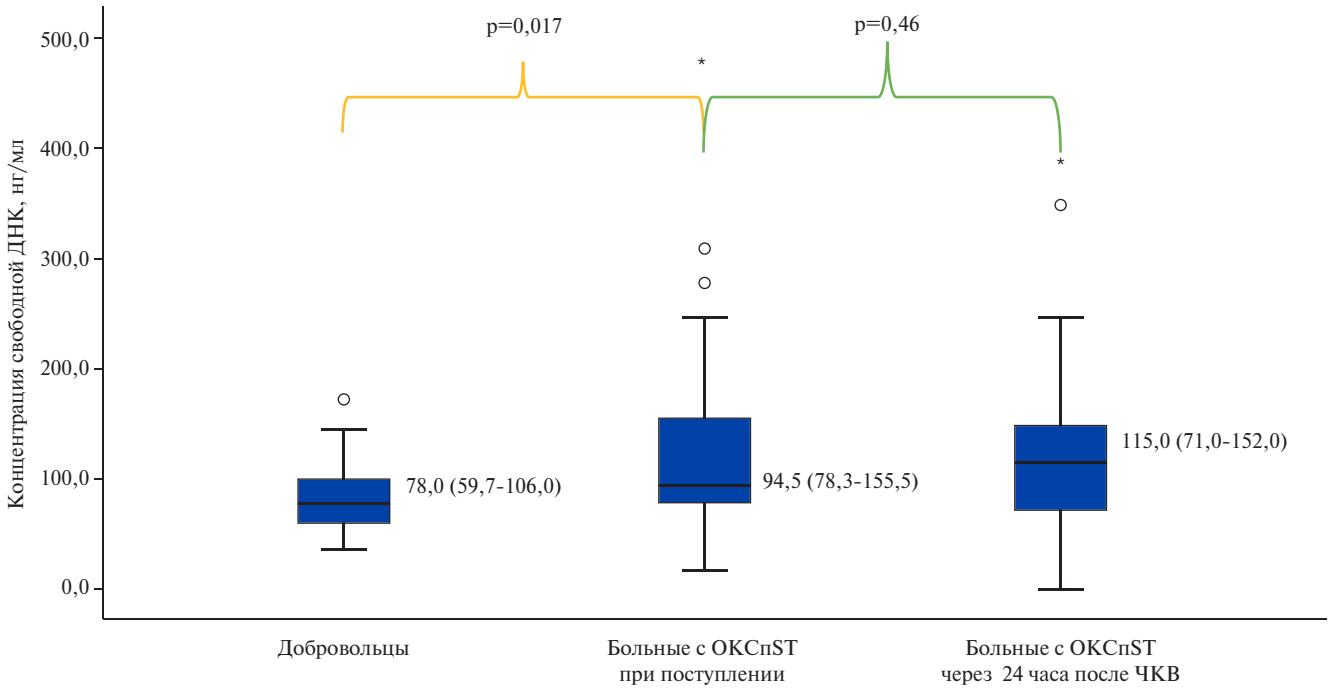


Рис. 3. Сравнение уровня вкДНК у группы здоровых добровольцев, больных с ОКСпST до и после ЧКВ.
Сокращения: ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

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

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

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

Таблица 5

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

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

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

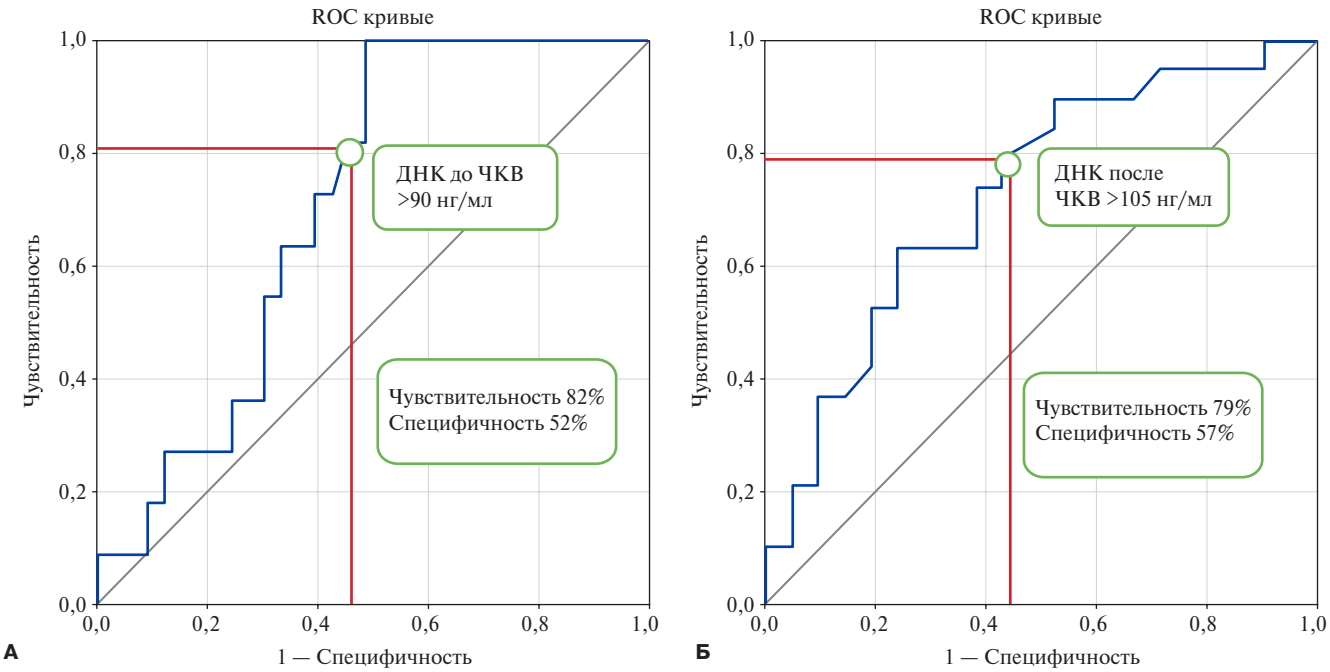


Рис. 4. Площади под характеристической кривой для концентрации вкДНК до и после ЧКВ в отношении риска имплантации ⩾2 стентов (**А**) и риска ⩾2 зон нарушения локальной сократимости (**Б**) у больных с ОКСпST.
Сокращение: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

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

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

По итогам анализа под характеристической кривой ассоциаций вкДНК до/после ЧКВ с осложнениями ОИМ выявлено не было. Однако отмечались статистически значимые ассоциации концентрации вкДНК до ЧКВ с имплантацией 2 и более стентов (0,71 (0,56-0,86), p=0,039) за процедуру (рис. 2 А), которая не уступала таковой у тропонина I, взятого в 1-й точке при непрямом сравнении (0,70 (0,54-0,87), p=0,043). вкДНК до ЧКВ >90 нг/мл увеличивала риск имплантации ⩾2 стентов в 5,4 раза (отношение шансов (ОШ) 5,4, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,11-28,93, p=0,044). Чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР составляли 82%, 52%, 37,5% и 90,0%, соответственно. Статистически значимая ассоциация вкДНК была обнаружена в отношении протяженности стентированного сегмента >24 мм (0,73 при 95% ДИ: 0,58-0,89, p=0,009 и отсутствовала у тропонина I в 1-й точке (0,47 при 95% ДИ: 0,29-0,65, p=0,74)). Оптимальным дискретным значением вкДНК для данного клинического состояния было >105 нг/мл, при котором риск протяженного стентированного сегмента (>24 мм) увеличивался в 9 раз (ОШ 9,0 для 95% ДИ: 2,2-36,9, p=0,001), а чувствительность и специфичность, ПЦПР и ПЦОР составили 77,8%, 72%, 66,7% и 81,8%, соответственно. Помимо этого, ассоциация вкДНК до ЧКВ с количеством пораженных артерий коронарного русла ⩾2 приближалась к статистической значимости (ОШ 0,67 при 95% ДИ: 0,51-0,83, p=0,052).

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

Обсуждение

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

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

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

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

Отдельно оценивалась корреляция вкДНК с маркерами ИМ и тромбообразования, однако значимых связей в ходе работы выявлено не было (табл. 2). Тем не менее исследования на эту тему демонстрируют противоречивые результаты, так, в работе Cui M, et al. (2013) [11] корреляционные связи вкДНК с пиковым уровнем тропонина, КФК-МВ (r=0,724 и r=0,669, соответственно) были обнаружены только при отсроченном анализе (точный временной промежуток не указан), а корреляции с Д-димером, фибриногеном и вовсе отсутствовали. Положительную корреляционную связь вкДНК с тропонином и КФК-МВ (r=0,48, p=0,03 для двух показателей) выявили Helseth R, et al. (2016) [13], но данная закономерность отмечалась только на 5 день после ЧКВ и была получена всего на 7 больных с ОКСпST.

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

Литература/References

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

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5939
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5939
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Значение пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 и маркеров воспаления в диагностике каротидного атеросклероза у мужчин с артериальной гипертензией

Вуколова Ю. Ю., Губарева Е. Ю., Губарева И. В., Германова О. А., Киселева Г. И.

Пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) участвует в липидном обмене, оказывает местное и системное действие в иммунорегуляции и в атерогенезе у пациентов с артериальной гипертензией.

Цель. Персонификация стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) с учетом диагностического значения PCSK9 и маркеров воспаления у мужчин с артериальной гипертензией и каротидным атеросклерозом.

Материал и методы. Включены в научную работу 162 человека мужского пола, с гипертонической болезнью I-III стадии, различного ССР. Всем пациентам проведено: общеклинические обследования со сбором жалоб и анамнеза, физикальное обследование с антропометрией. Лабораторно: клинический анализ крови осуществлялся с определением лейкоцитарной формулы и скоростью оседания эритроцитов. Биохимические показатели: фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, глюкоза крови, креатинин сыворотки крови. Скорость клубочковой фильтрации и тест на микроальбуминурию. Иммуноферментным методом определены PCSK9, интерлейкины (IL)-8, 10 сыворотки крови. В комплекс исследований включены инструментальные исследования: суточный мониторинг артериального давления, исследование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и степени стеноза каротидных артерий. Пациенты разделены по уровню PCSK9 на 3 группы.

Результаты. Анализ традиционных факторов ССР и цитокинового статуса по IL-8 и IL-10 у пациентов показал обратную связь возраста и IL-8 (r=-0,230; p=0,036), IL-8/IL-10 (r=-0,309; p=0,005); наследственности и IL-8/IL-10 (r=-0,423; p=0,001). Взаимосвязи факторов ССР и PCSK9: анализ всего массива данных выявил прямую взаимосвязь возраста мужчин (r=0,220, p=0,032), систолического и диастолического артериального давления (r=0,230, p=0,033; r=0,260, p=0,015) и PCSK9; обратные взаимосвязи PCSK9 с наследственностью (r=-0,286, p=0,011). Индикаторы воспаления: СРБ и скорость оседания эритроцитов были взаимосвязаны с уровнем IL-10, что ассоциируется с активацией противовоспалительной активности (r=0,78; p=0,02; r=0,78; p=0,02, соответственно). Цитокиновый дисбаланс IL-8/IL-10 был наиболее выражен у пациентов с суточным профилем систолического артериального давления "night-peaker" (p=0,02). У пациентов с утолщением ТКИМ и атеросклеротическими бляшками отмечался статистически значимо самый высокий уровень PCSK9 (p=0,006). Уровень IL-8 был статистически значимо выше с неизмененным ТКИМ (p=0,01).

Заключение. У пациентов с высоким уровнем PCSK9 отмечаются тесные взаимосвязи факторов риска артериальной гипертензии и цитокинового дисбаланса. Степень выраженности атеросклероза брахиоцефальных артерий статистически значимо зависит от повышения уровня PCSK9 (p=0,006) и маркеров воспаления (IL-10) (p=0,044).

Ключевые слова: PCSK9, артериальная гипертензия, интерлейкины -8, -10, каротидный атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Вуколова Ю. Ю.* — ассистент кафедры внутренних болезней, ведущий специалист МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, ORCID: 0000-0002-0844-6870, Губарева Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Германова О. А. — к.м.н., доцент, директор МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, ORCID: 0000-0003-4833-4563, Киселева Г. И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3383-3733.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yu.yu.vukolova@samsmu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, IL — interleukin (интерлейкин), PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеин-конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

Рукопись получена 04.05.2024
Рецензия получена 26.07.2024
Принята к публикации 31.07.2024

Для цитирования: Вуколова Ю. Ю., Губарева Е. Ю., Губарева И. В., Германова О. А., Киселева Г. И. Значение пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 и маркеров воспаления в диагностике каротидного атеросклероза у мужчин с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5939. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5939. EDN GSYDBH

Value of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and inflammatory markers in the diagnosis of carotid atherosclerosis in hypertensive men

Vukolova Yu. Yu., Gubareva E. Yu., Gubareva I. V., Germanova O. A., Kiseleva G. I.

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is involved in lipid metabolism, has local and systemic effects in immunoregulation and atherogenesis in hypertensive patients.

Aim. To personalize cardiovascular risk (CVR) stratification taking into account the diagnostic value of PCSK9 and inflammatory markers in men with hypertension and carotid atherosclerosis.

Material and methods. The study included 162 males with stage I-III hypertension of various CVR. All patients underwent collection of complaints and medical history, physical examination with anthropometry. The following laboratory test were performed: complete blood count with white blood cell differential and erythrocyte sedimentation rate, assessment of fibrinogen, C-reactive protein (CRP), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, blood glucose,

serum creatinine level. Glomerular filtration rate and microalbuminuria were also evaluated. Serum PCSK9, interleukins-8, 10 (IL-8, 10) were determined by enzyme immunoassay. In addition, 24-hour blood pressure monitoring, extracranial artery ultrasound with determination of intima-media thickness and carotid stenosis severity were performed. Patients were divided into 3 groups according to PCSK9 level.
Results. Analysis of conventional cardiovascular factors and cytokine status (IL-8 and IL-10) in patients showed an inverse relationship between age and IL-8 (r=-0,230; p=0,036), IL-8/IL-10 (r=-0,309; p=0,005); heredity and IL-8/IL-10 (r=-0,423; p=0,001). There were following relationships between CVR factors and PCSK9: direct relationship between men's age (r=0,220, p=0,032), systolic and diastolic blood pressure (r=0,230, p=0,033; r=0,260, p=0,015) and PCSK9; inverse relationship between PCSK9 and heredity (r=-0,286, p=0,011). C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were associated with IL-10 levels, which are associated with anti-inflammatory activity (r=0,78; p=0,02; r=0,78; p=0,02, respectively). The IL-8/IL-10 cytokine imbalance was most pronounced in patients with a night-peaker 24-hour systolic blood pressure profile (p=0,02). Patients with intima-media thickening and plaques had a highest level of PCSK9 (p=0,006). IL-8 levels were significantly higher with unchanged intima-media thickness (p=0,01).
Conclusion. In patients with high levels of PCSK9, there is a close relationship between risk factors for hypertension and cytokine imbalance. The severity of extracranial artery atherosclerosis significantly depends on the increase in the levels of PCSK9 (p=0,006) and inflammatory markers (IL-10) (p=0,044).

Keywords: PCSK9, hypertension, interleukins -8, -10, carotid atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Vukolova Yu.Yu.* ORCID: 0000-0002-0844-6870, Gubareva E.Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Gubareva I.V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Germanova O.A. ORCID: 0000-0003-4833-4563, Kiseleva G.I. ORCID: 0000-0002-3383-3733.

*Corresponding author:
yu.yu.vukolova@samsmu.ru

Received: 04.05.2024 **Revision Received:** 26.07.2024 **Accepted:** 31.07.2024

For citation: Vukolova Yu.Yu., Gubareva E.Yu., Gubareva I.V., Germanova O.A., Kiseleva G.I. Value of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and inflammatory markers in the diagnosis of carotid atherosclerosis in hypertensive men. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5939. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5939. EDN GSYDBH

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) участвует в регуляции липидного обмена, воздействуя на рецепторы липопротеина низкой плотности.
- PCSK9 усиливает экспрессию интерлейкинов, модулируя воспалительные механизмы при атеросклерозе.

Что нового?

- PCSK9 и маркеры воспаления (интерлейкины -8, -10) взаимосвязаны с сердечно-сосудистым риском и ассоциированы с каротидным атеросклерозом.

Возможный вклад в клиническую практику

- Персонифицированный подход с учетом уровней биомаркеров для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией.

Key messages

What is already known about the subject?

- Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is involved in the regulation of lipid metabolism by acting on low-density lipoprotein receptors.
- PCSK9 enhances the expression of interleukins, modulating inflammatory mechanisms in atherosclerosis.

What might this study add?

- PCSK9 and inflammatory markers (interleukins -8, -10) are associated with cardiovascular risk and are associated with carotid atherosclerosis.

How might this impact on clinical practice?

- A personalized approach given biomarker levels for cardiovascular risk prediction in hypertensive patients.

Сердечно-сосудистый риск (ССР) связан не только с повышенным уровнем артериального давления (АД), но и с гиперхолестеринемией и, соответственно, с атеросклеротическими осложнениями. В мире 1,76 млрд человек живут с гиперхолестеринемией[1]. Гендерное распределение в российской популяции по гиперхолестеринемии — 56,3% случаев у мужчин и 58,4% женщин, по гиперлипопротеинемии — 13,2% и 15,2%, соответственно, по данным ЭССЕ-РФ [1].

Исследование Multiple Risk Factor Intervention Trial подтвердило связь между артериальной гипертензией (АГ) и атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов [2].

Атерогенез подразумевает различные патофизиологические пути, и новые данные дают понимание, что пропротеин-конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) вовлечен в патогенез различных сосудистых заболеваний. Научные изыскания показывают опосредованную роль PCSK9

[1] World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. — URL: http://www.who.int/qho/risk factors/cholesterol text/en/. — Accessed May 23, 2019.

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

Параметры / Группы	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)	p-значение, t-test/ANOVA
Возраст, годы (M (SD))	47,81 (12,18)	49,08 (8,87)	50,09 (8,13)	0,46
Табакокурение (в прошлом или настоящем), k/N (%)	28 (52,8%)	22 (46,8%)	28 (46,7%)	0,77
Отягощенная наследственность по АГ, k/N	19	18	15	0,22
Стаж АГ, годы (M (SD))	5,17 (4,82)	6,31 (4,11)	5,08 (3,51)	0,41
ССР, k/N Средний Высокий Очень высокий	 26 (49,1%) 5 (9,4%) 22 (41,5%)	 27 (57,4%) 6 (12,8%) 14 (29,8%)	 35 (56,5%) 8 (12,9%) 19 (30,6%)	0,71
Стадии АГ, k/N (%) I II III	 12 (22,6%) 17 (32,1%) 24 (45,3%)	 5 (10,6%) 27 (57,4%) 15 (31,9%)	 8 (12,9%) 32 (51,6%) 22 (35,5%)	0,09
САД, мм рт.ст., (M (SD))	126,54 (14,47)	126,65 (11,21)	130,4 (8,41)	0,16
ДАД, мм рт.ст., (M (SD))	77,11 (8,6)*	79,97 (7,63)	82,77 (7,1)*	0,001 p_{1-2}=0,08 p_{2-3}=0,06 p_{1-3}=0,003
ПАД, мм рт.ст., (M (SD))	49,2 (10,9)	46,5 (9,4)	47,3 (8,8)	0,35
ИМТ, кг/м^2 (M (SD))	26,87 (3,45)	27,86 (3,87)	27,78 (4,37)	0,35
ХС общий, ммоль/л, (M (SD))	4,93 (0,9)	5,11 (1,1)	5,25 (1,06)	0,30
ХС-ЛНП, ммоль/л, (M (SD))	3,24 (0,92)	3,46 (0,98)	3,54 (1,06)	0,21
ТГ, ммоль/л (M (SD))	1,61 (0,85)*	1,57 (1,01)	1,31 (0,07)*	p_{1-2}=0,8 p_{2-3}=0,1 p_{1-3}=0,02
Глюкоза, ммоль/л (M (SD))	5,49 (0,84)	5,56 (1,33)	5,44 (0,71)	0,82
МАУ (M (SD)), мг/г	32,08 (18,92)	27,32 (15,37)	33,35 (19,5)	0,47
СКФ (M (SD)), мл/мин/1,73 м^2	93,43 (16,93)	89,82 (15,8)	93,93 (14,84)	0,36

Примечание: * — статистически значимые различия между группами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МАУ — микроальбуминурия, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плоскости, k/N — абсолютное количество при указании процентного содержания.

в регуляции липидного обмена секретируемого белка, оказывая местное и системное действие в иммунорегуляции, как убедительно продемонстрировали Ricci C, et al. PCSK9 влияет на макрофаги и усиление экспрессии провоспалительных интерлейкинов (IL). В свою очередь, как экспериментальные, так и клинические данные подтверждают концепцию о том, что системное воспаление вызывает увеличение экспрессии PCSK9 [3, 4]. Понимание роли PCSK9 в наличии каротидного атеросклероза у пациентов с АГ с точки зрения его взаимосвязи с маркерами воспаления ограниченно и все еще требуются испытания для выяснения диагностического и прогностического значения PCSK9, в т.ч. у пациентов с АГ.

Цель исследования: персонификация стратификации ССР с учетом диагностического значения PCSK9 и маркеров воспаления у мужчин с АГ и каротидным атеросклерозом.

Материал и методы

Испытание проведено на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО "СамГМУ" МЗ РФ на базе кардиологического отделения № 1 с центром АГ ЧУЗ "КБ "РЖД-Медицина". Для однородности выборки все обследуемые были мужского пола. Включены в научную работу 162 человека.

Критериями включения в эксперимент являлись мужской пол, диагноз гипертонической болезни I-III стадии (по классификации ESC 2018г) различного ССР с достигнутым целевым уровнем АД; возраст 30-65 лет, наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: вторичная АГ; острое нарушение мозгового кровообращения и перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 мес. перед обследованием; хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, функциональный класс по NYHA III-IV; нарушение ритма сердца (фибрилляция предсердий), са-

Таблица 2

Уровень PCSK9 и маркеров воспаления в изучаемых группах

Параметры / Группы	1 группа (n=53), Me (Q1;Q3)	2 группа (n=47), Me (Q1;Q3)	3 группа (n=62), Me (Q1;Q3)	p-значение, t-test/ANOVA
PCSK9, нг/мл	207,0 (170,0;250,0)*	400,0 (330,0;440,0)*	620,0 (520,0;760,0)*	p_{1-2}=0,0001 p_{2-3}=0,0001 p_{1-3}=0,0001
Лейкоциты, 10^9/л	6,46 (6,0;7,0)	7,0 (6,0;8,9)	6,5 (5,5;8,5)	p=0,1
Нейтрофилы, %	53,8 (51,2;57,0)	52,5 (50,0;61,9)	54,3 (49,7;59,8)	p=0,5
Лимфоциты, %	33,6 (31,6;34,9)	33,5 (27,7;39,9)	33,3 (30,5;37,8)	p=0,2
НЛО	1,58 (1,48;1,75)	1,56 (1,27;1,96)	1,59 (1,27;1,96)	p=0,6
СРБ, мг/л	1,2 (0,85;5,3)	1,7 (0,6;2,9)	1,45 (0,8;2,8)	p=0,1
Фибриноген, г/л	3,5 (3,1;3,9)*	3,4 (2,4;3,7)	2,8 (2,4;3,3)*	p_{1-2}=0,6 p_{1-3}=0,02 p_{2-3}=0,1
СОЭ, мм/ч	7,0 (3,0;12,0)	7,0 (4,0;13,0)	8,0 (5,0;13,0)	p=0,4
IL-8, пг/мл	3,64 (2,45;4,95)	4,20 (2,80;5,75)	3,5 (2,60;4,0)	p=0,1
IL-10, пг/мл	3,35 (2,35;4,86)	3,20 (1,75;4,40)	4,4 (3,65;6,50)	p=0,3
Отношение IL-8/IL-10	0,93 (0,54;1,61)	1,2* (0,57;1,96)	0,6* (0,46;0,96)	p_{1-2}=0,07 p_{2-3}=0,04 p_{1-3}=0,2

Примечание: * — статистически значимые различия между группами.

Сокращения: НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С реактивный белок, IL-8, -10 — интерлейкины -8, -10, PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

харный диабет 1 типа; семейная гиперхолестеринемия; аутоиммунные заболевания; хронический гепатит, цирроз печени; хроническая болезнь почек (С3б-С5); отказ пациента от участия. Всем пациентам проведены общеклинические обследования со сбором жалоб и анамнеза, физикальное обследование с антропометрией. Клинический анализ крови осуществлялся с определением лейкоцитарной формулы и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ по Вестергрену, мм/ч). Проведено определение биохимических показателей крови: фибриногена (г/л), С-реактивного белка (СРБ, мг/л), общего холестерина (ОХС, ммоль/л), липопротеина низкой плотности (ЛНП, ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), глюкозы крови (ммоль/л), креатинина сыворотки крови (мкмоль/л). Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 $м^2$) рассчитана по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009). Диагностика гипертонической нефропатии проводилась с помощью теста на микроальбуминурию (мг/г).

Иммуноферментным методом определены PCSK9 (нг/мл), IL-8, IL-10 сыворотки крови (пг/мл). В комплекс исследований включены инструментальные методы: суточный мониторинг АД (СМАД) и исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и степени стеноза каротидных артерий на аппарате "Philips EN Visor". При разделении пациентов по уровню PCSK9 на 3 группы предварительно вычислили процентили (33 и 66): 33 процентиль — 287,90 нг/мл; 66 процентиль — 480,00 нг/мл.

1 группа (n=53) медиана уровня PCSK9 — 208,26 (50,60); min — 108; max — 280 нг/мл;

2 группа (n=47) медиана уровня PCSK9 — 392,13 (60,37); min — 290; max — 470 нг/мл;

3 группа (n=62) медиана уровня PCSK9 — 641,61 (130,19); min — 480; max — 860 нг/мл.

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3).

Научная работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО "СамГМУ" МЗ РФ. До включения в эксперимент у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Группы пациентов были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям и по получаемой терапии (p>0,05). Пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали сахароснижающую терапию и достигли целевых значений гликированного гемоглобина. В таблице 1 представлена характеристика пациентов.

Данные обследованных пациентов в зависимости от уровня PCSK9 были сопоставимы по уровню IL-8, IL-10 (p⩾0,05) и представлены в таблице 2.

Мы изучили взаимосвязи факторов ССР и PCSK9: анализ всего массива данных выявил прямую взаимосвязь возраста мужчин (r=0,220, p=0,032), си-

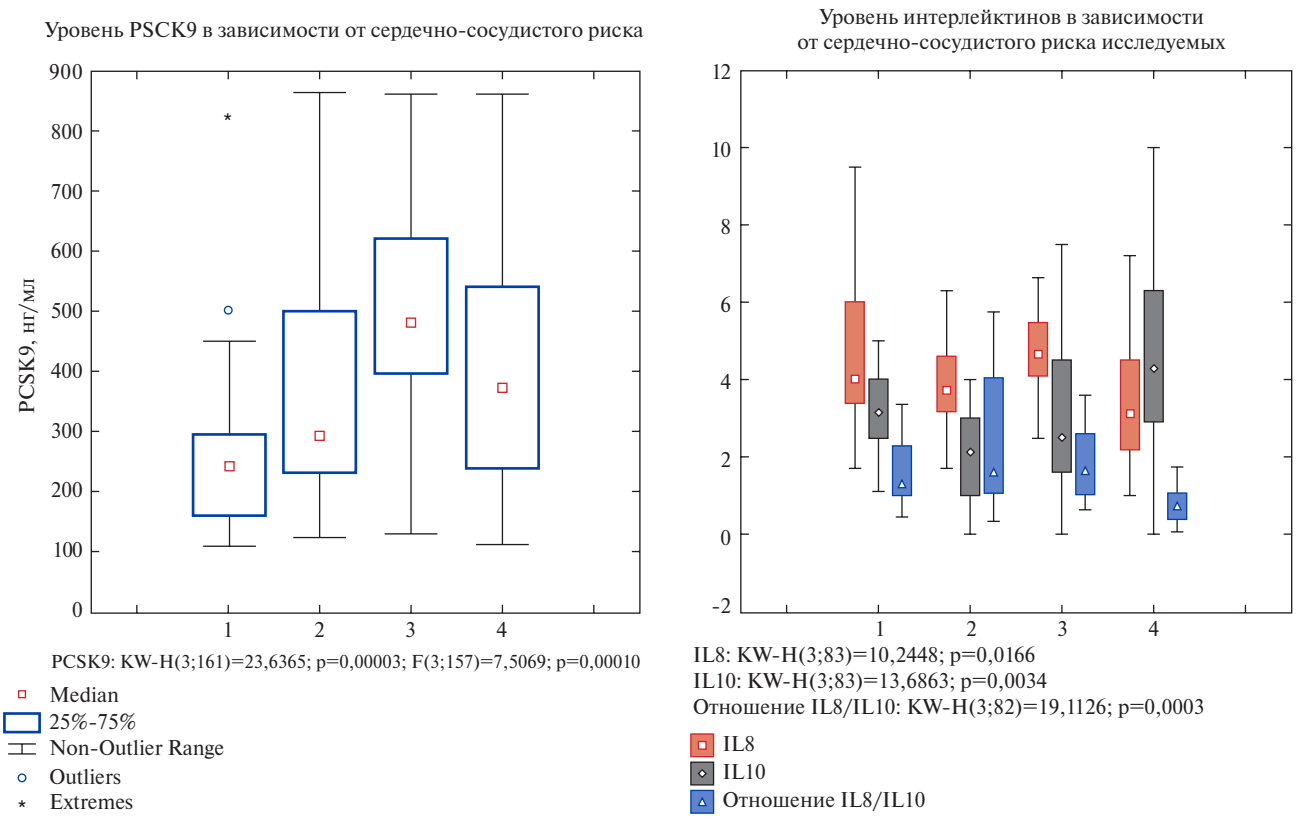


Рис. 1. Уровни PCSK9 и IL-8, IL-10 в зависимости от ССР у пациентов с АГ, где 1 — низкий риск, 2 — средний риск, 3 — высокий риск, 4 — очень высокий риск.

столическое АД (САД) (r=0,230, p=0,033), диастолическое АД (ДАД) (r=0,260, p=0,015) и PCSK9; обратные взаимосвязи PCSK9 с наследственностью (r=-0,286, p=0,011). Наследственность и курение также определили свой вклад в инициацию воспаления — выявлены прямые взаимосвязи с СРБ и уровнем фибриногена (r=0,30; p=0,04; r=0,36; p=0,01). При оценке процесса неспецифического воспаления мы выявили обратные взаимосвязи нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) с ОХС и ЛНП (r=-0,55; p=0,0001; r=-0,47; p=0,001, соответственно).

Анализ традиционных факторов ССР и цитокинового статуса по IL-8 и IL-10 у обследуемых мужчин показал обратную связь возраста и IL-8 (r=-0,230; p=0,036), IL-8/IL-10 (r=-0,309; p=0,005); наследственности и IL-8/IL-10 (r=-0,423; p=0,001). Индикаторы воспаления, такие как СРБ и СОЭ, были взаимосвязаны с уровнем IL-10, что ассоциируется с активацией противовоспалительной активности (r=0,78; p=0,02; r=0,78; p=0,02, соответственно).

Мы изучили распределение уровня лабораторных маркеров (IL-8, IL-10) в зависимости от ССР обследуемых (рис. 1) и установили, что уровень PCSK9 статистически значимо повышался с ростом ССР. С изменением ССР изменялся и цитокиновый дисбаланс: IL-8 преобладал у пациентов с высоким ССР, IL-10 — с очень высоким ССР.

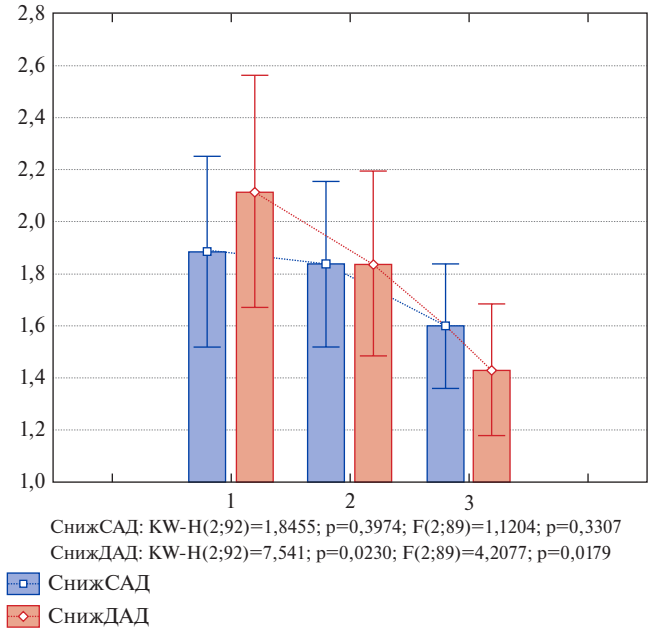


Рис. 2. Показатели степени снижения САД и ДАД (мм рт.ст.) в исследуемых группах.

Анализ результатов СМАД обследуемых показал, что САД, ДАД, пульсовое АД в дневное время статистически незначимо отличались во всех группах (p>0,05). В 3 группе показатели САД и ДАД во время

бодрствования и сна, индекс времени САД и ДАД — максимальные. Показатели СМАД пациентов не различались в зависимости от статуса курения, длительности АГ, индекса массы тела и степени ожирения.

ДАД во время сна и степень снижения ДАД статистически значимо выше у обследуемых 3 группы в сравнении с 1 группой (рис. 2). НЛО ассоциировано с уровнем САД в ночное время (r=0,42; p=0,02) и снижением ДАД в ночное время (r=-0,39; p=0,03). Ночное снижение ДАД и САД взаимосвязаны с уровнем СРБ (r=0,42; p=0,02; r=0,56; p=0,01, соответственно), уровень фибриногена ассоциирован со степенью снижения САД в ночное время (r=0,66; p=0,01). Обнаруженные связи маркеров неспецифического воспаления и результатов СМАД, возможно, отражают эндотелиальную дисфункцию в развитии АГ и атерогенеза.

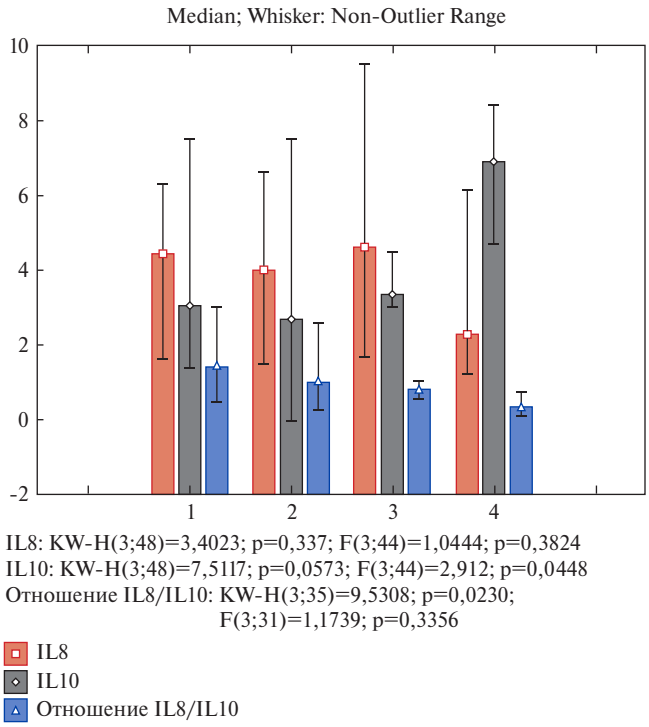


Рис. 3. Уровень цитокинового статуса (пг/мл) в зависимости от типа суточного профиля САД (мм рт.ст.), где 1 — dipper; 2 — non-dipper; 3 — over-dipper; 4 — night-peaker.

У пациентов 3 группы неизмененный суточный профиль ДАД определялся чаще (p<0,05) на 28,3% и 22,2%, чем у пациентов других групп.

Цитокиновый дисбаланс IL-8/IL-10 был наиболее выражен у пациентов с суточным профилем САД "night-peaker" (p=0,02): IL-10 был наибольшим, снижен уровень IL-8 в сравнении с пациентами с другим суточным профилем САД (рис. 3), что свидетельствует об участии иммунологических механизмов в формировании данного хронотипа АГ.

Установление наличия атеросклеротической бляшки (АСБ), опосредованной АГ, согласно ESC по ведению больных с АГ 2018 и 2021гг [5], рекомендуется для оценки поражения органов.

В нашем эксперименте ТКИМ обследуемых групп статистически значимо не отличалась и составляла, соответственно: 1 группа — 1,2 (0,33) мм; 2 группа — 1,22 (0,28) мм; 3 группа — 1,19 (0,22) мм. Корреляционный анализ данных выявил взаимосвязи ТКИМ с возрастом (r=0,763; p=0,0001); с длительностью АГ (r=0,377; p=0,002); с уровнем глюкозы крови (r=0,240; p=0,049); Вариабельность ДАД (r=-0,657; p=0,039) и скорость клубочковой фильтрации (r=-0,432; p=0,001) обратно взаимосвязаны с ТКИМ. Для PCSK9 мы не обнаружили корреляции с ТКИМ.

Анализируя характер изменений ТКИМ в 1 группе, мы выявили, что БЦА не изменены в 28,3% (15/53)

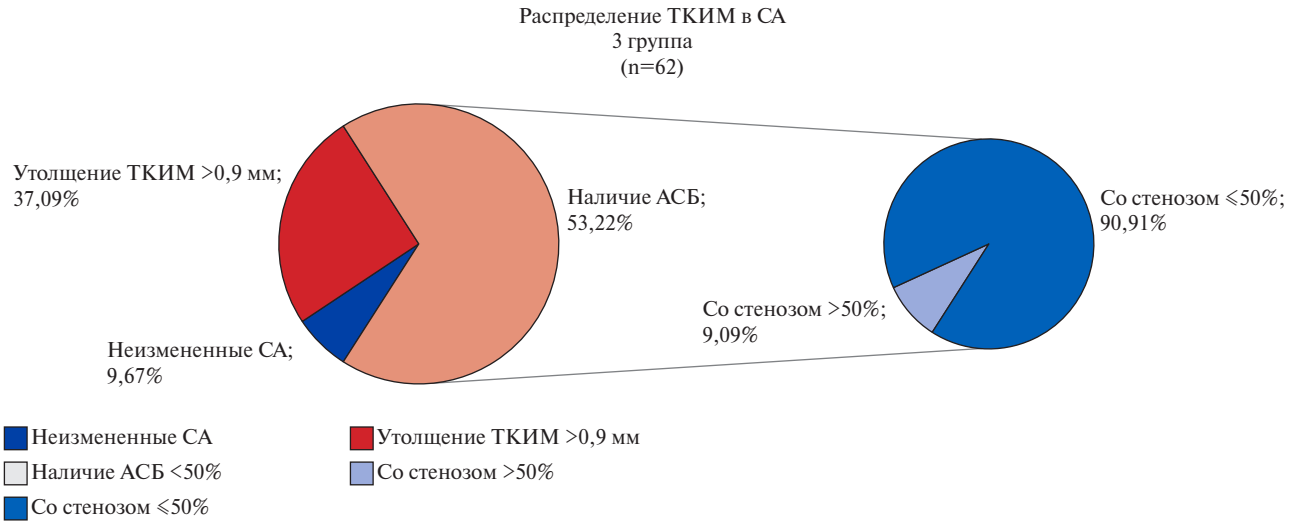


Рис. 4. Распределение изменения ТКИМ в зависимости от PCSK9 в 1-3 группах.
Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, СА — сонные артерии, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Таблица 3

Показатели PCSK9 (нг/мл), IL-8, -10 (пг/мл) в зависимости от изменений ТКИМ (мм) в изучаемых группах

Лабораторные параметры по группам/состояние БЦА		Норма ТКИМ (А)	Утолщение ТКИМ (В)	Наличие АСБ в БЦА (С)	p-значение t-test
1 группа, n=53	PCSK9 нг/мл, Me (Q1; Q3)	200 (160;240)	207 (180;250)	238 (170;260)	p_{A-B}=0,5 p_{A-C}=0,4 p_{B-C}=0,9
	IL-8 пг/мл, Me (Q1; Q3)	3,65 (3,20;4,60)	5,5 (2,35;6,2)	3,37 (2,2;4,5)	p_{A-B}=0,1 p_{A-C}=0,7 p_{B-C}=0,4
	IL-10 пг/мл, Me (Q1; Q3)	2,80 (2,0;4,0)	4,3 (2,7;7,5)	3,4 (2,3;5,0)	p_{A-B}=0,1 p_{A-C}=0,3 p_{B-C}=0,9
	IL-8/IL-10, Me (Q1; Q3)	1,14 (0,9;1,61)	0,78 (0,54;1,2)	0,87 (0,5;1,5)	p_{A-B}=0,7 p_{A-C}=0,8 p_{B-C}=0,8
2 группа, n=47	PCSK9 нг/мл, Me (Q1; Q3)	360 (290;455)	420 (375;420)	400 (312;460)	p_{A-B}=0,5 p_{A-C}=0,9 p_{B-C}=0,4
	IL-8 пг/мл, Me (Q1; Q3)	7,6 (4,75;19,25)*	4,7 (4,2;6,3)	3,0 (2,2;5,5)*	p_{A-B}=0,1 p_{A-C}=0,04 p_{B-C}=0,7
	IL-10 пг/мл, Me (Q1; Q3)	2,07 (1,06;3,16)	2,6 (2,1;4,0)	3,65 (2,1;6,3)	p_{A-B}=0,1 p_{A-C}=0,9 p_{B-C}=0,3
	IL-8/IL-10, Me (Q1; Q3)	9,6 (9,6;9,6)	1,06 (0,81;1,3)	1,11 (0,4;2,1)	p_{A-B}=0,06 p_{A-C}=0,06 p_{B-C}=0,9
3 группа, n=62	PCSK9 нг/мл, Me (Q1; Q3)	660 (540;820)	620 (500;740)	820 (520;860)	p_{A-B}=0,9 p_{A-C}=0,05 p_{B-C}=0,05
	IL-8 пг/мл, Me (Q1; Q3)	4,0 (4,0;4,0)	3,4 (3,4;3,4)	3,5 (2,6;4,0)	p_{A-B}=0,6 p_{A-C}=0,6 p_{B-C}=0,9
	IL-10 пг/мл, Me (Q1; Q3)	4,0 (4,0;4,0)	0,1 (0;1,0)*	5,4 (4,4;6,5)*	p_{A-B}=0,9 p_{A-C}=0,8 p_{B-C}=0,04

Примечание: * — статистически значимые различия между группами.

Сокращения: АСБ — атеросклеротические бляшки, БЦА — брахиоцефальные артерии, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, IL-8, -10 — интерлейкины -8, -10, PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

случаев, ТКИМ утолщена в 20,75% (11/53); АСБ обнаружены в 50,9% (27/53) случаев. Во 2 группе — БЦА не изменены в 17,4% (8/47) случаев, утолщение ТКИМ — 30,4% (14/47); АСБ — 52,2% (24/47). В 3 группе — БЦА не изменены в 9,7% (6/62) случаев, утолщение ТКИМ — 37,1% (23/62); наличие АСБ — 53,2% (33/62 случаев, их них 9,1% (6/62) — со стенозом >50%) (рис. 4). То есть более высокий уровень PCSK9 может быть ассоциирован с более распространенным и тяжелым поражением БЦА.

Мы изучили особенности уровня PCSK9 и IL в зависимости от типа изменений ТКИМ. У пациентов с утолщением ТКИМ и АСБ отмечался статистически значимо самый высокий уровень PCSK9 (p=0,006). Уровень IL-8 был статистически значимо выше у пациентов с неизмененным ТКИМ (p=0,01), а уровень IL-10 статистически выше у пациентов с АСБ (p=0,4).

При внутригрупповом анализе выявлено: во 2 группе пациентов с нормальной ТКИМ статистически значимо увеличен IL-8 в сравнении с пациентами с утолщением ТКИМ и АСБ (p=0,04); в 3 группе у пациентов с утолщением ТКИМ уровень IL-10 статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с наличием АСБ в БЦА (p=0,04), (табл. 3).

У пациентов с АСБ >50% были самые высокие показатели ночного снижения ДАД и пульсовое АД (рис. 5).

Мы использовали многофакторный анализ при математическом моделировании для подтверждения роли PCSK9 и факторов воспаления в наличии каротидного атеросклероза у пациентов с АГ. При изучении всех параметров рассчитаны тесты по предсказуемой ценности положительного результата (пациенты с АГ с высоким риском каротидного атеросклероза) и предсказуемой ценности отрицательного результата

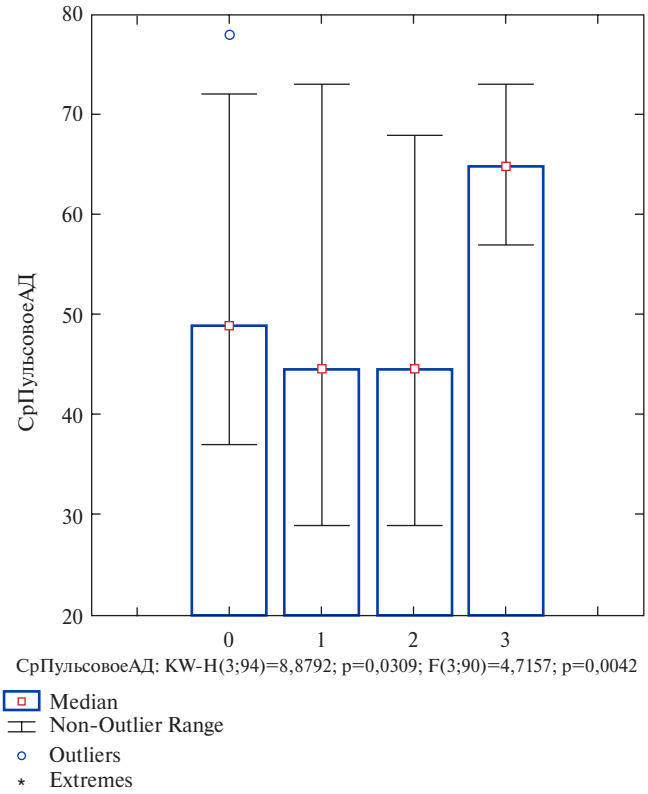


Рис. 5. Показатели снижения среднего пульсового АД (мм) с различными типами изменения ТКИМ (мм), где 0 — нет увеличения ТКИМ; 1 — утолщение ТКИМ; 2 — наличие АСБ <50%; 3 — наличие АСБ >50%.

(пациенты с АГ с низким риском каротидного атеросклероза). Переменные, вошедшие в модель: PCSK9, IL-8, ЛНП. Апробация данного способа прогнозирования проведена у 162 пациентов, в возрасте от 25 до 65 лет, с установленным диагнозом гипертоническая болезнь. Чувствительность (Se) — 75%; специфичность (Sp) — 71% представлено в виде ROC-кривой; отношение шансов 1,63 (95% доверительный интервал: 1,01-2,61); AUC — 0,79. На основе математической модели разработана программа и калькулятор "Прогнозирование каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией" (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617886 от 15.07.2020).

Обсуждение

В нашем испытании мужчины с АГ были распределены на 3 группы по уровню PCSK9. Как известно, PCSK9 играет важную роль в деградации рецепторов ЛНП, тем самым повышая уровень ЛНП и, соответственно, увеличивая ССР. Несмотря на сопоставимость уровней ОХС и ЛНП обследуемых пациентов (p>0,05), значения их в группах превышали целевые и оценивались как фактор риска у пациентов с АГ.

Наши данные не противоречат результатам Mayne IJ, et al. (2013) [6]. В дополнение, Рагино Ю. И. и др. определили, что более высокий уровень PCSK9 соответствует высокому уровню как ОХС, так и ЛНП [7, 8].

Пропротеин, по данным исследователей, представлен в широком диапазоне физиологических функций, а именно, в липидном, углеводном обменах, в инициации и регуляции воспаления, в виде влияния на уровень АД, участия в канцерогенезе, нейрокогнитивной дисфункции и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнениях [9]. Влияние факторов риска и связь с маркерами воспаления, хронотипом АД пациентов, каротидным и коронарным атеросклерозом и PCSK9 в российской популяции исследованы недостаточно широко. В результате анализа факторов риска обследуемых с АГ, мы получили доказательства их взаимосвязи с PCSK9. Среди пациентов 1 группы выявлен самый высокий процент курильщиков, в 3 группе — наименьший (p=0,03). По данным Бенимецкой К. С. и др. (2019), содержание PCSK9 выше у пациентов со статусом курения, чем в выборке некурящих (r=0,115; p=0,01) [10]. В нашем исследовании таких данных не получено. Наш результат показал, что группы пациентов статистически не значимо отличались по возрасту (p=0,09), отягощенной наследственности и уровню САД, однако ДАД было статистически значимо выше в 3 группе, в сравнении с 1 группой. При проведении корреляционного анализа нами была получена прямая слабая связь между САД (r=0,230, p=0,033), ДАД (r=0,260, p=0,015) и PCSK9. ДАД было наибольшим в группе с высоким уровнем PCSK9. По данным Рагино Ю. И. и др. (2017), в российской популяции взаимосвязи между PCSK9 и уровнями САД и ДАД не выявлено, но ассоциация с наличием гипертонии убедительно показана [7]. Таким образом, артериальная гипертония является важным и независимым предиктором повышения концентрации PCSK9.

Мы изучили распределение уровня лабораторных маркеров в зависимости от ССР обследуемых пациентов и установили, что уровень PCSK9 статистически значимо повышался с ростом ССР (рис. 1).

Повышенный ССР при АГ реализуется посредством разнообразных патофизиологических влияний. Воздействие на эпителиальные натриевые каналы регулирует АД посредством PCSK9. Регуляция пропротеином эпителиальных натриевых каналов и рецепторов ЛНП одинакова, но риск АГ повышается при увеличении почечной абсорбции Na^+ и объема циркулирующей крови при снижении экспрессии PCSK9. Повышение функции PCSK9 приводит к деградации рецептора ЛНП и увеличению ЛНП, т.е. регуляция происходит посредством разных сайтов связывания, но результат влияния на ССР противоположный [11]. Таким образом, благоприятно снижение функции PCSK9, предотвращая влияние на липидный обмен и ССР и, напротив, не благоприятно в отношении влияния на рост АД. Противоречивость

в полученных исследованиях и объясняет актуальность и интерес к изучению связи АД и PCSK9.

Мы изучили данные, полученные при мониторировании АД у пациентов с различным уровнем PCSK9, т.к. суточный профиль АД вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ассоциированного с АГ поражения органов и ассоциированных клинических состояний и, анализируя актуальную информацию в научной литературе, не обнаружили работ с анализом показателей СМАД и уровнем PCSK9 [10, 12, 13].

Наш эксперимент выявил, что у пациентов с более высокими показателями PCSK9 степень ночного снижения ДАД более выражена, в сравнении с группой с "низкими" значениями PCSK9, чаще регистрировался нормальный суточный профиль САД и ДАД. Однако при распределении изучаемых лабораторных маркеров по типу изменений суточного профиля АД, мы обнаружили, что уровень PCSK9 и IL-8 не различался в зависимости от типа суточного профиля АД. Уровень IL-10 был наибольшим у пациентов с суточным профилем САД "night-peaker" и наиболее выражен цитокиновый дисбаланс IL-8/IL-10. По данным Chen Y, et al. (2018), у пациентов с гипертонией "non-dipper" был повышен индекс массы левого желудочка, более высокая распространенность эксцентрической и концентрической гипертрофии левого желудочка, более выраженные нарушения диастолической и систолической функции левого желудочка и жесткость периферических артерий, в сравнении с "dipper" гипертонией [14]. Рассинхронизация суточного профиля и обмена веществ в организме способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. атеросклероза и тромбоза. Суточный профиль АД участвует в контроле воспалительных процессов и метаболизма, что может влиять на атерогенез и атеротромбоз [13, 15].

Процесс системного воспаления в совокупности с эндотелиальной дисфункцией является важнейшим патогенетическим механизмом у пациентов с АГ. Каскад воспалительных реакций, протекающих в стенке сосуда с провоспалительным и прооксидантным действием, увеличивает ССР. Маркеры системного неспецифического воспаления (НЛО, СОЭ, СРБ, фибриноген), провоспалительный IL-8 имеют определенную предикторную ценность. IL-8 непосредственно участвует в активации нейтрофилов, хемотаксисе Т-лимфоцитов, ангиогенезе. В нашем исследовании у пациентов в зависимости от уровня PCSK9 уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, НЛО, а также фибриноген, СРБ и СОЭ статистически значимо не отличались. Отношение IL-8/IL-10, отражающее цитокиновый дисбаланс, было максимальным у пациентов 2 группы и статистически значимо выше в сравнении с пациентами 3 группы с максимальным уровнем PCSK9.

Мы провели анализ взаимосвязи уровня PCSK9, маркеров воспаления и изменений артерий каротидного бассейна и выявили, что степень выраженности атеросклероза БЦА статистически значимо зависит от уровня PCSK9 (p=0,006). Уровень IL-8 был статистически значимо выше у пациентов с неизмененным ТКИМ, а уровень IL-10 статистически незначимо выше у пациентов с АСБ. Индикаторы воспаления, такие как СРБ и СОЭ, были взаимосвязаны с уровнем IL-10, что ассоциируется с активацией противовоспалительной активности (r=0,78; p=0,02; r=0,78; p=0,02, соответственно). Эти явления объясняются неспецифическим воспалительным процессом в интиме сосудов и ростом показателей IL-8, которые, в свою очередь, повышают адгезию клеток в атерогенезе, что подтверждено прямой корреляционной связью. Вместе с повышенной экспрессией провоспалительного IL-8 отмечается и высокая концентрация противовоспалительного IL-10, что обусловливает защитный механизм, ограничивающий как зону некроза, так и активность воспаления при ассоциированных состояниях [16].

Корреляционный анализ полученных нами данных выявил взаимосвязи ТКИМ с IL-8 (r=-0,257; p=0,019) и соотношением IL-8/IL-10 (r=-0,380; p=0,003). Изучив особенности уровня PCSK9 и IL в зависимости от типа изменений ТКИМ, у пациентов с утолщением ТКИМ и АСБ отмечался статистически значимо самый высокий уровень PCSK9. Уровень IL-8 был статистически значимо выше у пациентов с неизмененным ТКИМ, а уровень IL-10 статистически незначимо выше у пациентов с утолщением ТКИМ и АСБ. Во 2 группе у пациентов с нормальной ТКИМ был статистически значимо увеличен IL-8 в сравнении с пациентами с утолщением ТКИМ и АСБ (p=0,04). В 3 группе у пациентов с утолщением ТКИМ уровень IL-10 статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с наличием АСБ (p=0,04). Напротив, Toth S, et al. (2017) установили, что плазменные уровни PCSK9 достоверно коррелируют с ТКИМ, скоростью пульсовой волны и индексом жесткости [17].

Заключение

Факторы ССР ассоциированы с воспалением (IL-8) и цитокиновым дисбалансом (IL-8/IL-10). У пациентов с высоким уровнем PCSK9 отмечаются более тесные взаимосвязи факторов риска АГ и цитокинового дисбаланса.

Тип суточного профиля АД (p>0,05) не влияет на уровень PCSK9. Цитокиновый дисбаланс (уменьшение соотношения IL-8/IL-10 (p=0,023) за счет усиления вклада противовоспалительного IL-10 (p=0,044)) характеризует суточный профиль САД "night-peaker".

Степень выраженности атеросклероза БЦА статистически значимо зависит от повышения уровня PCSK9 (p=0,006). Уровень провоспалительного IL-8

был статистически значимо выше у пациентов с неизмененной ТКИМ, а уровень противовоспалительного IL-10 статистически незначимо выше у пациентов с утолщением ТКИМ и АСБ.

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

Литература/References

1. Conradi AO, Alieva AS. Arterial hypertension and dyslipidemia. parallel control of two risk factors — the role of drug combinations. Arterial hypertension. 2021;27(3):376-83. (In Russ.) Конради А.О., Алиева А.С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):376-83. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383.
2. Mironova OI, Isaev GO, Berdysheva MV, et al. Modern methods for assessing the physiological significance of coronary lesions: a review. Ter Arch. 2023;95(4):341-46. (In Russ.) Миронова О.И., Исаев Г.О., Бердышева М.В. и др. Современные методы оценки физиологической значимости коронарных поражений: обзор. Тер Арх. 2023;95(4):341-46. doi:10.26442/00403660.2023.04.202169.
3. Averkova AO. PCSK9: Regulation of biological activity and connection with the metabolism of fats and carbohydrates. Clinical practice. 2017;3(31):70-5. (In Russ.) Аверкова А.О. PCSK9: Регуляция Биологической активности и связь с обменом жиров и углеводов. Клиническая практика. 2017;3(31):70-5. doi:10.17816/clinpract8370-75.
4. Ricci C, Ruscica M, Camera M, et al. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages. Sci Rep. 2018;2;8(1):2267. doi:10.1038/s41598-018-20425-x.
5. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5155. (In Russ.). 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
6. Mayne IJ, Ooi TC, Raymond A, et al. Differential effects of PCSK9 loss of function variants on serum lipid and PCSK9 levels in Caucasian and African Canadian populations. Lipids Health Dis. 2013;12:70-4.
7. Ragino YuI, Astrakova KS, Shakhtschneider EV, et al. Level of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) in the blood of men of different population subgroups and its relationship with unfavorable long-term prognosis. Cardiologiia. 2017;57(4):72-6. (In Russ.) Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтшнейдер Е.В. и др. Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и его связь с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Кардиология. 2017;57(4):72-6.
8. Liu J, Fan F, Luo X, et al. Association between circulating concentrations of proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 and cardiovascular events in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:758956. doi:10.3389/fcvm.2021.758956.
9. Seida NG, Prat AA, Pirillo AA, et al. New strategies for targeting proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond monoclonal antibodies. Cardiovasc Res. 2019;115(3):510-8. doi:10.1093/cvr/cvz003.
10. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Astrakov SV, et al. Relationship between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and blood pressure levels and smoking status. Innovative medicine of Kuban. 2019;1(13):20-7. (In Russ.) Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Астраков С.В. и др. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения. Инновационная медицина Кубани. 2019;1(13):20-7.
11. Puteri MU, Azmi NU, Kato M, et al. PCSK9 promotes cardiovascular disease: recent evidence linking it to platelet activation-induced myocardial infarction. Life (Basel). 2022;12(2):190. doi:10.3390/life12020190.
12. Katafuchi E, Nakayama M, Tanaka S, et al. Comparison of Prognostic Values of Daytime and Night-Time Systolic Blood Pressures on Renal Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. Circ. J. 2017;81(10):1454-62. doi:10.1253/circj.CJ-17-0063.
13. Kolias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night time home blood pressure. J. Hypertens. 2017;35(3):442-52. doi:10.1097/HJH.0000000000001189.
14. Chen Y, Liu JH, Zhen Z, et al. As Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis and Thrombosis assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. J. Investig. Med. 2018; 66(2):319-24. doi:10.1136/jim-2017-000513.
15. Man AWC, Li H, Xia N. Circadian Rhythm: Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis and Thrombosis. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(2):676. doi:10.3390/ijms22020676.
16. Naumov AV, Prokofieva TV, Polunina OS, et al. Proinflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. Medical Herald of the South of Russia. 2020;11(3):40-7. (In Russ.) Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. и др. Провоспалительные цитокины у больных острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. Медицинский вестник Юга России. 2020;11(3):40-7. doi:10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47.
17. Toth S, Fedacko J, Pekarova T, et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. Cardiol. Ther. 2017:6(2);281-9. doi:10.1007/s40119-017-0092-8.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5902
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5902
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Атеросклеротическая нагруженность периферических артерий в диагностике коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите

Фомичева О. А.[1], Балахонова Т. В.[1], Погорелова О. А.[1], Трипотень М. И.[1], Шингареева Ф. Ф.[1], Кузякина С. О.[4], Яровая Е. Б.[3], Герасимова Е. В.[2], Попкова Т. В.[2], Карпов Ю. А.[1], Насонов Е. Л.[2]

Цель. Определить значения параметров атеросклеротической нагруженности (АСН) по данным ультразвукового обследования периферических артерий у больных ревматоидным артритом (РА) с низкой и умеренной степенью активности заболевания в сопоставлении с состоянием коронарных артерий.
Материал и методы. В исследование включено 64 пациента: 43 больных с установленным диагнозом РА и 21 пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС) без РА (группа сравнения). Всем больным проводилось клинико-инструментальное обследование на верификацию ишемии миокарда и/или ИБС, согласно национальным рекомендациям 2020г, а также (только больным с РА) ультразвуковое обследование сонных и бедренных артерий с определением параметров АСН.
Результаты. Было показано, что у больных РА в сочетании с ИБС показатели каротидной АСН выше, чем у больных РА без ИБС по количеству каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) 4,0 [4,0; 5,0]/2,0 [1,0; 3,5], проценту максимального стеноза 35,0 [35,0; 45,0]/30,0 [25,0; 35,0] и проценту суммарного стеноза 120,0 [110,0; 152,5]/85,0 [40,0; 110,0]. Наличие ≥3 каротидных АСБ определяет значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий при РА. У больных РА с ИБС сочетание каротидных и феморальных АСБ в 75% случаев ассоциировано со значимым коронарным атеросклерозом. При сравнительном анализе больных РА ИБС+/РА ИБС- по основным факторам сердечно-сосудистого риска, липидным, воспалительным показателям достоверных отличий не получено. При сравнении показателей АСН сонных артерий, выраженности коронарного атеросклероза между больными РА ИБС+ и группы сравнения не выявлено.
Заключение. Определение параметров АСН периферических артерий повышает клиническую значимость ультразвуковых исследований в качестве этапа неинвазивной диагностики ИБС при РА.

Ключевые слова: атеросклероз, ревматоидный артрит, ультразвуковые исследования, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; [2]ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва; [3]ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; [4]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Фомичева О. А.* — к.м.н., с.н.с. отдела ангиологии, ORCID: 0000-0002-0022-6152, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Погорелова О. А. — к.м.н., с.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Трипотень М. И. — к.м.н., с.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Шингареева Ф. Ф. — врач-кардиолог отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-3572-3287, Кузякина С. О. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2369-7392, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Герасимова Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории системной красной волчанки, ORCID: 0000-0001-5815-561X, Попкова Т. В. — д.м.н., начальник отдела системных ревматических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5793-4689, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Насонов Е. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-1598-8360.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 06051968@mail.ru

АНК — атеросклероз нижних конечностей, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АСН — атеросклеротическая нагруженность, БА — бедренные артерии, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОР — отношение рисков, РА — ревматоидный артрит, СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Рукопись получена 20.04.2024
Рецензия получена 01.08.2024
Принята к публикации 08.05.2024

Для цитирования: Фомичева О. А., Балахонова Т. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Шингареева Ф. Ф., Кузякина С. О., Яровая Е. Б., Герасимова Е. В., Попкова Т. В., Карпов Ю. А., Насонов Е. Л. Атеросклеротическая нагруженность периферических артерий в диагностике коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5902. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5902. EDN FJPFWE

Peripheral plaque burden in the diagnosis of coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis

Fomicheva O. A.[1], Balakhonova T. V.[1], Pogorelova O. A.[1], Tripoten M. I.[1], Shingareeva F. F.[1], Kuzyakina S. O.[4], Yarovaya E. B.[3], Gerasimova E. V.[2], Popkova T. V.[2], Karpov Yu. A.[1], Nasonov E. L.[2]

Aim. To assess plaque burden according to peripheral artery ultrasound examination in patients with rheumatoid arthritis (RA) with low and moderate disease activity in comparison with the coronary artery condition.
Material and methods. The study included 64 patients, of which 43 patients with an established diagnosis of RA and 21 patients with coronary artery disease (CAD) without RA (comparison group). All patients underwent a clinical and paraclinical examination to verify myocardial ischemia and/or CAD according to the 2020 national guidelines, as well as a carotid and femoral artery ultrasound (the latter, only for patients with RA) with determination of plaque burden.
Results. In patients with RA in combination with CAD, plaque burden is higher than in patients with RA without coronary artery disease regarding the carotid plaque number 4,0 [4,0; 5,0]/2,0 [1,0; 3,5], proportion of maximum stenosis 35,0 [35,0; 45,0]/30,0 [25,0; 35,0] and the proportion of total stenosis 120,0 [110,0; 152,5]/85,0 [40,0; 110,0]. Three or more carotid plaques determine significant

coronary atherosclerosis in RA. In RA patients with CAD, the combination of carotid and femoral plaques is associated with significant coronary atherosclerosis in 75% of cases. In a comparative analysis of patients with RA CAD+/RA CAD-, no significant differences were found in the main cardiovascular risk factors, lipid, and inflammatory parameters. When comparing the plaque burden indicators, the severity of coronary atherosclerosis was not revealed between RA patients with CAD+ and the comparison group.

Conclusion. Determining the peripheral plaque burden parameters increases the clinical significance of ultrasound as a stage of non-invasive CAD diagnosis in RA.

Keywords: atherosclerosis, rheumatoid arthritis, ultrasound, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; [2]Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Lomonosov Moscow State University, Moscow; [4]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Fomicheva O. A.* ORCID: 0000-0002-0022-6152, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Pogorelova O. A. ORCID: 0000-0001-7897-4727, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Shingareeva F. F. ORCID: 0000-0003-3572-3287, Kuzyakina S. O. ORCID: 0000-0003-2369-7392, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Gerasimova E. V. ORCID: 0000-0001-5815-561X, Popkova T. V. ORCID: 0000-0001-5793-4689, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Nasonov E. L. ORCID: 0000-0002-1598-8360.

*Corresponding author:
06051968@mail.ru

Received: 20.04.2024 **Revision Received:** 01.08.2024 **Accepted:** 08.08.2024

For citation: Fomicheva O. A., Balakhonova T. V., Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Shingareeva F. F., Kuzyakina S. O., Yarovaya E. B., Gerasimova E. V., Popkova T. V., Karpov Yu. A., Nasonov E. L. Peripheral plaque burden in the diagnosis of coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5902. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5902. EDN FJPFWE

Ключевые моменты

- Метод ультразвукового исследования сонных артерий при ревматоидном артрите (РА) определен в качестве скринингового метода на наличие бессимптомных атеросклеротических бляшек (АСБ) для реклассификации сердечно-сосудистого риска.
- Параметры атеросклеротической нагруженности (АСН), являясь более широкими характеристиками АСБ, демонстрируют выраженную прогностическую значимость развития сердечно-сосудистых осложнений.
- В работе впервые показано, что параметры АСН периферических артерий при РА в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) выше, чем у больных РА без ИБС, что может рассматриваться в качестве этапа неинвазивной диагностики ИБС при РА.

Key messages

- Carotid artery ultrasound in rheumatoid arthritis (RA) has been identified as a screening method for asymptomatic plaques or cardiovascular risk reclassification.
- Parameters of plaque burden demonstrate a pronounced prognostic significance for cardiovascular events.
- The work shows for the first time that peripheral plaque burden in RA in combination with coronary artery disease (CAD) is higher than in patients with RA without CAD, which can be considered as a stage in the non-invasive diagnosis of CAD in RA.

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с развитием атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом (РА), обусловлено как влиянием традиционных факторов риска, так и наличием хронического воспаления, инициирующего синтез целого ряда провоспалительных медиаторов (цитокинов, аутоантител, факторов роста, белков острой фазы и т.д.) [1, 2]. По данным некоторых исследований атеросклеротическая бляшка (АСБ) в сонной артерии (СА) определяется в 35% случаев при РА, а утолщение комплекса интима-медиа (ТКИМ) артериальной стенки (ТКИМ ⩾0,6 мм) выявляется у 86% пациентов РА, что в 3 раза выше, по сравнению с общей популяцией [3]. Необходимость ультразвукового обследования СА при РА отмечена в рекомендациях EULAR 2015/2016гг [4] и в Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2022г [5], в качестве скринингового метода на наличие бессимптомных АСБ для реклассификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Данные другого метаанализа показали, что ультразвуковые параметры АСБ (параметры атеросклеротической нагруженности (АСН), такие как наличие АСБ, процент стеноза, площадь АСБ, объем АСБ, лучше прогнозируют развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем ТКИМ [6]. В проспективном исследовании случай-контроль, проведенном среди здоровых мужчин, включенных в программу Physician's Health Study, было показано, что относительный риск развития атеросклероза нижних конечностей (АНК) значимо возрастал в каждом следующем квартиле исходной концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

У мужчин в четвертом квартиле (вчСРБ >2,1 мг/л) риск развития АНК был в 2 раза выше, чем в первом квартиле (вчСРБ <0,55 мг/л) [7].

Целью нашего исследования явилось определение значения параметров АСН по данным ультразвукового обследования периферических артерий у больных РА с низкой и умеренной степенью активности заболевания в сопоставлении с состоянием коронарных артерий (КА).

Материал и методы

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

Критериями включения больных РА (с достоверным диагнозом, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010г [8] в ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой") были: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет длительностью заболевания >5 лет, низкой и умеренной степенью активности РА, с ишемической болезнью сердца (ИБС) (указание в анамнезе на предшествующий инфаркт миокарда (ИМ)) и/или с клиническим подозрением на ИБС (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышку при физической нагрузке).

В группу сравнения включались пациенты с подтвержденным диагнозом стабильной ИБС и стенозирующим атеросклерозом КА по данным коронароангиографии, не имеющие ревматических заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой.

В исследование не включались лица старше 65 лет, с перенесенным ИМ сроком до 3 мес., имеющие хроническую сердечную недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, клинически значимые пороки сердца, атриовентрикулярные блокады II и III степени и другие жизнеугрожающие аритмии, тяжелые хронические заболевания (онкология, почечная и печеночная недостаточность).

Всем пациентам с РА и в группе сравнения проведена оценка таких факторов риска, как артериальная гипертония, курение, избыточная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ, сахарный диабет (СД), дислипидемия, определена скорость клубочковой фильтрации [9]. Концентрации холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов определяли стандартными ферментативными методами, на биохимическом анализаторе "ARCHITECT" фирмы "Abbott" (США). Результаты выражали в ммоль/л.

Активность РА определяли по индексу DAS28 в ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой" [8].

Определение концентрации вчСРБ в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческого набора вчСРБ-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) нефелометрическим способом согласно протоколу производителя. Результат измерения сравнивался со стандартом с известной концентрацией вчСРБ, полученной с использованием международного референсного препарата ECR CRM 470. Измерение проводилось на анализаторе белков крови "Беринг Нефелометр" модели BN Pro Spec (Dade-Behring Marburg GmbH, Германия). Концентрацию вчСРБ выражали в мг/дл.

Определение специфических антител — ревматоидного фактора IgM нефелометрическим методом и антител к циклическому цитруллинированному пептиду методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения всем больным РА проводилось в клинико-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ "НИИР" им. В.А. Насоновой.

В отделе ультразвуковых методов исследований ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России всем больным было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) СА, на УЗ-системе экспертного уровня Philips EPIQ 5 с линейным датчиком Philips IU 22 3-9 МГц (Philips, Нидерланды) по стандартной методике для определения наличия, степени выраженности атеросклеротического процесса. АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм, или 50%, по сравнению с величиной ТКИМ прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция-медиа до границы раздела интима-просвет сосуда [10]. Выраженность стенозирования СА определяли в соответствии с критериями ECST — отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета артерии в месте стеноза, выраженное в процентах. Показателями АСН в исследовании явились количество АСБ, максимальный стеноз АСБ (%) и суммарный стеноз АСБ (%). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех АСБ в 6 сегментах: на протяжении обеих общих СА, их бифуркаций и проксимальной трети обеих внутренних СА (максимальное количество АСБ — 6). Максимальный стеноз определяли как максимальное значение из значений стенозов, полученных в 6 сегментах у каждого пациента. Суммарный стеноз определялся как сумма стенозов всех АСБ на 6 сегментах [11].

Для определения АСН бедренных артерий (БА) применялась аналогичная методика. Были обследова-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА и ИБС

Показатели	Все больные РА, n=43	Группа сравнения, n=21
Возраст, лет	62 [61; 64]	62,5 [61; 66]
Мужчины/женщины, n (%)	8/35 (18/81%)	11/10 (52/48)*
АГ, n (%)	33 (77%)	16 (78%)
Перенесенный ИМ, n (%)	3 (7%)	8 (38%)*
СД, n (%)	4 (9%)	7 (33%)*
Общий ХС, ммоль/л	4,59 [3,9; 5,1]	4,58 [3,9; 6,2]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,3]	1,31 [0,9; 1,7]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,35 [1,8; 3,14]	2,34 [2,26; 4,0]
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,67]	1,35 [1,4; 1,7]
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	33 (77%)	9 (43%)*
Курение, n (%)	8 (18%)	10 (48%)*
Индекс DAS28, баллы	3,8 [3,8; 4,2]	NA
ИМТ, кг/м^2	28 [26; 32]	30 [28; 34]
Длительность РА, годы	12,5 [6; 13]	NA
Позитивность по РФ, n (%)	34 (79%)	NA
Позитивность по АЦЦП, n (%)	31 (72%)	NA
СОЭ, мм/ч	12,0 [8; 20]	2,0 [2; 15]*
вчСРБ, мг/дл	2,7 [0,4; 4,8]	2,2 [0,5; 2,1]
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	89 [60; 91]	81,5 [67; 101]
Доза ГКС, мг/сут.	2,4±1,4	NA
ГИБП, n (%)	8 (18%)	NA
БПВП, n (%)	31 (72%)	NA
Статины, n (%)	24 (56%)	21 (100%)*
Доза, мг	19,3±1,56	28,5±1,86*

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,001. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и как медиана [Q1; Q3].

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГИБП — генноинженерные биологические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

ны 4 сегмента: общая БА и проксимальная треть поверхностной БА на протяжении 1,5 см справа и слева. Количество АСБ определялось как суммарное количество всех АСБ в 4 сегментах. Максимальный % стеноза БА определялся как максимальный показатель из значений стенозов, полученных в 4 сегментах у каждого пациента. Суммарный % стеноза определялся как сумма стенозов в исследуемых 4 сегментах БА, выраженный в %.

Инвазивная коронарография выполнена n=18 больным (РА и ИБС) на аппарате Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды) по методике Judkins через феморальный и радиальный доступы. В остальных случаях n=46 выполнялась мультиспиральная коронарная томография-ангиография по стандартной методике. Значимым поражением КА считалось стенозирование сосуда >50% [12]. Пациенты с РА и в группе сравнения получали терапию статинами, антиагрегантами, бета-блокаторами, антигипертензивными препаратами в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии 2020г [13].

Ввод данных производился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 4.2.2. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Количественные показатели описаны медианой, первым и третьим квартилем (Медиана [Q1; Q3]). Сравнение непрерывных показателей между группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни, дискретных — при помощи точного критерия Фишера. Поправка на множественные сравнения не проводилась. Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты

В течение 2021-2023гг нами обследовано 64 пациента: 43 с установленным диагнозом РА и 21 группы сравнения с ИБС без РА. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 2

Результаты УЗИ оценки параметров АСН СА у больных РА и ИБС

Признак/группы	РА, n=43	ИБС, n=21
Количество АСБ (0-6)	3,5 [2,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]*
Максимальный стеноз (%)	35,0 [30,0; 40,0]	40,0 [30,0; 46,2]
Суммарный стеноз СА (%)	110,0 [68,8; 146,2]	155,0 [117,5; 180,0]*

Примечание: * — p<0,05. Данные представлены как медиана [Q1; Q3].

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РА — ревматоидный артрит, СА — сонные артерии.

Таблица 3

Показатели АСН СА у больных РА ИБС+ и РА ИБС-

Признак/группы	РА ИБС+, n=19	РА ИБС-, n=24
Количество АСБ (0-6)	4,0 [4,0; 5,0]	2,0 [1,0; 3,5]**
Максимальный стеноз (%)	35,0 [35,0; 45,0]	30,0 [25,0; 35,0]*
Суммарный стеноз СА (%)	120,0 [110,0; 152,5]	85,0 [40,0; 110,0]*

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,001. Данные представлены как медиана [Q1; Q3].

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РА — ревматоидный артрит, СА — сонные артерии.

Таблица 4

Сопоставление данных УЗИ СА и ангиографии КА у больных РА ИБС+, РА ИБС-, ИБС

Локализация АСБ	РА ИБС-	РА ИБС+	ИБС
Всего (пациентов) (n)	24	19	21
СА (n)	19/24 (79,2%)	19/19 (100%)	20/21 (95,2%)
КА (n) (КА ⩾50%)	4/22 (18,2%)*	16/16 (100%)**	15/21 (81,4%)
СА + КА (n)	3/22 (13,6%)*	16/16 (100%)**	15/21 (71,4%)

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,001. Данные описаны относительными частотами в процентах. Достоверные отличия получены при сравнении групп РА ИБС- и РА ИБС+.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, РА — ревматоидный артрит, СА — сонные артерии.

Таблица 5

Параметры АСН СА в зависимости от поражения КА у больных РА

Признак, N=38	Поражение КА <50%, n=18	Поражение КА >50%, n=20
Количество АСБ (0-3 и более 3)	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]*
Максимальный стеноз СА (%)	30,0 [25,0; 35,0]	40,0 [35,0; 45,0]*
Суммарный стеноз СА (%)	80,0 [30,0; 110,0]	120,0 [110,0; 160,0]*

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,001. Данные представлены как медиана [Q1, Q3].

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, КА — коронарные артерии, СА — сонные артерии.

Как видно из таблицы 1, группы больных были сопоставимы по возрасту, наличию артериальной гипертонии. В группе РА преобладал женский пол, отягощенная наследственность по ССЗ. Пациенты с РА получали противоревматическую терапию, основную долю которой составили базисные противовоспалительные препараты. В группе сравнения чаще отмечалось наличие перенесенного ИМ, СД и курения. По лабораторным параметрам у больных РА уровень скорости оседания эритроцитов был выше. Гиполипидемическую терапию (статины) больные группы сравнения принимали в 2 раза чаще, чем больные РА. По остальным параметрам достоверных отличий не получено.

УЗИ оценка параметров АСН СА была проведена 64 включенным больным (РА n=43, ИБС n=21), результаты представлены в таблице 2.

По данным сравнительного анализа отмечено, что значения количества АСБ и % суммарного стеноза СА в группе РА были ниже, чем в группе ИБС.

Всем больным РА с ИБС и подозрением на ИБС проводилась верификация ишемии миокарда, согласно национальным клиническим рекомендациям "Стабильная ишемическая болезнь сердца" 2020г [13]. По результатам проведенного обследования были выделены две группы пациентов РА: РА ИБС+ n=19, и РА ИБС- n=24. При проведении сравнительного анализа отмечено превалирование мужского пола и дозы ГК у больных РА ИБС+. По остальным параметрам, представленным в таблице 1, достоверных отличий не получено.

При сравнительном анализе параметров каротидной АСН были получены следующие результаты (табл. 3).

Так, больные группы РА ИБС+ достоверно превосходили больных РА ИБС- по всем исследуемым параметрам АСН СА.

По данным УЗИ-обследования каротидного бассейна у больных РА, выявлено, что АСБ СА выявлялись в 100% случаев у больных РА ИБС+, что сочета-

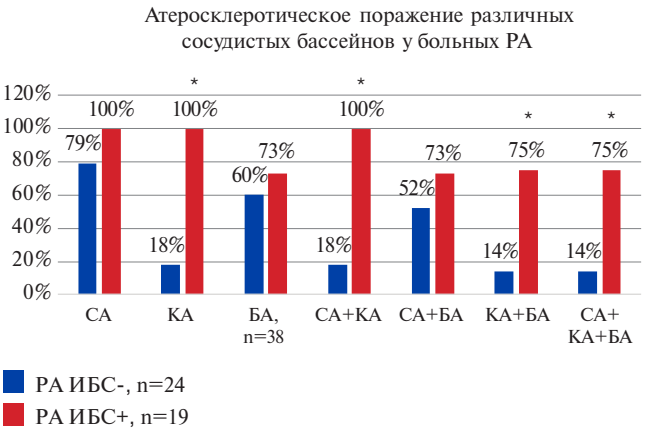
Таблица 6

Результаты обследования БА у больных РА

Показатель (пациенты)	РА ИБС- (n=24)	РА ИБС+ (n=19)	Все РА (n=43)
Количество АСБ БА	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [0,2; 3,8]	1,0 [0,0; 2,0]
Максимальный стеноз БА, %	30,0 [25,0; 33,8]	30,0 [27,5; 42,5]	30,0 [25,0; 40,0]
Суммарный стеноз БА, %	50,0 [25,0; 62,5]	100,0 [52,5; 117,5]	55,0 [31,2; 100,0]

Примечание: * — p<0,05. Данные представлены как медиана [Q1; Q3].

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РА — ревматоидный артрит.



	РА ИБС-, n=24	РА ИБС+, n=19
СА	79%	100%
КА	18%	100%
БА, n=38	60%	73%
СА+КА	18%	100%
СА+БА	52%	73%
КА+БА	14%	75%
СА+КА+БА	14%	75%

Рис. 1. Атеросклеротическое поражение различных сосудистых бассейнов у больных РА.

Примечание: * — p<0,05. Данные представлены как медиана [Q1; Q3].

Сокращения: БА — бедренные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, РА — ревматоидный артрит, СА — сонные артерии.

лось со значимым атеросклеротическим поражением КА. У пациентов РА ИБС- сочетание наличия АСБ СА и значимого поражения КА отмечено лишь у 3 больных (13,6%). Отличий по указанным параметрам между группами РА ИБС+ и ИБС- не отмечено (табл. 4).

При сопоставлении параметров АСН каротидного бассейна по количеству АСБ от 0-3/⩽3 и значимостью поражения КА (более/менее 50%) получены следующие результаты (табл. 5).

Как видно из таблицы 5, количество АСБ СА ⩾3 (2,0 vs 4,0), процент максимального стеноза АСБ СА (30,0 vs 40,0) и процент суммарного стеноза (82,5 vs 150,0) были выше у больных РА со значимым атеросклеротическим поражением КА.

Таким образом, значимое поражение КА при РА сочетается с более высокой каротидной АСН и большим количеством АСБ СА (⩾3 АСБ).

Исследование БА было проведено только больным РА n=43, были получены следующие результаты (табл. 6).

При сравнительном анализе поражения БА у больных РА в зависимости от наличия/отсутствия ИБС отмечено увеличение % суммарного стеноза БА в группе РА ИБС+ (100,0 vs 50,0), без достижения критериев достоверности.

Сравнительная оценка поражения различных сосудистых бассейнов у больных РА ИБС+, РА ИБС- представлена на рисунке 1: у больных РА ИБС+ поражение КА сочетается с наличием АСБ в СА и БА в 75% случаев.

Обсуждение

Атеросклеротические ССЗ являются основной причиной смертности и заболеваемости при РА. При этом повышенный риск ССЗ возникает даже на ранних стадиях течения РА, являясь возможным его доклиническим проявлением [14, 15]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, где продолжительность РА составила в среднем 12,5 лет, а уровень вчСРБ не отличался у больных РА и группы сравнения. При этом активность заболевания была низкой и умеренной степени, т.к. пациенты с РА длительно получали адекватную противоревматическую терапию, при этом индекс активности заболевания DAS 28 был равен 3,8. Больные РА и ИБС без воспалительных заболеваний не отличались между собой по традиционным факторам риска, однако частота перенесенного ИМ, курения и СД была выше у больных группы сравнения. Проведение активной противовоспалительной терапии может объяснить низкие показатели воспаления и более низкую АСН бассейна СА в исследуемой группе больных РА в целом. Данные других исследований напротив показывают превалирование каротидных АСБ у пациентов с РА в 2-3 раза [16]. Недавно было показано, что у больных РА с низким ССР каротидные АСБ наблюдались чаще, чем в группе контроля (17% vs 8%; p=0,02), а частота АСБ СА не зависела от стадии, активности РА и проводимой терапии [17]. Aubry MC, et al. 2007г изучили особенности коронарных АСБ посмертно в небольшом исследовании, которое показало, что у пациентов с РА было меньше коронар-

ного атеросклероза (меньше АСБ и стенозов), чем в контрольной группе, но большее количество уязвимых АСБ, содержащих более высокое количество воспалительных компонентов в КА [18].

Проспективный анализ 599 пациентов с РА без предшествующих ССЗ подтвердил, что ТКИМ СА и наличие АСБ независимо предсказывали будущий острый коронарный синдром. При этом частота новых случаев острого коронарного синдрома при РА была в 2,3 раза выше при односторонней, и в 4 раза при двусторонней локализации АСБ СА, по сравнению с пациентами без ИМ [19]. У больных ИБС без аутоиммунных заболеваний такая тенденция не прослеживается. Так, по данным Ершовой А. И. и др., было показано, что в группе больных ИБС преобладают лица с 4 АСБ и более, что достоверно выше, чем в контрольной группе пациентов, не отличающихся по факторам ССР от основной. По показателям АСН СА достоверные различия получены не были, в то же время по уровню максимального и суммарного процента стеноза СА различия были близки к достоверным [20]. Данные другого исследования предлагают оценивать не только локализацию, количество АСБ, но и структуру [21] в качестве дополнительного маркера развития ССО.

По данным последних исследований определение параметров АСН обладает большей прогностической ценностью над определением ТКИМ [5]. В работе Störk S, et al. по результатам 4-летнего проспективного наблюдения было показано увеличение относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности с ростом числа каротидных АСБ при РА. Так, при наличии 1-4 АСБ риск общей смертности возрастал почти в 3 раза, при наличии ⩾5 АСБ — почти в 5 раз [22]. Результаты нашего исследования показали, что наличие ⩾3 каротидных АСБ сочеталось со значимым поражением КА при РА, тем самым определяя более высокий ССР.

При проведении сравнительного анализа параметров АСН СА всех включенных в исследование пациентов (РА и ИБС) количество АСБ, процент максимального и суммарного стеноза были ниже у больных РА по сравнению с больными ИБС. Однако при сравнении больных РА ИБС+ и РА ИБС- выявлены более высокие значения этих показателей АСН у больных РА ИБС+ по сравнению РА ИБС-, без значимого отличия по основным факторам ССР и факторам, связанным с самой болезнью, воспалительным параметрам. Вместе с тем при разделении пациентов РА в зависимости от степени поражения КА (стеноз КА более/менее 50%) АСН была выше у больных РА со значимым, >50%, поражением КА. Кроме того, имеются данные, что у больных РА с подозрением на ИБС или с верифицированной ИБС стенозирование КА диагностируется в 35% случаев [23]. Результаты нашего исследования показали, что количество каротидных АСБ (>3) по данным УЗИ с учетом показателей АСН СА соотносится с наличием значимого коронарного атеросклероза при РА. Следует отметить наличие каротидных АСБ у всех больных РА ИБС+.

К настоящему моменту в литературе работы по изучению АНК при РА немногочисленны. Так, исследование Liang KP, et al. 2006г было ретроспективным когортным, в котором изучалась частота встречаемости АНК у больных РА. Авторы показали, что общая заболеваемость АНК при РА составила 6,27 на 1 тыс. человеко-лет, а скорректированный показатель отношения рисков (ОР) 1,73 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,21-1,83). Риск развития АНК в зависимости от пола был выше у женщин (скорректированный ОР 1,80, 95% ДИ: 1,61-2,02), чем у мужчин (скорректированный ОР 1,49, 95% ДИ: 1,21-1,83) [24].

Вместе с тем преимущества оценки параметров АСН АСБ, как СА, так и БА перед измерением ТКИМ показаны в работе Frerix M, et al. 2014г на когорте больных системной красной волчанкой. Отмечено, что у пациентов с выраженной АСН АСБ сонных и феморальных артерий риск развития ССО повышен по сравнению с больными системной красной волчанкой с единственной каротидной или бедренной АСБ (ОР 5,92, 95% ДИ: 1,55-22,67, p=0,009) [25]. Ограничением нашего исследования явилось то, что УЗИ БА было проведено только больным РА, и не проводилось больным в группе сравнения. Результаты нашей работы обнаружили более высокие значения показателя суммарного стеноза АСБ БА в группе РА ИБС+, чем у больных РА без ИБС, однако отличия были недостоверны. Вместе с тем наличие АСБ БА в 75% сочеталось со значимым поражением КА.

Ограничения исследования. Количество больных n=64 в исследовании считалось нами достаточным для статистической обработки результатов и подтверждения гипотезы. Для обоснования размера выборки был проведен анализ мощности исследования. Уровень значимости принят α=0,05, мощность 1β=0,8. Расчет проводился на основе Z-статистики с учетом математического ожидания и стандартного отклонения данных. Исследование пионерское, других данных в российской и зарубежной литературе нет. По нашему мнению, результаты исследования требуют дальнейшего изучения.

Заключение

При РА в сочетании с ИБС показатели каротидной АСН выше, чем у больных РА без ИБС. Наличие ⩾3 АСБ СА определяет значимое атеросклеротическое поражение КА при РА. У больных РА с ИБС сочетание каротидных и феморальных АСБ в 75% случаев ассоциировано со значимым атеросклерозом КА. Определение параметров АСН периферических артерий повышает клиническую значимость УЗИ

в качестве этапа не инвазивной диагностики ИБС при РА, что поможет персонализировать оценку ССР при аутоиммунных воспалительных заболеваниях.

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

Литература/References

1. Arida A, Zampeli E, Konstantonis G, et al. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. Clin Rheumatology. 2015;34(5):853-9. doi:10.1007/s10067-015-2914-1.
2. Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular disease in rheumatic diseases. Therapeutic Archive. 2016;88(5):4-12. (In Russ.) Насонов Е. Л., Попкова Т. В., Новикова Д. С. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(5):4-12. doi:10.17116/terarkh20168854-12.
3. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, et al. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. Open Rheumatol J. 2016;10:49-59. doi:10.2174/1874312901610010049.
4. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
5. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
6. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a metaanalysis. Atherosclerosis. 2012;220(1):128-33. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.014.
7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation. 1998;97(5):425-8. doi:10.1161/01.cir.97.5.425.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-8. doi:10.1136/ard.2010.138461. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1892.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;253:281344. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
10. 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;34:2906. doi:10.1159/000343145.
11. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. Ultrasound Med Biol. 2003;29(3):367-71. doi:10.1016/s0301-5629(02)00743-3.
12. Ternovoy SK, Sinitsyn VE. Spiral computer and electron beam angiography. M.: Vidar, 1998. 141 p. (In Russ.) Терновой С. К., Синицын В. Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. М.: Видар, 1998. 141 с. ISBN: 5-88429-035-7.
13. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
14. Meune C, Touz´e E, Trinquart L, et al. Highrisk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis Archives of Cardiovascular Diseases. 2010;103(4):253-61. doi:10.1016/j.acvd.2010.03.007.
15. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. Biomed Res Int. 2014;2014:367359. doi:10.1155/2014/367359.
16. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. J Rheumatol. 2010;37(4):730-9. doi:10.3899/jrheum.090670.
17. Gerasimova EV, Popkova TV, Shalygina MV, et al. Subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis with low cardiovascular risk. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):375-9. (In Russ.) Герасимова Е. В., Попкова Т. В., Шалыгина М. В. и др. Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском. Терапевтический архив. 2023;95(5):375-9. doi:10.26442/00403660.2023.05.202203.
18. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2007;34(5):937-42.
19. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, et al. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2011;63:1211-20. doi:10.1002/art.30265.
20. Ershova AI, Meshkov AN, Shalnova SA, et al. Ultrasound parameters of carotid and femoral atherosclerosis in patients with coronary heart disease. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014;17(6):56-63. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Шальнова С. А. и др. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Профилактическая медицина. 2014;17(6):56-63. doi:10.17116/profmed201417656-63.
21. Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, et al. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2013;40(4):359-68. doi:10.3899/jrheum.120621.
22. Störk S, van den Beld AW, von Schacky C, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. Circulation. 2004;110(3):344-8. doi:10.1161/01.CIR.0000134966.10793.C9.
23. Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):628-33. (In Russ.) Герасимова Е. В., Попкова Т. В., Новикова Д. С. и др. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):628-33. doi:10.14412/1995-4484-2017-628-633.
24. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. Arthritis Rheum. 2006;54(2):642-8. doi:10.1002/art.21628.
25. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, et al. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. Arthritis Res Ther. 2014;16(1):R54. doi:10.1186/ar4489.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):6025
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью

Шварц В. А.[1], Талибова С. М.[1], Сокольская М. А.[1], Испирян А. Ю.[1], Шварц Е. Н.[2], Петросян А. Д.[1], Мерзляков В. Ю.[1], Скопин А. И.[1], Донаканян С. А.[1]

Цель. Сравнить уровни новых биомаркеров системного воспаления у пациентов с атеросклерозом и без него, а также между группами пациентов с различной его выраженностью.

Материал и методы. Были включены пациенты с подозрением на ишемическую болезнь сердца, которым выполнена селективная коронароангиография. Включен в анализ 901 пациент, средний возраст 61±10 лет, 60% (n=549) мужчин. Пациенты были разделены на две группы: с атеросклерозом и без него. Для статистической поправки на исходные клинические различия использован метод Propensity Score Matching.

Результаты. В группе с атеросклерозом показатели индекса системного воспалительного ответа (SIRI), индекса системного воспаления (SII) и совокупного индекса системного воспаления (AISI) были статистически значимо выше, чем у пациентов без атеросклероза: 0,906 (0,632; 1,36) vs 0,745 (0,519; 1,02), p<0,001; 457 (350; 641) vs 425 (313; 547), p=0,005 и 233 (148; 346) vs 179 (121; 263), p<0,001, соответственно. По результатам ROC анализа пороговые значения изучаемых показателей составили: для SIRI >1,05 площадь под кривой (AUC), доверительный интервал (ДИ) 0,615 (0,571-0,658), p<0,001, чувствительность 42,6%, специфичность 77,3%; для SII >368 AUC, ДИ 0,572 (0,528-0,616), p=0,004, чувствительность 72,1%, специфичность 43,4% и для AISI >248 AUC, ДИ 0,604 (0,560-0,647), p<0,001, чувствительность 47,4%, специфичность 71,1%. У SIRI AUC была наибольшей. При сравнении 6 групп по классификации Coronary Artery Surgery Study Class (CASSC) были обнаружены статистически значимые отличия по SIRI и AISI, p<0,001 и p=0,0016, соответственно. Однако эти различия не имели логической закономерности.

Заключение. Новые маркеры системного воспаления: SIRI, SII и AISI были статистически значимо выше у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, чем у пациентов без него. Пороговые уровни, ассоциированные с атеросклерозом, для SIRI >1,05, для SII >368, для AISI >248.

Ключевые слова: атеросклероз, новые биомаркеры воспаления, индекс системного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI), совокупный индекс системного воспаления (AISI).

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Шварц В. А.* — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения интерактивной патологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, ORCID: 0000-0002-8931-0376, Талибова С. М. — аспирант, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7489-9798, Сокольская М. А. — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения интерактивной патологии, доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-6037-1327, Испирян А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения интерактивной патологии, кардиолог, ORCID: 0000-0001-6830-0411, Шварц Е. Н. — м.н.с. центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0002-8638-7327, Петросян А. Д. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-0001-0693, Мерзляков В. Ю. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, ORCID: 0000-0001-5638-3723, Скопин А. И. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-4463-0755, Донаканян С. А. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения интерактивной патологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-0942-2931.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shvartz.va@ya.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — площадь под кривой, AISI — совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index), CASSC — классификация степени поражения коронарных артерий (Coronary Artery Surgery Study Class), GRACE — Глобальный регистр острых коронарных событий, MACE — большие кардиальные события (major adverse cardiac events), MLR — отношение моноцитов к лимфоцитам, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, PSM — Propensity Score Matching, SII — индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index), SIRI — индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index).

Рукопись получена 27.06.2024
Рецензия получена 06.08.2024
Принята к публикации 12.08.2024

Для цитирования: Шварц В. А., Талибова С. М., Сокольская М. А., Испирян А. Ю., Шварц Е. Н., Петросян А. Д., Мерзляков В. Ю., Скопин А. И., Донаканян С. А. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):6025. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025. EDN FIDYSH

Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity

Shvarts V. A.[1], Talibova S. M.[1], Sokolskaya M. A.[1], Ispiryan A. Yu.[1], Shvarts E. N.[2], Petrosyan A. D.[1], Merzlyakov V. Yu.[1], Skopin A. I.[1], Donakanyan S. A.[1]

Aim. To compare the levels of novel biomarkers of systemic inflammation in patients with and without atherosclerosis, as well as between groups of patients with atherosclerosis of different severity.

Material and methods. Patients with suspected coronary artery disease after selective coronary angiography were included. The analysis included 901 patients with mean age of 61±10 years (men, 60% (n=549)). The patients were divided into two following groups: with and without atherosclerosis. The Propensity Score Matching method was used to adjust for baseline clinical differences.

Results. In the group with atherosclerosis, the values of the systemic inflammation response index (SIRI), systemic immune-inflammation index (SII) and aggregate index of systemic inflammation (AISI) were significantly higher than in patients without atherosclerosis: 0,906 (0,632; 1,36) vs 0,745 (0,519; 1,02), p<0,001; 457

(350; 641) vs 425 (313; 547), p=0,005 and 233 (148; 346) vs 179 (121; 263), p<0,001, respectively. ROC analysis showed the following threshold values of the studied parameters: for SIRI >1,05, area under the curve (AUC) confidence interval (CI) — 0,615 (0,571-0,658), p<0,001, sensitivity — 42,6%, specificity — 77,3%; for SII >368, AUC CI — 0,572 (0,528-0,616), p=0,004, sensitivity — 72,1%, specificity — 43,4%; for AISI >248, AUC CI — 0,604 (0,560-0,647), p<0,001, sensitivity 47,4%, specificity 71,1%. SIRI had the highest AUC. When comparing 6 groups according to the Coronary Artery Surgery Study (CASS) classification, significant differences were found in SIRI and AISI, p<0,001 and p=0,0016, respectively. However, these differences did not have a logical pattern.

Conclusion. Novel markers of systemic inflammation (SIRI, SII and AISI) were significantly higher in patients with confirmed atherosclerosis than in patients without it. There are following threshold levels associated with atherosclerosis: for SIRI >1,05, for SII >368, for AISI >248.

Keywords: atherosclerosis, novel inflammatory biomarkers, systemic immune-inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), aggregate index of systemic inflammation (AISI).

Relationships and Activities: none.

[1]Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow; [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Shvarts V. A.* ORCID: 0000-0002-8931-0376, Talibova S. M. ORCID: 0000-0002-7489-9798, Sokolskaya M. A. ORCID: 0000-0002-6037-1327, Ispiryan A. Yu. ORCID: 0000-0001-6830-0411, Shvarts E. N. ORCID: 0000-0002-8638-7327, Petrosyan A. D. ORCID: 0000-0002-0001-0693, Merzlyakov V. Yu. ORCID: 0000-0001-5638-3723, Skopin A. I. ORCID: 0000-0002-4463-0755, Donakanyan S. A. ORCID: 0000-0003-0942-2931.

*Corresponding author: shvartz.va@ya.ru

Received: 27.06.2024 **Revision Received:** 06.08.2024 **Accepted:** 12.08.2024

For citation: Shvarts V. A., Talibova S. M., Sokolskaya M. A., Ispiryan A. Yu., Shvarts E. N., Petrosyan A. D., Merzlyakov V. Yu., Skopin A. I., Donakanyan S. A. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6025. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025. EDN FIDYSH

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Описанные недавно так называемые новые биомаркеры воспаления, основанные на количестве лейкоцитов крови и их подтипов: индекс системного воспаления, индекс системного воспалительного ответа и совокупный индекс системного воспаления, — потенциально демонстрируют важную роль в течении сердечно-сосудистых заболеваний.

Что нового?

- Данные новые маркеры системного воспаления статистически значимо выше у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, чем у пациентов без него.

Возможный вклад в клиническую практику

- Новые маркеры воспаления являются простым в исполнении и финансово доступным в рутинной клинической практике методом определения хронического воспалительного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Key messages

What is already known about the subject?

- The recent novel inflammatory biomarkers based on white blood cell count and subtypes (systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, aggregate index of systemic inflammation) potentially demonstrate an important role in the course of cardiovascular diseases.

What might this study add?

- These novel markers of systemic inflammation are significantly higher in patients with confirmed atherosclerosis than in patients without it.

How might this impact on clinical practice?

- Novel inflammatory markers are an easy-to-use and affordable method for determining chronic inflammatory status in patients with coronary artery disease in routine clinical practice.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются основной причиной смертности во всем мире. На ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходится 16% всех смертей в мире [1]. Основой патогенеза ИБС является атеросклероз коронарных артерий — хронический воспалительный процесс, характеризующийся интенсивной иммунологической активностью, основной мишенью которого являются артерии. Основными участниками данного процесса являются эндотелиальные клетки, лейкоциты, гладкомышечные клетки и интима. Учитывая важную роль хронического воспаления в патогенезе ИБС, провоспалительные маркеры имеют ключевое значение, отражая активность процесса. Согласно проведенным ранее исследованиям, была доказана связь уровней фибриногена, С-реактивного белка, маркеров семейства интерлейкинов (интерлейкин-1, -3, -6, -8, -10), фактора некроза опухоли и других провоспалительных маркеров с риском развития атеросклероза [2-5].

В последние годы в мировой литературе были опубликованы научные исследования, описываю-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов до PSM и после PSM

Параметры	До PSM			После PSM		
	С Аск (n=609)	Без Аск (n=292)	p	С Аск (n=251)	Без Аск (n=251)	p
Клинические данные						
Возраст, лет	62±9,9	57±10	<0,001*	60±11	59±10	0,184
Муж. пол, %	71	41	<0,001*	54	48	0,104
Площадь поверхности тела, м^2	2,03 (1,9; 2,2)	1,98 (1,8; 2,1)	<0,001*	2,02 (1,86; 2,18)	2,0 (1,83; 2,1)	0,135
Вес, кг	86 (76; 97)	82 (72; 93)	<0,001*	86 (75; 97)	82 (73; 93)	0,057
ИМТ, кг/м^2	30 (26,4; 32,8)	28,7 (26; 32,4)	0,083	30,3 (27; 33)	29 (26; 33)	0,914
Перенесенный ИМ, %	36	0	<0,001*	29	0	<0,001*
ЧКВ, %	42	0	<0,001*	31	0	<0,001*
Диабет, %	24	10	<0,001*	24	11	0,063
Фибрилляция предсердий, %	22	33	<0,001*	29	31	0,643
ХОБЛ, %	3	1	0,075	4	2	0,537
Артериальная гипертензия, %	91	71	<0,001*	89	76	0,018*
Инсульт/ТИА/ОНМК, %	6	3	0,122	4	4	0,877
Курение, %	28	15	<0,001*	25	17	0,089
Инструментальные данные						
ФВ ЛЖ, %	59 (55; 63)	63 (59; 65)	<0,001*	59 (55; 63)	62 (59; 65)	0,017*
КСР ЛЖ, мм	34 (31; 37)	32 (30; 35)	<0,001*	33 (31; 36)	32 (30; 35)	0,084
КДР ЛЖ, мм	50 (46; 53)	48 (46; 52)	<0,001*	49 (46; 53)	48 (46; 52)	0,106
КСО ЛЖ, мл	47 (38; 58)	41 (35; 51)	<0,001*	44 (36; 56)	41 (35; 51)	0,034*
КДО ЛЖ, мл	118 (97; 135)	108 (92; 130)	<0,001*	112 (95; 132)	108 (92; 130)	0,126
Размер ЛП, см	4,2 (3,9; 4,6)	4,0 (3,6; 4,3)	<0,001*	4,2 (3,9; 4,6)	4,0 (3,6; 4,3)	0,023*
Медикаментозная терапия						
Бета-блокаторы, %	71	53	<0,001*	73	54	<0,001*
Ингибиторы АПФ, %	65	53	<0,001*	65	53	0,013*
БКК, %	30	15	<0,001*	30	15	0,002*
Статины, %	60	27	<0,001*	60	29	<0,001*
Аспирин, %	56	24	<0,001*	47	26	<0,001*
Другие дезагреганты, %	31	4	<0,001*	24	4	<0,001*
Тиазидные диуретики, %	12	14	0,501	14	15	0,757
Петлевые диуретики, %	13	4	0,032*	15	5	0,044*
Калийсберегающие диуретики, %	16	8	0,047*	18	8	0,054
Нитраты, %	6	1	0,306	6	1	0,395

Примечание: * — статистически значимые отличия.

Сокращения: Аск — атеросклероз, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PSM — Propensity Score Matching.

щие так называемые новые биомаркеры системного воспаления: индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index — SII), индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index — SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index — AISI). В нескольких исследованиях было показано их влияние на прогноз пациентов с онкопатологией [6, 7]. Эти биомаркеры являются расчетными индексами, основанными на соотношении количества лейкоцитов и их подтипов. В настоящее время в мире активно изучается их роль при ССЗ [8, 9].

Цель исследования: провести сравнительную оценку уровней новых биомаркеров системного воспаления у пациентов с атеросклерозом и без него, а также у пациентов с различной выраженностью атеросклероза.

Материал и методы

Изучаемая популяция

Исследование носило когортный характер. Данные были собраны из медицинской информационной системы "MedWork" ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева" Минздрава России. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, проходившие

Таблица 2

Сравнительная характеристика индексов системного воспаления

Параметры	С Аск (n=51)	Без Аск (n=251)	p
SIRI	0,906 (0,632; 1,36)	0,745 (0,519; 1,02)	<0,001*
SII	457 (350; 641)	425 (313; 547)	0,005*
AISI	233 (148; 346)	179 (121; 263)	<0,001*
NLR	1,86 (1,46; 2,37)	1,68 (1,3; 2,05)	<0,001*
PLR	112 (89,9; 142)	115 (89,8; 141)	0,857
MLR	0,222 (0,172; 0,281)	0,201 (0,149; 0,265)	0,002*

Примечание: * — статистически значимые отличия.

Сокращения: Аск — атеросклероз, AISI — совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index), MLR — отношение моноцитов к лимфоцитам, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII — индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index), SIRI — индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index).

Таблица 3

Результаты ROC-анализа определения пороговых значений уровней изучаемых индексов

Параметр	Пороговое значение	AUC	95% ДИ	p
SIRI	>1,04	0,615	0,571-0,658	<0,0001*
SII	>368,3	0,502	0,528-0,616	0,0046*
AISI	>249	0,604	0,560-0,647	<0,0001*
NLR	>2,05	0,587	0,542-0,630	<0,0006*
PLR	⩽75	0,505	0,460-0,549	0,8574
MLR	>0,16	0,579	0,534-0,623	0,0019*

Примечание: * — статистически значимые отличия.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой, AISI — совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index), MLR — отношение моноцитов к лимфоцитам, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII — индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index), SIRI — индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index).

стационарное обследование в 2021г в отделении хирургического лечения интерактивной патологии, которым была проведена диагностическая селективная коронароангиография.

Критериями невключения являлись: онкологические заболевания в анамнезе, предшествующие открытые операции на сердце и грудной клетке, прием кортикостероидов и других гормональных препаратов в последний месяц, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, хронические заболевания печени, наличие аутоиммунных заболеваний, инфекционный эндокардит в анамнезе, предшествующие любые операции за последний год в анамнезе, дилатационная кардиомиопатия. Из 1258 пациентов были отобраны истории болезней пациентов, соответствовавшие критериям включения и исключения.

Сбор данных. Определения

Изучаемые параметры включали в себя клинические данные, данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Изучаемые индексы системного воспаления были рассчитаны по следующим формулам: SIRI — индекс системного воспалительного ответа = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов; SII — индекс системного воспаления = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов; AISI — совокупный системный индекс воспаления = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR) были рассчитаны, соответственно, как отношения количества нейтрофилов, тромбоцитов и моноцитов к количеству лимфоцитов.

Начальные признаки атеросклероза — определялись по данным коронароангиографии наличием неровности контуров коронарных артерий. *CASSC* — количественная оценка степени поражения коронарных артерий оценивалась по классификации "Coronary Artery Surgery Study Class (CASSC)", по которой присваивается 1 балл за стеноз >70% в крупной коронарной артерии (передняя межжелудочковая нисходящая артерия, огибающая артерия, правая коронарная артерия) и 2 балла за стеноз левой основной (ствола) коронарной артерии >50%. *Периферический атеросклероз* — определялся по данным ультразвуковых методов диагностики периферических артерий (брахиоцефальных, артерий верхних и нижних конечностей) наличием атеросклеротических бляшек со степенью стеноза >30%. Группа пациентов с *атеросклерозом* — в данном исследовании определялась наличием атеросклеротического поражения любой степени выраженности и любой локализации. Данное определение включало в себя все вышеперечисленные состояния: начальные признаки атеросклероза и/или CASSC от 1 балла и выше и/или периферический атеросклероз, также ранее выполненное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Статистический анализ. Количественные параметры представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD) при нормальном распределении и в виде медианы и интерквартильного диапазона (Me (Q1; Q3)) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический Т-критерий или непараметрический U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных и критерий хи-квадрат Пирсона для категориальных переменных. Статистически значимым считалось различие между группами при p<0,05.

Для статистической поправки на исходные гендерные, возрастные и другие клинические различия был использован метод сопоставления оценок склонности

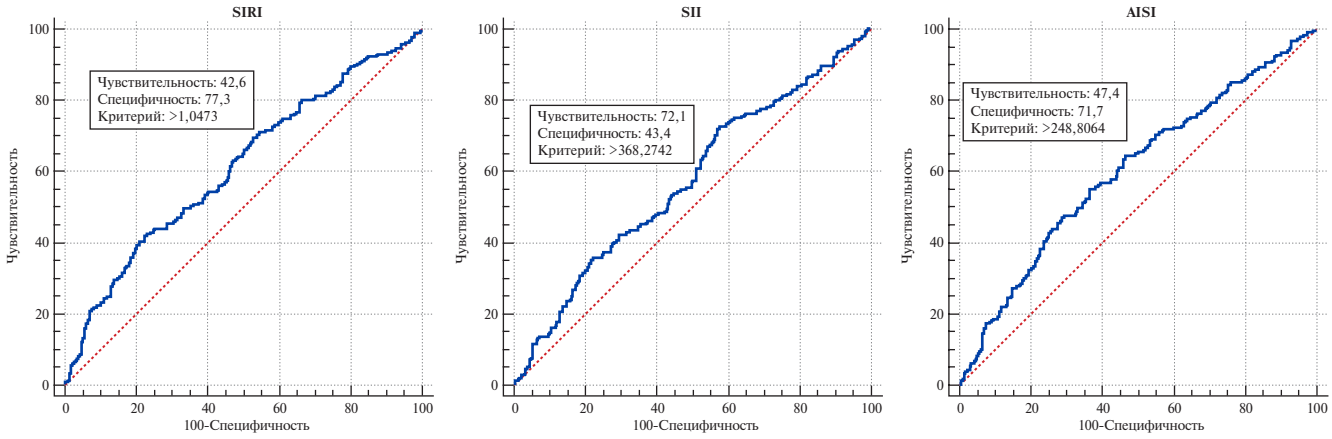


Рис. 1. ROC-кривые определения пороговых значений уровней изучаемых индексов (SIRI, SII, AISI).

(Propensity Score Matching (PSM)) в соотношении 1:1. Баллы склонности были рассчитаны для каждого пациента с использованием многомерной логистической регрессии, основанной на следующих ковариатах: возраст, пол, площадь поверхности тела, вес, диабет, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертония, курение. Статистический анализ проводился с помощью программ STATISTICA 10 (Statsoft, США), MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). PSM был выполнен с помощью IBM SPSS® Statistics 28.0 (США).

Результаты

В исследование был включен 901 пациент среднего возраста 61±10 лет, из них 60% выборки составили мужчины (n=549). Пациенты были разделены на две группы: с атеросклерозом и без атеросклероза. В группу атеросклероза вошло 609 пациентов, без него — 292. После PSM были получены 2 группы по 251 человеку, для каждой из которых были рассчитаны показатели изучаемых индексов системного воспаления (табл. 1).

В группе пациентов с атеросклерозом все изучаемые нами показатели: SIRI, SII и AISI были статически значимо выше, чем у пациентов без атеросклероза: 0,906 (0,632; 1,36) vs 0,745 (0,519; 1,02), p<0,001; 457 (350; 641) vs 425 (313; 547), p=0,005 и 233 (148; 346) vs 179 (121; 263), p<0,001, соответственно (табл. 2). Кроме того, статистически значимые отличия наблюдались по уровням NLR и MLR. Не было отличий по уровню PLR: 112 (89,9; 142) у пациентов с атеросклерозом, vs 115 (89,8; 141) — у пациентов без атеросклероза, p=0,857 (табл. 2).

При проведении ROC-анализа были определены пороговые значения изучаемых показателей, которые составили: для SIRI >1,05 площадь под кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ) 0,615 (0,571-0,658), p<0,001, чувствительность 42,6%, специфичность 77,3%; для SII >368 AUC, 95% ДИ 0,572 (0,528-0,616), p=0,004, чувствительность 72,1%, специфичность 43,4% и AISI >248 AUC, 95% ДИ 0,604 (0,560-0,647), p<0,001, чувствительность 47,4%, специфичность 71,1% (рис. 1). При сравнении всех значимых ROC-кривых (для SIRI, SII, AISI, NLR и MLR) наибольшая AUC была для SIRI и чуть меньше для AISI (табл. 3, рис. 2).

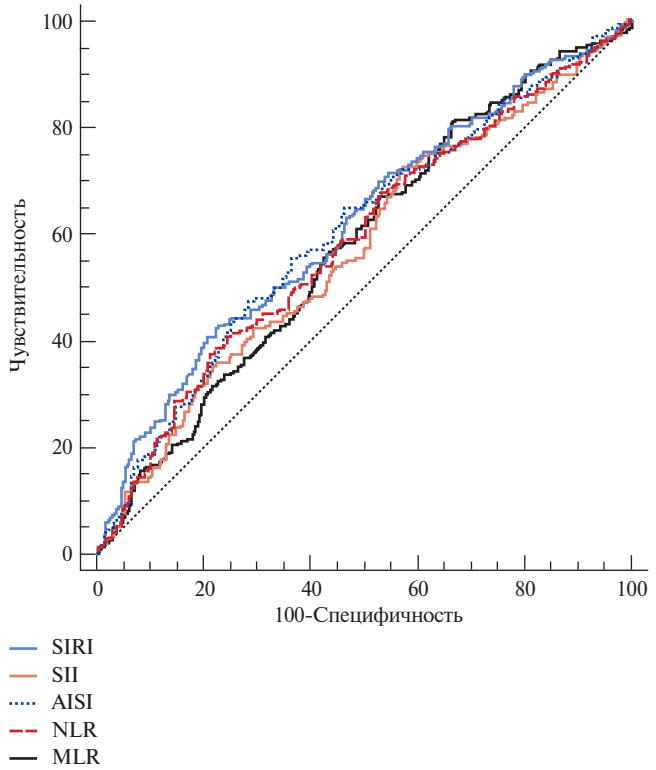


Рис. 2. ROC-кривые для SIRI, SII, AISI, NLR и MLR.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: AISI — совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index), MLR — отношение моноцитов к лимфоцитам, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, SII — индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index), SIRI — индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index).

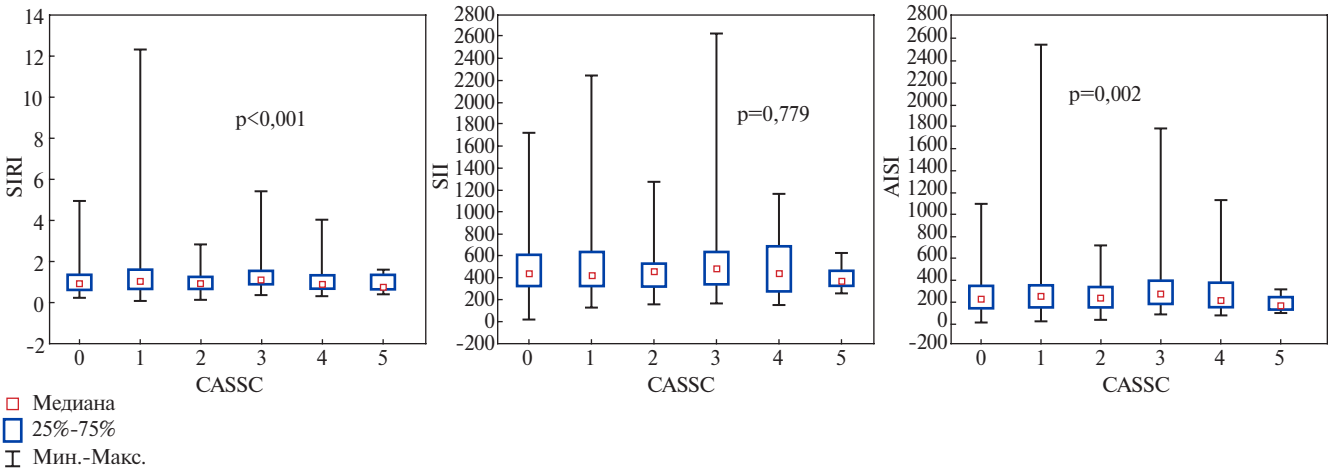


Рис. 3. Сравнение пациентов по уровням биомаркеров в зависимости от степени поражения коронарного русла по классификации CASSC.
Сокращения: AISI — совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index), CASSC — классификация степени поражения коронарных артерий (Coronary Artery Surgery Study Class), SII — индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index), SIRI — индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index).

Для сравнительной оценки уровней изучаемых биомаркеров системного воспаления у пациентов с различной выраженностью атеросклероза была проанализирована исходная когорта (n=901). Распределение в ней пациентов по степени CASSC было неоднородным, что логично. Пациенты с многососудистым поражением (с баллами 4 и 5 по CASSC) встречались крайне редко. Наибольшее число пациентов наблюдалось с баллами 0 и 1. При сравнении 6 групп (критерий Краскела-Уоллиса), с поправкой Бонферрони на количество групп, по уровням биомаркеров были обнаружены статистически значимые отличия только по SIRI и AISI, p<0,001 и p=0,002, соответственно. Однако эти различия не носили закономерности и визуально на графике выглядели хаотично (рис. 3).

Обсуждение

Проведенные ранее когортные исследования показали, что лейкоциты крови и их подтипы (в т.ч. нейтрофилы, моноциты, лимфоциты), были связаны с повышенным риском развития ИБС, инсульта и смертности от всех причин, являясь при этом недорогим и простым в исполнении анализом. Показатели, основанные на лейкоцитарной формуле, такие как NLR, PLR и MLR, широко изучались ранее и продолжают изучаться в качестве индексов хронического воспаления. Их прогностическая ценность в отношении смертности от всех причин и смертности от ССЗ оказалась выше, чем оценка воспаления, основанная на абсолютном уровне лейкоцитов [10, 11].

Изучаемые нами так называемые новые биомаркеры воспаления (SII, SIRI и AISI), являются по сути модифицированными индексами, на основе тех же лейкоцитарных подтипов клеток. Оценка их роли в патогенезе заболеваний в мировой литературе появилась совсем недавно и пока не накоплено достаточно данных. Тем не менее несколько исследований продемонстрировали потенциальный интерес к ним. Например, было выявлено, что они более точно предсказывают неблагоприятный прогноз у пациентов с колоректальным раком и раком пищевода по сравнению с NLR, PLR и MLR [6, 7].

В нашем исследовании было проведено сравнение уровня новых маркеров системного воспаления (SIRI, SII, AISI) в зависимости от наличия или отсутствия подтверждённых данных об атеросклерозе артерий любой локализации. Набранная когорта исходно была достаточно гетерогенна и группы статистически отличались между собой по возрасту, гендерным и важным клиническим характеристикам. После статистической поправки методом Propensity Score Matching в соотношении 1:1, эти различия были нивелированы и в итоговый анализ вошло по 502 пациента (по 251 пациенту в каждую группу). При сравнении было получено, что все три новых индекса системного воспаления (SIRI, SII и AISI) статистически значимо были выше у пациентов с атеросклерозом коронарных и периферических артерий, чем у пациентов без него.

В мировой литературе представлено всего несколько схожих работ, оценивающих роль этих новых индексов воспаления у пациентов с ИБС и сердечно-сосудистой патологией в целом, результаты которых схожи с результатами нашего исследования.

Yang Y-L, et al. предоставили данные, показывающие, что более высокие показатели SII (⩾694,3) были независимо связаны с большими кардиальными событиями: смерть, тромбоз стента, повторная ре-

васкуляризация, госпитализация по поводу острого коронарного синдрома. Показатель SII лучше прогнозировал основные ССЗ, чем традиционные факторы риска у пациентов с ИБС после коронарного вмешательства [12].

Li Q, et al. (2022) изучали пациентов с острым коронарным синдромом, которые перенесли ЧКВ. Авторы оценили прогностическое значение 5 индексов воспаления (PLR, NLR, MLR, SII и SIRI) на развитие больших кардиальных событий (MACE). Многофакторный анализ Кокса показал, что все 5 индексов были независимыми предикторами развития MACE, а SIRI показал лучшие результаты (отношение шансов (ОШ): 3,847 при 95% ДИ: 2,623-5,641, p<0,001). Добавление NLR, MLR, SII или SIRI к шкале риска Глобального регистра острых коронарных событий (GRACE), особенно SIRI, превзошел показатель риска GRACE в прогнозировании риска. Таким образом, авторы сделали заключение, что новые воспалительные индексы на основе лейкоцитов независимо связаны с риском развития MACE у пациентов, перенесших ЧКВ, а индекс SIRI показал наилучшую прогностическую значимость в качестве предиктора MACE: в комбинации со шкалой GRACE он может более точно предсказать серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события [13].

Крупное ретроспективное исследование Xia Y, et al. (2023), в которое было включено 42875 человек, со сроком наблюдения 20 лет, показало, что пациенты с уровнем SII >655,56 имели более высокую смертность от всех причин (ОШ: 1,29 при 95% ДИ: 1,18-1,41) и смертность от ССЗ (ОШ: 1,33 при 95% ДИ: 1,11-1,59), чем пациенты с уровнем SII <335,36. Пациенты с уровнем SIRI >1,43 имели более высокий риск смерти от всех причин (ОШ: 1,39 при 95% ДИ: 1,26-1,52) и смерти от ССЗ (ОШ: 1,39; 95% ДИ: 1,14-1,68), чем пациенты с уровнем SIRI <0,68. В общей популяции лиц старше 60 лет, повышение SII или SIRI было связано с риском смерти от всех причин [14].

В нашем исследовании пороговый уровень, который статистически значимо ассоциировался с наличием атеросклероза, для SIRI был >1,05; для SII >368 и для AISI >248. Данные цифры схожи с теми, что получил Xia Y, et al., в общей популяции, и ниже, чем пороговые значения, в двух других исследованиях (Yang Y-L, et al.; Li Q, et al.). Это вполне логично, поскольку в нашей работе были пациенты как с ИБС, так и "условно здоровые", что делало нашу когорту эквивалентом общей популяции, но с меньшей статистической мощностью. Внутри когорты пациентов с ИБС, уровни новых маркеров воспаления, вероятно, прямо коррелируют с тяжестью заболевания, поэтому независимыми предикторами развития MACE являются уже уровни выше тех, что были получены нами в данном исследовании.

Что касается наших данных, полученных при сравнении уровней биомаркеров между группами с различной выраженностью атеросклероза (CASSC 0-5), то эти данные не согласуются с результатами исследования Dziedzic EA, et al. [15], в котором авторы получили наиболее высокие значения SII и SIRI у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий, т.е. у пациентов с CASSC 3 и более балла по сравнению с пациентами с CASSC 0-2 балла. На наш взгляд, эти результаты обусловлены большой гетерогенностью в численности пациентов по группам (рис. 3). Из рисунка видно, что пациентов с CASSC 0, например, было 597 человек, а с CASSC 5 всего 8 человек, из общей когорты в 901 пациента. Вероятно, полученные результаты обусловливаются мощными погрешностями в анализе данных. Поэтому какие-либо умозаключения про наличие или отсутствие ассоциаций между уровнями биомаркеров с выраженностью атеросклероза делать рано. Требуются дополнительные исследования с большей выборкой данных.

Ограничения исследования. Данная работа, на наш взгляд, имеет некоторые непринципиальные ограничения, которые присущи всем исследованиям с ретроспективным подходом. Во-первых, все данные были собраны из общей электронной базы данных нашей клиники "Medwork" со стандартным вводом данных, это не исключает частичной потери данных. Во-вторых, хотя для статистической поправки был использован метод Propensity Score Matching, некоторые клинические параметры оставались отличающимися между группами. Нужно понимать, что данный метод не является заменой рандомизации, а лишь одним из возможных инструментов, чтобы уравновесить группы, сделав их более гомогенными. В рекомендациях по использованию метода также подчеркивается, что важно ограничиваться незначительным набором ковариат, по которым будем выполнено сопоставление.

Заключение

Новые маркеры системного воспаления: SIRI, SII и AISI были статистически значимо выше у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, чем у пациентов без него. Пороговые уровни, ассоциированные с атеросклерозом, были: для SIRI >1,05, для SII >368, для AISI >248. Данные индексы рассчитываются на основе клинического анализа крови с развернутой лейкоцитарной формулой, являясь доступными в рутинной практике. Необходимо дальнейшее изучение данных биомаркеров для оценки их прогностической значимости в развитии и течении ССЗ.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Bubnova MG, Samorodskaya IV, et al. Changes in mortality rates from acute types of coronary artery disease in Russia for the period from 2015 to 2019. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4441. (In Russ.) Драпкина О. М., Бубнова М. Г., Самородская И. В. и др. Динамика показателей смертности от острых форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации за период с 2015 по 2019 годы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4441. doi:10.15829/1560-4071-2021-4441.
2. Bulaeva NI, Golukhova EZ. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. Kreativnaja kardiologija. 2013;1:14-22. (In Russ.) Булаева Н. И., Голухова Е. З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Креативная кардиология. 2013;1:14-22.
3. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
4. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. Nat Med. 2011;17(11):1410-22. doi:10.1038/nm.2538.
5. Moskalenko SA, Shuvalova YA, Kaminnyi AI. The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;2(39):5-11. (In Russ.) Москаленко С. А., Шувалова Ю. А., Каминный А. И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;2(39):5-11. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0001.
6. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. Cancer. 2016;122(14):2158-67. doi:10.1002/cncr.3005.
7. Geng Y, Zhu D, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Int Immunopharmacol. 2018;65:503-10. doi:10.1016/j.intimp.2018.10.002.
8. Li J, He D, Yu J, et al. Dynamic Status of SII and SIRI Alters the Risk of Cardiovascular Diseases: Evidence from Kailuan Cohort Study. J Inflamm Res. 2022;15:5945-57. doi:10.2147/JIR.S378309.
9. Jin Z, Wu Q, Chen S, et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. J Inflamm Res. 2021;14:131-40. doi:10.2147/JIR.S283835.
10. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, et al. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. Eur Heart J. 2004;25(15):1287-92. doi:10.1016/j.ehj.2004.05.002.
11. Joshi A, Bhambhani A, Barure R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as markers of stable ischemic heart disease in diabetic patients: An observational study. Medicine. 2023;102(5):e32735. doi:10.1097/MD.0000000000032735.
12. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020;50(5):e13230. doi:10.1111/eci.13230.
13. Li Q, Ma X, Shao Q, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. Front Cardiovasc Med. 2022;9:811790. doi:10.3389/fcvm.2022.811790.
14. Xia Y, Xia C, Wu L, et al. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. J Clin Med. 2023;12(3):1128. doi:10.3390/jcm12031128.
15. Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. Int J Mol Sci. 2022;23(17):9553. doi:10.3390/ijms23179553.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5960
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5960
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Влияние COVID-19 на про- и антиатерогенные липопротеиды (кросс-секционное популяционное исследование)

Садовников П. С.[1], Кузнецова Ю. А.[1], Голчина П. С.[3], Гуревич В. С.[1,2,3]

Цель. Целью настоящего кросс-секционного ретроспективного исследования было изучение влияния инфекции SARS-CoV-2 S1/S2 на популяционные липидные показатели, являющиеся ведущими факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза, способные значительно искажаться при системном воспалении и, в частности, при респираторно-вирусных инфекциях.

Материал и методы. Анализу подверглись обезличенные результаты однократных в течение года исследований полных липидограмм и сопутствующих лабораторных показателей, выполненных в Лабораторной службе "ХЕЛИКС" с 1 февраля 2015г по 30 декабря 2020г у 238541 лица мужского и 384437 лиц женского пола в возрасте от 22 до 83 лет в 334 населенных пунктах европейской части Российской Федерации на анализаторах Roche Cobas C502, C702 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), LIAISON XL (DiaSorin S.p.A, Италия).
Статистический анализ данных включал методы описательной статистики, анализ распределений, выборочные сравнения и поиск зависимостей.

Результаты. Выявлено резкое изменение величины и характера сезонных популяционных колебаний холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) во время широкого распространения COVID-19.
COVID-19 по-разному влияет на взаимоотношения высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и атерогенных и антиатерогенных липопротеидов. Эти взаимоотношения имеют гендерные отличия, носят нелинейный характер, а в отношении ХС-ЛВП ассоциированы с уровнем специфических антител к SARS-CoV-2 S1/S2.
До уровня вчСРБ в 2,5 мг/л наблюдается значимое увеличение популяционных показателей холестерина липопротеидов низкой плотности с коэффициентом корреляции 0,14 для женщин (p<0,001) и 0,10 у мужчин (p<0,001). При уровнях вчСРБ >2,5 мг/л отмечается смена тенденции на обратную.
При этом уровни ХС-ЛВП резко снижаются с негативной корреляцией -0,23 (p<0,001) у женщин и -0,22 (p<0,001) у мужчин при значениях вчСРБ <2,5 мг/л, а затем продолжают менее выраженное снижение.

Заключение. Результаты настоящего исследования могут быть полезными для разработки оптимальных подходов профилактики и адекватной оценки эффективности коррекции атерогенных дислипидемий у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, COVID-19, С-реактивный белок.

Отношения и деятельность. Обработка и анализ данных производились при поддержке гранта Минобрнауки № 075-15-2022-1110.

[1]ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; [3]ФГБУ Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Садовников П. С.* — лаборант-исследователь лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза Медицинского института, ORCID: 0000-0002-6022-5709, Кузнецова Ю. А. — аспирант лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7974-0014, Голчина П. С. — кардиолог Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0001-5681-6322, Гуревич В. С. — д.м.н., зав. отделением атеросклероза Медицинского института, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-6815-444X.

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

вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЮ — глюкоза, РФ — Российская Федерация, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 21.05.2024
Рецензия получена 16.06.2024
Принята к публикации 19.06.2024

Для цитирования: Садовников П. С., Кузнецова Ю. А., Голчина П. С., Гуревич В. С. Влияние COVID-19 на про- и антиатерогенные липопротеиды (кросс-секционное популяционное исследование). *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):5960. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5960. EDN RRINVF

Impact of COVID-19 on pro- and antiatherogenic lipoproteins (cross-sectional population study)

Sadovnikov P. S.[1], Kuznetsova Yu. A.[1], Golchina P. S.[3], Gurevich V. S.[1,2,3]

Aim. The aim of this cross-sectional retrospective study was to study the effect of SARS-CoV-2 S1/S2 infection on population lipid parameters, which are leading risk factors for the development and progression of atherosclerosis, which can be significantly distorted in systemic inflammation and, in particular, during respiratory viral infections.

Material and methods. We analyzed anonymized results of one-time, one-year studies of complete lipid profiles and related laboratory parameters performed in the Helix Laboratory Service from February 1, 2015 to December 30, 2020 in 238541 males and 384437 females aged from 22 to 83 years in 334 populated areas of the European Russia using Roche Cobas C502, C702 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), LIAISON XL (DiaSorin S.p.A, Italy) analyzers.
Statistical analysis included methods of descriptive statistics, distribution analysis, sample comparisons, and search for dependencies.

Results. A dramatic change in the magnitude and nature of seasonal population fluctuations in low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) during the COVID-19 spread has been identified.
COVID-19 differentially affects the relationship between high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and atherogenic and antiatherogenic lipoproteins. These relationships have sex differences, are nonlinear, and in relation to HDL-C are associated with the level of specific anti-SARS-CoV-2 S1/S2 antibodies.
Up to a hsCRP level of 2,5 mg/l, there is a significant increase in population levels of low-density lipoprotein cholesterol with a correlation coefficient of 0,14 for women (p<0,001) and 0,10 for men (p<0,001). At hsCRP levels >2,5 mg/l, the trend reverses. At the same time, HDL-C levels sharply decrease with a negative correlation of -0,23 (p<0,001) in women and -0,22 (p<0,001) in men with hsCRP values <2,5 mg/l, followed by a less pronounced decline.

Conclusion. The study results may be useful for optimal prevention development and adequate assessment of atherogenic dyslipidemia treatment effectiveness in patients after COVID-19.

Keywords: low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, COVID-19, C-reactive protein.

Relationships and Activities. Data processing and analysis were supported by the Ministry of Education and Science grant № 075-15-2022-1110.

[1]St. Petersburg State University, St. Petersburg; [2]Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg; [3]Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, St. Petersburg, Russia.

Sadovnikov P. S.* ORCID: 0000-0002-6022-5709, Kuznetsova Yu. A. ORCID: 0000-0002-7974-0014, Golchina P. S. ORCID: 0000-0001-5681-6322, Gurevich V. S. ORCID: 0000-0002-6815-444X.

*Corresponding author:
sadovnikovps@gmail.com

Received: 21.05.2024 **Revision Received:** 16.06.2024 **Accepted:** 19.06.2024

For citation: Sadovnikov P. S., Kuznetsova Yu. A., Golchina P. S., Gurevich V. S. Impact of COVID-19 on pro- and antiatherogenic lipoproteins (cross-sectional population study). *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5960. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5960. EDN RRINVF

Ключевые моменты

- Во время эпидемии COVID-19 в 2020г имело место существенное снижение популяционных уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности по сравнению с предыдущим 5-ю годами наблюдения в летний и весенний периоды, соответственно.
- Снижение уровней холестерина липопротеидов высокой плотности ассоциировано с увеличением иммунного ответа на инфицирование SARS-CoV-2 S1/S2 с более выраженным эффектом у женщин.

Key messages

- During the COVID-19 epidemic in 2020, there was a significant decrease in population levels of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol compared to the previous 5-year observation in the summer and spring periods, respectively.
- Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels are associated with an increased immune response to SARS-CoV-2 S1/S2 infection, with a more pronounced effect in women.

Современные представления о патогенезе атеросклероза опираются в основном на концепцию факторов риска, из которых ведущая роль отводится атерогенным нарушениям метаболизма липидов [1, 2]. Хорошо известно, что липидные показатели — одни из основных маркеров определения сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антиатерогенной фармакотерапии — могут значительно искажаться при системном воспалении и, в частности, при респираторно-вирусных инфекциях [2]. Эти представления нашли свое подтверждение и при анализе липидного профиля пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [3-5]. После разработки и применения вакцинации против COVID-19 появились исследования уровня липидов после искусственной иммунизации [6, 7]. Вместе с тем влияние COVID-19 на метаболизм липидов изучено в настоящее время недостаточно, результаты, полученные на небольших выборках, противоречивы, практически отсутствуют данные о гендерных и возрастных особенностях этого феномена [8-10]. В то же время из-за с эпидемического характера COVID-19, особый интерес может представлять информация о популяционных сдвигах липидов крови, что, несомненно, должно отразиться на формировании современных подходов к профилактике и коррекции факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим целью настоящего кросс-секционного ретроспективного исследования было изучение влияния COVID-19 на популяционные липидные показатели в сравнении с таковыми в предыдущие годы.

Материал и методы

Анализу подверглись обезличенные результаты однократных в течение года исследований холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ) и сопутствующих лабораторных показателей, выполненных в Лабораторной службе "ХЕЛИКС" за период с 1 февраля 2015г по 30 декабря 2020г у 238541 лица мужского и 384437 лиц женского пола в возрасте от 22 до 83 лет в 334 городах и поселках городского типа европейской части Российской Федерации (РФ). В общую заслепленную выборку вошли 622978 полных липидограмм. Из них в 316756 был одновременно выполнен анализ на глюкозу (ГЛЮ), в 23188 — высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ). В 4230 случаях имелись данные количественного анализа IgG к SARS-CoV-2 S1/S2. Так как исследование выполнялось до старта массовой вакцинации от COVID-19, эти данные рассматривались как результаты естественной

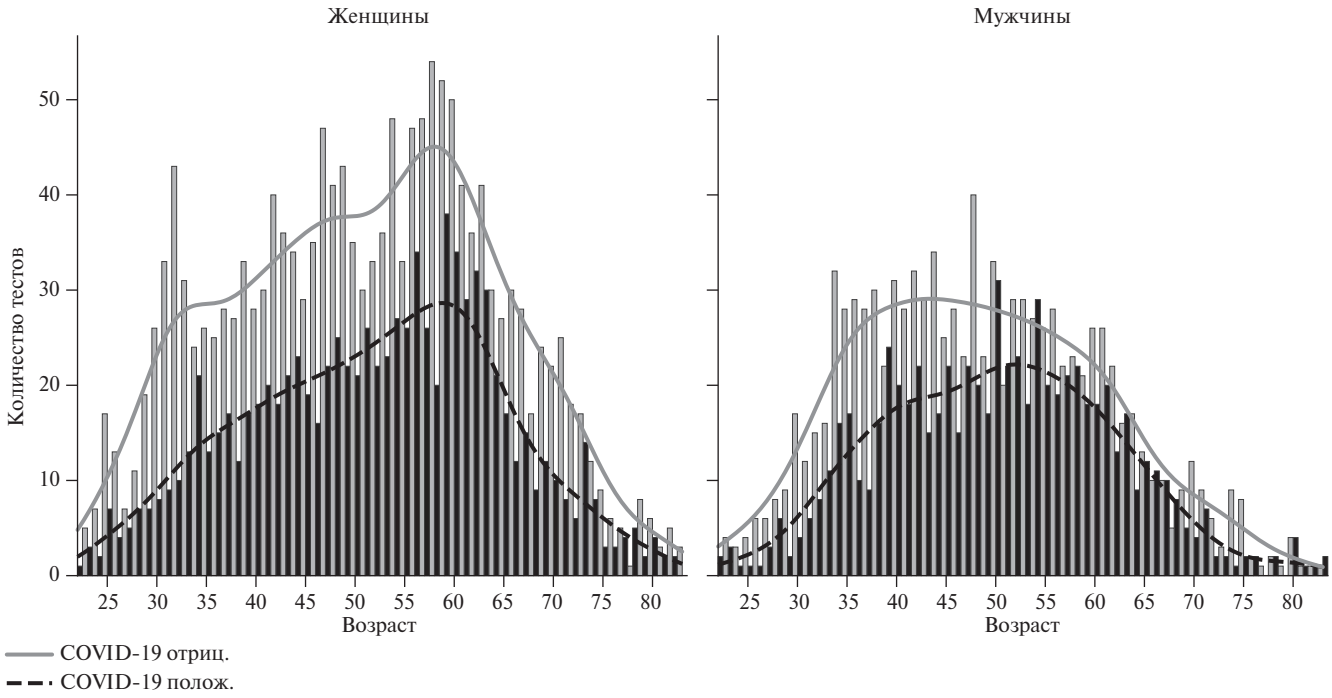


Рис. 1. Количественный анализ распределения липидограмм по возрасту, полу и наличию IgG к SARS-CoV-2 S1/S2.

Примечание: кривые представляют собой ядерную оценку плотности отрицательных и положительных тестов на IgG к SARS-CoV-2 S1/S2. Светло-серый цвет — COVID-19 негативные тесты, темно-серый цвет — COVID-19 позитивные тесты.

иммунизации. Возрастная и гендерная характеристика распределения выборки с учетом отрицательных и положительных результатов на наличие COVID-19 представлена на рисунке 1. Всего у 2522 женщин получено 1608 отрицательных и 914 положительных результатов, у 1708 мужчин получено 1018 отрицательных и 690 положительных результатов на IgG к SARS-CoV-2 S1/S2. Одновременная сдача полной липидограммы, ГЛЮ и вчСРБ имела место в 14348 случаях, одновременное исследование вчСРБ и IgG к SARS-CoV-2 S1/S2 — в 1116 образцах.

Биохимические и иммунотурбидиметрические исследования производились на анализаторах Roche Cobas C502, C702 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Количественные IgG к SARS-CoV-2 S1/S2 измерялись на анализаторе LIAISON XL (DiaSorin S.p.A, Италия) хемилюминесцентным иммуноанализом. Все измерения выполнены с использованием коммерческих реагентов соответствующих производителей. Уровни ТГ и ГЛЮ измерялись ферментативно методами GPO-PAP и референсным методом с использованием гексокиназы в соответствии с техническими условиями производителя. ХС-ЛВП определяли с использованием гомогенного анализа без осаждения, ХС-ЛНП — прямым методом. Содержание вчСРБ определялось иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением, коэффициенты вариации для ТГ, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП, ГЛЮ, вчСРБ, IgG к SARS-CoV-2 S1/S2 были 1,8%, 1,7%, 3,0%, 1,12%, 3,17%, 9,1%, соответственно.

Для статистического анализа данных использовались методы описательной статистики, анализа распределений, выборочных сравнений и поиска зависимостей. Выбросы определяли с помощью расстояния Махаланобиса между точками в многомерном пространстве с уровнем значимости $p<0,001$ с учетом всех исследуемых показателей. Асимметрию распределения показателей корригировали расчетом средних значений с 95% доверительным интервалом по предварительно преобразованным по Боксу-Коксу данным, с последующей ретрансформацией полученных значений в исходную шкалу. Взаимоотношения показателей анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с разделением данных по полу, с последующими апостериорными сравнениями по критерию Тьюки. Решение об использовании дисперсионного анализа для сравнения групп принимали после проверки распределения данных на нормальность методом Шапиро-Уилка и равенстве дисперсий по критерию Левене. Для анализа взаимоотношений вчСРБ с другими показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона. Для получения сглаженных кривых, а также взаимоотношений показателей с 95% доверительными границами использовали регрессионную технику обобщенных аддитивных моделей, которые представляют собой непараметрическое расширение обобщенных линейных моделей для случаев, когда вид зависимости заранее не известен. При этом подгонка моделей осуществлялась по преобразованным по Боксу-Коксу

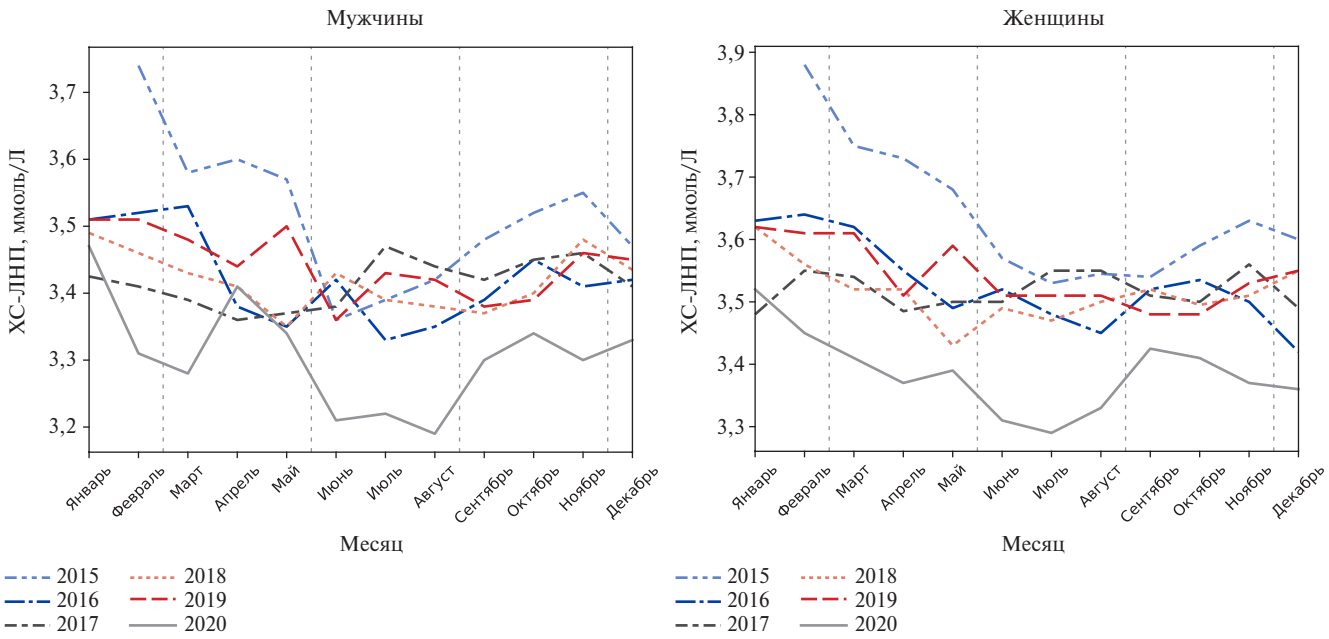


Рис. 2 А. Сезонная динамика ХС-ЛНП у мужчин и женщин по месяцам за 2015-2020гг.
Примечание: на линейной диаграмме представлены разделенные по полу медианы ХС-ЛНП, сгруппированные по годам и месяцам за весь период ретроспективного анализа данных. График разделен вертикальными пунктирными линиями по сезонам. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращение: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

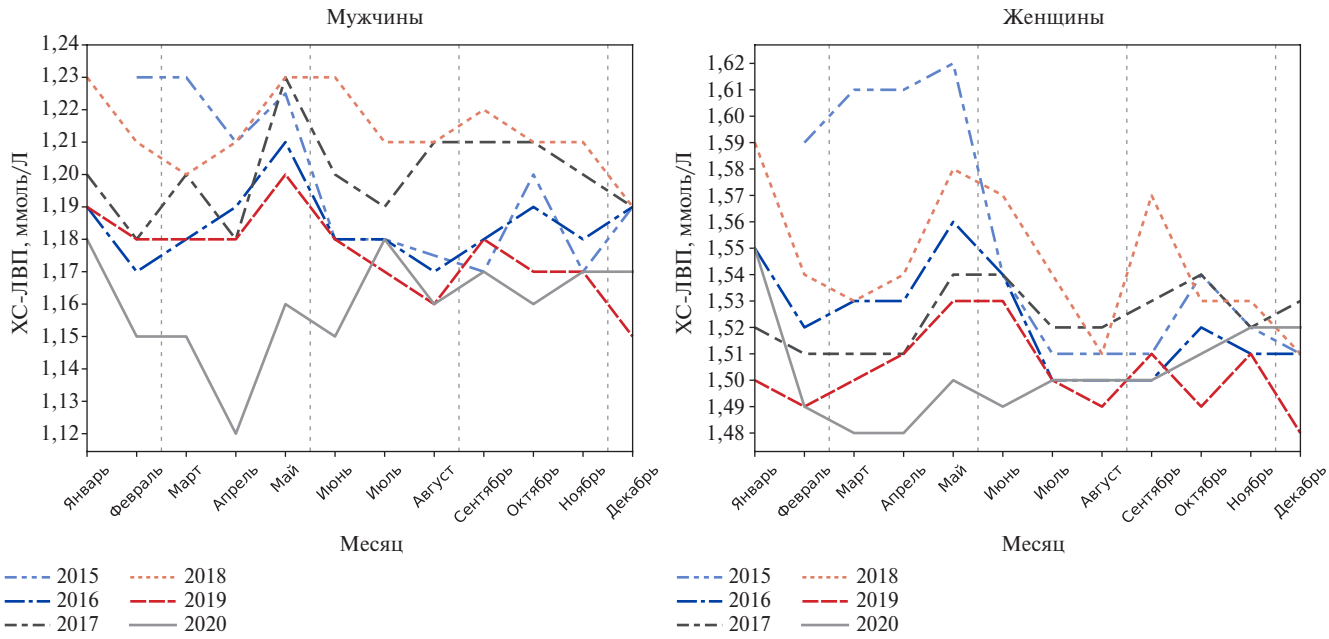


Рис. 2 Б. Сезонная динамика ХС-ЛВП у мужчин и женщин по месяцам за 2015-2020гг.
Примечание: на линейной диаграмме представлены разделенные по полу медианы ХС-ЛВП, сгруппированные по годам и месяцам за весь период ретроспективного анализа данных. График разделен вертикальными пунктирными линиями по сезонам. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращение: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

данным, которые для графического отображения пересчитывались в исходную шкалу с помощью обратного преобразования. Фильтрация данных, расчеты и графические построения выполнены в программной среде python (3.11.4) с помощью библиотек pandas (1.5.2), matplotlib (3.7.2), seaborn (0.12.2), numpy (1.26.4), statsmodels (0.14.0), scipy (1.11.3), pingouin (0.5.4), pygam (0.9.1).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование

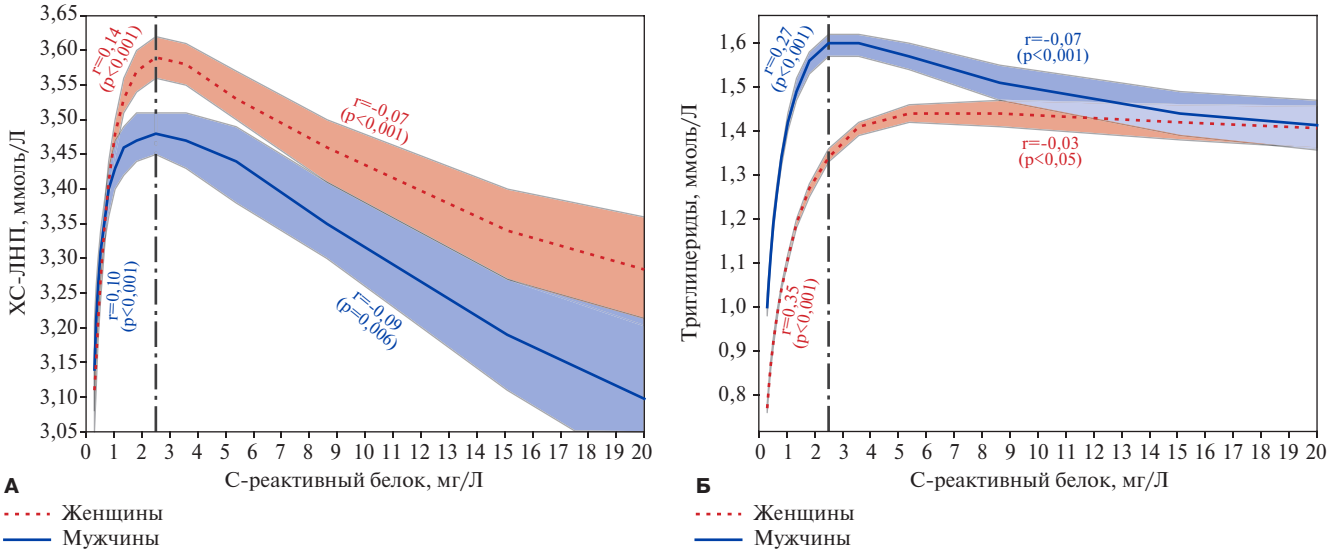


Рис. 3. Взаимоотношение уровней ХС-ЛНП (**А**) и ТГ (**Б**) с содержанием вчСРБ в мужской и женской популяциях.

Примечание: изображены сглаженные кривые с 95% доверительными границами, рассчитанные с помощью обобщенных аддитивных моделей преобразованных по Боксу-Коксу данных, а затем восстановленные в исходную шкалу. Вертикальной пунктирной линией изображен порог концентрации вчСРБ в 2,5 мг/л. Коэффициенты корреляции и их статистическая сила приведены отдельно для участков вчСРБ менее и более 2,5 мг/л.

Сокращение: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Ретроспективный сезонный анализ медиан результатов исследований ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ, выполненных за 6 последовательных лет в различных регионах европейской части РФ, проведен раздельно для мужчин и женщин. Обнаружено, что показатели ХС-ЛНП обладают сезонными колебаниями с наиболее высоким популяционным уровнем в зимний период и заметным снижением в летний период. Вместе с тем средние уровни ХС-ЛНП в 2020г характеризуются значительным снижением по сравнению с остальными годами на протяжении всего года, но с максимальным снижением в летние месяцы (рис. 2 А).

Шестилетнее сравнение сезонных уровней ХС-ЛВП также выявило прогрессирующее снижение медиан этого показателя в популяции для обоих полов, но при этом наблюдается ежегодная тенденция к увеличению уровня ХС-ЛВП в марте-апреле. Обращает на себя внимание значительное снижение популяционного уровня ХС-ЛВП, более выраженное у мужчин, в апреле COVID-19-пандемичного 2020г (рис. 2 Б).

Обнаружилась значительная разница во взаимоотношениях ХС-ЛНП и вчСРБ у мужчин и у женщин в зависимости от пороговых значений вчСРБ. Оказалось, что до уровня вчСРБ в 2,5 мг/л наблюдается значимое увеличение популяционных показателей ХС-ЛНП с коэффициентом корреляции 0,14 для женщин (p<0,001) и 0,10 у мужчин (p<0,001). При уровнях вчСРБ >2,5 мг/л отмечается смена тенденции на обратную зависимость с коэффициентом корреляции -0,07 для женщин (p<0,001) и -0,06 у мужчин (p<0,01) (рис. 3).

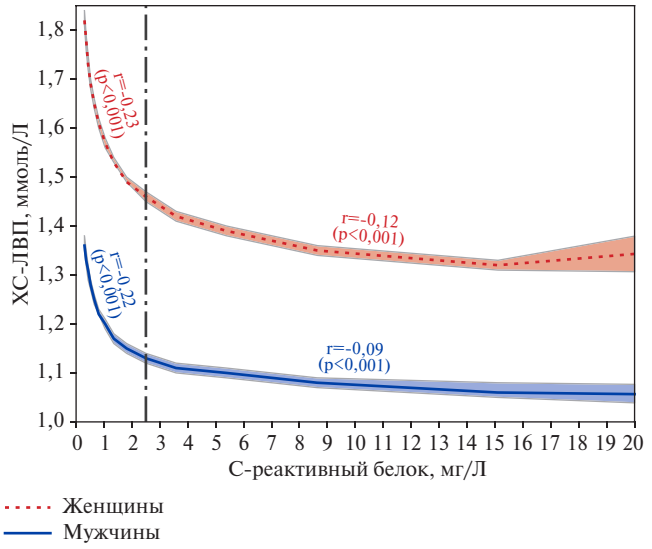


Рис. 4. Взаимоотношение уровней ХС-ЛВП и вчСРБ в мужской и женской популяциях

Примечание: изображены сглаженные кривые с 95% доверительными границами, рассчитанные с помощью обобщенных аддитивных моделей преобразованных по Боксу-Коксу данных, а затем восстановленные в исходную шкалу. Вертикальной пунктирной линией изображен порог концентрации вчСРБ в 2,5 мг/л. Коэффициенты корреляции и их статистическая сила приведены отдельно для участков вчСРБ менее и более 2,5 мг/л.

Сокращение: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Взаимодействие вчСРБ с ТГ и ТГ/ГЛЮ индексом аналогично: имеет место положительная корреляция этих показателей у обоих полов до достижения концентрации вчСРБ 2,5 мг/л с последующей сменой тенденции на обратную при более высоких значениях вчСРБ. Допороговый коэффициент корреляции вчСРБ по отношению к ТГ: 0,35 (p<0,001) и 0,27 (p<0,001), а послепороговый: -0,03 (p<0,05) и -0,07 (p<0,001) у женщин и мужчин, соответственно. Коэффициенты корреляции индекса ТГ/ГЛЮ и содержания вчСРБ в допороговой зоне вчСРБ равны 0,37 (p<0,001) и 0,27 (p<0,001), а при послепороговых значениях вчСРБ становятся отрицательными: -0,04 (p<0,05) и -0,04 (p<0,05) у женщин и мужчин, соответственно. Примечательно, что взаимоотношение уровней ХС-ЛВП с вчСРБ носит другой характер: при значениях вчСРБ <2,5 мг/л популяционные уровни ХС-ЛВП резко снижаются с корреляцией -0,23 (p<0,001) у женщин и -0,22 (p<0,001) у мужчин, а по достижению значений вчСРБ 2,5 мг/л и выше корреляция, оставаясь достоверной, ослабляется до -0,12 (p<0,001) у женщин и до -0,09 (p<0,001) у мужчин (рис. 4).

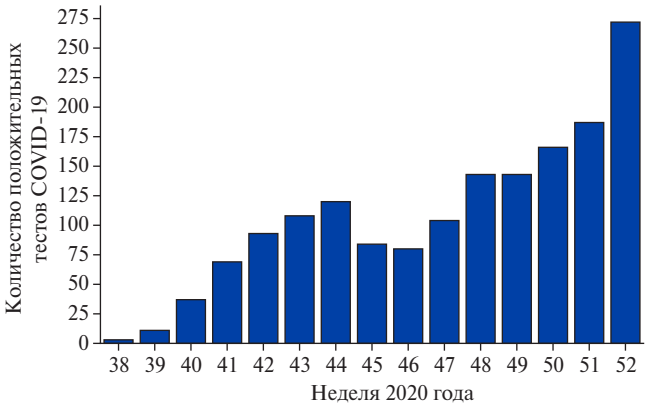


Рис. 5. Динамика недельного роста числа положительных тестов на IgG к COVID-19 в 2020г.

Отметим, что распространение COVID-19 приобрело эпидемический характер с начала 2020г, а тест-системы, позволяющие оценить количество специфических IgG, стали общедоступны только с середины сентября. С этого времени, по нашим данным, количество положительных тестов постоянно увеличивалось вплоть до конца 2020г (рис. 5). Так как массовая вакцинация в РФ официально началась 18 января 2021г, присутствие в крови антител к SARS-CoV-2 S1/S2 до этого периода можно рассматривать как результат естественного инфицирования. На этом основании было проведено сопоставление средних уровней ХС-ЛНП и ХС-ЛВП при различных концентрациях специфических антител к COVID-19.

Дисперсионный анализ влияния концентрации IgG к SARS-CoV-2 S1/S2 на уровень ХС-ЛНП не показал достоверной разницы средних значений у обоих полов, в то время как уровни ХС-ЛВП с увеличением иммунного ответа на COVID-19 достоверно снижались. Этот эффект был значительно более выражен у женщин (рис. 6).

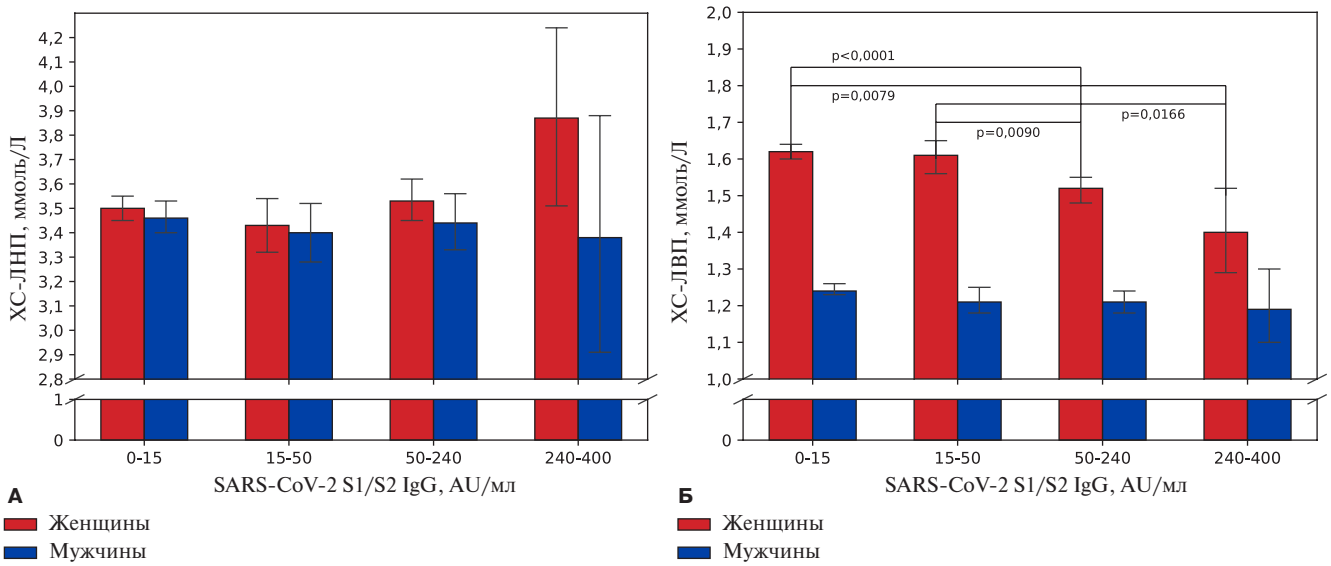


Рис. 6. Среднее содержание ХС-ЛНП (**А**) и ХС-ЛВП (**Б**) в группах с разным уровнем антител к COVID-19.

Примечание: на графике представлены средние уровни липопротеидов с 95% доверительными интервалами у мужчин и женщин в зависимости от силы иммунного ответа на SARS-CoV-2, выраженной в порогах выработки определенной концентрации IgG. Группы мужчин и женщин между собой не сравнивались. Статистически значимые отличия между группами внутри пола менее p<0,05 приведены отдельно. Часть шкалы была удалена для акцентирования внимания на наиболее интересном участке.

Сокращения: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Обсуждение

Результаты настоящей работы подтверждают обнаруженное ранее нами и другими исследователями влияние респираторно-вирусной инфекции на прогрессирование атеросклероза, в т.ч. на уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности и атерогенных липопротеидов низкой плотности [1, 11, 12]. Можно объяснить эти эффекты опосредованным влиянием, связанным с преходящей дисфункцией печени, играющей ключевую роль в метаболизме липидов. Другие авторы концентрируют внимание на взаимодействии липопротеидов с молекулами ранней стадии воспалительной реакции, в первую очередь, с вчСРБ [13]. В нашем исследовании продемонстрировано нелинейное взаимодействие уровня вчСРБ с содержанием в крови липопротеидов. Обращает на себя внимание то, что изменение тренда такого взаимодействия связано с пороговым уровнем вчСРБ ~2,5 мг/л, принятым как клинически значимая величина при оценке прогрессирующего атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания [14, 15]. Для ХС-ЛНП, ТГ и ТГ/ГЛЮ наблюдалась значимая положительная корреляция с вчСРБ до достижения пороговой концентрации последнего, а повышение уровня вчСРБ сопровождалось сменой тренда корреляции на слабо-отрицательный, либо нулевой. Напротив, для ХС-ЛВП наблюдается отрицательная достоверная корреляция, отличающаяся силой взаимодействия до и после уровня вчСРБ в 2,5 мг/л. В известной степени этот феномен можно объяснить истощением противовоспалительного потенциала ЛВП, ассоциированного с увеличением активности остро-фазных белков. Так как исследование носило популяционный характер, а возрастное распределение участников близко к нормальному, большее количество пациентов в возрасте 40-60 лет могло бы оказать влияние на средние показатели исследуемых выборок. Тем не менее мы не обнаружили возраст-зависимого взаимодействия про- и антиатерогенных липопротеидов с SARS-CoV-2. Обращает на себя внимание более выраженное по сравнению с мужчинами снижение уровня ХС-ЛВП у женщин, прогрессировавшее вместе с ростом антител к COVID-19, что может указывать и на влияние хорошо известных гендерных различий в содержании ХС-ЛВП. Половые различия влияния воспаления при COVID-19 наблюдались и в отношении ТГ и ТГ/ГЛЮ-индекса. Динамика медианных популяционных показателей ХС-ЛВП и ХС-ЛНП в период до пандемии COVID-19 имела сходные ежегодные сезонные колебания. Поэтому резкое изменение величины и характера этих колебаний после широкого распространения COVID-19 в популяции оказалось хорошо заметным.

Ограничения исследования. 1. В анонимную выборку включались данные пациентов независимо от состояния здоровья, морбидности и наличия фармакотерапии, что, конечно, может оказывать влияние на уровни изучаемых аналитов, но, по нашему мнению, способно нивелироваться большим объемом данных. Кроме того, для сглаживания этого эффекта в выборке сохранялись результаты только первой пробы крови при неоднократной сдаче анализа одним пациентом.

2. Данные по IgG к SARS-CoV-2 S1/S2 получены только за осенние месяцы 2020г до начала массовой вакцинации, количество положительных результатов прогрессивно увеличивалось по неделям года, поэтому оценить влияние уровня иммунного ответа с учетом сезонных колебаний липидного профиля у данной группы пациентов не представляется возможным.

3. 2020г характеризовался обширными ограничительными эпидемиологическими мерами, поэтому изменения популяционных показателей липидного обмена могли быть частично вызваны сочетанным воздействием COVID-19 и социально-экономических изменений, специфических для каждой страны: длительным изменением социальной и физической активности, искажением диетических преференций и т.п. Поэтому выводы о популяционном изменении изучаемых показателей не могут быть обобщены в отношении других территорий.

Заключение

Анализ данных массового обследования городских жителей продемонстрировал значительное влияние эпидемии COVID-19 на популяционные показатели липидного обмена, в частности, на сезонные колебания медианных уровней ХС-ЛВП и ХС-ЛНП. Выявлено резкое изменение величины и характера сезонных популяционных колебаний ХС-ЛНП и ХС-ЛНП во время широкого распространения COVID-19. Обнаружено, что COVID-19 по-разному влияет на взаимоотношения вчСРБ и атерогенных и антиатерогенных липопротеидов. Эти взаимоотношения имеют гендерные отличия, носят нелинейный характер, а в отношении ХС-ЛВП ассоциированы с уровнем специфических антител к SARS-CoV-2 S1/S2.

Дискуссия о том, что тяжесть клинического течения COVID-19 изменяет проатеросклеротические показатели липидного обмена или, напротив, измененные показатели липидного профиля повышают риск развития и прогрессирования атеросклероза, остается в значительной степени открытой и требует не только дополнительного эпидемиологического и клинического анализа, но и специальных вирусологических и молекулярно-биологических исследований.

Вместе с тем результаты настоящего исследования могут быть полезными для оптимизации профилак-

тики и адекватной оценки эффективности коррекции атерогенных дислипидемий у пациентов, перенесших COVID-19.

Отношения и деятельность. Обработка и анализ данных производились при поддержке гранта Минобрнауки № 075-15-2022-1110.

Литература/References

1. Kuharchuk VV, Ezhov MV, Sergiyenko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Recommendations, VII revision. J of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр, Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
2. Urazgildeeva SA, Nizhegorodcev MYu, Sadovnikov PS, et al. Age and Gender Peculiarities of Blood Lipids in Urban Residents (cross-sectional study results). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):637-44. (In Russ.) Уразгильдеева С. А., Нижегородцев М. Ю., Садовников П. С. и др. Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):637-44. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-637-644.
3. Al-kuraishy HM, Hussien NR, Al-Niemi MS, et al. SARS-CoV-2 induced HDL dysfunction may affect the host's response to and recovery from COVID-19. Immun Inflamm Dis. 2023;11(5):e861. doi:10.1002/iid3.861.
4. Gurevich V, Sadovnikov P, Muzalevskaya M. Age and gender peculiarities of the lipid spectrum in the urban population before and during COVID-19 epidemic. Atherosclerosis. 2023;379(1):100. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.361.
5. Rani A, Stadler JT, Marsche G. HDL and SARS CoV-2: emerging theragnostic implications. Trends Mol Med. Published online March 2024:S1471491424000261. doi:10.1016/j.molmed.2024.02.001.
6. Hu X, Chen D, Wu L, et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. Clin Chim Acta. 2020;510:105-10. doi:10.1016/j.cca.2020.07.015.
7. Islam Z, Yamamoto S, Mizoue T, et al. Dyslipidemia and SARS-CoV-2 spike antibody titres after the second and third doses of the BNT162b2 vaccine among healthcare workers in Japan. Diabetes Metab Res Rev. 2023;39(3):e3606. doi:10.1002/dmrr.3606.
8. Mink S, Saely CH, Frick M, et al. Association between Lipid Levels, Anti-SARS-CoV-2 Spike Antibodies and COVID-19 Mortality: A Prospective Cohort Study. J Clin Med. 2023;12(15):5068. doi:10.3390/jcm12155068.
9. Akkurt ES, Sahin Ozdemirel T, Ertan O, et al. Is There a Gender Difference in Terms of Inflammatory Biomarkers in Patients With Severe Covid-19 Pneumonia? Cureus. 14(12): e32541. doi:10.7759/cureus.32541.
10. Ramírez Manent JI, Altisench Jané B, Sanchís Cortés P, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on Anthropometric Variables, Blood Pressure, and Glucose and Lipid Profile in Healthy Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study. Nutrients. 2022;14(6):1237. doi:10.3390/nu14061237.
11. Kaysen GA, Ye X, Raimann JG, et al. Lipid levels are inversely associated with infectious and all-cause mortality: international MONDO study results. J Lipid Res. 2018;59(8):1519-28. doi:10.1194/jlr.P084277.
12. Kowalska K, Sabatowska Z, Forycka J, et al. The Influence of SARS-CoV-2 Infection on Lipid Metabolism — The Potential Use of Lipid-Lowering Agents in COVID-19 Management. Biomedicines. 2022;10(9):2320. doi:10.3390/biomedicines10092320.
13. Bafei SEC, Zhao X, Chen C, et al. Interactive effect of increased high sensitive C-reactive protein and dyslipidemia on cardiovascular diseases: a 12-year prospective cohort study. Lipids Health Dis. 2023;22(1):95. doi:10.1186/s12944-023-01836-w.
14. Amezcua-Castillo E, González-Pacheco H, Sáenz-San Martín A, et al. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease—Advancing toward Precision Medicine. Biomedicines. 2023;11(9):2444. doi:10.3390/biomedicines11092444.
15. Genkel VV, Kuznetcova AS, Sumerkina VA, et al. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;(16):86-93. (In Russ.) Генкель В. В., Кузнецова А. С., Сумеркина В. А. и др. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинский Совет. 2019;(16):86-93. doi:10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5469
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5469
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Влияние метаболического профиля на макро- и микрососудистое поражение у пациентов с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском

Сережина Е. К.[1,2], Обрезан А. А.[3], Обрезан А. Г.[1,2]

Цель. Оценка ассоциации индекса триглицерид-глюкоза (ИТГ) с наличием микро- и макрососудистых изменений у пациентов с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).

Материал и методы. В исследовании участвовали 134 мужчины и 129 женщин в возрасте от 40 до 65 лет и десятилетним риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий от 2,5% и более по шкале SCORE2. На основании подробного опроса, комплексного физикального и лабораторно-инструментального обследования проводилась оценка связи ИТГ с факторами ССР с использованием корреляционного анализа Пирсона с последующей оценкой силы линейной корреляции по шкале Чеддока. Моделирование ассоциации ИТГ с макро- и микрососудистым повреждением у больных умеренного ССР выполнялось с использованием многомерной логистической регрессии.

Результаты. Согласно результатам регрессионного анализа, повышенный ИТГ ассоциировался с увеличением риска как макрососудистых, так и микрососудистых изменений. Сходные результаты были получены с помощью многомерной логистической регрессии с корректировкой модели на возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии, привычку к курению, артериальную гипертензию, семейный анамнез сердечно-сосудистых событий, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию. Повышенный уровень ИТГ оказался связан с увеличением отношения шансов (ОШ) атеросклеротических изменений стенки сонных артерий (ОШ 1,73, 95% доверительный интервал: 1,27-2,36, P тренда <0,001), повышением соотношения альбумина к креатинину в моче (ОШ 1,61, 95% ДИ: 1,22-2,13, P для тренда <0,001) и снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (ОШ 1,67, 95% ДИ: 1,10-1,50, P для тренда =0,02).

Заключение. ИТГ является важным и доступным для применения в повседневной клинической практике дополнительным фактором риска как микро-, так и макрососудистых повреждений вне зависимости от наличия у больного сахарного диабета. Для персонализированной стратификации ССР и определения дальнейшей тактики ведения пациента с умеренным, высоким и очень высоким ССР важно оценивать максимум доступных для исследования факторов, каждый из которых в различной степени может влиять на течение заболеваний, а суммация основных и дополнительных факторов значительно ухудшает прогноз.

Ключевые слова: атеросклероз, триглицериды, глюкоза, индекс, комплекс интима-медиа, сосудистое повреждение.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Группа компаний "Мой медицинский центр", Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; [3]ФГБУ Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г. А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Сережина Е. К.* — к.м.н., врач-кардиолог группы клиник, ассистент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-4239-9550, Обрезан А. А. — аспирант, ORCID: 0000-0001-6007-3824, Обрезан А. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, главный врач группы клиник, ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zlotnikova.elena.konst@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКМ — отношение альбумина к креатинину в моче, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ИТГ — индекс триглицерид-глюкоза, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины очень низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, HOMA-IR — гомеостаз-инсулинорезистентность.

Рукопись получена 25.12.2023
Рецензия получена 26.02.2024
Принята к публикации 17.05.2024

Для цитирования: Сережина Е. К., Обрезан А. А., Обрезан А. Г. Влияние метаболического профиля на макро- и микрососудистое поражение у пациентов с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5469. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5469. EDN TXVZVX

Influence of metabolic profile on macro- and microvascular damage in patients with moderate, high and very high cardiovascular risk

Serezhina E. K.[1,2], Obrezan A. A.[3], Obrezan A. G.[1,2]

Aim. To evaluate the association of the triglyceride-glucose index (TGI) with micro- and macrovascular changes in patients with moderate, high and very high cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. The study included 134 men and 129 women aged 40 to 65 years with a SCORE2 ten-year risk of adverse cardiovascular events of 2,5% or more. Based on a detailed survey, a comprehensive physical and paraclinical examination, the relationship between TGI and CVR factors was assessed using Pearson correlation analysis, followed by a linear correlation strength assessment using the Chaddock scale. Modeling of the TGI association with macro- and microvascular damage in patients with moderate CVD was performed using multivariate logistic regression.

Results. According to regression analysis, increased TGI was associated with an increased risk of both macrovascular and microvascular changes. Similar results were obtained using multivariate logistic regression with model adjustment for age, sex, body mass index, waist circumference, smoking, hypertension, family history of premature cardiovascular disease, lipid-lowering therapy, and glucose-lowering therapy. An increased level of TGI was associated with an increase in the odds ratio (OR) of carotid atherosclerosis (OR 1,73, 95% confidence interval 1,27-2,36, P for trend <0,001), an increase in the urine albumin-creatinine ratio (OR 1,61, 95% CI 1,22-2,13, P for trend <0,001) and a decrease in estimated glomerular filtration rate (OR 1,67, 95% CI 1,10-1,50, P for trend =0,02).

Conclusion. TGI is an important and accessible additional risk factor for both micro- and macrovascular damage in everyday clinical practice, regardless of whether the patient has diabetes. For personalized CVR stratification and determination of further management tactics for patients with moderate, high and very high CR, the maximum available factors should be assessed, each of which can influence the disease course, while the summation of the main and additional factors significantly worsens the prognosis.

Keywords: atherosclerosis, triglycerides, glucose, index, intima-media complex, vascular damage.

Relationships and Activities: none.

[1]My Medical Center Group, St. Petersburg; [2]St. Petersburg State University, St. Petersburg; [3]Albrecht Federal Scientific and Educational Center of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, St. Petersburg, Russia.

Serezhina E. K.* ORCID: 0000-0003-4239-9550, Obrezan A. A. ORCID: 0000-0001-6007-3824, Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Corresponding author:
zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Received: 25.12.2023 **Revision Received:** 26.02.2024 **Accepted:** 17.05.2024

For citation: Serezhina E. K., Obrezan A. A., Obrezan A. G. Influence of metabolic profile on macro- and microvascular damage in patients with moderate, high and very high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5469. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5469. EDN TXVZVX

Ключевые моменты

- Определена роль индекса триглицерид-глюкоза (ИТГ) как дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Показана ассоциация повышенного уровня ИТГ с микро- и макрососудистыми изменениями у пациентов умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Key messages

- The role of the triglyceride-glucose index (TGI) as an additional risk cardiovascular factor has been determined.
- Elevated TGI levels have been shown to be associated with micro- and macrovascular changes in patients at moderate, high and very high cardiovascular risk.

Несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении кардиоваскулярных патологий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из лидирующих по заболеваемости и смертности во всем мире [1]. В основе патогенеза ССЗ лежит в т.ч. изменение структуры и эластических свойств сосудистой стенки, что также отражается на ее функции. Сосудистые трансформации обусловлены целым рядом основных и дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). К первым относят возраст, мужской пол, семейный анамнез ССЗ, ожирение; некоторые дополнительные факторы ССР, которые даже при отсутствии или коррекции основных активно участвуют формировании ССЗ. К последним относят такой метаболический фактор, как инсулинорезистентность (ИР). Этот феномен довольно распространен как у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, так и у людей с абдоминальной формой ожирения или метаболическим синдромом [2-4]. Одним из следствий ИР является хроническая гиперинсулинемия, которая вносит вклад в эндотелиальную дисфункцию, стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, активирует воспалительные процессы в сосудистой стенке [4]. Более того, при повышенном уровне инсулина наблюдается активизация синтеза холестерина (ХС) липопротеинов очень низкой плотности (ЛНП) и их транспортировка в сосудистую стенку. Все вышеперечисленные процессы не только повышают артериальную жесткость, но и обусловливают дисфункцию сосудов. Необходимо заметить: ряд исследований показывают, что ИР, даже в отсутствие СД, является дополнительным фактором риска ССЗ и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4-6].

В настоящее время предложено несколько расчетных индексов, оценивающих ИР: HOMA — метод оценки гомеостатической модели, Caro и QUICKI — индекс количественной оценки инсулиновой чувствительности [3]. Все они рассчитываются с учетом концентраций инсулина и глюкозы плазмы натощак и/или после пищевой нагрузки. Важно отметить высокий уровень их корреляции друг с другом как у больных, так и у здоровых лиц, что позволяет говорить об их взаимозаменяемости. Однако данные индексы не отражают липидный спектр и нарушения метаболизма исследуемого. Кроме того, определение концентрации иммунореактивного инсулина — весьма затратный и сложный для исполнения метод лабораторного исследования. Одним из наименее дорогостоящих и трудоемких, а также информативных является метод оценки ИР с помощью индекса триглицерид-глюкоза (ИТГ) [5]. Более того, данный показатель может быть более чувствительным и специфичным, чем широко распространённая модель оценки гомеостаза-ИР (HOMA-IR). Однако, несмотря на указанные выше преимущества, ассоциация ИТГ с микро- и макрососудистыми изменениями остается недостаточно изученной. Необходимо также отметить, что введение новой шкалы SCORE2 существенно повлияло на стратификацию ССР, что также требует учета при оценке данной корреляции.

Цель исследования — оценка ассоциации ИТГ с наличием микро- и макрососудистых изменений у пациентов с умеренным, высоким и очень высоким ССР.

Таблица 1

Характеристики пациентов, вошедших в исследование

Параметр	Мужчины	Женщины	Значение p
Возраст (годы)	61,3±6,3	60,1±5,9	Н.Д.
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	32 (23%)	24 (19,4%)	Н.Д.
Высшее и дополнительное образование, n (%)	102 (76,1%)	78 (62,4%)	Н.Д.
Курение, n (%)	77 (57,5%)	4 (3,2%)	<0,001
Ежедневное употребление алкоголя, n (%)	131 (97,8%)	9 (7,2%)	<0,001
Умеренное употребление алкоголя, n (%)	125 (93,3%)	9 (7,2%)	<0,001
Чрезмерное употребление алкоголя, n (%)	7 (5%)	0 (%)	<0,001
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	30 (22,4%)	26 (20,8%)	Н.Д.
Артериальная гипертензия, n (%)	96 (71,6%)	83 (66,4%)	Н.Д.
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	151,5±18,3	149,1±15,3	Н.Д.
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	89,3±9,5	84,5±8,7	<0,001
Индекс массы тела, кг/м^2	24,2±3,1	23,9±3,9	Н.Д.
Окружность талии, см	93,8±9,5	84,3±9,8	<0,001
Антигипертензивная терапия, n (%)	94 (70,1%)	80 (64,3%)	Н.Д.
Сахароснижающая терапии, n (%)	24 (17,9%)	21 (16,8%)	Н.Д.
Гиполипидемическая терапия, n (%)	24 (17,9%)	23 (18,4%)	Н.Д.
Хроническая болезнь почек, n (%)	27 (20,15%)	24 (18,75%)	Н.Д.
Альбуминурия, n (%)	41 (30,6%)	33 (25,78%)	Н.Д.

Сокращения: Н.Д. — нет данных, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Материал и методы

В поперечное исследование, проводимое среди амбулаторных пациентов, включены 134 мужчины и 129 женщин в возрасте от 40 до 65 лет, умеренного, высокого и очень высокого ССР по Фрамингемской шкале, и десятилетним риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий >2,5%, рассчитанным по шкале SCORE2.

Критериями включения были: возраст от 40 до 65 лет, наличие необходимых для анализа данных исследований. Критериями исключения являлись: возраст моложе 40 и старше 65 лет, острые нарушения мозгового кровообращения, а также инфаркты миокарда и реваскуляризация в анамнезе, пациенты с семейной гиперхолестеринемией, отсутствие необходимых для анализа данных исследований. Более подробно данные о вошедших в исследование пациентах представлены в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, вошедшие в исследование, предварительно подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом СПбГУ, протокол № 115-02-2 от 22.03.2023.

При помощи стандартного анкетирования были получены следующие данные: возраст, пол, употребление алкоголя, курение, наличие гипертонии, ССЗ и СД в анамнезе, наличие предшествующих цереброваскулярных заболеваний и патологии почек, а также прием антигипертензивных или сахароснижающих препаратов. Употребление алкоголя оценивалось как умеренное при ежедневном употреблении чистого алкоголя 0,10-19,99 г для женщин и 0,10-39,99 г для мужчин, и как чрезмерное — не менее 20 г для женщин и не менее 40 г для мужчин. Анкеты обрабатывались исследователями, не информированными о результатах клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Каждой анкете был присвоен идентификационный номер.

В ходе физикального и инструментального обследований измерялись рост, вес и окружность талии пациента (ОТ), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Артериальное давление (АД) измерялось в соответствии с текущими рекомендациями [7]. Артериальная гипертензия (АГ) определялась как повышение уровня систолического и/или диастолического АД >140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивной терапии. СД верифицировался при уровне глюкозы натощак >5,7 ммоль/л, или наличии сахароснижающей терапии, или при подтвержденном врачом без назначения постоянной медикаментозной терапии диагнозе СД. Дислипидемия определялась как превышение целевых показателей уровней общего ХС, ХС ЛНП и/или снижение целевых показателей уровней ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), рекомендованных для соответствующей группы ССР, к которой отнесен пациент согласно оценке по шкале SCORE2, или прием исследуемым статинов. Так, целевыми значениями общего ХС являлись: <5,0 ммоль/л, 4,5 ммоль/л и 4,0 ммоль/л

Таблица 2

Метаболический профиль и данные ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий пациентов, вошедших в исследование

Признак	Мужчины	Женщины	Значение p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,77±1,86	5,72±1,7	Н.Д.
Общий ХС натощак, ммоль/л	4,57±0,96	5,07±0,96	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23±0,30	1,42±0,34	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,78±0,82	3,1±0,85	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,56±0,21	1,76±0,3	Н.Д.
ИТГ	8,70±0,56	8,88±0,57	Н.Д.
КИМ, мм	0,69±0,17	0,64±0,15	<0,001
Атеросклеротическая бляшка в сонной артерии, n (%)	95 (70,9%)	73 (58,4%)	<0,001
рСКФ	68,3±10,8	74,1±11,9	<0,001
АКМ	60,4±13,5	69,1±17,3	<0,001

Сокращения: АКМ — отношение альбумина к креатинину в моче, ИТГ — индекс триглицерид-глюкоза, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины очень низкой плотности, Н.Д. — нет данных, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХС — холестерин.

для групп умеренного, высокого и очень высокого ССР, соответственно. Целевыми значениями ЛНП: <2,6 ммоль/л, 1,8 ммоль/л, 1,4 ммоль/л — для групп умеренного, высокого и очень высокого ССР, соответственно. Целевыми показателями ЛВП, вне зависимости от группы ССР, являлись значения >1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин. Ожирение верифицировалось при ИМТ >30 кг/м^2. Забор крови для анализа проводился натощак в день исследования. Для анализа мочи брались образцы утренней порции. ИТГ рассчитывался по следующей формуле:

ИТГ = ln [триглицериды натощак (мг/дл) × глюкоза натощак (мг/дл) / 2].

В ходе исследования было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (аппарат Vivid IQ, General Electrics), в соответствии с текущими рекомендациями измерялся и оценивался комплекс интима-медиа (КИМ) сонных артерий [8].

В настоящем исследовании макрососудистые повреждения включали утолщение КИМ сонных артерий >0,9 мм или атеросклеротическую бляшку, которая определялась как фокальное утолщение КИМ на >50% по сравнению с окружающими участками или как утолщение КИМ на >1,5 мм, выступающее в просвет сосуда.

Микрососудистые повреждения включали такие проявления хронической болезни почек, как снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин на 1,73 м^2 и повышение отношения альбумина к креатинину в моче (АКМ) >30 мг/г.

Количественные параметры показаны в виде среднего значения ± стандартное отклонение, а качественные параметры представлены в виде чисел с процентами в круглых скобках. Принадлежность исследуемых параметров нормальному закону распределения была проверена по критерию χ^2 с уровнем значимости 0,9. Поскольку в результате проверки не отвергнуты гипотезы о принадлежности исследуемых параметров нормальному закону распределения, дальнейшая статистическая обработка проводилась, исходя из нормального распределения исследуемых параметров, по принятым в медицинской статистике критериям. Количественные параметры мужчин и женщин сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, а качественные параметры — с помощью критерия χ^2. В исследовании применялась корреляция Пирсона с последующей оценкой силы линейной корреляции по шкале Чеддока для определения наличия и степени выраженности ассоциации между индексом ИТГ и кардиометаболическими факторами риска [9]. Для представления данных с ненормальным распределением использовалась медиана (межквартильный диапазон) [Me (Q1; Q3)]. Для моделирования связи между ИТГ и риском макро- и микрососудистого повреждения были ис-

Таблица 3

Корреляция между ИТГ и кардиометаболическими факторами риска с корректировкой на возраст, пол, курение и образование, при p<0,001

Фактор	Коэффициент корреляции	Оценка по шкале Чеддока
Наличие высшего образования	0,13	Слабая
Систолическое АД, мм рт.ст.	0,15	Слабая
Диастолическое АД, мм рт.ст.	0,09	Слабая
Окружность талии, см	0,30	Умеренная
Индекс массы тела, кг/м^2	0,26	Слабая
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,48	Умеренная
ХС ЛНП, ммоль/л	0,15	Слабая
Триглицериды, ммоль/л	0,24	Слабая
Общий ХС, ммоль/л	0,12	Слабая

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины очень низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица 4

Связь между значениями ИТГ и риском макро- и микрососудистого повреждения у пациентов умеренного ССР (одномерная регрессия)

Квартиль	Утолщение КИМ	АСБ	рСКФ	АКМ
Q1 (7,04⩽ ИТГ <8,36)	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2 (8,36⩽ ИТГ <8,69)	1,08 (0,68-1,73)	1,21 (0,88-1,67)	1,06 (0,76-1,35)	1,05 (0,86-1,31)
Q3 (8,69⩽ ИТГ <9,08)	1,21 (0,77-1,91)	1,36 (0,99-1,86)	1,27 (0,92-1,48)	1,25 (0,9-1,41)
Q4 (9,08⩽ ИТГ ⩽11,63)	1,27 (0,81-1,99)	1,77 (1,31-2,40)	1,41 (1,07-1,84)	1,48 (1,2-1,96)
R^2	0,98	0,95	0,96	0,94

Сокращения: АКМ — отношение альбумина к креатинину в моче, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИТГ — индекс триглицерид-глюкоза, КИМ — комплекс интима-медиа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, R^2 — адекватность регрессионной модели.

Таблица 5

Связь между значениями ИТГ и риском макро- и микрососудистого повреждения у пациентов высокого и очень высокого ССР

Квартиль	Утолщение КИМ	АСБ	рСКФ	АКМ
Q1 (7,04⩽ ИТГ <8,36)	1,00	1,00	1,00	1,00
Q2 (8,36⩽ ИТГ <8,69)	0,89 (0,65-1,46)	1,10 (0,87-1,40)	1,19 (0,83-1,72)	0,98 (0,78-1,24)
Q3 (8,69⩽ ИТГ <9,08)	0,94 (0,57-1,57)	1,22 (0,94-1,57)	1,24 (0,85-1,81)	1,13 (0,88-1,44)
Q4 (9,08⩽ ИТГ ⩽11,63)	0,91 (0,52-1,60)	1,73 (1,27-2,36)	1,67 (1,10-2,50)	1,61 (1,22-2,13)
P для тренда	0,83	<0,001	0,02	<0,001
Уровень значимости	0,17	0,998	0,98	0,998

Сокращения: АКМ — отношение альбумина к креатинину в моче, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИТГ — индекс триглицерид-глюкоза, КИМ — комплекс интима-медиа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

пользованы регрессионный анализ и многомерная логистическая регрессия. Для последней была использована модель, скорректированная с учетом возраста, пола, ИМТ, ОТ, курения, АГ, семейного анамнеза преждевременных ССЗ, СД, ХС ЛВП, ХС ЛНП и получаемой сахароснижающей и/или гиполипидемической терапии. Были вычислены статистические значения для ИТГ, глюкозы натощак, триглицеридов, ХС ЛНП и не-ХС ЛВП в модели многомерной логистической регрессии после корректировки на возраст, пол, ИМТ, ОТ, курение, гипертонию, семейный анамнез преждевременных ССЗ, СД, ХС ЛВП, сахароснижающую и гиполипидемическую терапию. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Stata версии 16. Уровень значимости определен как $p<0,05$.

Результаты

Всего в исследовании приняло участие 263 пациента. Из них 50,9% составили мужчины и 49,1% — женщины, 134 и 129 исследуемых, соответственно.

Характеристики участников представлены в таблице 1, результаты лабораторного и инструментального исследований представлены в таблице 2.

Согласно представленным в таблице 3 результатам корреляционного анализа, выполненного с поправкой на возраст, пол и дополнительное высшее образование, ИТГ умеренно коррелирует с ХС ЛВП ($r=-0,48$).

Анализируя данные, представленные в таблице 4, отметим, что в одномерной регрессии, с установленным в качестве эталона Q1, уровни ИТГ в Q4 были связаны с повышенным отношением шансов (ОШ) утолщения КИМ (1,27, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,81-1,99, при адекватности регрессионной модели $R^2>0,98$), атеросклеротических изменений стенки сонных артерий (ОШ 1,77, 95% ДИ: 1,31-2,40, при $R^2>0,95$) и микрососудистых повреждений: АКМ (ОШ 1,48, 95% ДИ: 1,2-1,96, при $R^2>0,94$) и рСКФ (ОШ 1,41, 95% ДИ: 1,07-1,84, при $R^2>0,96$).

Была выполнена многомерная логистическая регрессия с поправкой на возраст, пол, ИМТ, ОТ, привычку к курению, гипертонию, семейный анамнез преждевременных ССЗ, СД, уровень ХС ЛВП, ХС ЛНП, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию. Результаты анализа представлены в таблице 5.

Согласно представленным в таблице 5 данным, уровни ИТГ в четвертом квартиле были связаны с более выраженным как макро-, так и микрососудистым повреждением. Так, с установленным в качестве эталона Q1, уровни индекса ИТГ в Q4 были связаны с повышенным ОШ атеросклеротических изменений стенки сонных артерий (ОШ 1,73, 95% ДИ: 1,27-2,36, P тренда <0,001), повышения АКМ (ОШ 1,61, 95% ДИ: 1,22-2,13, P для тренда <0,001) и снижения рСКФ (ОШ 1,67, 95% ДИ: 1,10-1,50, P для тренда =0,02) по сравнению с уровнями ИТГ в первом квартиле. Таким образом, у пациентов высоко-

го и очень высокого ССР связь между повышенным уровнем ИТГ и атеросклеротической бляшкой, как и увеличением АКМ, в четвертом квартиле составляет не <0,998 АКМ, а снижением рСКФ не <0,98.

Обсуждение

В настоящее время актуальной задачей представляется поиск и оценка вклада дополнительных факторов риска в развитие сердечно-сосудистой патологии. Согласно полученным в нами данным, имеющие умеренный, высокий и очень высокий ССР мужчины чаще употребляют алкоголь, курят и имеют семейный анамнез ССЗ. Отметим, что наши результаты вполне согласуются с данными крупномасштабных исследований [10]. Кроме того, мужчины чаще страдают АГ и принимают антигипертензивную терапию по сравнению с женщинами (71,6% vs 66,4% и 70,1% vs 64,3%, соответственно). Похожие результаты были получены в ряде отечественных и зарубежных наблюдений [11].

Согласно данным ряда исследований, значимым звеном патогенеза ССЗ являются метаболические нарушения, в т.ч. и ИР [4]. Данный фактор достоверно ассоциирован с повышением АД и атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки даже у лиц, не страдающих СД, что показывает необходимость оценки данного показателя в повседневной клинической практике [12]. Однако предложенные актуальные расчетные индексы ИР: HOMA-IR, Caro и QUICKI, — не учитывают параметров липидного спектра. Более того, для их расчёта необходимо определение уровня концентрации иммунореактивного инсулина сыворотки, что удорожает и затрудняет их применение в повседневной клинической практике. Важно отметить высокий уровень их корреляции друг с другом как у больных, так и у здоровых лиц, что позволяет говорить об их взаимозаменяемости. ИТГ продемонстрировал свою информативность в оценке ИР: результаты его расчета коррелировали с оценкой HOMA-IR как у больных с СД, так и у здоровых лиц. Отметим, что из всех расчетных неинсулиновых индексов, согласно результатам исследований он более иных коррелирует с индексом HOMA [3]. Более того, ряд исследований показал, что ИТГ обладает существенно большей чувствительностью и специфичностью в диагностике ССЗ, чем HOMA [10]. Важно отметить, что более низкая стоимость позволила расширить возможности применения ИТГ в повседневной клинической практике [4]. Однако в настоящее время данный индекс не используется в оценке ССР, что связано с необходимостью проведения дополнительных расчетов для его вычисления и ограниченного времени приема специалистов.

Согласно полученным результатам, ИТГ также ассоциирован с другими кардиометаболическими факторами риска ССЗ, что вполне согласуется с данными исследований [6]. По результатам корреляционного анализа, выполненного нами с поправкой на возраст, пол и дополнительное высшее образование, ИТГ умеренно коррелирует ИМТ (r=0,26) и ХС ЛВП (r=-0,49), ХС ЛНП-С (r=0,15). Приведенные корреляционные ассоциации незначительны, однако с учетом плюрализма факторов воздействия на траекторию прогноза пациента, можно допустить их значимый вклад в формирование рисков. Таким образом, ИТГ является легко воспроизводимым и менее дорогостоящим по сравнению с иными расчетными индексами ИР критерием комплексной оценки ССР.

Макрососудистые повреждения являются одной из основных причин ССЗ и их осложнений. Отметим результаты исследования Lee SB, et al., включившего >6 тыс. человек, которые показали, что более высокие уровни ИТГ ассоциированы с повышением сосудистой жесткости [13]. Более того, Kim MK, et al. выявили связь между высоким уровнем ИТГ и макрососудистыми изменениями: атеросклерозом, кальцификацией коронарных артерий [14]. В ходе нашего исследования также была выявлена достоверная связь между значениями ИТГ и риском макрососудистого поражения у пациентов с умеренным, высоким и очень высоким ССР. Согласно результатам регрессионного анализа более высокие уровни ИТГ были связаны с повышенным ОШ атеросклеротических изменений стенки сонных артерий (ОШ 1,77, 95% ДИ: 1,31-2,40, при R^2>0,95). Благодаря многомерной логистической регрессии с поправкой на возраст, пол, ИМТ, ОТ, привычку к курению, АГ, семейный анамнез преждевременных ССЗ, СД, уровень ХС ЛВП, ХС ЛНП, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию нами были выявлены следующие ассоциации. Повышенные уровни ИТГ связаны с увеличенным риском утолщения КИМ (ОШ 1,27, 95% ДИ: 0,81-1,99, R^2>0,98) и атеросклеротических изменений стенки сонных артерий (ОШ 1,77, 95% ДИ: 1,31-2,40, R^2>0,99), что также выявлено в исследовании Sascau R, et al. [15].

Следует отметить, что в ходе одномерного регрессионного анализа была выявлена ассоциация повышенного уровня ИТГ с утолщением КИМ (ОШ 1,27, 95% ДИ: 0,81-1,99, при адекватности регрессионной модели R^2>0,98), что согласуется с результатами другого исследования [13].

У пациентов с ИР наблюдается поражение сосудов и на микроуровне, что сказывается на нарушении функции органов-мишеней. У пациентов с СД или метаболическим синдромом часто наблюдается нефропатия. В нашем исследовании, у лиц умеренного, высокого и очень высокого ССР, вне зависимости от наличия у них СД или метаболического синдрома, была выявлена взаимосвязь между повышенным ИТГ и снижением рСКФ и повышением альбуминурии. Так, при регрессионном анализе вы-

сокий риск альбуминурии АКМ (ОШ 1,48, 95% ДИ: 1,2-1,96, при R^2>0,94) и снижение рСКФ (ОШ 1,41, 95% ДИ: 1,07-1,84, при R^2>0,96) отмечался в четвертом квартиле (по сравнению с первым). В то же время при многомерной логистической регрессии с поправкой на возраст, пол, ИМТ, ОТ, привычку к курению, гипертонию, семейный анамнез преждевременных ССЗ, СД, уровень ХС ЛВП, ХС ЛНП, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию с установленным в качестве эталона Q1, уровни ИТГ в Q4 были связаны с повышенным ОШ повышения АКМ (ОШ 1,61, 95% ДИ: 1,22-2,13, Р для тренда <0,001) и снижения рСКФ (ОШ 1,67, 95% ДИ: 1,10-1,50, Р для тренда =0,02) по сравнению с уровнями ИТГ первом квартиле. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, проанализированных в метаанализе Ren X, et al. [16].

В завершение отметим, что необходимы дальнейшие исследования возможности широкого применения данного индекса в повседневной клинической практике кардиологов для комплексной оценки ССР.

Ограничения исследования. Существует ряд ограничений у данного исследования. Во-первых, это срезовое исследование, которое не может оценить произошедшие в последствии неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Во-вторых, в настоящем исследовании мы не оценивали HOMA-IR, который является методом золотого стандарта для измерения ИР. Отметим, что ИТГ дешевле и, безусловно, удобнее измерять в обычной клинической практике.

Заключение

ИТГ является важным и доступным для применения в повседневной клинической практике дополнительным фактором риска как микро-, так и макрососудистых повреждений вне зависимости от наличия у больного СД. Для персонализированной стратификации ССР и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с умеренным, высоким и очень высоким уровнями ССР важно оценивать максимум доступных для исследования факторов, каждый из которых в различной степени может влиять на течение заболеваний, а суммация основных и дополнительных факторов значительно ухудшает прогноз.

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

Литература/References

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Sajdeya O, Beran A, Mhanna M, et al. Triglyceride Glucose Index for the Prediction of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness: A Meta-analysis of 37,780 Individuals. Curr Probl Cardiol. 2022;47(12):101390. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101390.
3. Madyanov IV. Indirect methods for assessing insulin resistance in metabolic syndrome. RMJ. 2021;2:10-2. (In Russ.) Мадянов И.В. Косвенные способы оценки инсулинорезистентности при метаболическом синдроме. РМЖ. 2021;2:10-2.
4. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. BMC Med. 2020;18(1):361. doi:10.1186/s12916-020-01824-2.
5. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6(4):299-304. doi:10.1089/met.2008.0034.
6. Liu X, Tan Z, Huang Y, et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):124. doi:10.1186/s12933-022-01546-0.
7. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кабалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М.А., Иртюга О.Б., Янишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
9. Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, et al. Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):12-24. (In Russ.) Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(6):12-24. doi:10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24.
10. Ding C, O'Neill D, Bell S, et al. Association of alcohol consumption with morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease: original data and meta-analysis of 48,423 men and women. BMC Med. 2021;19(1):167. doi:10.1186/s12916-021-02040-2.
11. Xia S, Du X, Guo L, et al. Sex Differences in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in China. Circulation. 2020;141(7):530-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043731.
12. Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. J Diabetes. 2020;12:102-4. doi:10.1111/1753-0407.12970.
13. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):41. doi:10.1186/s12933-018-0692-1.
14. Kim MK, Ahn CW, Kang S, et al. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:108. doi:10.1186/s12933-017-0589-4.
15. Sascau R, Clement A, Radu R, et al. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants as Silent Promoters of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Other Metabolic Disorders: A Review. Nutrients. 2021;13:1774. doi:10.3390/nu13061774.
16. Ren X, Jiang M, Han L, Zheng X. Association between triglyceride-glucose index and chronic kidney disease: A cohort study and meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023;33(6):1121-8. doi:10.1016/j.numecd.2023.03.026.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5872
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5872
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Эндотелий-зависимая вазодилатация: ассоциации с кардиометаболическими заболеваниями и их факторами риска при старении

Рябиков А. Н.[1,2], Трошина М. С.[3], Рябиков М. Н.[1], Палехина Ю. Ю.[1], Бутаков Е. О.[1], Малютина С. К.[1,2]

Цель. Оценить ассоциации показателя поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) с кардиометаболическими заболеваниями (КМЗ) и их факторами риска (ФР) в пожилом возрасте.

Материал и методы. Исследование проводилось в российской популяционной когорте проекта HAPIEE (Новосибирск, 2015-2018). Функцию эндотелия оценивали в случайной подвыборке (788 мужчин и женщин, возраст 55-84 лет) по ультразвуковому показателю ПЗВД плечевой артерии. Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) регистрировали при ПЗВД <10%. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ФР оценивали стандартными эпидемиологическими методами.

Результаты. Частота артериальной гипертензии (АГ) составила 78,8% (одинаково у мужчин и женщин), основных ССЗ — 21,7% и 17,1%, сахарного диабета 2 типа (СД2) — 18,7% и 19,1% у мужчин и женщин, соответственно. Средние величины ПЗВД составили 2,7% (SD 7,32) и 3,2% (7,19), частота ЭД — 88,2% и 85,8% у мужчин и женщин, соответственно, и достоверно по полу не различались. Мужчины с ЭД имели более высокие уровни триглицеридов крови (125,1 (71,23) vs 102,7 (45,79) мг/дл; p=0,033), индексов "окружность талии/бедер" (0,94 (0,050) vs 0,92 (0,076); p=0,009) и массы тела (27,7 (45,79) vs 26,5 (4,36) кг/м^2; p=0,077). У женщин выявлена тенденция к ассоциации ЭД с курением (p=0,067). Не выявлено ассоциаций ЭД с АГ, СД2 и ССЗ у мужчин и женщин.

Заключение. Тест ПЗВД продемонстрировал высокую частоту ЭД в популяционной выборке 55-84 лет. ЭД ассоциирована с метаболическими ФР у мужчин и с курением у женщин. Не обнаружено ассоциаций ПЗВД с КМЗ, предположительно, из-за высокой частоты ЭД и накопленных заболеваний у пожилых. Коррекция метаболических ФР и отказ от курения актуальны в любом возрасте для профилактики прогрессирования ЭД.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, поток-зависимая вазодилатация, сердечно-сосудистые факторы риска, атеросклероз, старение, популяция.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 20-15-00371-П.

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. Веревкину Е. Г. за участие в формирование базы данных.

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦИГ СО РАН, Новосибирск; [2]ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; [3]АО Северо-Западный центр доказательной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9868-855X, Трошина М. С.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5424-652X, Рябиков М. Н. — н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-7746-2025, Палехина Ю. Ю. — м.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-9404-6987, Бутаков Е. О. — м.н.с. научно-инновационного отдела, ORCID: нет, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КМЗ — кардиометаболические заболевания, МИ — мозговой инсульт, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД — эндотелиальная дисфункция, CHS — Cardiovascular Health Study.

Рукопись получена 31.03.2024
Рецензия получена 03.05.2024
Принята к публикации 29.07.2024

Для цитирования: Рябиков А. Н., Трошина М. С., Рябиков М. Н., Палехина Ю. Ю., Бутаков Е. О., Малютина С. К. Эндотелий-зависимая вазодилатация: ассоциации с кардиометаболическими заболеваниями и их факторами риска при старении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5872. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5872. EDN JQSZFJ

Endothelium-mediated vasodilation: associations with cardiometabolic diseases and their risk factors in aging

Ryabikov A. N.[1,2], Troshina M. S.[3], Ryabikov M. N.[1], Palekhina Yu. Yu.[1], Butakov E. O.[1], Malyutina S. K.[1,2]

Aim. To evaluate the association of flow-mediated vasodilation (FMD) with cardiometabolic diseases (CMDs) and their risk factors (RF) in old age.

Material and methods. The study was conducted in the Russian population cohort of the HAPIEE project (Novosibirsk, 2015-2018). Endothelial function was assessed in a random subsample (788 men and women aged 55-84 years) using ultrasound measurements of the brachial artery FMD. Endothelial dysfunction (ED) was recorded with FMD <10%. Cardiovascular diseases (CVD) and risk factors were assessed using standard epidemiological methods.

Results. The incidence of hypertension (HTN) was 78,8% (the same in men and women), major CVDs — 21,7% and 17,1%, type 2 diabetes (T2D) — 18,7% and 19,1% in men and women, respectively. The mean FMD values were 2,7% (SD 7,32) and 3,2% (7,19), while the prevalence of ED was 88,2% and 85,8% in men and women, respectively, and did not differ significantly by sex. Men with ED had higher levels of blood triglycerides (125,1 (71,23) vs 102,7 (45,79) mg/dl; p=0,033), waist/hip circumference indices (0,94 (0,050) vs 0,92 (0,076); p=0,009) and body weight (27,7 (45,79) vs 26,5 (4,36) kg/m^2; p=0,077). In women, a tendency towards an association of ED with smoking was revealed (p=0,067). There were no associations of ED with HTN, T2D and CVD in men and women.

Conclusion. The PMD test demonstrated a high incidence of ED in a population sample of 55-84 years old. ED is associated with metabolic risk factors in men and smoking in women. No associations of PMD with CMDs were found, presumably due to the high incidence of ED and cumulative disease in the elderly. Modification

of metabolic risk factors and smoking cessation are relevant at any age to prevent the progression of ED.

Keywords: endothelial dysfunction, flow-dependent vasodilation, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, aging, population.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 20-15-00371-P.

Acknowledgments. The authors are grateful to senior researcher Verevkin E. G. for participation in the database preparation.

[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; [2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; [3]JSC North-West Center for Evidence-Based Medicine, St. Petersburg, Russia.

Ryabikov A. N. ORCID: 0000-0001-9868-855X, Troshina M. S.* ORCID: 0000-0002-5424-652X, Ryabikov M. N. ORCID: 0000-0001-7746-2025, Palekhina Yu. Yu. ORCID: 0000-0002-9404-6987, Butakov E. O. ORCID: none, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Corresponding author:
mari_tr@mail.ru

Received: 31.03.2024 **Revision Received:** 03.05.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Ryabikov A. N., Troshina M. S., Ryabikov M. N., Palekhina Yu. Yu., Butakov E. O., Malyutina S. K. Endothelium-mediated vasodilation: associations with cardiometabolic diseases and their risk factors in aging. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5872. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5872. EDN JQSZFJ

Ключевые моменты

- В популяционной выборке 55-84 лет выявлена высокая распространенность дисфункции эндотелия по данным теста поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (<10%).
- В возрастном диапазоне 55-84 лет не выявлены ассоциации между показателями поток-зависимой вазодилатации и наличием кардиометаболических заболеваний.
- Впервые в российской популяционной выборке определены детерминанты снижения поток-зависимой вазодилатации при старении (метаболические факторы риска и курение).
- В пожилом и старческом возрасте сохраняется актуальность коррекции метаболических факторов риска и отказ от курения для профилактики прогрессирования дисфункции эндотелия.

Key messages

- In a population sample of 55-84 years old, a high prevalence of endothelial dysfunction was revealed according to the brachial artery flow-dependent vasodilation test (<10%).
- In the age range of 55-84 years, no associations were identified between flow-dependent vasodilation and cardiometabolic diseases.
- For the first time in a Russian population sample, the determinants of a decrease in flow-dependent vasodilation with aging (metabolic risk factors and smoking) were determined.
- In old and senile age, it remains relevant to correct metabolic risk factors and quit smoking to prevent the progression of endothelial dysfunction.

Безусловным трендом современной медицины является персонализированный подход к пациенту. Ввиду сохраняющейся высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается важным выделение групп высокого сердечно-сосудистого риска для начала своевременной и/или более агрессивной терапии. Поэтому поиск новых индикаторов для стратификации пациентов по группам риска остается актуальным.

Ультразвуковое определение поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) является удобным неинвазивным методом оценки вазомоторной функции эндотелия, предложенным Celermajer DS, et al. (1992), и приводится Coretti MC, et al. (2002) как стандартное в Международном руководстве по исследованию функции эндотелия. Прогностическая значимость показателя ПЗВД в отношении сердечно-сосудистых событий подтверждается в метаанализах и некоторых крупных проспективных исследованиях [1, 2]. Однако в работах, проведенных в выборках пожилых лиц, роль ПЗВД для прогноза остается противоречивой [3].

Известно, что вариабельность ПЗВД зависит не только от технологии выполнения, но и от вклада факторов риска (ФР). В группах лиц молодого и среднего возраста классические ФР ССЗ отрицательно влияют на ПЗВД [4-6]. В некоторых выборках лиц пожилого возраста получены схожие связи [7, 8], но есть и противоположные данные [9]. В России работы по изучению ассоциаций ПЗВД с ФР ССЗ в пожилом возрасте единичны, что затрудняет практическое использование показателя ПЗВД [10].

Ранее мы показали связь ПЗВД со структурными маркерами атеросклероза в популяционной выборке 55-84 лет [11], сейчас целью нашей работы явилась

оценка ассоциаций показателя ПЗВД с кардиометаболическими заболеваниями (КМЗ) и их ФР в пожилом возрасте в той же популяционной выборке.

Материал и методы

Исследование проводилось на материале российской популяционной выборки (г. Новосибирск) проекта "Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Мультицентровое когортное исследование" (HAPIEE)[1], обследованной в рамках третьего скрининга (2015-2018) [12]. Дизайн настоящей работы — кросс-секционное исследование. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового определения показателя ПЗВД плечевой артерии. Для исследования сосудодвигательной функции из общей когорты была селектирована случайная, стратифицированная по полу и 5-летним возрастным группам подвыборка (n=840, мужчины и женщины 55-84 лет). Из подвыборки исключили участников по следующим критериям: нарушение подготовки к тесту (прием вазоактивных препаратов в предшествующие 12 ч; употребление кофеинсодержащих напитков, курение или интенсивная физическая нагрузка в предшествующие 4 ч), непереносимость 5-мин компрессии плеча, технически неадекватная визуализация плечевой артерии (n=52; 6%). В итоговый анализ включено 788 человек (364 мужчины, 424 женщины) 55-84 лет. Исследование выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации, протокол был одобрен локальным этическим комитетом (26.12.2014, 01.12.2020). До включения в исследование все участники дали письменное добровольное информированное согласие. Предварительные результаты анализа представлены на конкурсе молодых ученых Межрегиональной научно-практической конференции "Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний", Новосибирск, 13-14 октября 2022[2].

Подготовка пациента к исследованию и детали выполнения теста постокклюзионной гиперемии описаны ранее [6, 11], тест выполнялся в утренние часы. Функция эндотелия оценивалась по ультразвуковому показателю ПЗВД на плечевой артерии (сканер Vivid q; GE HealthCare, линейный датчик 5-13 МГц). Измеряли базальный диаметр плечевой артерии (D_B), после 5-мин окклюзии манжетой определяли пиковый диаметр плечевой артерии (D_{RH}) на высоте гиперемии в течение 60 сек и в период восстановления. Измерения проводили off-line в цифровом архиве (рабочая станция EchoPAC; GE VINGMED ULTRASOUND, Norway), далее было использовано среднее значение из трех измерений. ПЗВД выражалась в относительном изменении диаметра при реактивной гиперемии к базальному диаметру: ПЗВД=$(D_{RH}-D_B)/D_B\times100\%$. ПЗВД <10%, включая парадоксальные вазоконстрикторные реакции, расценивалась как эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Для оценки ССЗ и ФР использовались стандартные эпидемиологические методы: измерение артериального давления (АД), антропометрия, оценка липидного спектра крови, заполнение стандартизованных опросников; детали протокола обследования опубликованы ранее [12]. Опросники включали оценку медицинской истории артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД2) и их лечения; медицинской истории ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), оценку поведенческих ФР, социально-демографические показатели.

Измерение АД проводили трехкратно аппаратом OMRON M 5-I (Japan) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 мин между измерениями. Рассчитывали среднее значение трех измерений АД. Вес и рост измеряли без верхней одежды и обуви, с точностью 0,1 кг и 0,1 см, соответственно. Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) измеряли с точностью 0,1 см. Рассчитывали индекс ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ (кг/м^2)=вес (кг)/рост^2 (м^2). Электрокардиограмму регистрировали в 12 стандартных отведениях (на электрокардиографе Cardiax, Венгрия) с последующим кодированием изменений по Миннесотскому коду.

Регулярным курильщиком считали обследуемого, выкуривающего хотя бы одну сигарету в день. АГ диагностировали при уровнях систолического АД (САД) ⩾140 мм рт.ст. или диастолического АД ⩾90 мм рт.ст. (объединенные рекомендации Европейских кардиологических обществ, 2018) и/или у лиц, регулярно принимающих антигипертензивные препараты в течение последних двух недель. СД2 определяли по эпидемиологическим критериям при указании на СД2 с приемом сахароснижающей терапии и/или при уровне глюкозы плазмы крови натощак ⩾7 ммоль/л. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали с помощью опросника Rose для выявления стенокардии напряжения и при наличии ишемических изменений на электрокардиограмме (1, 4, 5 классы по Миннесотскому коду) и/или наличия перенесенного ИМ, острого коронарного синдрома или коронарной реваскуляризации в анамнезе, подтвержденных госпитализацией. Наличие мозгового инсульта (МИ) устанавливали на основании медицинской истории МИ или преходящего острого нарушения мозгового кровообращения, подтвержденных госпитализа-

[1] https://www.ucl.ac.uk/epidemiology-health-care/hapiee-study.

[2] Трошина М. С., Рябиков А. Н. Эндотелиальная дисфункция, кардиометаболические заболевания и их факторы риска в пожилом и старческом возрасте. Атеросклероз. 2022;18(3):298-300. doi:10.52727/2078-256X-2022-18-3-298-300.

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики при наличии/отсутствии ЭД в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 55-84 лет

Характеристики	Мужчины		P	Женщины		p
	ЭД есть	ЭД нет		ЭД есть	ЭД нет	
Обследовано, n*	321	43		364	60	
Возраст, лет, M (SD)	68,1 (6,98)	69,2 (6,98)	0,307	68,2 (6,72)	69,2 (7,05)	0,368
САД, мм рт.ст., M (SD)	313	43		351	55	
	146,0 (20,52)	147,8 (22,99)	0,634	145,2 (21,63)	144,8 (21,31)	0,765
ДАД, мм рт.ст., M (SD)	313	43		351	55	
	85,7 (11,47)	84,6 (12,27)	0,586	82,4 (10,59)	83,2 (9,64)	0,763
ИМТ, кг/м^2, M (SD)	314	43		351	55	
	27,7 (4,25)	26,5 (4,36)	0,077	29,9 (5,49)	31,2 (5,57)	0,107
ОТ/ОБ, у.е., M (SD)	314	43		351	55	
	0,94 (0,050)	0,92 (0,076)	0,009	0,85 (0,057)	0,86 (0,062)	0,513
ОХС, мг/дл, M (SD)	312	43		351	55	
	204,1 (41,39)	197,5 (36,12)	0,395	224,3 (48,26)	215,2 (41,3)	0,200
ХС ЛВП, мг/дл, M (SD)	312	43		351	55	
	48,0 (13,73)	51,4 (12,11)	0,111	51,9 (13,31)	49,7 (13,11)	0,463
ТГ, мг/дл, M (SD)	312	43		351	55	
	125,1 (71,23)	102,7 (45,79)	0,033	129,6 (67,44)	122,4 (49,95)	0,459
ХС ЛНП, мг/дл, M (SD)	312	43		351	55	
	99,3 (37,63)	99,3 (29,96)	0,996	113,5 (44,03)	109,9 (36,87)	0,688
Глюкоза, ммоль/л, M (SD)	311	43		351	55	
	6,50 (1,78)	6,46 (1,86)	0,769	6,27 (1,83)	6,27 (1,22)	0,926
Курение	303	41		343	57	
— не курит, n (%)	85 (28,1)	18 (43,9)	0,106	305 (88,9)	49 (86,0)	0,067
— бывший курильщик, n (%)	143 (47,2)	14 (34,1)		24 (7,0)	8 (14,0)	
— курит, n (%)	75 (24,8)	9 (22,0)		14 (4,1)	0	

Примечание: * — количество лиц в анализе для различных переменных варьирует в зависимости от полноты данных.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — индекс "окружность талии/окружность бедер", ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

цией[3]. Наличие ИБС и/или МИ определяли как композитную категорию основных ССЗ.

Показатели липидного профиля, такие как общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и уровень глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическими методами, используя стандартные реактивы "Biocon" (Германия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific). Для пересчета глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови использовали формулу Sacks DB, et al. (2005): глюкоза плазмы (ммоль/л)=-0,137+1,047*глюкоза сыворотки (ммоль/л). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Friedewald WT, et al. (1972): ХС ЛНП=ОХС−(ТГ/2,2+ХС ЛВП) (мг/дл), с последующим пересчетом на ммоль/л. Гиперхолестеринемия регистрировалась при показателях ОХС >5,0 ммоль/л (190 мг/дл).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета SPSS v.13.0. Для количественных характеристик была рассчитана средняя и стандартное отклонение (M (SD)). Для качественных признаков была рассчитана частота признака в процентах. Характер распределения анализировали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией по Lilliefors. Распределение показателей ПЗВД не было нормальным ($p<0,001$) и при расчете параметрических статистик пользовались логарифмированными значениями показателей ПЗВД. Сравнение относительных показателей в группах ЭД(+) и ЭД(-) проводили с помощью кросс-табуляции с применением критерия χ^2 Пирсона. Сравнение количественных показателей проводили в анализе ANOVA (GLM) с использованием критерия F Фишера. В анализе GLM применя-

[3] Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. Под редакцией проф. Бойцова С.А. М. 2015 — 96 с. Интернет ресурс: http://www.gnicpm.ru.

Таблица 2

Средние показатели ПЗВД в зависимости от наличия АГ, ИБС, СД2 и ХНИЗ в популяционной выборке мужчин 55-84 лет

Заболевания	Средняя ПЗВД % (SD)			
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
АГ	2,69 (0,45)	2,59 (0,44)	2,78 (0,46)	2,61 (0,48)
Нет АГ	3,61 (0,86)	3,95 (0,86)	4,05 (0,88)	4,37 (1,05)
P	0,340	0,164	0,204	0,155
СД2	2,68 (0,92)	2,67 (0,91)	2,55 (0,98)	3,33 (1,03)
Нет СД2	2,93 (0,44)	2,94 (0,44)	3,17 (0,45)	2,9 (0,46)
P	0,805	0,787	0,565	0,711
ИБС	3,23 (1,00)	2,98 (1,00)	2,86 (1,27)	3,06 (1,28)
Нет ИБС	2,82 (0,42)	2,86 (0,43)	3,02 (0,43)	2,9 (0,44)
P	0,707	0,911	0,911	0,911
ССЗ	4,04 (0,84)	3,76 (0,85)	4,18 (0,95)	4,34 (0,96)
Нет ССЗ	2,56 (0,42)	2,64 (0,44)	2,78 (0,45)	2,63 (0,46)
P	0,120	0,247	0,188	0,117
ХНИЗ	2,91 (0,42)	2,85 (0,43)	3,05 (0,44)	3,02 (0,45)
Нет ХНИЗ	2,58 (1,05)	2,96 (1,05)	2,92 (1,06)	2,64 (1,18)
P	0,770	0,921	0,911	0,768

Примечание: модель 1 — нестандартизованная оценка, модель 2 — стандартизованная по возрасту, модель 3 — стандартизованная по возрасту и курению, модель 4 — стандартизованная по возрасту, систолическому артериальному давлению, общему холестерину и индексу массы тела.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Таблица 3

Средние показатели ПЗВД в зависимости от наличия АГ, ИБС, СД2 и ХНИЗ в популяционной выборке женщин 55-84 лет

Заболевания	Средняя ПЗВД % (SD)			
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
АГ	3,37 (0,39)	3,38 (0,39)	2,75 (0,97)	2,81 (0,96)
Нет АГ	2,35 (0,75)	2,23 (0,76)	2,18 (1,29)	2,04 (1,34)
P	0,224	0,224	0,725	0,645
СД2	2,15 (0,79)	2,15 (0,79)	3,06 (1,88)	3,11 (1,85)
Нет СД2	3,23 (0,38)	3,23 (0,38)	2,27 (0,84)	2,62 (0,85)
P	0,219	0,220	0,703	0,809
ИБС	4,53 (1,06)	4,55 (1,08)	3,69 (2,58)	3,48 (2,54)
Нет ИБС	3,01 (0,37)	3,01 (0,37)	2,35 (0,80)	2,68 (0,81)
P	0,178	0,178	0,620	0,766
ССЗ	3,89 (0,84)	3,9 (0,86)	3,42 (2,57)	3,15 (2,54)
Нет ССЗ	3,02 (0,38)	3,02 (0,38)	2,37 (0,81)	2,7 (0,82)
P	0,349	0,350	0,697	0,868
ХНИЗ	3,46 (0,37)	3,47 (0,37)	2,86 (0,88)	2,93 (0,87)
Нет ХНИЗ	1,09 (0,95)	1,01 (0,97)	1,67 (1,59)	1,45 (1,6)
P	0,021	0,020	0,513	0,416

Примечание: модель 1 — нестандартизованная оценка, модель 2 — стандартизованная по возрасту, модель 3 — стандартизованная по возрасту и курению, модель 4 — стандартизованная по возрасту, систолическому артериальному давлению, общему холестерину и индексу массы тела.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

ли следующие модели: модель 1 — нестандартизованная; модель 2 — стандартизованная по возрасту; модель 3 — стандартизованная по возрасту и курению; модель 4 — стандартизованная по возрасту, САД, уровню ОХС и ИМТ.

Исследование поддержано грантом Российского Научного Фонда № 20-15-00371-П.

Результаты

В исследование включены 788 человек (364 мужчины и 424 женщины). Среднее значение ПЗВД у мужчин равнялось 2,7% (SD 7,32), у женщин — 3,2% (SD 7,19). ЭД (ПЗВД <10%) встречалась у 88,2% мужчин и 85,8% женщин.

В обследованной выборке частота основных КМЗ и состояний составила: АГ — 78,8% для обоих полов, ИБС 15,4% и 10,7%, СД2 — 18,7% и 19,1%, гиперхолестеринемия — 31,4% и 58,7% (у мужчин и женщин, соответственно). В таблице 1 приведены дескриптивные характеристики выборки при наличии или отсутствии ЭД у мужчин и женщин.

В мужской выборке в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД был выше уровень ТГ сыворотки крови (125,1 мг/дл (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); p=0,033); уровни ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и глюкозы не отличались между группами с ЭД и без нее. Среди мужчин с ЭД был достоверно выше индекс ОТ/ОБ (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); p=0,009) и замечена тенденция к более высокому ИМТ (27,7 (SD 4,25) кг/м^2 vs 26,5 (SD 4,36); p=0,077). Также в группе мужчин с сохраненной эндотелиальной функцией чаще встречались некурящие (44% vs 28%), однако связь ЭД с курением не достигала статистической значимости.

У женщин было выявлено меньшее количество ассоциаций ЭД с ФР ССЗ. Уровни ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, глюкозы, значения ИМТ и ОТ/ОБ не отличались между женщинами с ЭД и без нее. Однако у женщин была обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением (p=0,067): все курящие женщины (4,1%) имели ЭД, в то время как в группе без ЭД курящих женщин не было.

В выборке пожилого и старческого возраста у мужчин и женщин не выявлено достоверных ассоциаций показателя ПЗВД с наличием АГ, СД2, ИБС или композитной категории ССЗ в нестандартизованной модели и при стандартизации по возрасту, курению, САД, ОХС, ИМТ. Отмечен более высокий показатель ПЗВД при наличии различных вариантов ХНИЗ у женщин в нестандартизованной модели (3,46 (SD

Таблица 4

Частота КМЗ и состояний при наличии/отсутствии ЭД в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 55-84 лет

Заболевания	Всего	Мужчины			p	Женщины			p
		Всего	ЭД есть	ЭД нет		Всего	ЭД есть	ЭД нет	
Обследовано, n	788	364	321	43		424	364	60	
АГ, n (%)	586/744 (78,8)	271/344 (78,8)	240/303 (79,2)	31/41 (75,6)	0,597	315/400 (78,8)	269/344 (78,2)	46/56 (82,1)	0,503
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	439/586 (74,9)	170/271 (62,7)	150/240 (62,5)	20/31 (64,5)	0,946	269/315 (85,4)	226/269 (84,0)	43/46 (93,5)	0,140
СД2, n (%)	143/756 (18,9)	64/343 (18,7)	54/302 (17,9)	10/41 (24,4)	0,315	79/413 (19,1)	67/356 (18,8)	12/57 (21,1)	0,691
Лечение СД2 (среди лиц с СД2), n (%)	68/143 (47,6)	24/64 (37,5)	23/54 (42,6)	1/10 (10,0)	0,226	44/79 (55,7)	37/67 (55,2)	7/12 (58,3)	0,727
ГХС, n (%)	344/746 (46,1)	108/344 (31,4)	93/303 (30,7)	15/41 (36,6)	0,445	236/402 (58,7)	204/345 (59,1)	32/57 (56,1)	0,671
ИБС, n (%)	96/746 (12,9)	53/344 (15,4)	45/303 (14,8)	8/41 (19,5)	0,432	43/402 (10,7)	34/345 (9,9)	9/57 (15,8)	0,179
ХНИЗ, n (%)	642/743 (86,4)	294/343 (85,7)	259/302 (85,8)	35/41 (85,4)	0,946	348/400 (86,4)	296/344 (86,0)	52/56 (92,9)	0,160
ССЗ, n (%)	144/748 (19,3)	75/345 (21,7)	63/304 (20,7)	12/41 (29,3)	0,213	69/403 (17,1)	56/346 (16,2)	13/57 (22,8)	0,223

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

0,37) и 1,09 (SD 0,95), p=0,021) и при стандартизации по возрасту (3,47 (SD 0,37) и 1,01 (SD 0,97), p=0,020). Однако эта связь нивелировалась при учете вклада других факторов: курения в модели 3 и САД, ОХС и ИМТ в модели 4 (табл. 2, 3).

Аналогично, не выявлено связи ЭД, определяемой по уровню ПЗВД, с частотой изучаемых заболеваний ни у мужчин, ни у женщин в выборке пожилого и старческого возраста (табл. 4). Также среди лиц с АГ и СД2 мы не обнаружили статистически значимой связи между фактом применения антигипертензивной и сахароснижающей терапии и ЭД. Однако доступными данными для отдельного анализа по получаемым лекарственным препаратам мы не располагали.

Обсуждение

ПЗВД плечевой артерии является наиболее изученным показателем эндотелиальной функции. Хотя ПЗВД является вариабельным и оператор-зависимым показателем, во многих научных работах описана связь эндотелиальной функции, оцененной на основе ПЗВД, КМЗ и их ФР. При этом большинство исследований проведено в группах молодого и среднего возраста [7].

В обследованной популяционной выборке пожилого и старческого возраста мы выявили ассоциацию ЭД с рядом метаболических ФР у мужчин и с курением у женщин. Полученная нами ассоциация уровня ТГ с ЭД у мужчин согласуется с опубликованными работами, где продемонстрирована связь гипертриглицеридемии с более низкими значениями ПЗВД у молодых мужчин [13]. Выявленные нами связи ЭД и антропометрических показателей (ОТ/ОБ, ИМТ) сопоставимы с данными крупных популяционных исследований CHS (Cardiovascular Health Study) и Framingham Heart Study [7, 8] и согласуются с работами, в которых выявлена ассоциация ожирения и ухудшения эндотелиальной функции, причем эндотелиальная функция улучшалась при снижении массы тела [14].

Связь курения и ухудшения эндотелиальной функции показана во многих исследованиях [15, 16]. В нашей работе связь курения и ЭД также подтверждается значимым вкладом курения при проведении одномерного анализа ANOVA: прослеживается парадоксальная связь более высокого уровня ПЗВД (т.е. более сохранной функции эндотелия) с наличием ХНИЗ у женщин, однако при учете вклада курения эта связь нивелировалась. Таким образом, первичные парадоксальные отношения могут быть связаны как с вкладом терапии, более распространенной у женщин с ХНИЗ и возможной протекцией эндотелиальной функции, так и вкладом курения в снижение ПЗВД. Более низкие значения ПЗВД у курильщиков показаны и в крупном кросс-секционном исследовании (The Circulatory Risk in Communities Study) в общей популяции (n=910 человек, возрастной диапазон 30-79 лет) [16].

В то же время в нашей работе, проведенной в пожилой группе (55-84 года), не было выявлено достоверных связей ПЗВД с КМЗ и рядом ФР, что отличается от многих работ. В CHS (средний возраст 78,3±4,2 года) среднее значение ПЗВД у мужчин равнялось 2,18% и было значимо ниже, чем у женщин 2,72% (p<0,001) [7]. Эти значения ПЗВД немного ниже, чем в нашем исследовании. Но, несмотря на большую долю пожилых, более низкие значения среднего уровня ПЗВД и схожую распространенность ССЗ (20,5% vs 19,3%) по сравнению с нашим исследованием в CHS показатель ПЗВД сохранил достоверные ассоциации с более широким, чем в нашей вы-

борке, спектром ФР ССЗ: возрастом, ХС ЛВП, ОТ/ОБ, ИМТ и САД. Однако Yeboah J, et al. подчеркивают, что ПЗВД имела более слабую связь с вышеперечисленными ФР, чем в других исследованиях, проведенных в более молодых выборках. Также у лиц с АГ и с СД2 уровень ПЗВД был достоверно ниже, чем у здоровых пожилых. При этом в многофакторной модели также сохранялась достоверная отрицательная связь наличия СД2 со значением ПЗВД (p=0,01) в отличие от нашего исследования [7].

Во Фрамингемском исследовании (n=2883, возрастной диапазон 33-88 лет) средний показатель ПЗВД у мужчин равнялся 2,4±2,4%, а у женщин 3,3±3,0% [8]. Эти данные ближе к нашему исследованию. Тем не менее показатель ПЗВД также ассоциировался с большинством ФР ССЗ и распространенными ССЗ в этой работе, однако это может быть связано с более широким возрастным диапазоном во Фрамингемском исследовании. Также во Framingham Heart Study более молодого среднего возраста была ниже и распространенность ССЗ как у мужчин, так и у женщин в сравнении с новосибирской выборкой (мужчины: 18,3% vs 21,7%; женщины: 8,3% vs 17,1%) [8].

В японской популяционной выборке (n=5314, 17-86 лет) средний уровень ПЗВД был выше, чем в новосибирской, и у мужчин, и у женщин (5,92±3,05 vs 6,99±3,77%, p<0,001). При анализе по возрастным категориям в близких к нашей выборке группах от 50 до 70 лет и старше значения ПЗВД все равно оставались более высокими по сравнению с новосибирской выборкой, что согласуется с тем, что азиатские популяции имеют более сохранную эндотелиальную функцию. В этой работе показатель ПЗВД также сохранил значимые ассоциации с традиционными ФР ССЗ (возрастом, ИМТ, САД, уровнем ОХС, ТГ, ХС ЛВП и глюкозы) в общей выборке [17].

В то же время в работе Zhong Q, et al. (2018) в китайской выборке (n=680, 30-74 года) не было выявлено достоверных ассоциаций ПЗВД с АГ, дислипидемией, гипергликемией независимо от учета вклада других факторов (возраст, пол, раса, образование, ИМТ, С-реактивный белок, курение, частота сердечных сокращений и исходный диаметр плечевой артерии), что согласуется с нашими данными [9]. При этом распространенность АГ была в нашей выборке выше, чем в работе Zhong Q, et al. (78,8% vs 42,4%). Аналогично, в небольшом исследовании Calderón-Gerstein WS, et al. (2017) со схожим дизайном у жителей Анд (Перу) (n=61, средний возраст 60,6±16,5 лет) не было выявлено достоверных различий в возрасте, ИМТ, ОТ, ОБ между пациентами с наличием/отсутствием ЭД [18]. Ранее уже сообщалось о диссонансе результатов по наличию/отсутствию связи между эндотелиальной функцией ССЗ и кардиометаболическими заболеваниями, их ФР и сердечно-сосудистым риском в зависимости от социально-демографических и клинико-лабораторных характеристик исследуемой популяционной выборки [9].

Полученные нами результаты следует рассматривать в контексте потенциальных ограничений. Так, вариабельность показателя ПЗВД зависит от технологии проведения измерения ПЗВД и исходного диаметра сосуда плечевой артерии. В нашей работе ультразвуковой тест по оценке ПЗВД выполнялся опытным экспертом: коэффициент воспроизводимости по Bland, Altman (1986) составил 2,8% (r=0,988) [6]. В настоящем анализе мы не учитывали возраста наступления менопаузы, что могло повлиять на ассоциации ПЗВД у женщин. Однако >90% женщин в исследуемой группе были в менопаузе и маловероятно, что включение возраста менопаузы в число переменных могло бы изменить полученные результаты. Еще одно ограничение может быть связано с влиянием на сосудистую реактивность принимаемых медикаментов, хотя известно, что в основном это касается нитратсодержащих препаратов [12], однако частота использования пролонгированных нитратов в обследованной выборке была минимальна (0,3%) [12], а прием нитратов и других сосудисто-активных средств исключался в день исследования ПЗВД.

В то же время работа имеет ряд преимуществ. Это первое исследование ЭД в российской популяционной выборке пожилого возраста, которое выявило детерминанты снижения ПЗВД, сохраняющие свое значение при старении, что определяет важность их коррекции. С учетом полученных результатов целесообразно увеличение объема исследований эндотелиальной функции как в клинических группах, так и на популяционном уровне в российском контексте для дальнейшего уточнения области применения показателя ПЗВД и лучшего понимания изменений функции эндотелия у пожилого населения.

Заключение

Феномен ЭД по данным ультразвукового теста ПЗВД широко распространен в популяционной выборке пожилого и старческого возраста (>85% у мужчин и женщин). Однако мы не обнаружили ассоциаций между показателями ПЗВД и накопленными КМЗ, предположительно, из-за высокой частоты изучаемых феноменов в сочетании с закономерными возраст-ассоциированными изменениями жесткости стенок артерий. ЭД была ассоциирована с метаболическими ФР у мужчин и с курением у женщин, что указывает на важность коррекции метаболических ФР и отказ от курения в любом возрасте.

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. Веревкину Е. Г. за участие в формирование базы данных.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 20-15-00371-П.

Литература/References

1. Ryliškytė L, Navickas R, Šerpytis P, et al. Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. Blood Press. 2019;28(2):131-8. doi:10.1080/08037051.2019.1569461.
2. Soboleva GN, Fedulov VK, Karpov YuA. Arterial endothelial dysfunction and its role for prognosis assessment in cardiovascular patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(2):69-73. (In Russ.) Соболева Г. Н., Федулов В. К., Карпов Ю. А. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(2):69-73.
3. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res. 2021; 117(1):29-42. doi:10.1093/cvr/cvaa085.
4. Yanovskaya GR, Belov VV, Bolotov AA. Endothelial function in young men with essential hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2004;(3):21-5. (In Russ.) Яновская Г. Р., Белов В. В., Болотов А. А. Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2004;(3):21-5.
5. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. Eur Heart J. 2019;40(30):2534-47. doi:10.1093/eurheartj/ehz350.
6. Population-based assessment of endothelial dysfunction: prevalence, determinants, and association with cardiovascular diseases. In. Endothelial dysfunction, hypertension, atherosclerosis. Novosibirsk: Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 2014:43-76. (In Russ.) Популяционная оценка эндотелиальной дисфункции: распространенность, детерминанты и связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В кн.: Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2014:43-76. ISBN: 978-5-7692-1382-3.
7. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, et al. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. Atherosclerosis. 2008;197(2):840-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.032.
8. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;109(5):613-9. doi:10.1161/01.CIR.0000112565.60887.1E.
9. Zhong Q, Nong Q, Mao B, et al. Association of Impaired Vascular Endothelial Function with Increased Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. Biomed Res Int. 2018;2018:3104945. doi:10.1155/2018/3104945.
10. Fedulov VK, Soboleva GN, Rogoza AN, et al. Vascular wall structure and function in patients with CHD, AH, and their combination. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(1):73-9. (In Russ.) Федулов В. К., Соболева Г. Н., Рогоза А. Н. и др. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):73-9.
11. Troshina MS, Ryabikov AN, Palekhina YuYu, et al. Endothelial function and structural markers of atherosclerosis: relationship in old and senile age. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4614. (In Russ.) Трошина М. С., Рябиков А. Н., Палехина Ю. Ю. и др. Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4614. doi:10.15829/1560-4071-2021-4614.
12. Malyutina SK, Mazdorova EV, Shapkina MYu, et al. The Profile of Drug Treatment in Subjects Aged Over 50 Years With Hypertension in an Urban Russian Population. Kardiologiia. 2020;60(3):21-9. (In Russ.) Малютина С. К., Маздорова Е. В., Шапкина М. Ю. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. Кардиология. 2020;60(3):21-9. doi:10.18087/cardio.2020.3.n948.
13. Samsamshariat SZA, Sakhaei F, Salehizadeh L, et al. Relationship between Resistin, Endothelin-1, and Flow-Mediated Dilation in Patient with and without Metabolic Syndrome. Adv Biomed Res. 2019;8:16. doi:10.4103/abr.abr_126_18.
14. Calder PC. Dietary factors and low grade inflammation in relation to overweight and obesity revisted. Br J Nutr. 2022;127(10):1-9. doi:10.1017/S0007114522000782.
15. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. J Thorac Dis. 2020;12(7):3866-76. doi:10.21037/jtd.2020.02.47.
16. Cui M, Cui R, Liu K, et al. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Atheroscler Thromb. 2018;25(9):836-45. doi:10.5551/jat.421.
17. Mogi M, Higashi Y, Bokuda K, et al. Annual reports on hypertension research 2020. Hypertens Res. 2022;45(1):15-31. doi:10.1038/s41440-021-00766-3.
18. Calderón-Gerstein WS, López-Peña A, Macha-Ramírez R, et al. Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:421-6. doi:10.2147/VHRM.S151886.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5865
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5865
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Особенности строения атеросклеротических бляшек по данным оптической когерентной томографии у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в экстремальных климатических условиях

Утегенов Р. Б., Сапожников С. С., Бессонов И. С.

Цель. Оценить особенности строения атеросклеротических бляшек (АСБ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), постоянно проживающих на Крайнем Севере (КС) Тюменской области, в сравнении с больными Юга Тюменской области (ЮТО).

Материал и методы. Исследование является пилотным с использованием метода "случай-контроль", включающее 32 пациента со стабильными формами ИБС (средний возраст составил 62,7±8,9 года, 24 (75%) мужчин). Основная группа — 16 пациентов, постоянно проживающих на КС Тюменской области (некоренное население), группа сравнения — 16 пациентов, постоянно проживающих на ЮТО. У всех пациентов ИБС была верифицирована с использованием инструментальных методов диагностики. Всем пациентам проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ), по данным которой анализировали тип АСБ. Выделяли следующие типы АСБ: фиброзная, фиброатерома, кальцинированная фиброатерома, фиброатерома с тонкой капсулой (ФАТК). ФАТК определялась при наличии фиброзной покрышки толщиной ≤65 мкм и дуги некротического ядра не менее 90º. Также выделяли высоконасыщенную липидами АСБ, которая определялась при наличии липидной дуги >180º.

Результаты. По клиническим и ангиографическим характеристикам пациенты в сравниваемых группах были статистически сопоставимы. Всего у 32 пациентов было проанализировано 134 АСБ. В основной группе — 65 АСБ, в контрольной — 69 АСБ (p>0,05). Наиболее частым типом АСБ в обеих группах была кальцинированная фиброатерома (46,2% в группе КС и 50,7% в группе ЮТО, p=0,609). ФАТК статистически значимо чаще определялась у пациентов, проживающих на КС (33,8% vs 17,4%, p=0,031). В этой группе пациентов также чаще определялось наличие тонкой (<65 мкм) фиброзной покрышки АСБ (35,4% vs 18,8%, p=0,034). Наличие АСБ с выраженным липидным компонентом в обеих группах определялось с одинаковой частотой (56,9% vs 62,3%, p=0,598).

Заключение. У пациентов с верифицированной ИБС, постоянно проживающих в экстремальных климатических условиях, по данным ОКТ более часто определялись ФАТК, что потенциально может ассоциироваться с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, оптическая когерентная томография, фиброатерома с тонкой капсулой, атеросклеротические бляшки, Крайний Север.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Утегенов Р. Б.* — м.н.с., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-8619-6478, Сапожников С. С. — м.н.с., лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научный отдел инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-8265-7425, Бессонов И. С. — д.м.н., зав. лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научный отдел инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ruslanutegenov8776@gmail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КС — Крайний Север, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ФАТК — фиброатерома с тонкой капсулой, ЮТО — Юг Тюменской области.

Рукопись получена 29.03.2024
Рецензия получена 26.05.2024
Принята к публикации 17.06.2024

Для цитирования: Утегенов Р. Б., Сапожников С. С., Бессонов И. С. Особенности строения атеросклеротических бляшек по данным оптической когерентной томографии у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в экстремальных климатических условиях. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5865. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5865. EDN VDLPVE

Atherosclerotic plaque structure according to optical coherence tomography in patients with coronary artery disease living in extreme weather conditions

Utegenov R. B., Sapozhnikov S. S., Bessonov I. S.

Aim. To evaluate the plaque structural features in patients with coronary artery disease (CAD) permanently residing in the Far North of the Tyumen region in comparison with patients in the South of the Tyumen region.

Material and methods. This pilot case-control study included 32 patients with stable CAD (mean age 62,7±8,9 years, 24 (75%) men). The main group consisted of 16 patients permanently residing in the Far North of Tyumen region (non-indigenous population), while the comparison group consisted of 16 patients permanently residing in the South of the Tyumen region. In all patients, CAD was verified using paraclinical diagnostic methods. All patients underwent optical coherence tomography (OCT), according to which the plaque type was analyzed. The following plaque types were distinguished: fibrous, fibroatheroma, calcified fibroatheroma, thin-cap fibroatheroma (TCFA). TCFA was defined as the presence of a fibrous cap ≤65 μm thick and an arc of the necrotic core of at least 90º. In addition, a lipid-rich plaque was isolated, which was determined by a lipid arc of more than 180º.

Results. According to clinical and angiographic characteristics, patients in the compared groups were statistically comparable. A total of 134 plaques were analyzed from 32 patients (main group — 65 plaques; control group — 69 plaques (p>0,05)). The most common plaque type in both groups was calcified fibroatheroma (46,2% in the Far North group and 50,7% in the South group, p=0,609). TCFA was significantly more often detected in patients living in far north (33,8% vs 17,4%,

p=0,031). In this group of patients, thin (<65 μm) fibrous plaque cap was also more often determined (35,4% vs 18,8%, p=0,034). Lipid-rich plaques in both groups was determined with the same frequency (56,9% vs 62,3%, p=0,598).
Conclusion. In patients with verified CAD living in extreme weather conditions, according to OCT, TCFA was more often determined, which could potentially be associated with a higher risk of adverse cardiovascular events.

Keywords: coronary artery disease, optical coherence tomography, thin-cap fibroatheroma, atherosclerotic plaques, Far North.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Utegenov R.B.* ORCID: 0000-0001-8619-6478, Sapozhnikov S.S. ORCID: 0000-0001-8265-7425, Bessonov I.S. ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Corresponding author:
ruslanutegenov8776@gmail.ru

Received: 29.03.2024 **Revision Received:** 26.05.2024 **Accepted:** 17.06.2024

For citation: Utegenov R.B., Sapozhnikov S.S., Bessonov I.S. Atherosclerotic plaque structure according to optical coherence tomography in patients with coronary artery disease living in extreme weather conditions. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5865. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5865. EDN VDLPVE

Ключевые моменты

- У пациентов, проживающих в условиях Крайнего Севера, определяется более частое и комплексное атеросклеротическое поражение коронарных артерий.
- По данным оптической когерентной томографии более часто определяется фиброатерома с тонкой капсулой ("vulnerable" plaque) у пациентов, проживающих в экстремальной климатической зоне.
- Фиброатерома с тонкой капсулой ассоциируется с риском развития неблагоприятных кардиальных событий.

Key messages

- Patients living in the Far North have more frequent and complex coronary atherosclerosis.
- According to optical coherence tomography, thin-cap fibroatheroma is more often determined in patients living in extreme weather conditions.
- Thin-cap fibroatheroma is associated with a risk of adverse cardiovascular events.

В проведенных ранее исследованиях было показано, что структура атеросклеротической бляшки (АСБ) является важным фактором, определяющим риск развития острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является высокоточным методом, который позволяет прижизненно оценить особенности строения АСБ. При формировании ОКТ-изображения используется свет в ближнем инфракрасном диапазоне. Разрешающая способность метода составляет до 10 мкм, что в 10 раз превышает возможности внутрисосудистого ультразвукового исследования [2, 3]. Такое разрешение позволяет с высоким уровнем детализации оценить структурные компоненты АСБ, а также выявить патологические паттерны, ассоциирующиеся с ее уязвимостью в отношении развития ОКС [4, 5].

Следует отметить, что данные ОКТ имеют высокую специфичность в сравнении с гистологическим исследованием артериальных сегментов, полученных на аутопсии. Так, при анализе 357 сегментов коронарных артерий было определено, что чувствительность и специфичность метода ОКТ для фиброзного компонента АСБ составила 79 и 98%, для кальцинированных бляшек — 96 и 97%, для бляшек с выраженным липидным компонентом — 94 и 92%, соответственно. Кроме того, воспроизводимость результатов ОКТ как между операторами, так и у одного оператора были высокими (значения каппа 0,88 и 0,91, соответственно) [6].

В результате проведенных нами ранее исследований было установлено, что у пациентов, проживающих в условиях Крайнего Севера (КС) Тюменской области, в сравнении с больными Юга Тюменской области (ЮТО), определялось более частое и комплексное атеросклеротическое поражение коронарного русла. В качестве ведущего патогенетического механизма развития и быстрого прогрессирования атеросклероза в условиях высоких широт наиболее вероятно выступает синдром полярного напряжения. Это состояние приводит к истощению резервных возможностей организма и запуску каскада патологических реакций, в первую очередь затрагивающих сердечно-сосудистую систему у лиц молодого и трудоспособного возраста [7]. Кроме того, суровые природно-климатические условия также могут оказывать значительное влияние на образ жизни, пищевое поведение и психоэмоциональное состояние пациентов [8].

Учитывая вышеизложенное, актуальным является вопрос об изучении морфологических особенностей коронарного атеросклероза у пациентов, постоянно проживающих в экстремальных климатических условиях. Таким образом, целью настоящей работы явилась оценка особенностей строения АСБ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), посто-

янно проживающих на КС, в сравнении с больными ЮТО по данным ОКТ.

Материал и методы

В рамках пилотного исследования с использованием метода "случай-контроль" было проанализировано 32 пациента со стабильными формами ИБС (средний возраст — 62,7±8,9 года, 75% мужчин) с планом дальнейшего проспективного наблюдения через 1 год. Основную группу составили 16 пациентов, постоянно проживающих на КС Тюменской области, группа сравнения включала 16 пациентов, постоянно проживающих на ЮТО.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) Подписанное информированное добровольное согласие;

2) Верифицированная ишемия миокарда по данным функциональных тестов, либо наличие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий;

3) Техническая возможность проведения ОКТ;

4) Возраст от 25 до 75 лет.

Критерии исключения:

1) Коренные жители КС;

2) Острые формы ИБС;

3) Техническая невозможность проведения ОКТ;

4) Эндоваскулярная реваскуляризация давностью <1 года;

5) Онкологические заболевания;

6) Отказ от подписания информированного согласия;

7) Выраженное поражение клапанов сердца, требующее хирургического вмешательства;

8) Тяжелые формы хронической болезни сердца (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин);

9) Аортокоронарное шунтирование в анамнезе.

Диагноз ИБС выставлялся на основании клинико-анамнестических данных (инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, стенокардия высокого функционального класса, безболевая ишемия миокарда) и был подтвержден с использованием инструментальных методов исследования (стресс-эхокардиография, велоэргометрическая проба, тредмил-тест, суточное мониторирование электрокардиограммы). Всем пациентам проводилась селективная коронарография с использованием ангиографических комплексов Phillips Integris Allura (Голландия), Phillips Azurion 7 (Голландия). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 175 от 16.11.2021). Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

Всем пациентам проводилась ОКТ с использованием аппарата Ilumien (St. Jude Medical, США). Визуализация целевой артерии выполнялась с автоматической аппаратной протяжкой со скоростью 20 мм/с при введении контрастного вещества в артерию. Изображения поперечного сечения (срезы) анализировались через интервал в 1 мм при анализе количественных характеристик и через интервал в 0,2 мм при анализе качественных характеристик. По данным ОКТ анализировали тип АСБ. Выделяли следующие типы АСБ: фиброзная, фиброатерома, кальцинированная фиброатерома, фиброатерома с тонкой капсулой (ФАТК) (рис. 1) [2]. ФАТК определялась при наличии фиброзной покрышки толщиной ⩽65 мкм и дуги некротического ядра не менее 90° (рис. 2) [3]. Кроме того, выделяли высоконасыщенную липидами АСБ (lipid reach plaque), которая определялась при наличии липидной дуги >180° (рис. 3) [9].

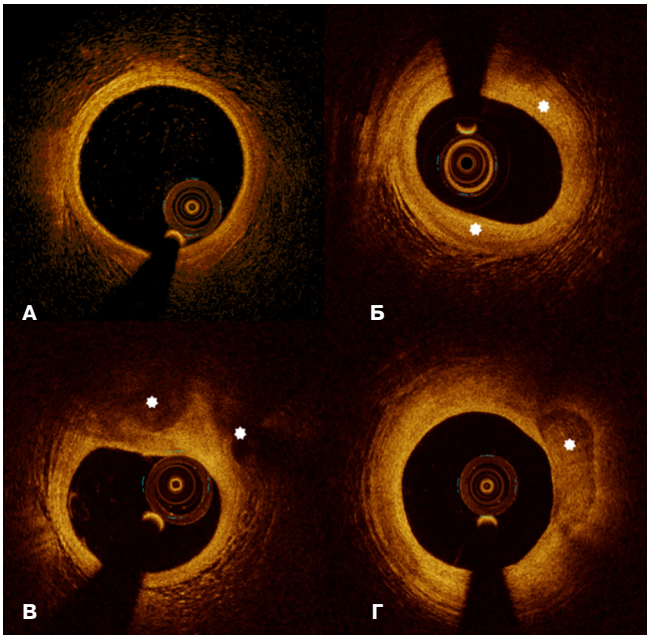


Рис. 1. Изображение коронарной артерии, полученное с использованием ОКТ. **А** — неизмененная коронарная артерий, визуализируется трехслойное строение артериальной стенки; **Б** — фиброзная АСБ на 1 и 6 часах (звездочки); **В** — фиброатерома в сегменте от 11 до 3 ч, максимальная концентрация липидного компонента обозначено звездочками; **Г** — кальцинированная фиброатерома, отложение кальция в сегменте от 1 до 4 ч обозначено звездочкой.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ SPSS (версия 26.0). Непрерывные переменные были представлены как среднее ± стандартное отклонение или медианой (25-й — 75-й перцентиль) в зависимости от результатов тестов на нормальность распределения переменной. Категориальные переменные описаны в виде чисел и пропорций (долей). Выборка малого объема и для сравнения непрерывных переменных применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали точный критерий Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$.

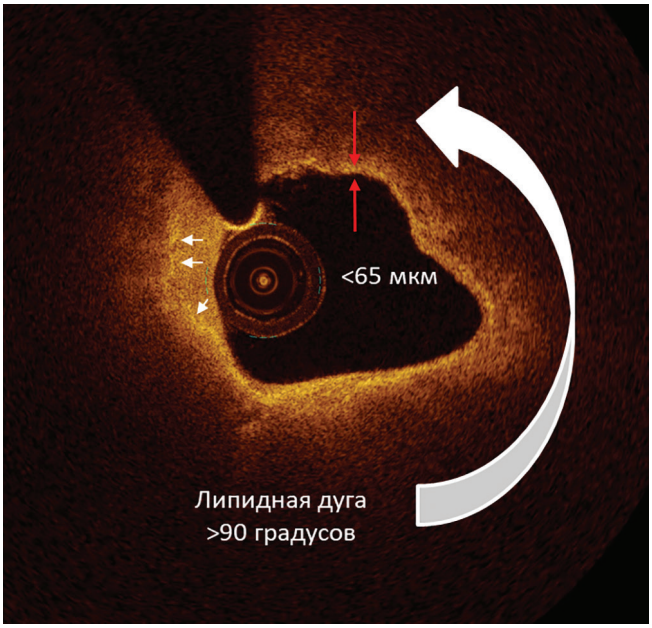


Рис. 2. ФАТК. Липидная дуга превышает 90 градусов, толщина фиброзной капсулы <65 мкм (красные стрелки); скопления макрофагов отмечены белыми стрелками.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

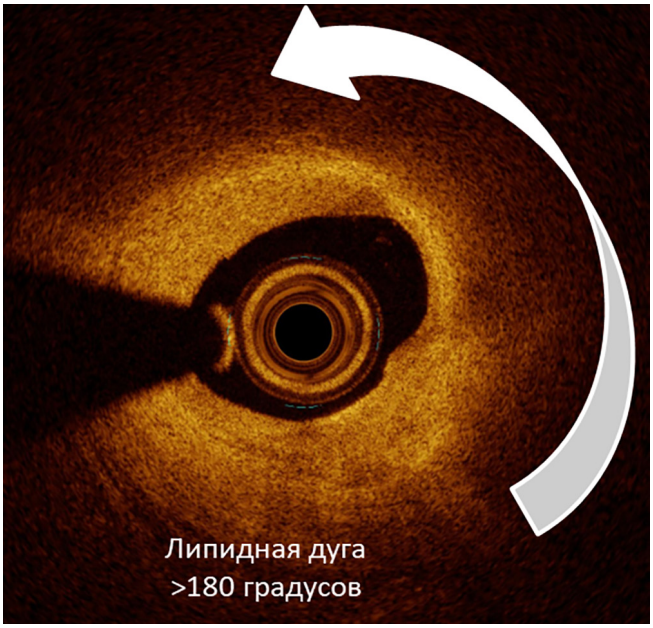


Рис. 3. Высоконасыщенная липидами АСБ (Lipid Reach Plaque), липидная дуга превышает 180 градусов.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты, проживающие на КС (n=16)	Пациенты, проживающие на ЮТО (n=16)	p
Возраст, лет, M±SD	64,4±9,1	61,1±8,7	0,402
Мужской пол, n (%)	13 (81,3)	11 (68,8)	0,685
Артериальная гипертония, n (%)	16 (100)	16 (100)	1,000
Гиперлипидемия, n (%)	13 (81,3)	14 (87,5)	1,000
Курение, n (%)	5 (31,3)	2 (12,5)	0,394
Индекс массы тела, кг/м^2	31,1±5,4	31,1±5,8	0,838
Ожирение, n (%)	8 (50)	7 (43,8)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	2 (12,5)	5 (31,3)	0,394
ХБП, n (%)	3 (18,8)	1 (6,3)	0,600
ХОБЛ, n (%)	2 (12,5)	1 (6,3)	0,600
ИМ в анамнезе, n (%)	4 (25)	1 (6,3)	1,000
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (12,5)	2 (12,5)	0,333
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,7±0,9	6,7±2,6	0,287
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	4,4±1,1	4,4±1,0	0,985
ЛНП, ммоль/л, M±SD	2,7±1,0	2,6±0,7	0,838
ЛОНП, ммоль/л, M±SD	0,7±0,3	0,8±0,6	0,423
ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,17±0,4	1,25±0,2	0,094
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	1,4±0,6	1,8±1,4	0,669
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, M±SD	79,3±11,8	85,7±12,9	0,171
Постоянный прием аспирина, n (%)	8 (50)	7 (43,8)	1,000
Постоянный прием клопидогрела, n (%)	2 (12,5)	2 (12,5)	1,000
Постоянный прием иАПФ/БРА, n (%)	14 (87,5)	13 (81,3)	1,000
Постоянный прием β-блокаторов, n (%)	10 (62,5)	10 (62,5)	1,000
Постоянный прием статинов, n (%)	15 (93,8)	12 (75)	0,333
ФВ ЛЖ, %, M±SD	61,4±3,8	62,9±1,9	0,171

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, КС — Крайний Север, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЮТО — Юг Тюменской области.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель		Пациенты, проживающие на КС (n=16)	Пациенты, проживающие на ЮТО (n=16)	p
Среднее количество коронарных артерий, где выполнена ОКТ, Me (Q_1-Q_3)		2 [2;3]	2,5 [2;3]	0,468
Среднее количество исследуемых сегментов коронарных артерий по шкале CASS, M±SD		3,2±1,1	3,1±0,9	0,809
Среднее количество исследованных АСБ, M±SD		4,1±1,8	4,3±2,0	0,809
Наличие диффузного поражения коронарной артерии, n (%)		10 (62,5)	10 (62,5)	1,000
Сегменты коронарных артерий, где локализовались анализируемые АСБ				
ПМЖА, n (%)	Проксимальный сегмент	9 (56,3)	6 (37,5)	0,479
	Средний сегмент	12 (75,0)	13 (81,3)	1,000
	Дистальный сегмент	—	—	—
ОА, n (%)	Проксимальный сегмент	8 (50,0)	6 (37,5)	0,722
	Дистальный сегмент	2 (12,5)	2 (12,5)	1,000
ПКА, n (%)	Проксимальный сегмент	5 (31,3)	7 (43,8)	0,716
	Средний сегмент	8 (50,0)	9 (56,3)	1,000
	Дистальный сегмент	3 (18,8)	1 (6,3)	0,600
ВТК, n (%)		2 (12,5)	4 (25)	0,654
ИА, n (%)		1 (6,3)	1 (6,3)	1,000

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВТК — ветвь тупого края, ИА — интермедиарная артерия, КС — Крайний Север, ОА — огибающая артерия, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ЮТО — Юг Тюменской области, CASS — coronary artery surgery study.

Результаты

При анализе клинических данных было определено, что пациенты в сравниваемых группах были статистически сопоставимы по всем характеристикам (табл. 1). В группе пациентов, проживающих на ЮТО, определялась тенденция к более высокому содержанию в крови липопротеидов высокой плотности. При анализе ангиографической характеристики (табл. 2) между сравниваемыми группами также не определялось статистически значимых различий. Всего у 32 пациентов было проанализировано 134 АСБ. При этом в группе пациентов, проживающих на КС — 65 АСБ, на ЮТО — 69 АСБ (табл. 3). При оценке результатов количественного анализа данных ОКТ было выявлено, что у больных, проживающих на КС, были больше минимальная и референсная площади просвета артерии. При этом средние диаметр и площадь стеноза были больше у пациентов ЮТО. По другим количественным характеристикам, в т.ч. протяженности АСБ и выраженности липидного компонента, статистически значимых различий не определялось. В результате качественного анализа данных ОКТ было определено, что наиболее частым типом АСБ в обеих группах была кальцинированная фиброатерома. При этом ФАТК статистически значимо чаще определялась у пациентов, проживающих на Севере Тюменской области. Кроме того, в этой группе пациентов также чаще определялось наличие тонкой (<65 мкм) фиброзной покрышки АСБ. Следует отметить, что наличие АСБ с выраженным липидным компонентом в обеих группах определялось с одинаковой частотой (рис. 4).

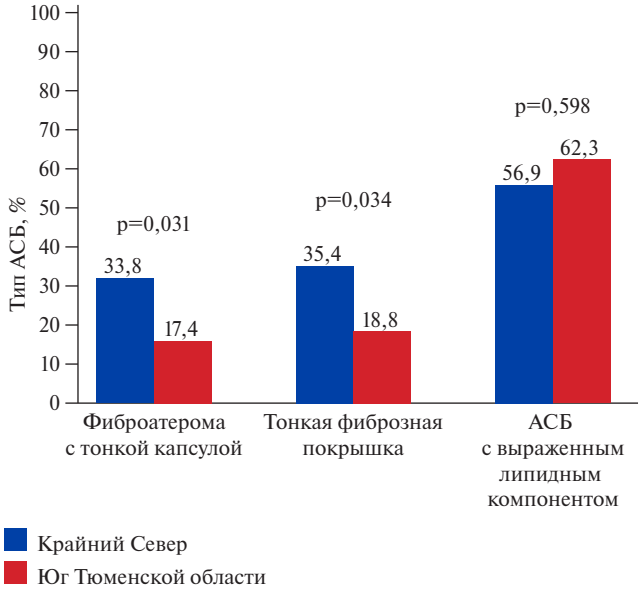


Рис. 4. Сравнение различных типов АСБ в зависимости от места жительства.
Сокращение: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали, что у пациентов с верифицированной ИБС, постоянно проживающих на Севере Тюменской области, чаще определялась тонкая фиброзная капсула (<65 мкм) АСБ. Также у этих пациентов чаще определялась ФАТК, которая является "уяз-

Таблица 3

Результаты количественного и качественного анализа АСБ по данным ОКТ

Показатель		КС (n=65)	ЮТО (n=69)	p
Результаты количественного анализа				
Минимальная площадь просвета, мм^2, M±SD		4,38±2,5	3,30±2,0	0,009
Референсная площадь просвета, мм^2, M±SD		7,34±2,7	6,26±2,8	0,026
Процент стеноза по диаметру, %, M±SD		26,4±17,3	31,5±15,2	0,037
Процент стеноза по площади, %, M±SD		45,0±23,6	50,7±19,9	0,038
Протяженность АСБ, мм, M±SD		13,7±4,8	13,0±5,2	0,424
Липидный индекс, M±SD		2104,8±1271,3	2112,4±1159,9	0,958
Максимальная липидная дуга, °, Me (Q_1-Q_3)		180 [108;360]	180 [160;360]	0,484
Протяженность липидного компонента, мм, M±SD		8,58±4,99	8,22±4,3	0,970
Минимальная толщина покрышки АСБ, мкм, Me (Q_1-Q_3)		80 [60;123]	90 [70;140]	0,276
Минимальное расстояние кальциевого включения до просвета артерии, мкм, Me (Q_1-Q_3)		60 [40;100]	50 [5;100]	0,302
Результаты качественного анализа				
Наличие отложений кальция, n (%)		49 (75,4)	44 (63,8)	0,189
Наличие колоний макрофагов, n (%)		38 (58,5)	43 (62,3)	0,725
Наличие кристаллов холестерина, n (%)		29 (44,6)	32 (46,4)	0,864
Наличие микроканалов (*vasa vasorum*), n (%)		36 (55,4)	46 (66,7)	0,216
Тип АСБ, n (%)	Фиброзная	4 (6,2)	5 (7,2)	1,000
	Фиброатерома	9 (13,8)	17 (24,6)	0,131
	Кальцинированная фиброатерома	30 (46,2)	35 (50,7)	0,609
	Фиброатерома с тонкой капсулой	22 (33,8)	12 (17,4)	0,031
Наличие АСБ с выраженным липидным компонентом, n (%)		37 (56,9)	43 (62,3)	0,598
Наличие фиброзной покрышки АСБ <65 мкм, n (%)		23 (35,4)	13 (18,8)	0,034
Наличие поверхностного кальция, n (%)		26 (40,0)	28 (40,6)	1,000

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, КС — Крайний Север, ЮТО — Юг Тюменской области.

вимой" АСБ ("vulnerable" plaque) в отношении развития неблагоприятных событий. В ряде проведенных ранее исследований было показано, что такой тип АСБ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Так, ФАТК определялись значительно чаще у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией — 72, 50 и 20%, соответственно (p=0,012). Кроме того, пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST чаще имели более тонкую фиброзную капсулу — 47,0, 53,8 и 102,6 мкм, соответственно (p=0,034) [10]. В проспективном обсервационном исследовании COMBINE FFR-OCT (Optical Coherence Tomography Morphologic and Fractional Flow Reserve Assessment in Diabetes Mellitus Patients) было показано, что наличие ФАТК ассоциировалось с риском неблагоприятных коронарных событий. В группе "уязвимых" АСБ значимо чаще регистрировались ИМ целевого сосуда (4,1 vs 0%, p<0,001) и повторная экстренная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (6,2 vs 1,7%, p=0,002) [11].

По результатам исследования CLIMA было определено, что наличие ФАТК по данным ОКТ шестикратно увеличивало риск развития больших неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий в течение 1 года наблюдения, а сочетание ФАТК с наличием макрофагов и минимальной площадью просвета артерии <3,5 мм^2 увеличивало этот риск в 7 раз [12].

Помимо этого, выявленные структурные особенности АСБ у пациентов, постоянно проживающих на КС, могут частично объяснить результаты наших предыдущих исследований, согласно которым у пациентов на КС наблюдалась более высокая частота ИМ в анамнезе, несмотря на их более молодой возраст. Вероятно, распространенность такого типа АСБ, как ФАТК, могла бы служить одним из ключевых факторов, объясняющих этот феномен.

Современные литературные данные формируют четкое представление о патогенезе развития ФАТК. Неизмененная стенка коронарной артерии является самостоятельной динамично регулирующейся системой. Однако физические и химические стрессовые факторы способны нарушить целостность этой системы, в первую очередь за счет повреждения эндотелия. В результате нарушения целостности эндотелиальной стенки артерии происходит увеличение ее проницаемости и начинается поступление липидов из кровотока, в результате чего запускается воспалительный процесс [13]. В зоне асептического воспаления начинают концентрироваться макрофаги, которые поглощают липидный компонент в артериальной стенке, образуя пенистые клетки, наполненные липи-

дами. В зависимости от активности воспалительных цитокинов и количества липопротеидов макрофаги подвергаются апоптозу. Погибшие макрофаги сливаются в богатое липидами некротическое ядро, которое стимулирует миграцию гладкомышечных клеток в интиму. Так происходит формирование коллагеновой фиброзной капсулы, что, в свою очередь, приводит к образованию стабильной фиброатеромы. В условиях продолжительного хронического воспаления макрофаги оказывают катаболические эффекты, которые способствуют разрушению и истончению фиброзной покрышки, что и приводит к образованию ФАТК [14]. Таким образом, хроническое воспаление, вероятно, играет ключевую роль в трансформации стабильной фиброатеромы в ФАТК.

Эти данные поддерживают гипотезу о влиянии природно-климатических факторов на пролонгированное течение хронического воспаления в стенке артерии и, соответственно, увеличение частоты встречаемости ФАТК в популяции, проживающей на КС. Частичное подтверждение этой гипотезы представлено исследованием Воробьевой Н. А. и др., где было выявлено превышение уровня маркеров сосудистого воспаления относительно референсных значений у жителей КС[1]. Тем не менее остается неизученным, являются ли данные патологические изменения генетически детерминированными, либо формируются под влиянием экстремальных климатогеографических факторов.

Глубокое понимание молекулярных механизмов воспалительных процессов в развитии атеросклероза открывает перспективы для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с образованием ФАТК. В дальнейших исследованиях следует обращать внимание на детали взаимодействия природных факторов и биологических процессов, чтобы более точно определить механизмы воздействия окружающей среды на развитие атеросклероза и возможные способы профилактики его развития.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым, с относительно небольшим размером выборки, что является его основным ограничением и потенциально может явиться причиной ложноположительного результата.

Заключение

При анализе структуры АСБ с использованием ОКТ у пациентов с верифицированной ИБС, проживающих в условиях КС, в сравнении с больными ЮТО более часто определялись ФАТК, что потенциально может ассоциироваться с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

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

[1] Воробьева Н. А., Белова Н. И. Маркеры активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как фактор риска атеротромбоза в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа. Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 года. Екатеринбург: Российское кардиологическое общество, 2019:458.

Литература/References

1. Kubo T, Ino Y, Mintz GS, et al. Optical coherence tomography detection of vulnerable plaques at high risk of developing acute coronary syndrome. European Heart Journal — Cardiovascular Imaging. 2021;22(12):1376-84. doi:10.1093/ehjci/jeab028.
2. Babunashvili AM, Sozykin AV. Optical coherence tomography of the coronary arteries. Atlas for clinical use. Moscow: ACB; 2019. 148 p. (In Russ.) Бабунашвили А. М., Созыкин А. В. Оптическая когерентная томография коронарных артерий. Атлас для клинического применения. М.: ACB, 2019. 148 с. ISBN: 978-5-4323-0332-5.
3. Araki M, Park SJ, Dauerman HL, et al. Optical coherence tomography in coronary atherosclerosis assessment and intervention. Nat Rev Cardiol. 2022;19(10):684-703. doi:10.1038/s41569-022-00687-9.
4. Kochergin NA, Kochergina AM. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2909. (In Russ.) Кочергин Н. А., Кочергина А. М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909.
5. Legutko J, Bryniarski KL, Kaluza GL, et al. Intracoronary Imaging of Vulnerable Plaque-From Clinical Research to Everyday Practice. J Clin Med. 2022;11(22):6639. doi:10.3390/jcm11226639.
6. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. Circulation. 2002;106:1640-5. doi:10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6.
7. Marasanov AV, Stekhin AA, Yakovleva GV. An Approach to Public Health Protection in the Arctic Zone of the Russian Federation (Review). Journal of Medical and Biological Research. 2021;9(2):201-12. (In Russ.) Марасанов А. В., Стехин А. А., Яковлева Г. В. Подход к обеспечению здоровьесбережения населения Арктической зоны Российской Федерации (обзор). Журн. мед.-биол. исследований. 2021;9(2):201-12. doi:10.37482/2687-1491-Z058.
8. Korneeva EV, Trekina NE, Mamina AA. The influence of food behavior and physical activity on the development of metabolic syndrome in young economically active population living in the far north areas. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):41-6. (In Russ.) Корнеева Е. В., Трекина Н. Е., Мамина А. А. Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(1):41-6. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-41-46.
9. Sekimoto T, Mori H, Koba S, et al. Clinical features and lipid profiles of plaque erosion over lipid-rich plaque versus fibrous plaque in patients with acute coronary syndrome. Atherosclerosis. 2022;360:47-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.07.008.
10. Kitahara S, Kataoka Y, Otsuka F, et al. Plaque erosion or coronary artery embolism? Findings from clinical presentation, optical coherence tomographic and histopathological analysis in a case with acute coronary syndrome. Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35:1791-2. doi:10.1007/s10554-019-01641-6.
11. Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. Eur Heart J. 2021;42(45):4671-9. doi:10.1093/eurheartj/ehab433.
12. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. Eur Heart J. 2020;41(3):383-91. doi:10.1093/eurheartj/ehz520.
13. Ragino Yul, Stryukova EV, Murashov IS, et al. Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):26-9. (In Russ.) Рагино Ю. И., Стрюкова Е. В., Мурашов И. С. и др. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Российский кардиологический журнал. 2019;(5):26-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-26-29.
14. Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(21):12906. doi:10.3390/ijms232112906.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5909
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5909
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Возможности электронно-микроскопической диагностики кальцификации, патологической неоваскуляризации и эластолиза в сочетании с фенотипированием клеточных популяций в крупных артериях

Мухамадияров Р. А., Клышников К. Ю., Кошелев В. А., Кутихин А. Г.

Цель. Определить возможности электронно-микроскопической диагностики классификационных рубрик, отражающих внутрибляшечные патологические процессы (выраженность липидного поражения, толщину и состояние фиброзной покрышки, выраженность патологической неоваскуляризации, наличие, характер и выраженность кальцификации, соотношение и распределение различных клеточных популяций).

Материал и методы. Объектами исследования были извлеченные в процессе эндартерэктомии атеросклеротические бляшки из сонной артерии человека и сегменты внутренней грудной артерии человека, извлеченные при выполнении коронарного шунтирования. Цельные биоптаты подвергались химической фиксации, окрашиванию солями тяжелых металлов, заливке в эпоксидную смолу с последующей послойной шлифовкой, полировкой, контрастированием, визуализацией при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах и трехмерной реконструкцией с цветовым картированием структур интереса (модифицированный метод EM-BSEM).

Результаты. Использование модифицированного метода EM-BSEM позволило: 1) визуализировать толщину фиброзной покрышки и оценить состояние внеклеточного матрикса; 2) провести анализ распределения липидной нагрузки в неоинтиме; 3) выполнить трехмерную реконструкцию и проанализировать микроокружение кальцификатов различной размерности; 4) визуализировать эндотелиальные клетки, дефекты межэндотелиальных контактов и базальной мембраны капилляров неоинтимы с их последующей трехмерной реконструкцией; 5) выполнить анализ возраст-зависимых дефектов базальной мембраны и внутренней эластической мембраны внутренней грудной артерии. Разрешение полученных изображений существенно превосходило методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическую когерентную томографию), позволяя дополнительно оценить текучесть капилляров, степень инкапсуляции кальцификатов и состояние эластических волокон. Трехмерная реконструкция кальцификатов, капилляров неоинтимы и эластических волокон позволила оценить их пространственную плотность и гетерогенность. Одновременно с идентификацией и оценкой указанных гистологических структур было выполнено объективное фенотипирование клеточных популяций, которое позволяло выделить в атеросклеротических бляшках макрофаги и пенистые клетки, сосудистые гладкомышечные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки и автоматически идентифицировать их посредством цветового картирования, определяемого сигнатурами распределения их электронного контраста.

Заключение. Модифицированный метод EM-BSEM позволяет осуществлять универсальную электронно-микроскопическую диагностику атеросклеротического и эластолитического поражения крупных артерий с высокой информативностью о патологических процессах сосудистого ремоделирования и высокой точностью определения соответствующих им классификационных рубрик. Уникальные для каждой клеточной популяции сигнатуры распределения электронного контраста обозначают возможность их автоматизированного фенотипирования при помощи специализированных нейросетевых алгоритмов.

Ключевые слова: электронная микроскопия, атеросклероз, неоваскуляризация, кальцификация, эластолиз, фенотипирование.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0001 "Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска" при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта "Наука и университеты".

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Мухамадияров Р. А. — к. б. н., доцент, с. н. с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0002-5558-3229, Клышников К. Ю. — к. м. н., н. с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0003-3211-1250, Кошелев В. А. — м. н. с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0001-6840-1116, Кутихин А. Г.* — д. м. н., зав. лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857.

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

АСБ — атеросклеротическая бляшка, EM-BSEM — EMbedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy (сканирующая электронная микроскопия в обратно-рассеянных электронах после заключения окрашенных тяжелыми металлами тканей в эпоксидную смолу).

Рукопись получена 18.04.2024
Рецензия получена 13.08.2024
Принята к публикации 15.08.2024

Для цитирования: Мухамадияров Р. А., Клышников К. Ю., Кошелев В. А., Кутихин А. Г. Возможности электронно-микроскопической диагностики кальцификации, патологической неоваскуляризации и эластолиза в сочетании с фенотипированием клеточных популяций в крупных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5909. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5909. EDN LFYXHO

Potential of diagnostic electron microscopy of calcification, pathological neovascularization and elastolysis in combination with phenotyping of cell populations in large arteries

Mukhamadiyarov R. A., Klyshnikov K. Yu., Koshelev V. A., Kutikhin A. G.

Aim. To determine the potential of diagnostic electron microscopy of intraplaque processes (severity of lipid damage, fibrous cap thickness and condition, severity of pathological neovascularization, presence, nature and severity of calcification, ratio and distribution of various cell populations).

Material and methods. The study objects were plaques removed during endarterectomy from the human carotid artery and segments of the human internal mammary artery removed during coronary bypass surgery. Whole specimens were subjected to chemical fixation, staining with heavy metal salts, embedding in epoxy

resin followed by layer-by-layer grinding, polishing, contrasting, visualization using back-scattered electron scanning electron microscopy and three-dimensional reconstruction with color mapping (modified EM-BSEM).

Results. The use of a modified EM-BSEM made it possible to: 1) visualize the fibrous cap thickness and assess the extracellular matrix; 2) analyze the neointimal lipid distribution; 3) perform three-dimensional reconstruction and analyze the microenvironment of calcifications of various sizes; 4) visualize endothelial cells, defects in interendothelial contacts and the basement membrane of neointimal capillaries with their subsequent three-dimensional reconstruction; 5) perform an analysis of age-dependent defects in the basement membrane and internal elastic membrane of the internal mammary artery. The resolution of the obtained images was significantly superior to intravascular imaging methods (intravascular ultrasound and optical coherence tomography), allowing additional assessment of capillary fluidity, the degree of calcification encapsulation and the condition of elastic fibers. Three-dimensional reconstruction of calcifications, neointimal capillaries and elastic fibers made it possible to assess their spatial density and heterogeneity. Simultaneously with the identification and assessment of these histological structures, objective phenotyping of cell populations was performed, which made it possible to isolate macrophages and foam cells, vascular smooth muscle cells, fibroblasts and endothelial cells in atherosclerotic plaques and automatically identify them through color mapping determined by their electronic contrast distribution signatures.

Conclusion. The modified EM-BSEM method allows for universal electron microscopic diagnosis of atherosclerotic and elastolytic lesions of large arteries with high information content about vascular remodeling and high accuracy. Electronic contrast distribution signatures unique for each cell population indicate the possibility of their automated phenotyping using specialized neural network algorithms.

Keywords: electron microscopy, atherosclerosis, neovascularization, calcification, elastolysis, phenotyping.

Relationships and Activities. The work was supported by a comprehensive fundamental research program of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2024-0001 "Development of new pharmacological approaches to experimental therapy of atherosclerosis, technologies for serial production of reagents and consumables for studying the physiology and pathophysiology of the cardiovascular system and software based on artificial intelligence for automated diagnosis of cardiovascular pathologies and automated calculation of cardiovascular risk" with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the national project "Science and Universities".

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Mukhamadiyarov R. A. ORCID: 0000-0002-5558-3229, Klyshnikov K. Yu. ORCID: 0000-0003-3211-1250, Koshelev V. A. ORCID: 0000-0001-6840-1116, Kutikhin A. G.* ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Corresponding author:
antonkutikhin@gmail.com

Received: 18.04.2024 **Revision Received:** 13.08.2024 **Accepted:** 15.08.2024

For citation: Mukhamadiyarov R. A., Klyshnikov K. Yu., Koshelev V. A., Kutikhin A. G. Potential of diagnostic electron microscopy of calcification, pathological neovascularization and elastolysis in combination with phenotyping of cell populations in large arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5909. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5909. EDN LFYXHO

Несмотря на существенные достижения прижизненной внутрисосудистой визуализации и виртуальной гистологии окклюзионно-стенотических поражений крупных артерий человека [1, 2], возможности их патоморфологической визуализации после извлечения из организма человека остаются довольно ограниченными. Методики, применяемые для анализа макро- и микрокальцификатов элементов системы кровообращения (окрашивание по Коссу и ализариновым красным), требуют предварительной микротомии или криотомии извлеченных биологических тканей для подготовки гистологических срезов, что приводит к критическому нарушению их целостности вследствие несовпадения плотности ткани и плотности эктопических кальцификатов [3]. Естественное изменение геометрии самих кальцификатов в составе ткани делает в известной степени стохастическим их анализ по одному срезу или нескольким последовательным срезам, требуя для объективной оценки около десятка срезов, равномерно распределенных по всей длине или толщине извлеченного сегмента ткани, что представляется не всегда возможным [3]. Кроме того, низкая сохранность кальцификатов и окружающих их биологических тканей при микротомии или криотомии не позволяет выполнить полноценный анализ их микроокружения и химического состава [3]. Проблемы сопоставимого масштаба возникают и при анализе неоваскуляризации элементов системы кровообращения (в частности, неоинтимы и адвентиции крупных артерий), поскольку широко применяемое иммуногистохимическое окрашивание не позволяет определить ряд патофизиологически важных признаков патологической васкуляризации (степень нарушения целостности межэндотелиальных контактов, толщину и дефекты базальной мембраны, выраженность кровотечения из микрососуда в ткань), позволяя детектировать исключительно факт наличия сосуда, его топографию и, до некоторой степени, его геометрию [4, 5]. Кроме того, геометрия малых сосудов (в особенности не имеющих эластической мембраны вен и капилляров) также может подвергаться значительному изменению при микротомии или криотомии, что не позволяет адекватно оценить объем поступающего через патологически измененные сосуды кровоснабжения [4, 5]. Наконец, рутинный гистологический анализ и световая микроскопия имеют относительно низкую ценность при детекции нарушений целостности артериальных эластических волокон, которые неизбежно сопровождают старение организма, позволяя обнаруживать лишь наиболее крупные дефекты в силу относительно малого разрешения [6].

С точки зрения патоморфологии и патофизиологии методологическим решением всех вышеописанных проблем является применение электронной микроскопии, однако классический метод ультраструктурного анализа биологических тканей — про-

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Новый вариант электронной микроскопии биологических тканей позволяет осуществлять анализ цельных и интактных сегментов элементов системы кровообращения, в т.ч. кальцинированных атеросклеротических бляшек.

Что нового?

- Электронно-микроскопическая диагностика атеросклеротических бляшек позволяет с высокой точностью выполнять оценку ряда характеристик, ассоциированных с их нестабильностью: толщины фиброзной покрышки, распределения и объема липидного поражения, распределения и доли макрофагов, характера кальцификации.

Возможный вклад в клиническую практику

- Анализ результатов патофизиологической и клинической эффективности антиатеросклеротической терапии в клинических и доклинических испытаниях.

Key messages

What is already known about the subject?

- A novel version of electron microscopy of biological tissues allows the analysis of whole and intact segments of elements of cardiovascular system, including calcified atherosclerotic plaques.

What might this study add?

- Diagnostic electron microscopy of atherosclerotic plaques allows high accuracy assessment of the following instability-associated parameters: fibrous cap thickness, lipid distribution and volume, macrophage distribution and proportion, the nature of calcification.

How might this impact on clinical practice?

- Analysis of the results of pathophysiological and clinical effectiveness of anti-atherosclerotic therapy in clinical and preclinical trials.

свечивающая электронная микроскопия — неминуемо сопряжен с потерей большого количества ценного материала вследствие необходимости ультрамикротомии и также не позволяет проводить объективный анализ кальцификации. Тем не менее недавно разработанный и внедренный в практику оригинальный метод EM-BSEM (окрашивание цельных сегментов тканей солями тяжелых металлов с их последующим заключением в эпоксидную смолу, шлифовкой и полировкой эпоксидных блоков и визуализацией при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах) позволяет полностью сохранить целостность биологических тканей (в т.ч. элементов системы кровообращения) и исследовать их с электронно-микроскопическим разрешением в полностью интактном состоянии с сохранной геометрией кальцификатов и сосудов микроциркуляторного русла, а также визуализировать даже незначительные дефекты эластических волокон [7]. До недавнего времени указанный метод позволял осуществлять лишь классический двухмерный анализ электронно-микроскопических изображений, однако в последние месяцы была разработана технология равномерной послойной шлифовки и полировки эпоксидных блоков с заключенными в них биологическими тканями с их последующей съемкой и трехмерной реконструкцией. Кроме того, добавление в процесс пробоподготовки ряда химических веществ для усиления электронного контраста биополимеров (в частности, ферроцианида калия, тиокарбогидразида, фосфорновольфрамовой кислоты и лантаноидов) позволила существенно улучшить визуализационные характеристики и разрешающую способность метода EM-BSEM. Было предположено, что в совокупности модифицированный метод EM-BSEM позволяет визуализировать все патофизиологически важные компоненты крупных артерий (фиброзную покрышку, скопления пенистых клеток, сосуды микроциркуляторного русла, очаги эктопической кальцификации, эластические волокна, пучки коллагеновых волокон), выполнять типирование сосудистых клеточных популяций, различать виды сосудов микроциркуляторного русла (артериол, венул и капилляров) и определять их патологическую проницаемость путем детекции межэндотелиальных контактов и дефектов базальной мембраны.

В статье показаны возможности применения метода EM-BSEM для электронно-микроскопической диагностики кальцификации, патологической неоваскуляризации и эластолиза в крупных артериях человека. Продемонстрирована возможность фенотипирования клеточных популяций и анализа микроморфологических признаков патологической неоваскуляризации и кальцификации в атеросклеротических бляшках (АСБ) сонной артерии человека. На примере трехмерной электронно-микроскопической визуализации возраст-зависимой деградации внутренней эластической мембраны и базальной мембраны внутренней грудной артерии показана возможность анализа эластолиза, предшествующего формированию неоинтимы в артериях и сопровождающего старение человека. Полученные

результаты свидетельствуют о применимости технологии EM-BSEM для анализа патоморфологии крупных артерий в целом и АСБ в частности, особенно, при проведении клинических испытаний для профилактики и терапии атеросклероза периферических артерий, доклинических испытаний и патофизиологических исследований.

Материал и методы

Для патоморфологического анализа были использованы АСБ сонной артерии человека, извлеченные в процессе эндартерэктомии у пациентов с хронической ишемией головного мозга в отделении нейрохирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша", а также сегменты левой внутренней грудной артерии, извлеченные в процессе коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца в отделении кардиохирургии № 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Протокол исследования и сбор клинических образцов были одобрены Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол заседания ЛЭК № 9 от 10.09.2021). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2013). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Образцы АСБ и сегменты внутренней грудной артерии были: 1) подвергнуты химической фиксации в 2,5% растворе глутарового альдегида (G6257, Sigma-Aldrich) на 0,1М фосфатном буфере (3 смены — через 10 мин, 4 и 16 ч при 4° С) и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 мин); 2) постфиксированы в 1% растворе тетраоксида осмия на 0,1М фосфатном буфере (19102, Electron Microscopy Sciences) с 1,5% ферроцианидом калия (8.06.00423, ChemExpress) в течение 16 ч и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 мин); 3) инкубированы с 1% тиокарбогидразидом (21900, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 ч при 60° С и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 4) окрашены в 2% водном растворе тетраоксида осмия (19102, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 ч и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 5) контрастированы в 1% водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты (200209, ЛенРеактив) в течение 16 ч и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 6) окрашены в 2% водном растворе триацетата гадолиния (CAS 100587-93-7, Химметпродукт) в течение 16 ч и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 7) обезвожены в этаноле возрастающей концентрации (70% этанол, 3 смены по 15 мин; 80% этанол, 3 смены по 20 мин; 95% этанол, 3 смены по 30 мин), изопропаноле (13-5, ЭКОС-1, 4 смены по 15 мин) и ацетоне (13-5, ЭКОС-1, 3 смены по 30 мин); 8) пропитаны в смеси ацетона (13-5, ЭКОС-1) и эпоксидной смолы (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 в течение 16 ч; 9) пропитаны в чистой эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 ч и полимеризованы в свежей эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 ч при 60° С.

Далее на шлифовально-полировальном станке TegraPol-11 (Struers) была проведена шлифовка до глубины исследуемого образца с использованием шлифовальных дисков с размером зерен 800 грит (40400138, Struers) или 1200 грит (40400140, Struers) и полировкой дисками из нетканого материала (M620, NX MET) с использованием суспензий монокристаллических алмазов с диаметром 9 мкм и 6 мкм (ПОЛИЛАБ PRO), дисками из тканого шелка (M500, NX MET) с использованием суспензии монокристаллических алмазов с диаметром 3 мкм (ПОЛИЛАБ PRO) и бархатным кругом без абразива (экстрамягкий флок, M200, NX MET). После завершения полировки было проведено контрастирование образцов цитратом свинца по Рейнольдсу собственного приготовления в течение 7 мин с последующей отмывкой блока в 3 сменах бидистиллированной воды по 20 мин и высушиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. После напыления поверхности заключенного в эпоксидный блок образца углеродом с толщиной покрытия 10-15 нм (EM ACE200, Leica Microsystems) была проведена визуализация при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах с ускоряющим напряжением 12 или 15 кВ (Hitachi S-3400N, Hitachi).

После визуализации исходного шлифа с целью трехмерной реконструкции анализируемой ткани была проведена послойная шлифовка, полировка и съемка эпоксидных блоков с заключенными в них АСБ из сонной артерии и сегментами внутренней грудной артерии. Для определения стабильности послойной шлифовки и обеспечения отсутствия необходимости контакта толщиномера с поверхностью эпоксидного блока была разработана бесконтактная гравиметрическая методика определения толщины шлифа, предотвращающая его загрязнение. В ходе выполнения этой методики эпоксидный блок промывали в проточной воде, протирали салфетками и высушивали на воздухе в течение 12 ч, а затем в вакуумном импрегнаторе CitoVac (Struers) в течение 3 ч. После сушки измеряли толщину и массу эпоксидного блока. Далее выполняли шлифовку и полировку эпоксидного блока на глубину 3-4 мм. Образец отмывали и просушивали согласно описанной выше

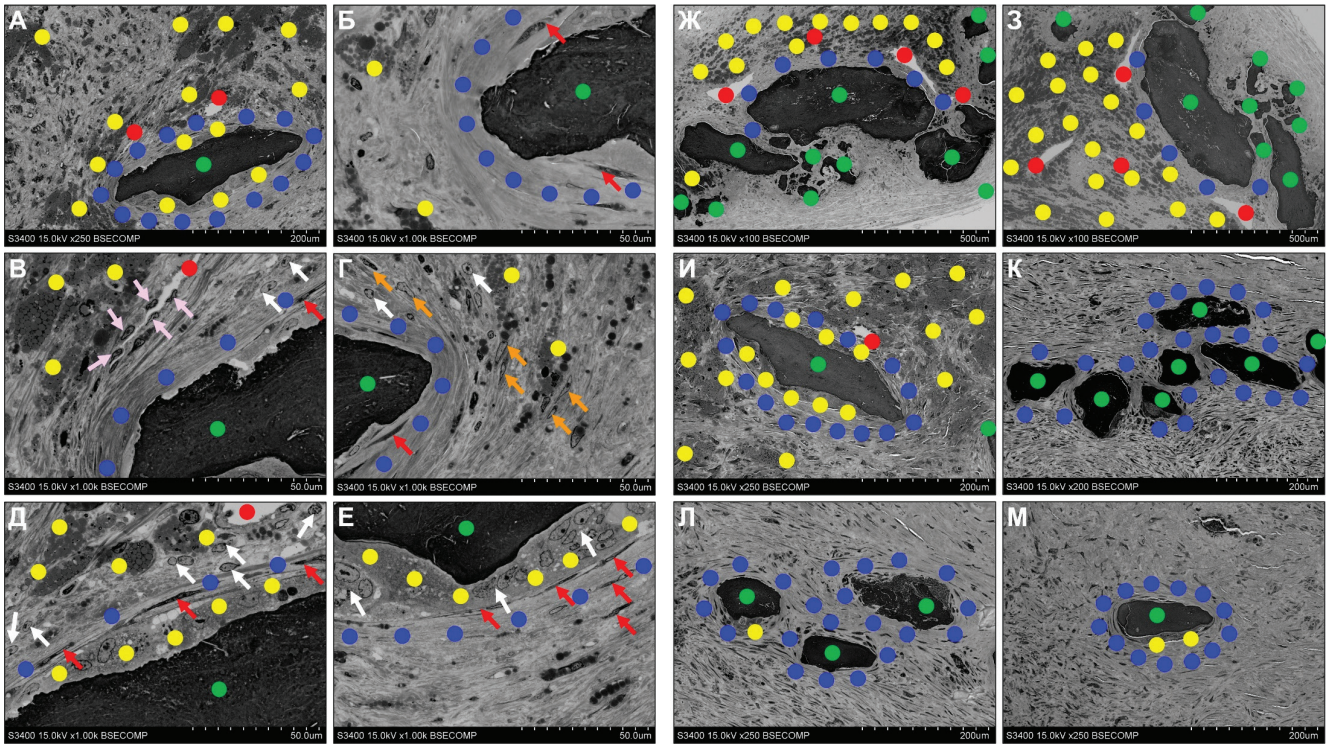


Рис. 1. Визуализация располагающихся в АСБ сонной артерии кальцификатов и их микроокружения.

Примечание: локализация скоплений пенистых клеток обозначена желтыми точками, плотной оформленной соединительной ткани — синими точками, кальцификатов — зелеными точками, капилляров неоинтимы — красными точками. Фибробласты обозначены красными стрелками, эндотелиальные клетки — розовыми стрелками, сосудистые гладкомышечные клетки (гладкие миоциты) — оранжевыми стрелками, макрофаги — белыми стрелками. Обратите внимание на продолговатые ядра фибробластов окружающей кальцификаты соединительнотканной капсулы и на округленные или продолговатые ядра выстилающих капилляры неоинтимы эндотелиальных клеток. **А**. Кальцификат с окружающими его капиллярами и оформленной соединительнотканной капсулой, прилежащей непосредственно к нему или отделенной от него пенистыми клетками. **Б**. Кальцификат, окруженный соединительнотканной капсулой с небольшим количеством скоплений пенистых клеток. **В**, **Г**. Части кальцификата из **А**, окруженные непосредственно прилежащей к нему оформленной соединительнотканной капсулой и скоплениями пенистых клеток за ее пределами. **Д**, **Е**. Часть кальцификата из **А**, окруженная непосредственно прилежащими к нему пенистыми клетками и оформленной соединительнотканной капсулой за их пределами. **Ж**. Скопление кальцификатов различной размерности, окруженные соединительнотканной капсулой, большим скоплением пенистых клеток за ее пределами и находящимися рядом многочисленными капиллярами. **З**. Скопление кальцификатов различной размерности из **Ж** под другим ракурсом. **И**. Кальцификат, непосредственно окруженный прилежащими пенистыми клетками, оформленной соединительнотканной капсулой за их пределами и большим количеством пенистых клеток в микроокружении. **К**, **Л**, **М**. Ряд микрокальцификатов, окруженных соединительнотканной капсулой и небольшим количеством пенистых клеток. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

методике, после чего вновь измеряли толщину и массу эпоксидного блока. Разделив изменение массы блока на изменение его толщины, получали коэффициент пересчета (1 мкм толщины эпоксидного блока соответствовал 0,61 мг). На основании полученных данных был выбран режим шлифовки и полировки, при котором толщина шлифа составляла 2,5-2,7 мкм за один цикл. В нашем случае это составляло 18 мин полировки блока на диске с алмазными частицами 15 мкм и 15 мин на диске с алмазными частицами 6 мкм. В качестве лубриканта использовали DP-Lubricant Blue (Struers). После каждого цикла полировки перед очередным использованием оба диска тщательно отмывали сначала в мыльной воде, затем в теплой проточной воде. В таком варианте удавалось стабильно получать установленную в ходе калибровки толщину сошлифованного слоя (шлифа) в 2,5-2,7 мкм. Если в ходе послойной шлифовки и последовательной электронно-микроскопической визуализации требовалось получить изображение с большой площадью поверхности, съемку выполняли так, что для получения полной картины требовалось выполнить 4-6 снимков (2×2 или 2×3). Для более мелких структур выполняли только один снимок с высоким разрешением для каждого слоя. Процедуру послойной шлифовки, полировки, контрастирования, напыления углеродом и электронно-микроскопической визуализации повторяли необходимое количество раз. После шлифовки каждого слоя эпоксидные блоки взвешивали для контроля стабильности шлифовки.

Далее все послойные шлифы эпоксидных блоков были упорядочены и подвергнуты трехмерной реконструкции с последовательным объединением в совокупность слоев с учетом электронно-микроскопического разрешения и масштаба и дальнейшим

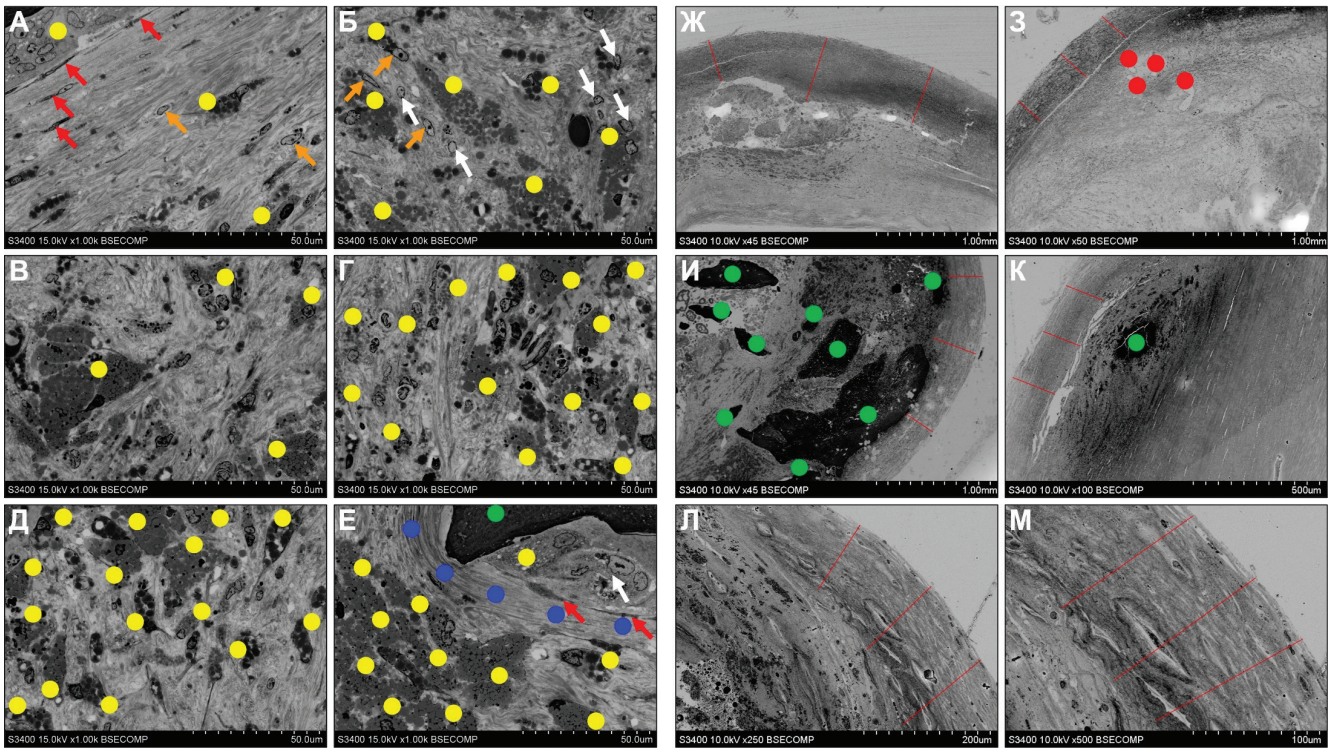


Рис. 2. Визуализация липидного поражения и фиброзной покрышки АСБ сонной артерии.

Примечание: локализация скоплений пенистых клеток обозначена желтыми точками, плотной оформленной соединительной ткани — синими точками, кальцификатов — зелеными точками, капилляров неоинтимы — красными точками. Толщина фиброзной покрышки обозначена красными линиями. Фибробласты обозначены красными стрелками, эндотелиальные клетки — розовыми стрелками, сосудистые гладкомышечные клетки (гладкие миоциты) — оранжевыми стрелками, макрофаги — белыми стрелками. **А**. Участок АСБ с невысокой липидной нагрузкой (бедный пенистыми клетками). **Б**, **В**. Участки АСБ со средней липидной нагрузкой (с равномерно распределенными пенистыми клетками). **Г**, **Д**. Участки АСБ с высокой липидной нагрузкой (богатые пенистыми клетками). **Е**. Тотальное липидное поражение участка АСБ возле кальцификата с оформленной соединительнотканной капсулой. **Ж**, **З**. Измерение толщины фиброзной покрышки участков АСБ без кальцификации. **И**, **К**. Измерение толщины фиброзной покрышки участков АСБ с кальцификатами. **Л**, **М**. Измерение толщины фиброзной покрышки на участках АСБ с более высоким увеличением. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

построением объемного изображения исследованных объектов в среде Amira (Thermo Fisher Scientific). Для визуализации наиболее информативных областей изображения отсекали только электронноплотные пиксели — в диапазоне 120-220 единиц восьмибитных изображений. Таким образом, при трехмерной визуализации отображали только участки высокой плотности, соответствующие областям кальцификации и некоторым целевым объектам: пенистым клеткам и соединительной ткани. После выполнения всех представленных процедур и условий были получены трехмерные черно-белые проекции рассматриваемых объектов. Далее полученные объекты переводили в цветной вид и осуществляли цветовое картирование ключевых объектов интереса: капилляров неоинтимы, крупных и мелких кальцификатов неоинтимы АСБ сонной артерии и внутренней эластической мембраны внутренней грудной артерии.

Разработка дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных и подготовка статьи выполнены при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0001 "Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска" и в рамках национального проекта "Наука и университеты", реализуемого Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты

С целью изучения способности модифицированного метода электронно-микроскопической диагностики EM-BSEM дифференцировать различные структуры АСБ был проведен анализ кальцификатов, окружающей их плотной оформленной соединительной ткани (капсул), капилляров неоинтимы и скоплений пенистых клеток, имеющих отличный

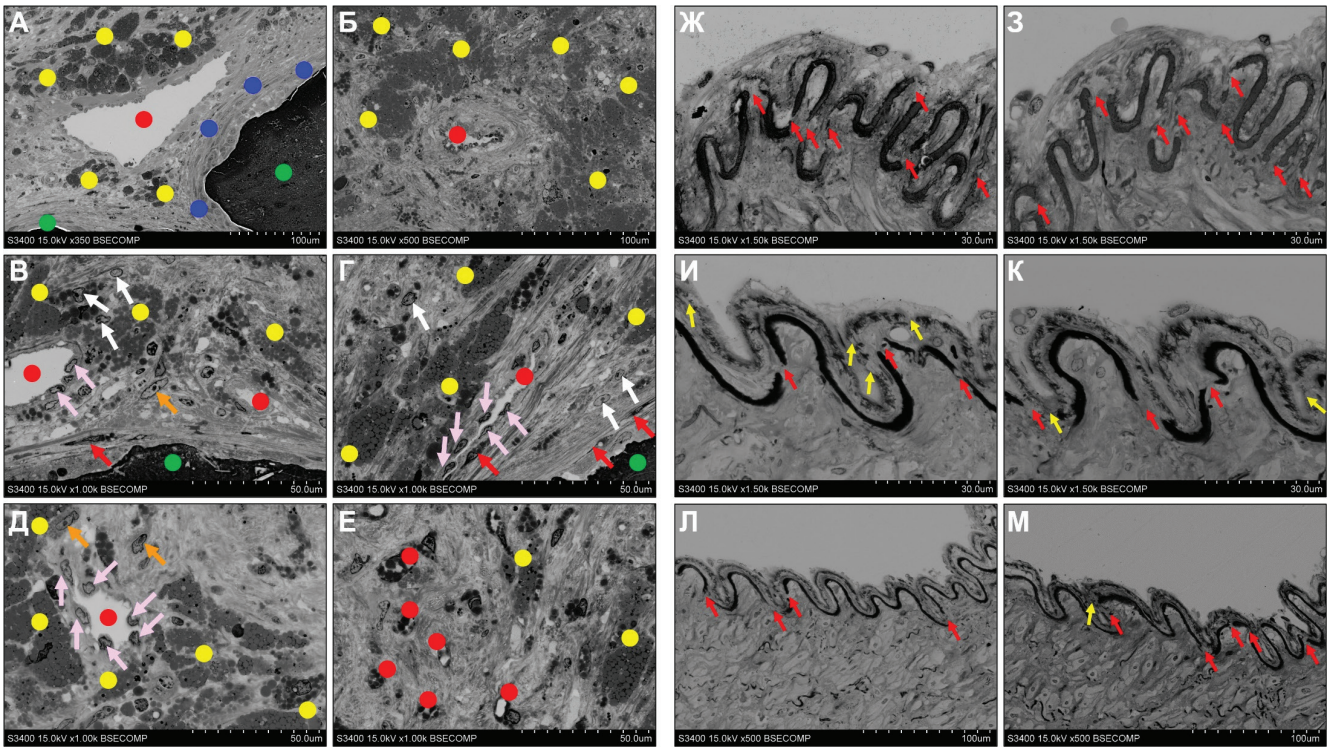


Рис. 3. Визуализация капилляров АСБ сонной артерии, дефектов внутренней эластической мембраны и дефектов базальной мембраны внутренней грудной артерии.

Примечание: локализация скоплений пенистых клеток обозначена желтыми точками, плотной оформленной соединительной ткани — синими точками, кальцификатов — зелеными точками, капилляров неоинтимы — красными точками. **А**-**Е**: Фибробласты обозначены красными стрелками, эндотелиальные клетки — розовыми стрелками, сосудистые гладкомышечные клетки (гладкие миоциты) — оранжевыми стрелками, макрофаги — белыми стрелками. **Ж**-**М**: Дефекты эластической мембраны обозначены красными стрелками, дефекты базальной мембраны — желтыми стрелками. **А**. Крупный капилляр, частично окруженный кальцификатом и пенистыми клетками. **Б**. Мелкий капилляр, полуокруженный скоплениями пенистых клеток. **В**. Капилляры различной геометрии (округлый и продолговатый) недалеко от кальцификата. **Г**. Капилляр продолговатой формы с большим количеством пенистых клеток в окружении. **Д**. Округлый капилляр, полуокруженный пенистыми клетками. **Е**. Многочисленные капилляры с большим количеством эритроцитов и скоплениями пенистых клеток неподалеку. **Ж**, **З**. Внутренняя грудная артерия с большим количеством дефектов внутренней эластической мембраны (красные стрелки) на относительно высоком увеличении. **И**. Внутренняя грудная артерия с небольшим количеством дефектов внутренней эластической мембраны (красные стрелки) и большим количеством дефектов базальной мембраны (желтые стрелки). **К**. Внутренняя грудная артерия с большим количеством дефектов внутренней эластической мембраны (красные стрелки) и небольшим количеством дефектов базальной мембраны (желтые стрелки). **Л**, **М**. Внутренняя грудная артерия с относительно небольшим количеством и площадью дефектов внутренней эластической мембраны (красные стрелки) на малом увеличении. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

от остальной ткани АСБ визуализационный профиль при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании и оптико-когерентной томографии. Анализ электронно-микроскопических изображений позволил провести визуальную оценку кальцификатов (имеющих наиболее высокую электронную плотность), очертить их соединительнотканную капсулу (ассоциированную с имеющими характерное продолговатое ядро фибробластами и окружающую непосредственно сами кальцификаты или прилежащие к ним скопления пенистых клеток), идентифицировать капилляры (в т.ч. по продолговатым или округленным ядрам эндотелиальных клеток) и оценить выраженность и распределение липидного поражения по имеющим среднюю электронную плотность скоплениям пенистых клеток (рис. 1). Даже на малых увеличениях (к примеру, 100 крат) электронно-микроскопическая визуализация позволяла дифференцировать малоразмерные очаги кальцификации и капилляры от окружающей ткани, а также провести анализ стабильности самих кальцификатов по плотности и толщине их соединительнотканной капсулы, состоящей из плотной оформленной соединительной ткани (рис. 1). Равномерность и стабильное качество визуализации позволяли стабильно очерчивать контуры и оценивать геометрию всех вышеуказанных структур (рис. 1), что даёт возможность выставления опорных точек для составления их визуализационных профилей (в т.ч. включающих в себя профили распределения электронной плотности) с целью последующей мануальной аннотации для обучения инструментов искусственного интеллекта, в т.ч. нейронных сетей. Как видно из рисунка 1, дифференцирующая способность метода даже на малых увеличениях визуально существенно превышает таковую у оптико-когерентной томографии.

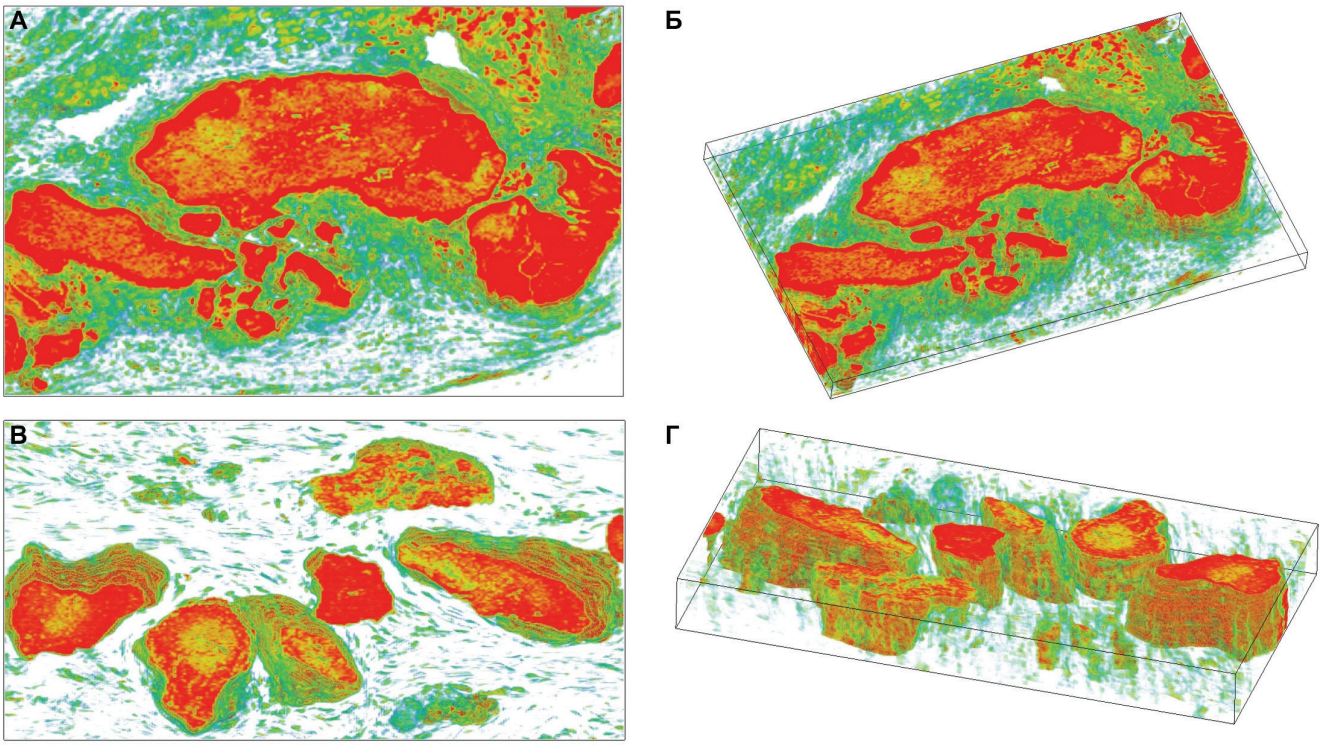


Рис. 4. Цветовое картирование очагов кальцификации и их микроокружения.
Примечание: А, **Б**. Трехмерная реконструкция рисунка **1Ж** с цветовым картированием. **В**, **Г**. Трехмерная реконструкция рисунка **1К** с цветовым картированием. Оттенки от синего до красного обозначают электронную плотность от низкой до высокой соответственно. Обратите внимание на изменение объемного контура кальцификата в зависимости от глубины. Различные тканевые структуры обладают различными профилями электронного контраста (сосуды микроциркуляторного русла — белые ровные пустоты на фоне остальной ткани, скопления пенистых клеток — многочисленные мелкие слегка размытые ярко-красные фрагменты, очаги кальцификации — крупные, средние или мелкие ровные монолитные фрагменты различных оттенков красного цвета, и соединительнотканные капсулы — сине-зеленые цветовые сигнатуры плотной соединительной ткани на фоне синей цветовой сигнатуры рыхлой соединительной ткани). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Поскольку АСБ характеризуются существенной гетерогенностью распределения липидной нагрузки, далее был проведен анализ различных сегментов АСБ, отличающихся выраженностью липидного поражения (которое оценивалось по относительному содержанию пенистых клеток в поле зрения). Даже на обзорном для электронной микроскопии увеличении (1000 крат) модифицированный метод EM-BSEM позволял с высокой точностью отличать скопления пенистых клеток от рыхлой соединительной ткани и от плотной оформленной соединительной ткани фиброзных капсул, окружающих кальцификаты, при этом электронная плотность скопления пенистых клеток выраженно отличалась от таковой у кальцификатов (рис. 2). Сами скопления пенистых клеток были также четко дифференцируемы друг от друга (рис. 2), что при разработке соответствующих инструментов компьютерного зрения позволит выполнять количественный анализ площади липидного поражения с максимально высокой точностью. Далее была изучена способность метода отличать от нижележащих тканей фиброзную покрышку, толщина которой является одной из основных характеристик стабильности АСБ. По аналогии с остальными тканевыми структурами, даже на малом увеличении (от 50 до 500 раз) фиброзная покрышка имела электронную плотность, сопоставимую с таковой у окружающей кальцификаты соединительнотканной капсулы и заметно отличающуюся от кальцификатов и капилляров неоинтимы (рис. 2).

Еще одним преимуществом электронно-микроскопической визуализации по методу EM-BSEM является интактное состояние высокопроницаемых и не имеющих механической поддержки перицитов, оформленной соединительной ткани или эластической мембраны капилляров неоинтимы (в первую очередь, в силу отсутствия микротомии или криотомии в пробоподготовке биоматериала). Это позволило провести объективную оценку геометрии всех видов капилляров: крупных, мелких, вытянутых и округлых, при этом даже наиболее мелкие капилляры хорошо дифференцировались от объемных пенистых клеток с липидными каплями по наличию эндотелиальных клеток в своем просвете (рис. 3). Именно сохранность морфологии эндотелиальных

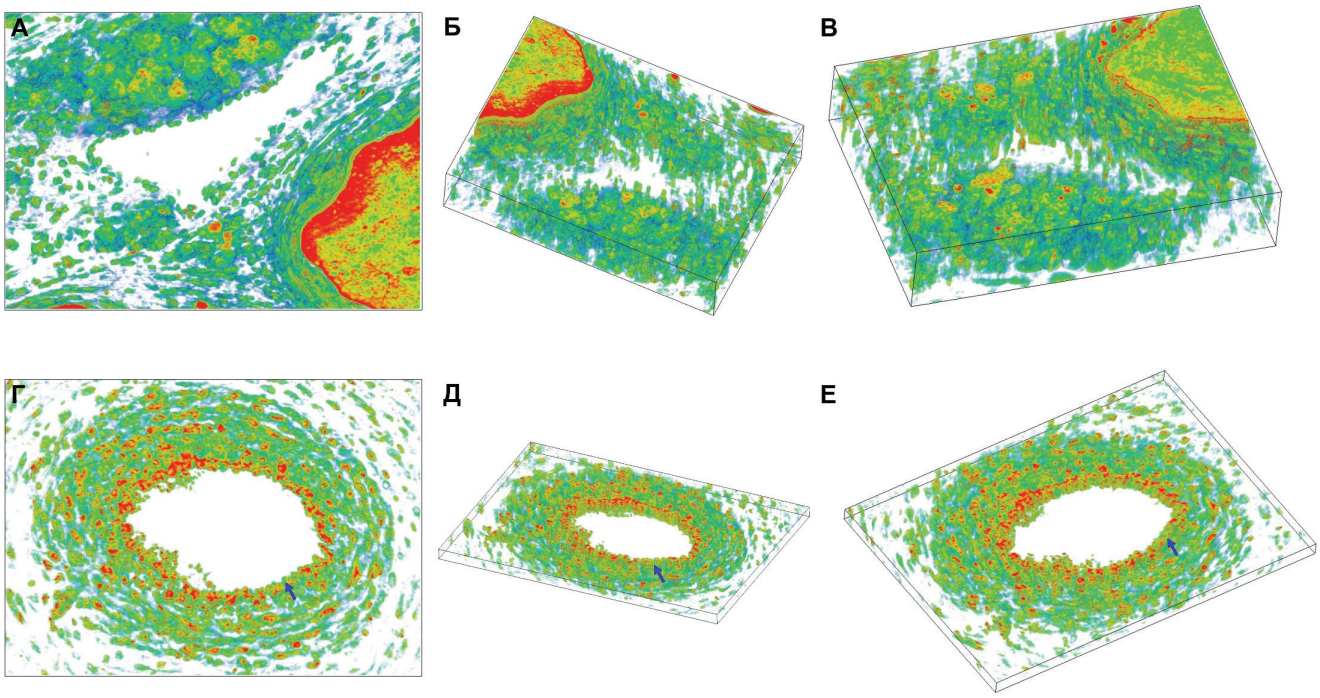


Рис. 5. Цветовое картирование капилляров неоинтимы.

Примечание: оттенки от синего до красного обозначают электронную плотность от низкой до высокой соответственно. **А**-**В**. Трехмерная реконструкция рисунка **3А** с цветовым картированием. Капилляры неоинтимы (белые ровные пустоты) с расположенными рядом кальцификатами (красно-желтые сигнатуры высокой электронной плотности) и скоплениями пенистых клеток (сине-зелено-желто-красные клубящиеся тепловые сигнатуры) посреди синей рыхлой соединительной ткани. Обратите внимание на сине-зелено-желтые круглые или овальные тепловые сигнатуры ядер клеток (в т.ч. эндотелиальных клеток по внутреннему контуру капилляра). **Г**-**Е**. Цветовые сигнатуры артериолы. Оранжево-красным цветом выделены внутренняя эластическая мембрана и ядра клеток, сине-зеленым — более плотная соединительная ткань мышечной оболочки, зеленым — менее плотная соединительная ткань адвентиции. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

клеток была отличительным признаком капилляров от остальных участков ткани с низкой электронной плотностью, позволяя отличить сосуды от внутритканевых разрывов, образующихся при извлечении АСБ при эндартерэктомии (рис. 3).

Сопоставимая с кальцификатами электронная плотность эластических волокон позволяла обнаруживать их мелкие дефекты, формирующиеся вследствие эластолиза, сопровождающие старение организма и являющиеся обязательной предпосылкой формирования АСБ (рис. 3). Поскольку извлеченные в процессе эндартерэктомии АСБ характеризуются уже выраженными изменениями прилегающих к ним эластических волокон мышечной оболочки, в данной работе для визуализации дефектов внутренней эластической мембраны были использованы сегменты внутренней грудной артерии, полученные в ходе выполнения коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. На электронно-микроскопических изображениях, полученных с использованием метода EM-BSEM, отчетливо визуализировалась фрагментация электронноплотной внутренней эластической мембраны и базальной мембраны, являющаяся результатом возраст-зависимого эластолиза.

Помимо анализа тканевых структур (кальцификатов, капилляров неоинтимы и эластических волокон) и их характеристик (микроокружения кальцификатов, текучести капилляров и возникших вследствие эластолиза дефектов), электронно-микроскопическая визуализация также позволила надежно различать основные клеточные популяции (пенистые клетки — по скоплениям липидов, фибробласты — по продолговатым ядрам и плотной оформленной соединительной ткани вокруг, гладкие миоциты и канонические макрофаги — по характерному размеру и форме ядра, эндотелиальные клетки — по форме ядра и типичному расположению в просвете артерии либо сосудов микроциркуляторного русла, рисунки 1-3). Наиболее сложной задачей было дифференцировать макрофаги от сосудистых гладкомышечных клеток.

Далее в работе была поставлена задача по трехмерной реконструкции изучаемых объектов и оценке возможности их цветового картирования по электронной плотности. Наиболее простыми с этой точки зрения были обладающие наиболее высокой электронной плотностью кальцификаты, объем и геометрия которых существенно варьировали в зависимости от шлифа (рис. 4). Существенными от-

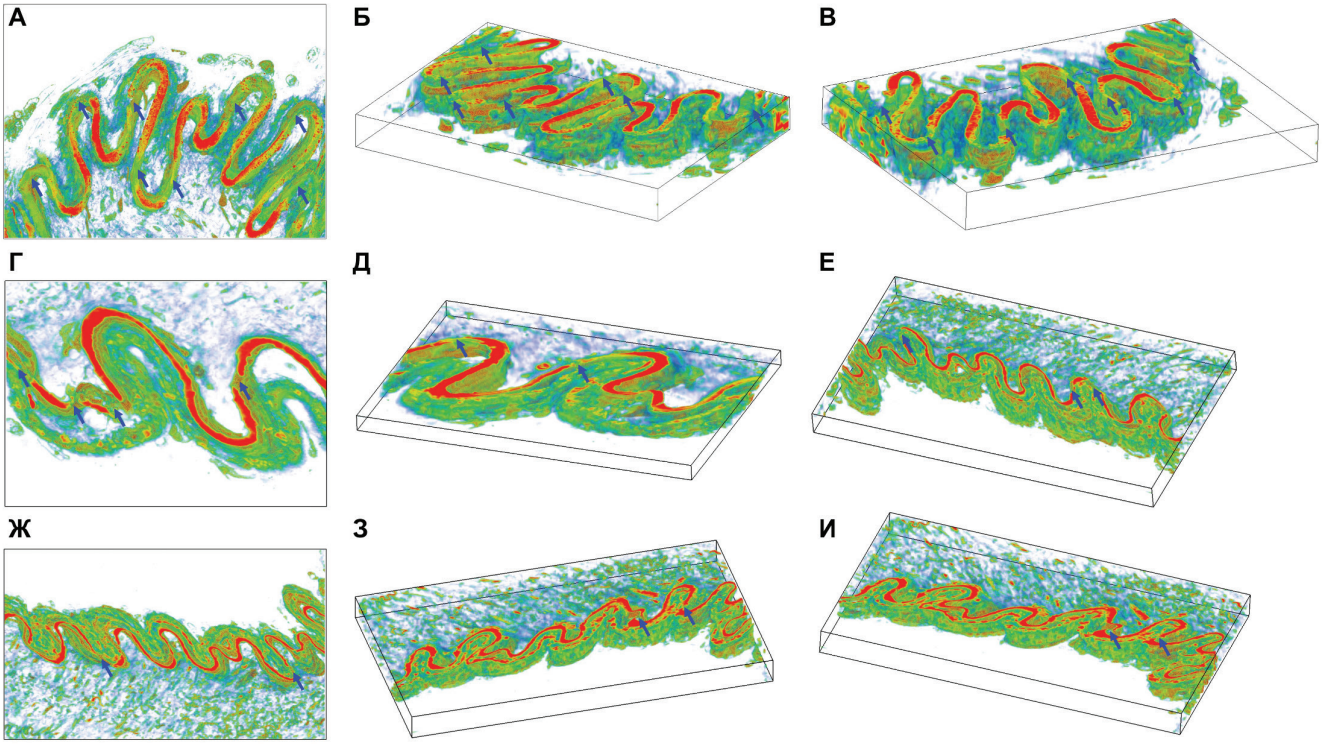


Рис. 6. Цветовое картирование внутренней эластической мембраны внутренней грудной артерии.
Примечание: оттенки от синего до красного обозначают электронную плотность от низкой до высокой соответственно. Синими стрелками обозначены дефекты внутренней эластической мембраны. **А**. Двухмерное цветовое картирование рисунка **3Ж** (с большим количеством дефектов внутренней эластической мембраны). **Б**, **В**. Трехмерная реконструкция рисунка **3Ж** с цветовым картированием. Красно-оранжево-желтые электронноплотные эластические волокна прерываются дефектами, имеющими низкую электронную плотность (синие и зеленые оттенки). **Г**. Двухмерное цветовое картирование рисунка **3И** (со средним количеством дефектов внутренней эластической мембраны). **Д**, **Е**. Трехмерная реконструкция рисунка **3И** с цветовым картированием. Красно-оранжево-желтые электронноплотные эластические волокна прерываются дефектами, имеющими низкую электронную плотность (синие и зеленые оттенки). **Ж**. Двухмерное цветовое картирование рисунка **3Л** (с относительно небольшим количеством и площадью дефектов внутренней эластической мембраны). **З**, **И**. Трехмерная реконструкция рисунка **3Л** с цветовым картированием. Красно-оранжево-желтые электронноплотные эластические волокна прерываются дефектами, имеющими низкую электронную плотность (синие и зеленые оттенки). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

личиями и характерными профилями (сигнатурами) электронной плотности обладали скопления пенистых клеток, которые также были хорошо отличимы от кальцификатов, капилляров неоинтимы и составляющей АСБ рыхлой соединительной ткани (рис. 4).

Анализ сосудов микроциркуляторного русла показал, что цветовое картирование обладает высоким потенциалом в определении плотности соединительной ткани по периметру капилляров, в сочетании с целостностью его эндотелиального барьера, напрямую влияющей на геморрагическое пропитывание АСБ. При этом способность к контрастированию ядер клеток позволила оценить структурное состояние эндотелиального монослоя (рис. 5). На рисунке 5 А-В показаны зоны различной плотности вокруг капилляра, микроокружение которого составляют скопление пенистых клеток, кальцификат и сочетание рыхлой и плотной соединительной ткани. На рисунке 5 Г-Е показана артериола с сохранной внутренней эластической мембраной (за исключением небольшого сегмента) несколькими слоями сосудистых гладкомышечных клеток, плотной тканью мышечной оболочки и более рыхлой соединительной тканью адвентиции. Подобное различение профилей электронной плотности позволяет предположить перспективность разработки технологий "компьютерного зрения" для автоматизированного аннотирования тканевого компонента (соединительной ткани и внутренней эластической мембраны при ее наличии) и различных клеточных популяций в сосудах микроциркуляторного русла.

Вероятно, наибольшую диагностическую ценность цветовое картирование имело при анализе внутренней эластической мембраны, где оно позволяло с высокой чувствительностью и специфичностью визуализировать ее возникающие вследствие возраст-зависимого эластолиза дефекты (рис. 6). Трехмерная реконструкция анализируемой ткани также обладала в данном случае наиболее высокой диагностической ценностью, предоставляя возможность проводить анализ целостности внутренней эластической мембраны на глубине и устраняя таким образом ложно-

положительные результаты, связанные с дефектами шлифовки (рис. 6). Сочетание цветового картирования и трехмерной реконструкции позволяло выявлять как множественные, так и одиночные дефекты внутренней эластической мембраны (рис. 6).

Обсуждение

Электронно-микроскопическая диагностика состояния извлеченных АСБ подразумевает одновременный анализ их липидного поражения, толщины фиброзной покрышки и состояния внеклеточного матрикса, патологической неоваскуляризации и кальцификации в сочетании с иммунофенотипированием клеточных популяций (макрофагов, сосудистых гладкомышечных клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток) в составе АСБ методами двухмерной визуализации и трехмерной реконструкции. В данной работе показана применимость модифицированного метода EM-BSEM для всех вышеуказанных задач, а также для анализа возраст-зависимой деградации артериальных эластических волокон.

Основной проблемой патоморфологической диагностики АСБ и соответствующей методологии является ее клиническая релевантность, поскольку для задач интервенционной кардиологии и кардиохирургии достаточно прижизненной визуализации и "виртуальной гистологии" методами внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии [1, 2]. Указанные два метода позволяют идентифицировать плотную соединительную ткань (фиброзную покрышку), очаги липидного поражения, капилляры и кальцификаты, при этом оптико-когерентная томография характеризуется более высоким разрешением (≈5-10 мкм) [8] в сравнении с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (≈100 мкм) [9]. В клинической практике данные методы применяются для оценки окклюзионно-стенотического поражения не только коронарного бассейна, но и других сосудистых бассейнов (в частности, экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей) [10, 11]. В то же время относительно высокая стоимость выполнения внутрисосудистого ультразвукового исследования (≈100 тыс. рублей) и оптической когерентной томографии (≈140 тыс. рублей) ограничивает их применение в рамках программы обязательного медицинского страхования коронарным бассейном, а также их распространенность в протоколах клинических испытаний антиатеросклеротических лекарственных средств [12]. Кроме того, доклинические испытания подобных препаратов в обязательном порядке включают оценку их профилактического или терапевтического влияния на атеросклероз аорты ApoE$^{-/-}$ или LDLR$^{-/-}$ мышей, с рождения лишенных экспрессии аполипопротеина E (одного из ключевых компонентов липопротеинов высокой плотности) или рецептора к липопротеинам низкой плотности и вследствие этого склонных к развитию атеросклероза. Несмотря на практическую возможность использования внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии для оценки атеросклероза аорты мышей [13], данные методики не особенно широко применяются в патофизиологических исследованиях и доклинических испытаниях вследствие указанной выше высокой стоимости.

Именно эти ниши (оценку гемодинамически и клинически значимых АСБ периферических сосудистых бассейнов и анализ аортального атеросклероза генетически модифицированных мышей в доклинических испытаниях и патофизиологических исследованиях) и может занять электронная микроскопия по методу EM-BSEM для составления диагностических заключений по ряду классификационных рубрик АСБ (выраженность липидного поражения, толщина и состояние фиброзной покрышки, выраженность патологической неоваскуляризации, наличие, характер и выраженность кальцификации). Кроме того, электронную микроскопию по методу EM-BSEM целесообразно применять при сопоставлении точности неинвазивных методов артериального ремоделирования (оценка скорости распространения пульсовой волны в различных артериях, расчет изменения диаметра просвета артерии в зависимости от артериального давления и анализ формы пульсовой волны) [14] и фактического состояния эластических волокон в артериальной стенке (на примере сегмента относительно интактной внутренней грудной артерии) у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию. В отношении других категорий пациентов можно предположить полезность патоморфологического анализа АСБ у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, подвергшихся хирургическому вмешательству, поскольку, по литературным данным, их микроморфология отличается от АСБ других пациентов [15]. Наконец, перспективным направлением приложения электронно-микроскопической диагностики может стать автоматизированное типирование клеточных популяций при помощи нейросетевых алгоритмов, основанных на цветовом картировании различных типов клеток вследствие уникальных профилей распределения их электронного контраста. Таким образом, в сравнении с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием и оптической когерентной томографией электронно-микроскопическая диагностика обладает существенно более высокими визуализационными характеристиками и более высоким разрешением, что позволяет в дополнение к идентификации самих тканевых структур (фиброзной покрышки, скопления пенистых клеток, капилляров неоинтимы, кальцификатов и эластических волокон) оценить их патофизиологически значимые характеристики (текучесть

капилляров, степень инкапсуляции кальцификатов и состояние эластических волокон), а также одновременно выполнять объективное и автоматизированное фенотипирование всех клеточных популяций в составе АСБ (в т.ч., при необходимости — в трехмерном формате). Дальнейшие исследования в этом направлении будут посвящены разработке инструментов искусственного интеллекта на основе нейронных сетей, способных проводить одновременное и автоматическое определение фиброзной покрышки (с расчетом ее толщины по всему ее периметру), капилляров и кальцификатов неоинтимы, эластических волокон мышечной оболочки (медии), пенистых клеток, макрофагов, сосудистых гладкомышечных клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток и окружающего их внеклеточного матрикса на основании уникальных профилей распределения электронного контраста.

Заключение

Модифицированный метод EM-BSEM позволяет осуществлять универсальную электронно-микроскопическую диагностику атеросклеротического и эластолитического поражения крупных артерий с высокой информативностью о патологических процессах сосудистого ремоделирования и высокой точностью определения соответствующих им классификационных рубрик. Уникальные для каждой клеточной популяции и тканевой структуры сигнатуры (профили) распределения электронного контраста обозначают возможность их автоматизированной идентификации при помощи специализированных нейросетевых алгоритмов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0001 "Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска" при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта "Наука и университеты".

Литература/References

1. Mézquita AJV, Biavati F, Falk V, et al. Clinical quantitative coronary artery stenosis and coronary atherosclerosis imaging: a Consensus Statement from the Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group. Nat Rev Cardiol. 2023;20(10):696-714. doi:10.1038/s41569-023-00880-4.
2. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, et al. Comparison of Intravascular Imaging, Functional, or Angiographically Guided Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2023;82(23):2167-76. doi:10.1016/j.jacc.2023.09.823.
3. Mukhamadiyarov RA, Kutikhin AG. Structure of calcificates in human carotid artery atherosclerotic plaques by means of backscattered scanning electron microscopy. Ateroscleroz. 2020;16(2):5-15. (In Russ.) Мухамадияров Р. А., Кутихин А. Г. Исследование особенностей структуры кальцификатов в составе атеросклеротических бляшек сонной артерии человека методом сканирующей электронной микроскопии в обратнорассеянных электронах. Атеросклероз. 2020;16(2):5-15. doi:10.15372/ATER20200201.
4. Bogdanov LA, Velikanova EA, Kanonykia AYu, et al. Vascular smooth muscle cell contractile proteins as universal markers of vessels of microcirculatory bed. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3):162-76. (In Russ.) Богданов Л. А., Великанова Е. А., Каноныкина А. Ю. и др. Сократительные белки сосудистых гладкомышечных клеток — универсальные маркеры сосудов микроциркуляторного русла. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):162-76. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-162-176.
5. Mukhamadiyarov RA, Kutikhin AG. Histology and histopathology of blood vessels: backscattered scanning electron microscopy approach. Fundamental and Clinical Medicine. 2019;4(1):6-14. (In Russ.) Мухамадияров Р. А., Кутихин А. Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(1):6-14. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14.
6. Mukhamadiyarov RA, Frolov AV, Kutikhin AG. Age-dependent remodeling of the internal thoracic artery extracellular matrix in patients with a combination of two or more cardiovascular risk factors. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2022;10(2):33-45. Мухамадияров Р. А., Фролов А. В., Кутихин А. Г. Возрастное ремоделирование внеклеточного матрикса внутренней грудной артерии у пациентов с сочетанием двух и более факторов сердечно-сосудистого риска. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. 2022;10(2):33-45. doi:10.33029/2308-1198-2022-10-2-33-45.
7. Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Glushkova TV, et al. EMbedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. Front Cardiovasc Med. 2021;8:739549. doi:10.3389/fcvm.2021.739549.
8. Bernstein L, Ramier A, Wu J, et al. Ultrahigh resolution spectral-domain optical coherence tomography using the 1000-1600 nm spectral band. Biomed Opt Express. 2022;13(4):1939-47. doi:10.1364/BOE.443654.
9. Ono M, Kawashima H, Hara H, et al. Advances in IVUS/OCT and Future Clinical Perspective of Novel Hybrid Catheter System in Coronary Imaging. Front Cardiovasc Med. 2020;7:119. doi:10.3389/fcvm.2020.00119.
10. Tung ET, Yim KHC, Li CL, et al. Optical coherence tomography in peripheral arterial disease: A systematic review. Int J Clin Pract. 2021;75(10):e14628. doi:10.1111/ijcp.14628.
11. Cortese B, Sanchez-Jimenez E. Intravascular Imaging for Peripheral Artery Interventions: Ready for Prime Time? JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(5):547-9. doi:10.1016/j.jcin.2022.01.304.
12. Kochergin NA, Kochergina AM. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2909. Кочергин Н. А., Кочергина А. М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909.
13. Tahara S, Morooka T, Wang Z, et al. Intravascular optical coherence tomography detection of atherosclerosis and inflammation in murine aorta. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(5):1150-7. doi:10.1161/ATVBAHA.111.243626.
14. Regnault V, Lacolley P, Laurent S. Arterial Stiffness: From Basic Primers to Integrative Physiology. Annu Rev Physiol. 2024;86:99-121. doi:10.1146/annurev-physiol-042022-031925.
15. Pang J, Abraham A, Vargas-García C, et al. An age-matched computed tomography angiographic study of coronary atherosclerotic plaques in patients with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis. 2020;298:52-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.001.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5988
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5988
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Метод прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений при распространенном атеросклерозе

Быков А. В.[1,2]

Цель. Разработка метода прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений у больных, страдающих распространённым атеросклерозом (РА), на стадии предикторов осложнений.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 170 пациентов, страдающих РА, и 110 — с локальным атеросклеротическим поражением. На первом этапе исследования профильными экспертами были сформированы информативные признаки, характеризующие степень тяжести протромботических состояний. Для определения принадлежности пациентов к первой или второй группе был использован метод многомерной статистики. Разработка решающих правил (РП) проводилась на основе технологии мягких вычислений, а также методологии синтеза гибридных нечётких РП (МСГНРП).

Результаты. По коэффициенту дискриминантной функции (КДФ) разделение по классам произошло с формированием области пересечения, что отразилось на диагностической чувствительности данного метода (=86%). Исходя из сложностей разделения более разнородных групп при небольшой выборке, принято решение по согласованию с экспертами синтезировать РП по классификации степени тяжести РА при использовании технологии мягких вычислений. Была принята классификация степени тяжести РА по нечёткому РП: стадия инициации (до 20%); реверсивная стадия (21-40%); прогредиентная стадия (41-65%); критическая стадия (>65%). Оценка тромбоэмболических рисков при РА у обследованных пациентов показала следующие тенденции: прогредиентная стадия — 55% пациентов; критическая стадия — 21% пациентов; реверсивная стадия — 16% пациентов; стадия инициации — 7% пациентов.

Заключение. Статистическое РП КДФ позволяет определить группы с высоким и низким риском тромбоэмболических осложнений. Полученное финальное нечёткое РП позволяет дифференцировать атеротромботическое состояние при РА по степени тяжести, что может помочь своевременно определять профилактические и лечебные мероприятия.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, распространённый атеросклероз, нечёткая логика принятия решений, функция принадлежности, информативные признаки.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Юго-Западный государственный университет, Курск; [2]ОБУЗ Курская областная многопрофильная клиническая больница, Курск, Россия.

Быков А. В. — к.м.н., доцент кафедры БМИ; врач сердечно-сосудистый хирург консультативной поликлиники, ORCID: 0000-0001-6015-0412.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kstu-bmi@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДФ — коэффициент дискриминантной функции, МСГНРП — методология синтеза гибридных нечетких решающих правил, ПАТ — показатель атеротромбоза, РА — распространённый атеросклероз, РП — решающее правило, ФП — функция принадлежности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, *UF* — финальная уверенность.

Рукопись получена 03.06.2024
Рецензия получена 10.07.2024
Принята к публикации 17.07.2024

Для цитирования: Быков А. В. Метод прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений при распространенном атеросклерозе. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5988. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5988. EDN BLMFDA

Method of thromboembolism prediction in advanced atherosclerosis

Bykov A. V.[1,2]

Aim. To develop a method for thromboembolism prediction in patients with advanced atherosclerosis.

Material and methods. The study involved 170 patients with advanced atherosclerosis and 110 patients with local atherosclerotic lesions. At the first stage, specialized experts generated signs characterizing the severity of prothrombotic conditions. To determine whether patients belonged to the first or second group, the multivariate statistics method was used. Decision rules (DRs) was developed based on soft computing (SC), as well as the methodology for the synthesis of hybrid fuzzy DRs.

Results. According to the discriminant function coefficient (DFC), the division into classes was made with the formation of an intersection area, which affected the diagnostic sensitivity of this method (=86%). Due to difficulties of separating more heterogeneous groups with a small sample, RP was synthesized according to the atherosclerosis severity classification using SC technology. Atherosclerosis severity classification was adopted according to fuzzy DRs: initiation stage (up to 20%); reverse stage (21-40%); progressive stage (41-65%); critical stage (more than 65%). Assessment of thromboembolism risk in advanced atherosclerosis in the examined patients showed the following trends: progressive stage — 55% of patients; critical stage — 21% of patients; reverse stage — 16% of patients; initiation stage — 7% of patients.

Conclusion. DFC for DRs makes it possible to identify groups with high and low thromboembolism risk. The resulting final fuzzy DRs make it possible to differentiate the atherothrombotic condition in advanced atherosclerosis by severity, which can help to timely determine preventive and therapeutic measures.

Keywords: thromboembolism, advanced atherosclerosis, fuzzy decision logic, membership function, informative features.

Relationships and Activities: none.

[1]Southwestern State University, Kursk; [2]Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia.

Bykov A. V. ORCID: 0000-0001-6015-0412.

Corresponding author: kstu-bmi@yandex.ru

Received: 03.06.2024 **Revision Received:** 10.07.2024 **Accepted:** 17.07.2024

For citation: Bykov A. V. Method of thromboembolism prediction in advanced atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5988. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5988. EDN BLMFDA

Ключевые моменты

- Пациентам с высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений на фоне распространённого атеросклероза необходимо своевременно проводить корректировку лечения.
- Методы классической статистики позволяют выделить группы с высоким и низким риском тромбоэмболических осложнений, но не дают возможности разделения на классы с различными степенями тяжести ввиду их недостаточно высокой диагностической чувствительности и нечёткого характера задачи.
- Использование нечёткой логики принятия решений, синтезирование функций принадлежности на основе информативных признаков даёт возможность дифференцировать атеротромботическое состояние по степени тяжести, что позволяет своевременно определять профилактические и лечебные мероприятия.

Key messages

- In patients with a high thromboembolism risk due to advanced atherosclerosis, therapy must be adjusted in a timely manner.
- Conventional statistics make it possible to identify groups with a high and low thromboembolism risk, but do not allow division into classes with different severity due to their insufficiently high diagnostic sensitivity and the unclear nature of the task.
- The use of fuzzy decision-making logic, synthesizing membership functions based on informative features makes it possible to differentiate an atherothrombotic condition by severity, which allows timely determination of preventive and therapeutic measures.

Проблема микроэмболии атеротромботическими массами является актуальной в свете роста встречаемости распространённого атеросклероза (РА), ассоциированного с транзиторными ишемическими осложнениями [1, 2]. РА — это системная эндотелиальная дисфункция с высоким риском тромбообразования в разных сосудистых бассейнах, тогда как при поражении артерий одной локализации возникает минимальный риск локального тромботического эксцесса [2]. Зачастую нестенозирующий атеросклероз магистральных артерий сочетается с тромбофилией. В основе обоих патологических процессов лежит эндотелиальная дисфункция и увеличение уровня фактора фон Виллебранда [2-4]. Однако в отечественной и мировой литературе при упоминании атеросклероза рассматривается атерогенез и факторы риска его осложнений (контролируемые и неконтролируемые) [3]. При изучении тромбофилии процесс тромбообразования изучается вне какой-либо связи с развитием атеросклеротических изменений. Однако термин "нестабильная атеросклеротическая бляшка" характеризует активность атерогенеза с локальным патологическим потреблением факторов свёртывания крови и тромбоцитов [5]. Комплексных прогностических алгоритмов по этой проблематике мало, при этом большинство из них однобоко касаются той или иной ситуации. Создание унифицированного прогностического алгоритма со стратификацией по степени тяжести коморбидных состояний позволит значительно сократить рост частоты инвалидизации по причине микроатероэмболических эксцессов. Целью нашей работы явилась разработка метода прогнозирования развития тромбоэмболических эксцессов у больных, страдающих РА, на стадии предикторов осложнений.

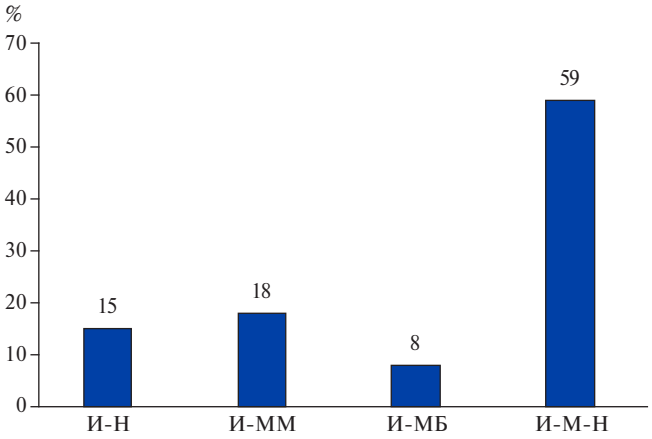


Рис. 1. Формы РА.

Сокращения: И-Н — сочетание ишемической болезни сердца и атеросклероза нижних конечностей, И-ММ — сочетание ишемической болезни сердца и атеросклероза брахиоцефальных артерий при поражении одной внутренней сонной артерии, И-МБ — сочетание ишемической болезни сердца и билатерального поражения внутренних сонных артерий, И-М-Н — сочетание ишемической болезни сердца с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 170 пациентов, страдающих РА, и 110 — с локальным атеросклеротическим поражением (коронарные артерии, брахиоцефальный бассейн и артерии нижних конечностей). Пациенты, вошедшие в группу исследования, характеризовались тяжелыми и средними степенями тяжести форм РА. Коморбидные атеросклеротические состояния включают (рис. 1):

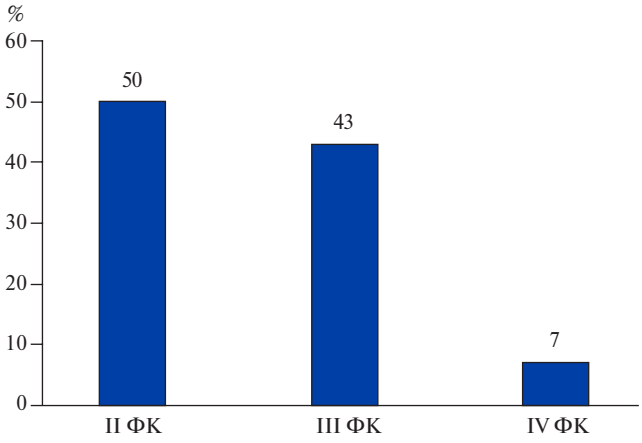


Рис. 2. Выраженность ХСН.
Сокращение: ФК — функциональный класс.

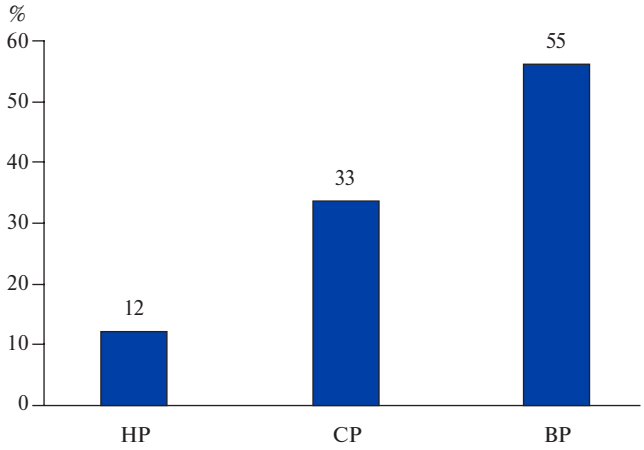


Рис. 3. Рисковая шкала по тромботическим эксцессам.
Сокращения: ВР — высокий риск, НР — низкий риск, СР — средний риск.

I. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) II-III функционального класса;

II. Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозом внутренней сонной артерии 50-70% и >70% по NASCET — односторонние и двухсторонние:

а) ассоциированные с острыми нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками;

б) не ассоциированные с острыми нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками;

III. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей с хронической ишемией нижних конечностей 2б, 3а, 3б, 4 стадий.

Все пациенты группы исследования были классифицированы по шкале SCORE, как 5-10 и >10%, а также по хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-IV функционального класса (рис. 2), нарушениям углеродного обмена — нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа (рис. 3), дислипидемии (IIа, IIб, III типы) (рис. 4), по рисковым шкалам развития тромботических эксцессов при сочетании вторичного антифосфолипидного синдрома и синдрома гиперкоагуляции: низкий, средний, высокий риски (рис. 5).

Критерии включения в группу исследования были следующими:

1. Атеросклеротическое поражение двух и более артериальных бассейнов;

2. Пациенты с признаками ХСН II-IV функциональных классов;

3. Пациенты, получающие антиагрегантную терапию согласно клиническим рекомендациям;

4. Пациенты с признаками стенокардии напряжения и других форм ИБС;

5. Пациенты с гемодинамически значимыми поражениями брахиоцефальных артерий;

6. Пациенты с хронической ишемией нижних конечностей II стадии и более;

7. Наличие информированного согласия;

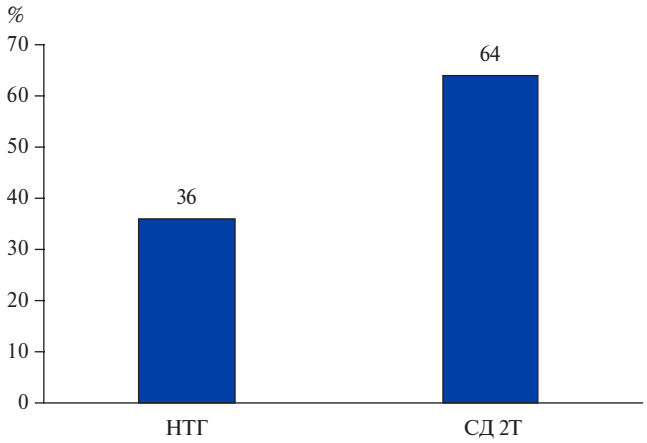


Рис. 4. Нарушения углеводного обмена.
Сокращения: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД 2Т — сахарный диабет 2 типа.

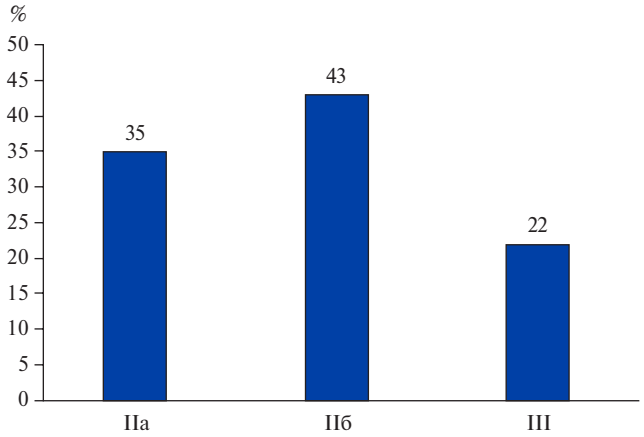


Рис. 5. Типы дислипидемии.

8. Пациенты с высоким и очень высоким риском по глобальной шкале категорий сердечно-сосудистого риска.

Критерием исключения было отсутствие любого из критериев включения.

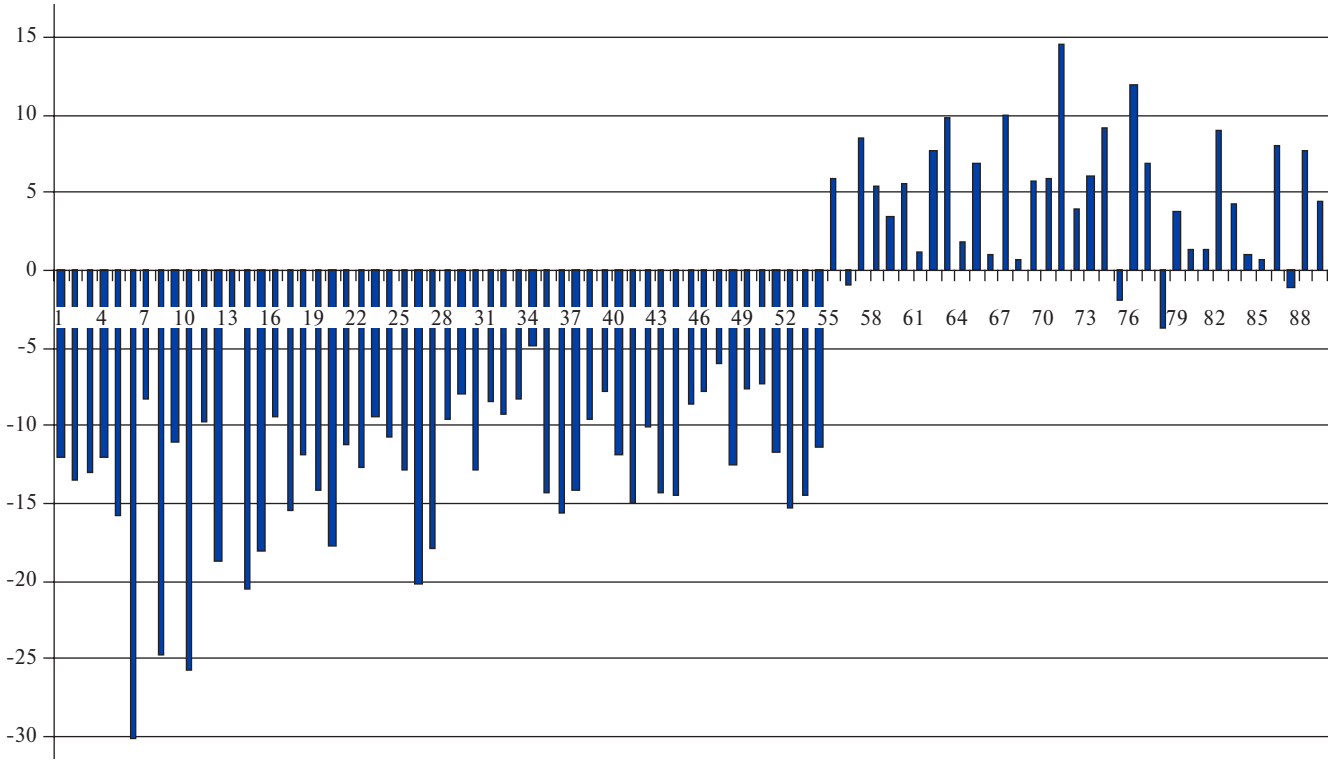


Рис. 6. График разделения групп пациентов с локальным атеросклеротическим поражением и РА при помощи дискриминантного анализа.

Пациенты группы контроля соотносимы с группой исследования по факторам риска, возрасту, полу, однако у всех 110 атеросклероз без гемодинамически значимых нарушений:

1. Средний и низкий риски по глобальной шкале категорий сердечно-сосудистого риска;
2. По шкале SCORE 10-летний риск 1-5% и <1%;
3. Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозом <50% по NASCET;
4. Отсутствие ИБС и ХСН;
5. IV тип дислипидемий;
6. Отсутствие в анамнезе инфарктов и инсультов;
7. Хроническая ишемия нижних конечностей — I стадия.

На первом этапе исследования был проведён разведочный анализ, по результатам которого профильными экспертами были сформированы информативные признаки X_i, характеризующие степень тяжести протромботических состояний. К ним относятся:

1. Активированное частичное тромбопластиновое время (X_1);
2. Протромбиновое время (X_2);
3. Фактор фон Виллебранда (X_3);
4. Гомоцистеин (X_4);
5. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (X_5);
6. Антитромбин III (X_6);
7. Волчаночный антикоагулянт (X_7);
8. Антитела к β_2-гликопротеину (X_8);
9. Количество тромбоцитов (X_9);
10. Количество лейкоцитов (X_{10});
11. Количество эритроцитов (X_{11});
12. Уровень гемоглобина (X_{12});
13. Общий холестерин (X_{13});
14. Липопротеины высокой плотности (X_{14});
15. Липопротеины низкой плотности (X_{15});
16. Триглицериды (X_{16});
17. Тест HOMA (X_{17});
18. Гликированный гемоглобин (X_{18});
19. С-реактивный белок (X_{19}).

Для определения принадлежности пациентов к первой или второй группе был использован метод многомерной статистики (дискриминантный анализ), реализуемый с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica. С учётом нечёткого характера основной задачи данного исследования разработка решающих правил (РП) проводилась на основе технологии мягких вычислений, а также методологии синтеза гибридных нечётких РП (МСГНРП), разработанной на кафедре биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета и успешно применяемой в научных публикациях её сотрудников [6-13].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен

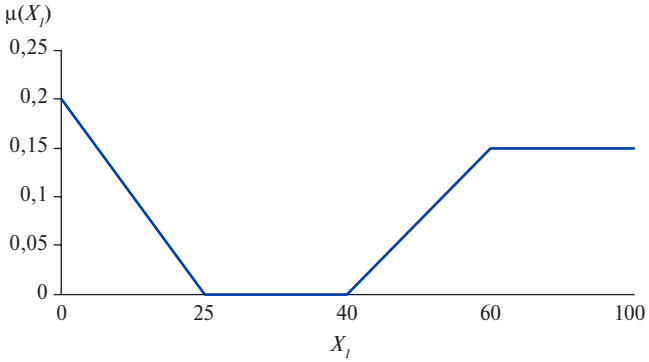


Рис. 7. График ФП $\mu(X_1)$.

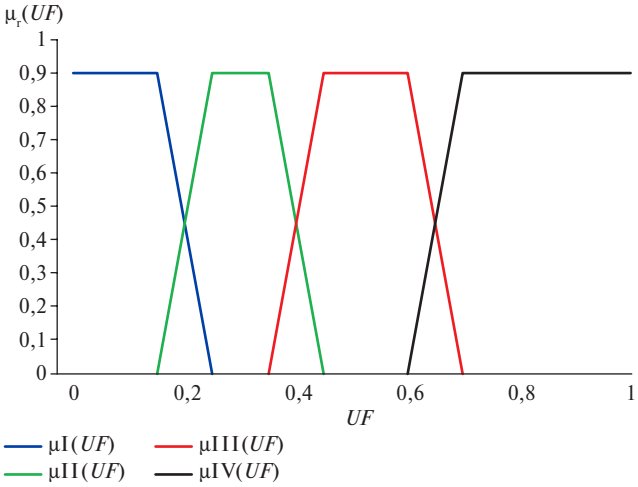


Рис. 8. Графики ФП, классифицирующих степени тяжести РА.
Сокращение: *UF* — финальная уверенность.

этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В ходе проведения дискриминантного анализа было получено уравнение для оценки разделения пациентов по принятым классам, соответствующим рассматриваемым в исследовании группам пациентов. Результат разделения представлен на графике (рис. 6) и описывается уравнением вида:

$$26{,}71X_{14}+0{,}03X_6-7{,}43X_{18}+9{,}12X_{11}-0{,}41X_{12}=38{,}26.$$

По коэффициенту дискриминантной функции по всем диагностическим критериям разделение по классам произошло с формированием области пересечения, что отразилось на диагностической чувствительности данного метода, которая составила 86%. Исходя из сложностей разделения более разнородных групп при небольшой выборке, принято решение по согласованию с экспертами синтезировать РП по классификации степени тяжести РА при использовании технологии мягких вычислений и МСГНРП [6-8]. В основу легли функции принадлежности (ФП) к тяжёлому классу финального РП — показателю атеротромбоза (ПАТ). Графики ФП $\mu(X_i)$ (рис. 7) и выражения, их описывающие, представлены далее (на примере информативного признака X_1):

$$\mu(X_1)=\begin{cases}-0{,}008X_1+0{,}2, \text{ если } 0\leqslant X_1<25;\\ 0, \text{ если } 25\leqslant X_1<40;\\ 0{,}0075X_1-0{,}3, \text{ если } 40\leqslant X_1<60;\\ 0{,}15, \text{ если } X_1\geqslant 70.\end{cases}$$

С учетом рекомендаций МСГНРП [8, 9], финальная уверенность (*UF*) в развитии тромботических осложнений на фоне РА определяется выражением:

$$UF(q+1)=UF(q)+\mu(X_{i+1})[1-UF(q)],$$

где i=1, 2, ..., 19; $UF(1)=\mu(X_1)$.

Классификация степени тяжести РА по нечёткому РП основана на четырёх стадиях:

I. Стадия инициации ($UF\leqslant 0{,}2$);
II. Реверсивная стадия ($0{,}2<UF\leqslant 0{,}4$);
III. Прогредиентная стадия ($0{,}4<UF\leqslant 0{,}65$);
IV. Критическая стадия ($UF>0{,}65$).

Представляя каждую степень тяжести РА соответствующей ФП $\mu_r(UF)$ ($\mu_I(UF)$; $\mu_{II}(UF)$; $\mu_{III}(UF)$; $\mu_{IV}(UF)$) [6, 12, 13], получаем прогностический график (рис. 8) и ФП, аналитически описывающие его:

$$\mu_I(UF)=\begin{cases}0{,}9, \text{ если } UF<0{,}15;\\ -9UF+2{,}25, \text{ если } 0{,}15\leqslant UF<0{,}25;\\ 0, \text{ если } UF\geqslant 0{,}25.\end{cases}$$

$$\mu_{II}(UF)=\begin{cases}0, \text{ если } UF<0{,}15;\\ 9UF-1{,}35, \text{ если } 0{,}15\leqslant UF<0{,}25;\\ 0{,}9, \text{ если } 0{,}25\leqslant UF<0{,}35;\\ -9UF+4{,}05, \text{ если } 0{,}35\leqslant UF<0{,}45;\\ 0, \text{ если } UF\geqslant 0{,}45.\end{cases}$$

$$\mu_{III}(UF)=\begin{cases}0, \text{ если } UF<0{,}35;\\ 9UF-3{,}15, \text{ если } 0{,}35\leqslant UF<0{,}45;\\ 0{,}9, \text{ если } 0{,}45\leqslant UF<0{,}6;\\ -9UF+6{,}3, \text{ если } 0{,}6\leqslant UF<0{,}7;\\ 0, \text{ если } UF\geqslant 0{,}7.\end{cases}$$

$$\mu_{IV}(UF)=\begin{cases}0, \text{ если } UF<0{,}6;\\ 9UF-5{,}4, \text{ если } 0{,}6\leqslant UF<0{,}7;\\ 0{,}9, \text{ если } UF\geqslant 0{,}7.\end{cases}$$

Решение о классификации принимается по величине максимального значения $\mu_r(UF)$:

$$UF_r = \max\,[\mu_I(UF), \mu_{II}(UF), \mu_{III}(UF), \mu_{IV}(UF)].$$

Оценка тромбоэмболических рисков при РА по ПАТ у обследованных пациентов показала следующие тенденции:

1. У 55% пациентов выявлена прогредиентная стадия;
2. У 21% пациентов выявлена критическая стадия;
3. У 16% пациентов выявлена реверсивная стадия;
4. У 7% пациентов выявлена стадия инициации.

Результаты статистических испытаний и экспертного оценивания показали, что уверенность в правильном принятии решений по прогнозу развития тромбоэмболических эксцессов при РА превышает 0,9. Это позволило профильным специалистам уже на этапе промежуточных результатов определить объём корректирующих мероприятий по ведению разных групп пациентов. С учётом дальнейших разработок и продолжения исследований по данной тематике планируется повышение эффективности и результативности предлагаемого метода.

Заключение

1. Гибридные (статистические и нечеткие) РП, синтезированные в работе, позволяют на стадии предикторов (остальные функциональные нарушения) эффективно прогнозировать развитие тромботических эксцессов (инфаркта, инсульта, синдрома критической ишемии нижних конечностей).

2. Статистическое РП — коэффициент дискриминантной функции позволяет определить группы с высоким и низким риском тромбоэмболических осложнений, однако для дальнейшего разделения группы пациентов с РА на классы с различными степенями тяжести РА у данного РП недостаточно высокая диагностическая чувствительность.

3. Нечёткое РП — ПАТ — позволяет дифференцировать атеротромботическое состояние при РА по степени тяжести, что может помочь профильным специалистам своевременно определять профилактические и лечебные мероприятия.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Klimchuk AV, Beloglazov VA, Zayaeva AA. Atherosclerosis: immunological aspects of pathogenesis, the role of inflammation, therapeutic strategies, prospects for the use of nanotechnology. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2021;3:77-89. (In Russ.) Климчук А. В., Белоглазов В. А., Заяева А. А. и др. Атеросклероз: иммунологические аспекты патогенеза, роль воспаления, терапевтические стратегии, перспективы применения нанотехнологий. Таврический медико-биологический вестник. 2021;3:77-89. doi:10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89.
2. Meldekhanov TT, Yesergepova SR, Pirzhanov BT, et al. To the pathogenesis and morphogenesis of atherosclerosis. Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine. 2021;4:29-7. (In Russ.) Мельдеханов Т. Т., Есиргепова С. Р., Пиржанов Б. Т. и др. К патогенезу и морфогенезу атеросклероза. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2021;4:29-7. doi:10.24412/2790-1289-2021-42937.
3. Aimagambetova AO. Atherogenesis and inflammation. Science & Healthcare. 2016; 1:24-39. (In Russ.) Аймагамбетова А. О. Атерогенез и воспаление. Наука и здравоохранение. 2016;1:24-39. doi:10.34689/SH.2016.18.1.002.
4. Fatenkov OV, Simerzin VV, Nizametdinova DR, et al. Diagnosis of multifocal atherosclerosis in low-to moderate-risk patients and their restratification. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health. 2020;1(43):17-26. (In Russ.) Фатенков О. В., Симерзин В. В., Низаметдинова Д. Р. и др. Особенности диагностики мультифокального атеросклероза у пациентов умеренного и низкого риска и их рестратификация. Вестник медицинского института "Реавиз": реабилитация, врач и здоровье. 2020;1(43):17-26. EDN: OKCTOO.
5. Komarov AL, Novikova ES, Guskova EV, et al. New possibilities of antithrombotic therapy of patients with peripheral and widespread atherosclerotic lesion. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2018;14(2):272-83. (In Russ.) Комаров А. Л., Новикова Е. С., Гуськова Е. В. и др. Новые возможности антитромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением. РФК. 2018;14(2):272-83. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283.
6. Korenevskiy NA. Application of fuzzy logic for decision-making in medical expert systems. Biomedical Engineering. 2015;1:33-5. (In Russ.) Кореневский Н. А. Использование нечеткой логики принятия решений для медицинских экспертных систем. Медицинская техника. 2015;1:33-5. EDN: TQMZCZ.
7. Korenevskiy NA, Rodionova SN, Khripina II. Methodology of synthesis of hybrid fuzzy decision rules for medical intelligent decision support systems. Staryj Oskol: TNT, 2019. p. 472. (In Russ.) Кореневский Н. А., Родионова С. Н., Хрипина И. И. Методология синтеза гибридных нечетких решающих правил для медицинских интеллектуальных систем поддержки принятия решений: монография. Старый Оскол: ТНТ, 2019. 472 с. ISBN: 978-5-94178-602-2.
8. Korenevsky NA, Artemenko MV, Provotorov VYa, et al. Method of fuzzy synthesis decision rule based on a model system interrelation for solving problems of prediction and diagnosis of diseases. System analysis and management in biomedical systems. 2014;13(4):881-6. (In Russ.) Кореневский Н. А., Артеменко М. В., Провоторов В. Я. и др. Метод синтеза нечетких решающих правил на основе моделей системных взаимосвязей для решения задач прогнозирования и диагностики заболеваний. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014;13(4):881-6. EDN: TCWKLF.
9. Korenevskiy NA, Serebrovskiy VV, Razumova KV, et al. The synthesis method of hybrid fuzzy decision-making models for the state assessment and biotechnology systems control. Biomedicine Radioengineering. 2016;9:68-74. (In Russ.) Кореневский Н. А., Серебровский В. В., Разумова К. В. и др. Метод синтеза нечетких моделей принятия решений по оценке состояния и управлению биотехническими системами. Биомедицинская радиоэлектроника. 2016;9:68-74. EDN: XQOLJV.
10. Korenevskiy NA, Shutkin AN, Boytsova EA, et al. Assessment and management of health status based on G. Rasch models. Biomedical Engineering. 2015;6:37-40. (In Russ.) Кореневский Н. А., Шуткин А. Н., Бойцова Е. А. и др. Оценка и управление состоянием здоровья на основе моделей Г. Раша. Медицинская техника. 2015;6:37-40. EDN: VCFQKP.
11. Korenevskiy NA, Shutkin AN, Gorbatenko SA, et al. Assessment and management of students' health status (based on hybrid intelligent technologies). Staryj Oskol: TNT, 2016. p. 472. (In Russ.) Кореневский Н. А., Шуткин А. Н., Горбатенко С. А. и др. Оценка и управление состоянием здоровья обучающихся (на основе гибридных интеллектуальных технологий): монография. Старый Оскол: ТНТ, 2016. 472 с. ISBN: 978-5-94178-504-9.
12. Korenevsky NA, Shutkin AN, Boytsova EA, et al. Classification and measurement of the level of functional states on the basis of fuzzy modification measurement theory of latent variables. Biomedicine Radioengineering. 2016;3:53-60. (In Russ.) Кореневский Н. А., Шуткин А. Н., Бойцова Е. А. и др. Классификация и оценка уровня функциональных состояний на основе нечеткой модификации теории измерения латентной переменной. Биомедицинская радиоэлектроника. 2016;3:53-60. EDN: WAGHLN.
13. Korenevsky NA, Pozin AO, Starodubceva LV, et al. The role of exploratory analysis in the synthesis of fuzzy decision rules for assessing the state of biotechnical systems. Vestnik nauchnyh konferencij. 2016;(9-2(13):51-4. (In Russ.) Кореневский Н. А., Позин А. О., Стародубцева Л. В. и др. Роль разведочного анализа при синтезе нечетких решающих правил для оценки состояния биотехнических систем. Вестник научных конференций. 2016;(9-2(13):51-4. EDN: UROXKD.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5984
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5984
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Роль визуализирующих методов в оценке уязвимых бляшек и эффективности гиполипидемической терапии

Бикбаева Г. Р.[1,2], Ковальская А. Н.[2], Кузнецова К. В.[1,2], Павлова Т. В.[1,2], Дупляков Д. В.[1,2]

Цель — оценить возможности различных методов визуализации в диагностике уязвимых атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях и их стабилизации с применением различных режимов гиполипидемической терапии.
Поиск источников проводился в базе PubMed с использованием следующих ключевых слов: "vulnerable (unstable) plaque" AND "PCSK9 inhibitors" AND "intravascular ultrasound" OR "optical coherence tomography" OR "computed tomography angiography". В итоге было отобрано 8 оригинальных клинических исследований, соответствовавших цели данного обзора. Оценены результаты исследований, проводивших визуализацию АСБ и определение их регресса на фоне различных режимов гиполипидемической терапии — GLAGVO, ODYSSEY J, PACMAN-AMI, HUYGENS, ALTAIR, ARCHITECT и других. Результаты большинства работ установили преимущества комбинированного режима гиполипидемической терапии (статин + ингибитор PCSK9) в снижении числа сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с монотерапией статинами. Уменьшение объема АСБ варьировало от 0,95% до 2,13% у пациентов, получавших комбинацию гиполипидемических препаратов, при этом на фоне монотерапии этот показатель увеличился с 0,05% до 0,92% (GLAGOV, PACMAN-AMI). Динамика минимальной толщины фиброзной капсулы варьировала в пределах 18,0-62,67 мкм при применении комбинации препаратов и 13,2-33,19 мкм на фоне монотерапии (PACMAN-AMI, Gao F). Регресс липидной дуги составил 57,5º на фоне комбинированной терапии (статин и ингибитор PCSK9) и 31,4º при приеме одного статина (HUYGENS). Использование визуализирующих методов диагностики предоставляет возможность выявления уязвимых АСБ, что помогает в принятии решения о целесообразности использования комбинированной гиполипидемической терапии. Кроме того, визуализация состояния АСБ позволяет оценивать эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: уязвимая бляшка, внутрисосудистая визуализация, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, мультиспиральная компьютерная томография, ингибиторы PSCK9.

Отношения и деятельность: нет.

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

Бикбаева Г. Р.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Ковальская А. Н. — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Кузнецова К. В. — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-0211-2108, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. отделением клинических исследований кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): guzelbikbaeva63@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСВ — внутрисосудистая визуализация, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — индекс ремоделирования, КА — коронарная артерия, КТ — компьютерная томография, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФП — радиофармацевтический препарат, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HU — шкала Хаунсфилда, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилин/кексин типа 9.

Рукопись получена 02.06.2024
Рецензия получена 05.08.2024
Принята к публикации 12.08.2024

Для цитирования: Бикбаева Г. Р., Ковальская А. Н., Кузнецова К. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Роль визуализирующих методов в оценке уязвимых бляшек и эффективности гиполипидемической терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5984. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5984. EDN FRLPZA

Role of imaging techniques in the assessment of vulnerable plaques and the effectiveness of lipid-lowering therapy

Bikbaeva G. R.[1,2], Kovalskaya A. N.[2], Kuznetsova K. V.[1,2], Pavlova T. V.[1,2], Duplyakov D. V.[1,2]

The aim was to evaluate the potential of various imaging methods in the diagnosis of vulnerable coronary plaques and their stabilization using various lipid-lowering therapy regimens.
The sources were searched in the PubMed database using the following keywords: "vulnerable (unstable) plaque" AND "PCSK9 inhibitors" AND "intravascular ultrasound" OR "optical coherence tomography" OR "computed tomography angiography". As a result, 8 original clinical trials were selected that corresponded to the review purpose. We assessed the results of following studies on plaque imaging and their regression with various lipid-lowering therapy regimens: GLAGVO, ODYSSEY J, PACMAN-AMI, HUYGENS, ALTAIR, ARCHITECT, etc. The results of most studies have established the advantages of a combined regimen of lipid-lowering therapy (statin+PCSK9 inhibitor) in reducing the rate of cardiovascular events in comparison with statin monotherapy. The reduction in plaque volume ranged from 0,95% to 2,13% in patients receiving a combination of lipid-lowering drugs, while in monotherapy, it increased from 0,05% to 0,92% (GLAGOV, PACMAN-AMI). The changes of minimum fibrous cap thickness varied from 18,0-62,67 μm with combined therapy and 13,2-33,19 μm with monotherapy (PACMAN-AMI, Gao F). Lipid arc regression was 57,5º in combination therapy (statin+PCSK9 inhibitor) and 31,4º in statin monotherapy (HUYGENS). Imaging diagnostic methods makes it possible to identify vulnerable plaques, which helps in consideration of combination lipid-lowering therapy. In addition, plaque visualization makes it possible to evaluate the treatment effectiveness.

Keywords: vulnerable plaque, intravascular imaging, intravascular ultrasound, optical coherence tomography, multislice computed tomography, PSCK9 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

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

Bikbaeva G. R.* ORCID: 0000-0002-6725-7180, Kovalskaya A. N. ORCID: 0000-0003-4526-8003, Kuznetsova K. V. ORCID: 0000-0002-0211-2108, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: guzelbikbaeva63@mail.ru

Received: 02.06.2024 **Revision Received:** 05.08.2024 **Accepted:** 12.08.2024

For citation: Bikbaeva G. R., Kovalskaya A. N., Kuznetsova K. V., Pavlova T. V., Duplyakov D. V. Role of imaging techniques in the assessment of vulnerable plaques and the effectiveness of lipid-lowering therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5984. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5984. EDN FRLPZA

Ключевые моменты

- Показана важная роль визуализирующих методов в выявлении уязвимой атеросклеротической бляшки.
- Внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография и мультиспиральная компьютерная томография способны прогнозировать риск развития коронарных осложнений.
- Визуализирующие методы позволяют отслеживать динамику атеросклеротического процесса и эффективность проводимого лечения.

Key messages

- The important role of imaging techniques in identifying vulnerable plaque has been demonstrated.
- Intravascular ultrasound, optical coherence tomography and multislice computed tomography can predict the risk of coronary events.
- Imaging methods make it possible to monitor the atherosclerotic process and the effectiveness of treatment.

Вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС) в значительной степени зависит от присутствия в коронарной артерии (КА) нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ). Уже достаточно давно было установлено, что за несколько недель или месяцев до развития ОКС по результатам инвазивной ангиографии только у 2/3 всех пациентов имелось гемодинамически значимое сужение просвета КА [1].

Уязвимость АСБ зависит от ее морфологических особенностей и выраженности ремоделирования КА [2], которое проявляется увеличением наружного диаметра при аккомодации к растущей АСБ для предотвращения сужения просвета сосуда. Применение современных липидснижающих препаратов оказывает стабилизирующее действие на АСБ и снижает вероятность прогрессирования процессов ремоделирования сосудов.

Цель работы — изучение возможностей визуализирующих методов в обнаружении уязвимых АСБ в КА и оценке возможности липидснижающей терапии в их стабилизации.

Материал и методы

Поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) проводился на ресурсах Pubmed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY по ключевым словам: "coronary artery disease", "imaging", "intravascular ultrasound", "vulnerable plaques", "near-infrared spectroscopy", "coronary computed tomographic angiography", "optical coherence tomography", positron emission tomography", "statins", "ezetimib", "PCSK9 inhibitors". Всего было отобрано 8 исследований, соответствовавших целям нашего обзора (табл. 1) [3-10].

Результаты

Стабильные и нестабильные АСБ

Стабильность АСБ зависит от ее размеров, конфигурации и строения. Для стабильных бляшек характерна толстая, плотная фиброзная покрышка, богатая коллагеном. Такие АСБ растут медленно (в течение многих лет) и как правило могут не оказывать значимого влияния на кровоснабжение органов. Для нестабильных АСБ, напротив, характерна тонкая фиброзная капсула (<65 мкм); присутствие признаков активного воспаления (инфильтрация фиброзной покрышки клетками воспаления, в основном — макрофагами, активированными Т-клетками и тучными клетками); крупное липидное ядро, которое занимает >40% от объема АСБ; кровоизлияния и участки микрокальциноза в ядре [11]. Такой тип АСБ также называют уязвимыми.

Дестабилизация АСБ развивается вследствие целого ряда процессов в сосудистой стенке — это ферроптоз, некроптоз, вторичный некроз, пироптоз, прогрессия воспаления. Совокупность этих процессов способствует истончению фиброзной покрышки и, при определенных условиях, к её разрыву, что со-

Таблица 1

Клинические исследования, изучавшие влияние ингибиторов PCSK9 на регресс АСБ КА

Исследование	Год	Дизайн	Число пациентов (PCSK9/контроль)	Ингибитор PCSK9	Контроль	Основное заболевание	Длительность наблюдения (нед.)
ВСУЗИ							
ODYSSEY J	2019	РКИ	93/89	алирокумаб 75/150 мг + статин (аторвастатин ⩾10 мг или розувастатин ⩾5 мг)	аторвастатин ⩾10 мг или розувастатин ⩾5 мг	ОКС	36
GLAGVO	2016	РКИ	484/484	эволокумаб 420 мг + статин	статин + плацебо	ХИБС	78
PACMAN-AMI	2022	РКИ	148/152	алирокумаб 150 мг + розувастатин 20 мг	розувастатин 20 мг + плацебо	ИМ	52
ОКТ							
HUYGENS	2021	РКИ	80/81	эволокумаб 420 мг + аторвастатин ⩾40 мг	плацебо + аторвастатин ⩾40 мг	ИМбпST	52
Yano	2019		18/40	эволокумаб 140 мг + розувастатин 5 мг	розувастатин 5 мг	ОКС	12
ALTAIR	2020	РКИ	12/12	алирокумаб 75 мг + розувастатин 10 мг	розувастатин 10 мг	ХИБС или ОКС	36
Gao F, et al., 2021	2021	РКИ	30/3	алирокумаб 75 мг + аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг	аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг	ИБС или ОКС	36
МСКТ							
ARCHITECT	2023	одногруп-повое	104	алирокумаб 150 мг/2 нед. + высокоинтенсивная терапия статином	—	семейная ГХС без клинических проявлений атеросклеро-тического ССЗ	78

Сокращения: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГХС — гиперхолестеринемия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9.

провождается активацией свертывающей системы крови и образованием тромба. В зависимости от размера сформировавшегося тромба и его локализации клинически этот процесс проявляется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом или тромбозом артерий конечностей. Нестабильность АСБ ассоциируется и с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий — при аутопсии было установлено, что до 70% случаев острого коронарного тромбоза возникли на фоне нестабильной АСБ с признаками воспаления [12], а внезапная коронарная смерть развилась вследствие разрыва АСБ с последующим тромбозом в 73% случаев [13].

Роль визуализирующих методов в диагностике уязвимой АСБ

Определить критерии уязвимой АСБ можно с помощью визуализирующих методов обследования КА, которые позволяют получать изображения с высоким разрешением в непосредственной близости от неё.

Инвазивная коронароангиография (рис. 1) является золотым стандартом в диагностике атеросклеротического поражения КА. Однако данный метод не обладает предиктивной способностью в отношении

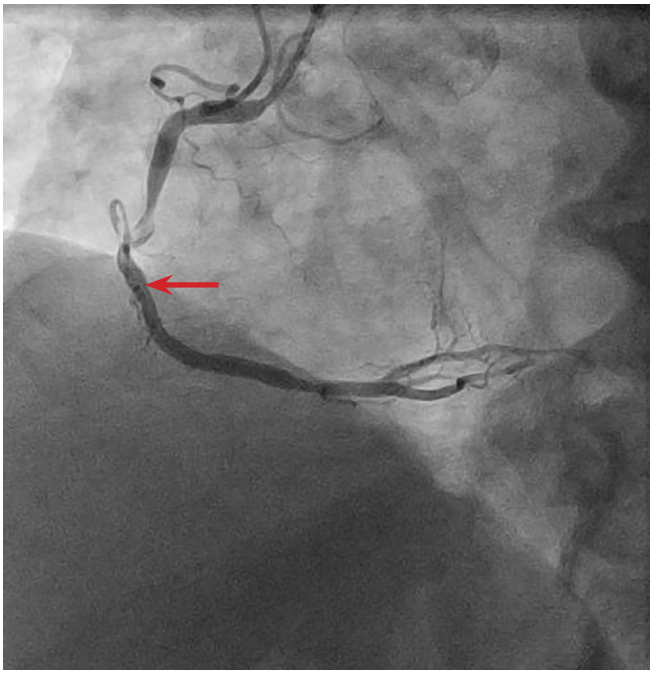


Рис. 1. Пристеночный тромбоз (указан стрелкой) правой КА на коронарографии.

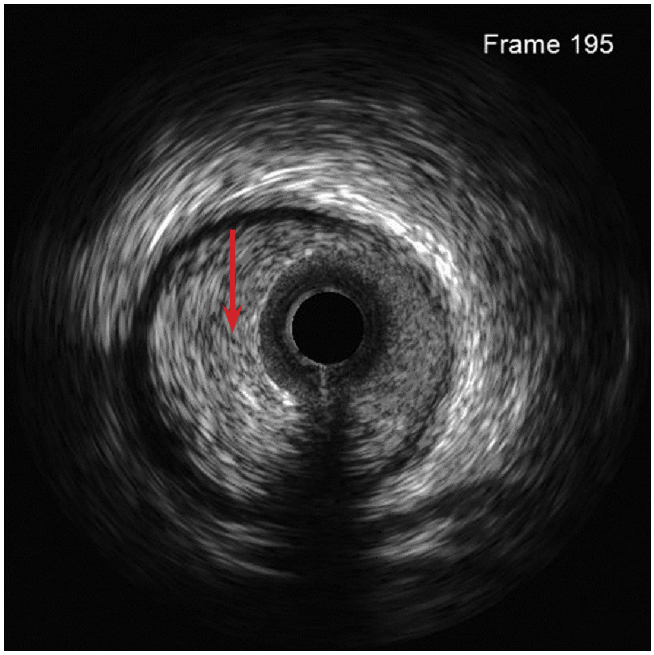


Рис. 2. Стеноз до 90% (указан стрелкой) КА по данным ВСУЗИ.

предсказания развития острых сердечно-сосудистых событий, т.к. получаемое изображение не позволяет оценить структуру сосудистой стенки и ее размеры, определить признаки нестабильности атеросклеротических образований. Кроме того, некоторые особенности этого метода снижают качество визуализации (кальцинаты в сосудистой стенке, перекрывающиеся ракурсы сосудов).

Появление более современных методов внутрисосудистой визуализации (ВСВ) расширило возможности диагностики АСБ. Первым методом, позволившим изучать параметры АСБ *in vivo*, было **внутрисосудистое ультразвуковое исследование** (ВСУЗИ), которое стало использоваться >30 лет назад [14]. ВСУЗИ позволяет оценивать продольные и поперечные размеры сосуда, определять выраженность его ремоделирования, величину и структуру АСБ в режиме реального времени. В то время как коронарная ангиография позволяет получить только проекцию просвета сосуда и не оценивает его структуру, ВСУЗИ дает возможность изучать послойное строение артерии с выделением интимы, гладко-мышечного и соединительно-тканного слоев (рис. 2). Если же ВСУЗИ используется при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в качестве метода контролирующей визуализации, то такой подход снижает риски неполного покрытия стентом пораженного участка, неоптимального раскрытия стента, диссекции стенки сосуда. Кроме того, данная методика позволяет повысить минимальную площадь просвета стента в сравнении с ангиографическим контролем. Соответственно, эти методологические преимущества сопровождаются снижением частоты развития ишемических событий [15, 16]. Учитывая эти достоинства, ВСУЗИ в течение некоторого времени считалось классическим инструментом оценки неоинтимальной гиперплазии, однако на настоящий момент возможностей данной технологии недостаточно для надежного определения отдельных компонентов АСБ, которые и считаются показателями, определяющими ее уязвимость. Эти факторы способствовали разработке более совершенных модификаций ВСУЗИ, которые используют специальные вычислительные алгоритмы, позволяющие получить дополнительные данные об уязвимости АСБ.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это метод визуализации высокого разрешения, который также может быть использован для определения критериев уязвимости АСБ и заживления неоинтимы после вмешательства на КА (рис. 3). Впервые ОКТ была предложена в 1991г учеными Массачусетского технологического института для визуализации поперечного сечения сетчатки. В 2001г ОКТ впервые была применена для получения интракоронарного изображения патологии артериальной стенки, и с тех пор широко используется для оценки состояния стенок КА. Данный метод для получения изображения поперечного сечения КА применяет излучение в спектре ближнего инфракрасного света. В сравнении с ультразвуковым, это более высокочастотное и коротковолновое излучение, что дает более четкое (примерно в 10 раз) разрешение в сравнении с ВСУЗИ. Кроме того, ОКТ позволяет определять фиброзные АСБ и липиды в ее структуре, а также выявлять разрывы интимы и классифицировать тромбы на коагуляционные и тромбоцитарные на основании интенсивности затухания сигнала. Показано, что чувствительность ОКТ в обнаружении тромба приближается к 100%, в то время как для ВСУЗИ составляет 33%. Характерными параметрами, позволяющими точно идентифицировать уязвимые АСБ, являются следующие: тонкая фиброзная капсула, большое некротическое ядро, неоангиогенез, воспалительные изменения в покрышке АСБ [17].

С помощью ОКТ возможна детализация степени и толщины кальцификации АСБ. В исследовании OPTICO-ACS [18] у 155 пациентов с ОКС с помощью ОКТ был оценен фенотип кальцификации в месте тромбоза, вызывавшем ОКС. Также одновременно было проведено определение провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли-α. Кроме того, оценивалась частота больших сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 12 мес. с момента развития ОКС. По результатам ОКТ кальцификация была выявлена в 45,2% АСБ, явившихся причиной развития ОКС. При этом АСБ с кальцификацией характеризовались статистически значимым повышением содержания интерлейкина-8,

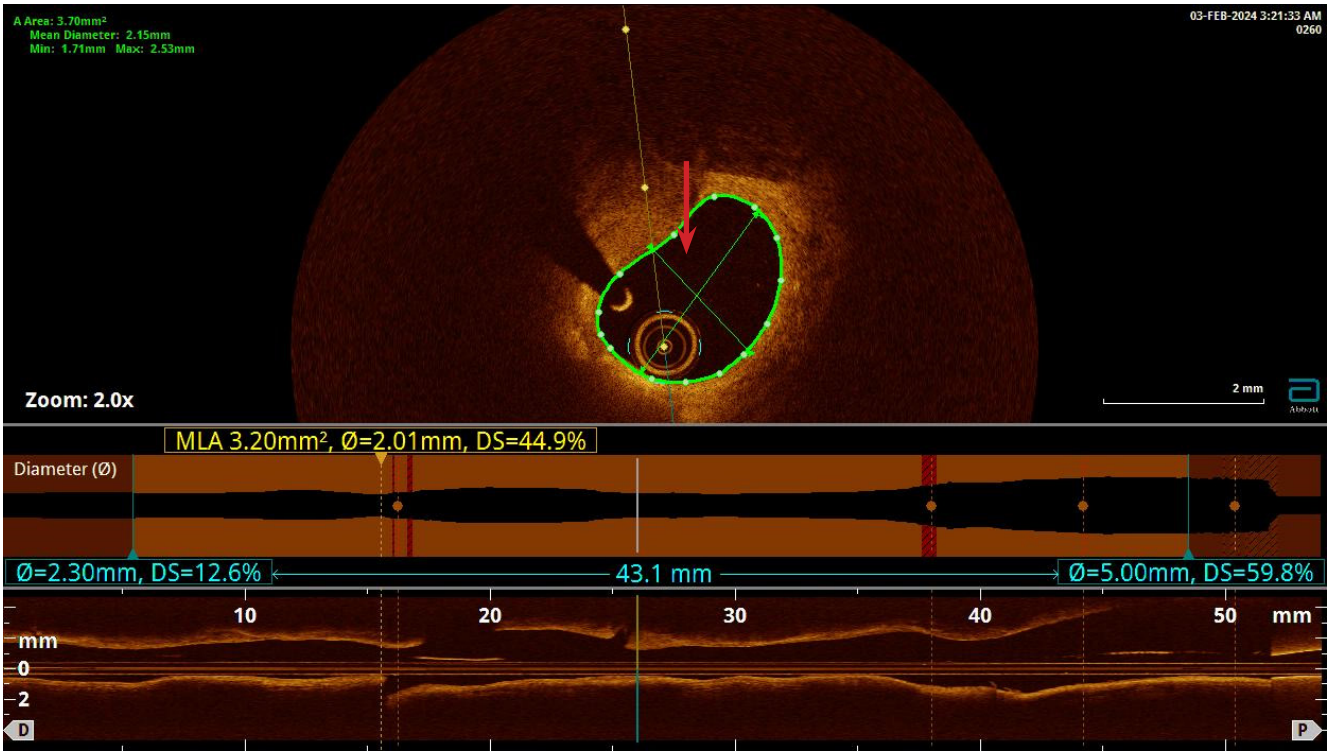


Рис. 3. Нестабильная АСБ с большим липидным ядром (указана стрелкой) по данным ОКТ.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

фактора некроза опухоли-α, циркулирующих нейтрофилов по сравнению с АСБ без кальцификации. Более того, частота больших ССО в течение 12 мес. была выше у пациентов с кальцификацией АСБ, чем без нее (16,4% vs 5,3%; p<0,05).

ОКТ позволяет определить фенотип повреждения фиброзной капсулы АСБ при ОКС — эрозию или разрыв. Gerhardt T, et al. показали [19], что в случае разрыва фиброзной капсулы уровни экспрессии провоспалительных цитокинов были выше как исходно, так и через 90 сут. после ОКС. Частота ССО в течение 2 лет была выше среди лиц с разрывом фиброзной капсулы АСБ, чем с ее эрозией — 14,3% vs 26,7%, (p=0,02). Фенотип повреждения АСБ ассоциируется с особенностями строения тромба, возникающего в ответ на дефект покрытия, что может оказывать влияние на эффективность антитромботической терапии [20]. Тромбы, сформированные при разрыве АСБ, как правило, богаты фибрином и эритроцитами и в меньшей степени — тромбоцитами ("красные" тромбы), в то время как эрозированные АСБ приводят к образованию тромбов, богатых тромбоцитами ("белые" тромбы). Состав тромба определяет его механические свойства с точки зрения стабильности и эмболизации, а также устойчивости к лизису.

ОКТ целесообразно выполнять перед проведением ЧКВ, т.к. этот подход обеспечивает получение предварительной информации о типе изъязвления АСБ, наличии кальцификации, структуре тромба — тех факторов, которые могут осложнить проведение процедуры ЧКВ. Критериями ОКТ, позволяющими принять решение о коронарном вмешательстве, являются наличие тромба и минимальная площадь поперечного просвета сосуда <3,5 мм^2 [21]. Исследования, оценивавшие эффективность выполнения ЧКВ под контролем ОКТ, в сравнении с ВСУЗИ, установили аналогичные клинические и ангиографические результаты [22]. После стентирования ОКТ позволяет в автоматическом режиме высчитывать площадь просвета контрольного сосуда и минимальную площадь стента с целью оценки достигнутого после вмешательства расширения. Кроме того, ОКТ выявляет диссекции и перфорации, возникшие в процессе стентирования [21, 22].

Недостатками ОКТ является низкое прохождение сигнала сквозь ткани (на 1-3 мм), что не позволяет оценить морфологию стенки КА на всю глубину. Тем не менее в настоящее время техника оценки КА при ОКТ продолжает совершенствоваться [23]. В сравнении с ВСУЗИ, наибольшее преимущество ОКТ заключается в возможности определения рестеноза стента, т.к. ВСУЗИ зачастую не обнаруживает мягкую неоинтимальную АСБ [21]. Еще одним преимуществом ОКТ является хорошая воспроизводимость измерений, что важно и для клинической практики, и для проведения научных исследований.

В проспективном РКИ OCTIVUS [24] сравнивалась эффективность ЧКВ в зависимости от метода

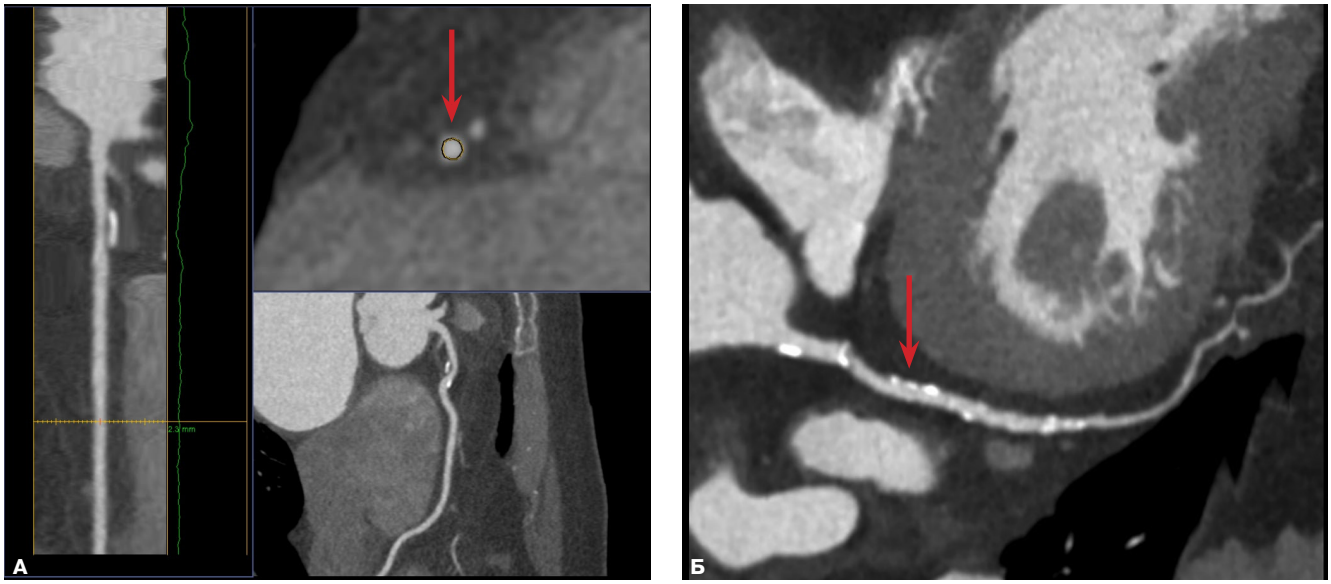


Рис. 4. МСКТ. **А**) Стрелкой указано положительное ремоделирование. **Б**) Стрелкой указаны точечные кальцинаты.

контроля — ОКТ или ВСУЗИ — у 2008 пациентов с доказанным поражением КА. За первичную конечную точку была принята совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, связанного со стентированным сосудом, или реваскуляризация стентированного сосуда, вызванная ишемией, в течение одного года. Результаты показали не меньшую эффективность ОКТ в сравнении с ВСУЗИ (p<0,001). Частота контраст-индуцированной нефропатии была сопоставимой (p=0,85), а частота серьезных процедурных осложнений была ниже в группе ОКТ, чем в группе ВСУЗИ (2,2% vs 3,7%; p=0,047).

В настоящее время изучается возможность преодоления ограничений методов ВСУЗИ и ОКТ путем создания гибридной ВСВ [25]. Комбинированная визуализация ВСУЗИ-ОКТ позволяет получить комплексное изображение коронарной АСБ. Сочетание нескольких методов ВСВ дает более обширную информацию о морфологии и составе АСБ, позволяет охарактеризовать ее фенотип и расширить понимание патофизиологии ОКС [26-28]. В последние годы отмечается тенденция более частого применения методов ВСВ. Так, анализ страховой базы Medicare с включением 1189470 пациентов, перенесших ЧКВ, показал, что при его выполнении в 2013г ВСВ применялась у 9,5% пациентов, а в 2019г — у 15,4% [16].

Еще одним методом визуализации, позволяющим оценивать состояние коронарного русла, является **компьютерная томография** (КТ) (рис. 4). Изображение, полученное при выполнении КТ, представляет собой карту распределения рентгеновской плотности объекта, выраженного в стандартизованной шкале Хаунсфилда (HU). **Мультиспиральная компьютерная томография** (МСКТ) обеспечила новые возможности в неинвазивной диагностике поражения КА. В последние годы также были установлены критерии нестабильности АСБ, определение которых возможно *in vivo*. Обнаружение этих критериев может иметь важнейшее значение в выборе тактики дальнейшего ведения пациента [29]. К ним относятся следующие показатели:

- увеличенный объем АСБ, приводящий к относительному расширению диаметра КА — так называемое "положительное ремоделирование". Для его оценки используется количественный показатель — индекс ремоделирования (ИР), который вычисляется по формуле: ИР=Д1/Д2, где Д1 — диаметр сосуда на уровне АСБ, Д2 — диаметр интактного сегмента проксимальнее АСБ. Положительным ремоделированием принято считать превышения диаметра сосуда в месте АСБ более чем на 10% по сравнению с референтным сегментом;
- участок АСБ низкой плотности (<30 единиц Хаунсфильда (HU));
- точечные кальцинаты в составе АСБ — неравномерные включения мелких кальциевых депозитов протяженностью <3 мм, занимающих только одну сторону АСБ на изображениях, выполненных в поперечном сечении КА;
- феномен "кругового свечения" — кольцевидное усиление рентгеновской плотности по периферии АСБ, не превышающее 130 HU;
- неровный контур АСБ или наличие разрыва.

Помимо этих показателей Американской ассоциацией кардиологов (AHA) предложены дополнительные геометрические характеристики КА [30]:

- расстояние от устья сосуда до стента — чем меньше расстояние от устья до стента, тем выше

риск развития ОКС (<39 мм для левой КА и <60 мм для правой КА);

• извитость — наличие одного изгиба >90° или трех изгибов от 45° до 90° с использованием трёхточечного угла внутри очага поражения;

• бифуркационное поражение.

КТ-ангиография является быстрым неинвазивным методом оценки состояния АСБ. Результаты КТ-ангиографии хорошо коррелируют с данными ВСУЗИ [31]. Недостатком МСКТ является невозможность достоверного выявления АСБ с тонкой капсулой вследствие недостаточного пространственного разрешения (~0,3-0,5 мм). По этой же причине МСКТ не позволяет четко разграничить АСБ с неповрежденной покрышкой у больных ОКС от поражений у больных со стабильной стенокардией. Однако о наличии АСБ с тонкой капсулой можно косвенно судить по наличию "светящегося кольца" в поперечном сечении артерии, которое визуализируется при преобладании липидного компонента в структуре АСБ, наличии микрокальцинатов и проявлениях ангиогенеза [32]. В настоящее время ведется работа по улучшению визуализации компонентов АСБ с помощью МСКТ с использованием наночастиц.

Параметры объема АСБ, полученные при проведении МСКТ, имеют высокую степень корреляции с аналогичными параметрами, полученными при выполнении ВСУЗИ. Опубликованы данные, свидетельствующие, что АСБ с признаками положительного ремоделирования (превышение диаметра сосуда в области АСБ более чем на 10% по сравнению с диаметром интактного сосуда), с низкой плотностью, наличием точечных (<3 мм) кальцинатов статистически значимо чаще выявлялись у больных ОКС, в то время как у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) чаще определялись АСБ с кальцинатами более крупного размера [33, 34]. Кроме того, было показано, что возможности МСКТ в выявлении нестабильных АСБ сопоставимы с возможностями ОКТ [35].

Таким образом, несмотря на некоторые недостатки МСКТ, связанные с ограничением получения изображений высокого разрешения, ее ценность заключается в предоставлении достоверной информации для стратификации риска развития ССО. Кроме того, МСКТ может помочь в выявлении больных с высоким риском рецидива ишемических эпизодов после перенесенного ОКС без подъема ST путем измерения общего числа некальцинированных АСБ, которые достоверно ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

К настоящему моменту появляется все больше доказательств того, что визуализация АСБ позволяет выявить пациентов высокого риска ССО. Так, в 2023г были опубликованы результаты систематического обзора и анализа прогностического влияния уязвимых АСБ на частоту больших сердечно-сосудистых нежелательных событий [36]. В данную работу вошло 30 исследований (21 ретроспективное, 9 проспективных), включавших в целом 30369 пациентов. Оценка характеристик АСБ проводилась с использованием визуализирующих методов (в 4 исследованиях — ОКТ, в 5 — ВСУЗИ, в 21 — КТ). Показатели "уязвимости" включали целый ряд параметров — низкую минимальную площадь просвета, АСБ с тонкой покрышкой, высокое содержание липидов в ядре, точечную кальцификацию, феномен "кругового свечения", позитивное ремоделирование и другие. Результаты показали, что выявление более чем одного критерия "уязвимости" АСБ с помощью визуализирующих методов исследования имеет высокую прогностическую ценность относительно развития больших сердечно-сосудистых событий (показатель "площадь по кривой" составил 0,87).

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) — это метод радионуклидной диагностики, принцип работы которого заключается в оценке распределения в организме различных биологически активных веществ, меченных радиофармпрепаратом (РФП). ПЭТ позволяет оценить объем кровотока, функцию и метаболизм органов или тканей на клеточном и молекулярном уровнях. Особую ценность имеет возможность визуализации клеточной перфузии органов-мишеней, кровоснабжаемых атеросклеротически измененными артериями, и в том числе — миокарда.

ПЭТ также является основным методом визуализации атеросклероза на молекулярном уровне. В настоящее время используются десятки РФП для высокочувствительной визуализации практически всех этапов атерогенеза (хемотаксис, аккумуляция липопротеидов, ангиогенез, протеолиз, тромбоз). Повышенная активность метаболизма в нестабильной АСБ обусловлена макрофагальным ответом, который может быть установлен с помощью фтордезоксиглюкозы (ФДГ), т.к. выраженность ее накопления в зоне АСБ пропорциональна количеству макрофагов. При этом данный показатель не связан с площадью и объемом АСБ. Метод является количественным, его основной параметр SUV (Standardized Uptake Value, стандартизованный уровень захвата РФП) высоко воспроизводим, что позволяет проводить объективные сопоставления в динамике [37]. Изменение образа жизни и терапия статинами сопровождаются снижением накопления ФДГ в сосудистой стенке параллельно с нормализацией показателей липидного обмена [38]. Эти результаты касаются визуализации сонных артерий и аорты. Однако исследование накопления ФДГ в КА представляет определенную техническую проблему вследствие относительно невысокой разрешающей способности ПЭТ (3-5 мм), а также вследствие того, что в норме

в миокарде ФДГ накапливается с интенсивностью, намного превышающей ее накопление в КА. В настоящее время разработан новый протокол подготовки пациента к исследованию, включающий в т.ч. и предварительную низкоуглеводную высокожирную диету, что приводит к снижению накопления ФДГ в миокарде, и, следовательно, к значительному улучшению визуализации стенок КА [39].

Исследования, выполненные на гибридных ПЭТ/КТ-томографах, показали, что визуализация кальцинатов в КА по данным КТ далеко не всегда совпадает с зонами повышенного накопления ФДГ по результатам ПЭТ. Эти работы заставили более детально изучать взаимоотношение процессов кальцификации и воспалительного ответа. В отличие от КТ, при ПЭТ с ФДГ выявляется воспалительный компонент АСБ, причем максимальное включение ФДГ отражает текущий высокий уровень воспаления в АСБ, имеющей высокую вероятность разрыва [40]. Еще одна возможная точка приложения визуализации с ФДГ — это выявление воспалительных процессов в зоне стентирования КА. Кроме того, регулярно появляется информация о использовании новых экспериментальных РФП, и к настоящему моменту разработано >20 соединений, способных визуализировать различные этапы атерогенеза на животных моделях или *in vitro*, с акцентом на визуализацию нестабильных АСБ

Роль визуализирующих методов в оценке эффективности гиполипидемической терапии

Гиполипидемическая терапия широко применяется в современной кардиологии. К настоящему моменту доступен целый ряд лекарственных препаратов, эффективность применения которых доказана на большом клиническом материале.

Ингибиторы синтеза холестерина (статины) — это один из наиболее изученных классов препаратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Статины конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу — важнейший фермент синтеза холестерина (ХС) на этапе превращения ацетил-КоА в мевалоновую кислоту. Максимальную доказательную базу в популяции кардиологических пациентов имеют аторвастатин и розувастатин. В случае необходимости интенсификации гиполипидемической терапии, к статину рекомендуется назначить **ингибитор всасывания ХС в кишечнике эзетимиб** [41]. Эзетимиб обычно назначают в комбинации со статинами, если высокие дозы последних недостаточно эффективны в достижении целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Эзетимиб может быть назначен в качестве монотерапии в случае непереносимости статинов. Однако монотерапия эзетимибом в клинических исследованиях не изучалась.

Ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилин/кексин типа 9 (PCSK9) — это моноклональные антитела, которые существенно отличаются от статинов и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму гиполипидемического действия. Разработка ингибиторов PCSK9 стала возможна после открытия роли гена и белка PCSK9 в метаболизме ХС. Связывание фермента PCSK9 с доменами рецепторов ЛНП приводит к их деградации и, соответственно, к снижению плотности их распределения, что вызывает снижение метаболизма ЛНП и приводит к гиперхолестеринемии (ГХС). Целенаправленное ингибирование PCSK9 с помощью моноклональных антител способствует активации рецепторов ЛНП, что сопровождается усилением захвата ЛНП из кровотока и, следовательно, снижением их содержания в плазме крови [42].

РКИ III фазы LAPLACE-2 с эволокумабом включало пациентов, у которых несмотря на терапию статинами в максимальных дозах уровни ЛНП оставались повышенными (в среднем 2,8 ммоль/л). Присоединение к терапии статином эволокумаба показало дополнительное снижение уровней ЛНП на 75% по сравнению с монотерапией статином. Было показано, что у 94% пациентов уровень ЛНП снижался <1,8 ммоль/л. Эффективность эволокумаба не зависела от пола, возраста, типа/дозы статина и исходного уровня ЛНП [43].

В РКИ III фазы GAUSS-2 эволокумаб назначался пациентам с непереносимостью статинов в эффективных дозах. По результатам исследования, 46% пациентов, получавших эволокумаб, достигали снижения уровня ЛНП <1,8 ммоль/л [44]. Эффективность эволокумаба у пациентов с семейной гетерозиготной ГХС была изучена в РКИ RUTHERFORD-2, в котором пациентам с подобранной гиполипидемической терапией дополнительно назначались эволокумаб или плацебо. Результаты исследования показали, что эволокумаб при добавлении к проводимой гиполипидемической терапии снижал уровень ЛНП дополнительно на 60% в сравнении с плацебо, что позволило достичь целевого уровня ЛНП (<1,8 ммоль/л) у 67% больных группы эволокумаба по сравнению с 2% у получавших плацебо [45].

Алирокумаб, согласно данным РКИ II и III фазы программы ODYSSEY [46], продемонстрировал значительное преимущество в снижении уровня ЛНП у пациентов с первичной ГХС в сравнении с контрольными группами (плацебо, эзетимиб или модификация терапии статинами) как в качестве монотерапии, так и при комбинации со статинами и другими липидснижающими препаратами. Кроме того, было установлено, что алирокумаб оказывает влияние и на другие атерогенные фракции ХС — аполипопротеин В и липопротеин(а). При этом алирокумаб характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью, вследствие чего может применяться при недостижении целевых значений

ХС ЛНП при терапии статинами, а также в случае непереносимости статинов или при семейной гетерозиготной ГХС.

В настоящее время интенсификация гиполипидемической терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска рассматривается в качестве эффективной и оправданной стратегии. В последней версии российских рекомендаций, посвященных ведению пациентов с нарушениями липидного обмена (2023), рассматривается возможность применения стартовой комбинированной гиполипидемической терапии [41]:

• в случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных очень высокого риска (>4,0 ммоль/л), рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб) (УУР А, УДЦ 1);

• в случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (>5,0 ммоль/л), рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина в максимально переносимой дозе+эзетимиб+ингибитор PCSK9: алирокумаба, эволокумаба или инклисирана (УУР А, УДЦ 1).

Этот аспект гиполипидемический терапии тем более актуален, что появляется все больше данных о недостаточной эффективности монотерапии статинами у некоторых пациентов с поражением КА атеросклеротического генеза. Так, целью исследования Suzuki N, et al. [47] было определение характеристик пациентов, у которых, несмотря на первичную профилактику статинами в течение как минимум 6 мес., сохранялись критерии "уязвимости" АСБ. В качестве метода ВСВ применялось ВСУЗИ. Результаты показали, что пациенты с "уязвимыми" АСБ были моложе, имели более высокие уровни ЛНП, триглицеридов и ХС не липопротеидов высокой плотности, чем пациенты из группы с неуязвимыми АСБ. Авторы делают вывод о целесообразности более активной гиполипидемической терапии для первичной профилактики ССЗ.

Проведено несколько исследований, в которых с применением визуализирующих методик сравнивали влияние на параметры АСБ монотерапии статинами и их комбинации с ингибиторами PCSK9 с помощью ВСУЗИ и ОКТ (табл. 1).

В исследование ODYSSEY-J-IVUS [3] было включено 206 пациентов, перенесших ОКС в течение 4 нед. до включения, с уровнем ЛНП ⩾2,59 ммоль/л (⩾100 мг/дл). Первая группа получала аторвастатин ⩾10 мг/сут. или розувастатин ⩾5 мг/сут. Вторая группа получала комбинацию статина и алирокумаба (75 мг каждые 2 нед.), и если через 14 нед. исследования уровень ЛНП был ⩾2,59 ммоль/л, дозу алирокумаба повышали до 150 мг каждые 2 нед. Общая длительность исследования составила 36±2 нед. ВСУЗИ проводилось исходно и по окончании исследования. На основании результатов ВСУЗИ было установлено снижение процентного изменения нормализованного общего объема АСБ на 3,1% в группе монотерапии и на 4,8% в группе комбинированной терапии (p=0,23). Абсолютное изменение процентного объема АСБ составило 1,3% и 1,4%, соответственно (p=0,79). Уровень ЛНП через 36 нед. исследования снизился на 13,4% в группе монотерапии, в то время как в группе комбинированного гиполипидемического лечения — на 63,9% (p<0,0001). Параметры безопасности были сопоставимы в группах сравнения.

Исследование GLAGOV включало 968 больных с атеросклерозом КА, подтвержденным по результатам коронарографии [4]. Первая группа получала эволокумаб (420 мг ежемесячно), вторая — плацебо. Общая длительность исследования составила 78 нед. ВСУЗИ выполнялось при включении в исследование и через 78 нед. По итогам исследования объем АСБ увеличился на 0,05% в группе плацебо и снизился на 0,95% при приеме эволокумаба (95% доверительный интервал (ДИ): -1,8% — -0,64%; p<0,001). Общий объем АСБ уменьшился на 0,9 мм^3 в группе плацебо и на 5,8 мм^3 в группе эволокумаба (95% ДИ: -7,3 — -2,5; p<0,001). Регресс АСБ зафиксирован у 64,3% пациентов, принимавших эволокумаб, и у 47,3%, принимавших плацебо. Кроме того, в группе эволокумаба был достигнут более низкий уровень ЛНП (93,0 vs 36,6 мг/дл; 95% ДИ: -59,7 — -53,4; p<0,001).

Исследование PACMAN-AMI [5] включало 300 пациентов, перенесших ЧКВ вследствие острого ИМ. Пациенты дополнительно к терапии розувастатином (20 мг/сут.) получали алирокумаб (150 мг каждые 2 нед.) или плацебо. Длительность наблюдения составляла 52 нед. ВСУЗИ проводилось в начале и конце исследования. В итоге объем АСБ уменьшился на 2,13% в группе алирокумаба и на 0,92% в группе плацебо (95% ДИ: -1,78% — -0,65%; p<0,001). Среднее изменение минимальной толщины фиброзной капсулы составило 62,67 мкм в группе алирокумаба и 33,19 мкм в группе плацебо (95% ДИ: 11,75-47,55; p=0,001).

Исследование Gao F, et al. включало 61 пациента с хронической ИБС или ОКС, и с поражением КА на 50-70% диаметра [6], с уровнем ЛНП ⩾1,81 ммоль/л для пациентов с ОКС или ⩾2,59 ммоль/л для пациентов без ОКС. Исходно все пациенты получали розувастатин ⩾10 мг/сут. или аторвастатин ⩾20 мг/сут. Первая группа получала алирокумаб (75 мг каждые 2 нед.), вторая — только статин. Общая длительность исследования составила 36±2 нед. ОКТ проводили исходно и при окончании наблюдения. В результате, в группе комбинированной терапии в сравнении

с группой монотерапии было получено статистически значимое увеличение минимальной толщины фиброзной покрышки (18,0 [10,8-29,2] мкм vs 13,2 [7,4-18,6] мкм; p=0,029) и площади минимального просвета (0,20 [0,10-0,33] мм^2 vs 0,13 [0,12-0,24] мм^2; p=0,006), а также большее снижение максимальной липидной дуги (15,1° [7,8-24,5] vs 8,4° [2,0-10,5]; p=0,008).Снижение уровня ЛНП в группе комбинированной терапии было статистически значимо больше, чем в группе монотерапии (1,72±0,51 vs 0,96±0,59, p<0,0001).

Исследование HUYGENS [7] включало 161 пациента с ИМ без подъема сегмента ST. Сравнивались эволокумаб (420 мг) и плацебо. Длительность наблюдения составила 52 нед. В течение исследования проводилась серия ОКТ. В группе эволокумаба было получено более выраженное повышение минимальной толщины капсулы (+42,7 vs +21,5 мкм; p=0,015), регресс липидной дуги (-57,5° vs -31,4°; p=0,04), снижение макрофагального индекса (-3,17 vs -1,45 мм; p=0,04) и уровня ЛНП (28,1 vs 87,2 мг/дл; p<0,001).

Исследование Yano H, et al. [8] включало 58 пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Все пациенты получали розувастатин (5 мг/сут.), из них 18 — эволокумаб (140 мг каждые 2 нед.). ОКТ проводилась исходно, через 4 и 12 нед. наблюдения. Результаты показали, что увеличение толщины фиброзной покрышки АСБ (177,7±33,2 vs 164,0±30,4; p<0,001) и снижение макрофагального индекса (7,0±1,8 vs 8,0±2,2; p=0,002) к концу исследования были больше в группе комбинированной терапии.

Исследование ALTAIR [9] включало 24 пациента с хронической ИБС или ОКС и уровнем ЛНП >70 мг/дл. Все пациенты получали розувастатин (10 мг/сут.), из них 12 — дополнительно алирокумаб (75 мг каждые 2 нед.). Длительность наблюдения составляла 36 нед. ОКТ выполнялась исходно и по окончании исследования. Результаты установили, что в группе алирокумаба толщина фиброзной капсулы увеличилась больше, чем в группе монотерапии (190 мм [128-220] vs 90 мм [60-125]; p=0,001), а макрофагальный индекс был ниже (-28,4% [-35,3% до -19,0%] vs -10,2% [-25,3% до 4,3%]; p=0,033).

Исследование ARCHITECT [10] по дизайну было открытым многоцентровым одногрупповым и включало 104 пациентов с семейной ГХС без клинических проявлений коронарного атеросклероза. Дополнительно к высокоинтенсивной терапии статином (как в комбинации с эзетимибом, так и без него) все пациенты получали алирокумаб (150 мг каждые 2 нед.). МСКТ выполнялась исходно и через 78 нед. лечения. В результате терапии объем АСБ изменился с 34,6% [32,5-36,8] при поступлении до 30,4% [27,4-33,4] при последующем наблюдении (P<0,001). Также было установлено изменение морфологии АСБ: увеличение доли кальцинации (+0,3%; P<0,001) и фиброза (+6,2%; P<0,001) покрышки, при этом доля фиброзно-жировых (-3,9%; p<0,001) и некротических (-0,6%; P<0,001) структур снизилась. Медиана ЛНП составляла 138,9 [117,5-175,3] мг/дл исходно и 45,0 [36,0-65,0] мг/дл по окончании исследования (p<0,001).

Заключение

ВСУЗИ, ОКТ и МСКТ позволяют не только выявлять уязвимые АСБ и достоверно прогнозировать риск развития коронарных осложнений, но и отслеживать динамику атеросклеротического процесса и эффективность проводимого лечения — как инвазивного, так и медикаментозного.

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

Литература/References

1. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J Am Coll Cardiol. 2003;19;41(4):15S-22S. doi:10.1016/s0735-1097(02)02834-6.
2. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. Circulation. 1996;94(5):928-31. doi:10.1161/01.cir.94.5.928.
3. Ako J, Hibi K, Tsujita K, et al. Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in japanese patients with acute coronary syndrome — The ODYSSEY J-IVUS trial. Circ J. 2019;83:2025-33. doi:10.1253/circj.CJ-19-0412.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;13;316(22):2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
5. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. JAMA. 2022;327:1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
6. Gao F, Wang ZJ, Ma XT, et al. Effect of alirocumab on coronary plaque in patients with coronary artery disease assessed by optical coherence tomography. Lipids Health Dis. 2021;12;20(1):106. doi:10.1186/s12944-021-01528-3.
7. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2022;15(7):1308-21. doi:10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
8. Yano H, Horinaka S, Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. J Cardiol. 2020;75:289-95. doi:10.1016/j.jjcc.2019.08.002.
9. Sugizaki Y, Otake H, Kawamori H, et al. Adding alirocumab to rosuvastatin helps reduce the vulnerability of thin-cap fibroatheroma: an ALTAIR trial report. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:1452-4. doi:10.1016/j.jcmg.2020.01.021.
10. Pérez de Isla L, Díaz-Díaz JL, Romero MJ, et al. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study. Circulation. 2023;147(19):1436-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557.
11. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. Cardiovasc Pathol. 2010;19(1):6-11. doi:10.1016/j.carpath.2008.08.004.
12. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1262-75. doi:10.1161/01.atv.20.5.1262.
13. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. Circulation. 1992;85:119-24.
14. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. Circulation. 1990;81(5):1575-85. doi:10.1161/01.cir.81.5.1575.
15. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2018;39(35):3281-300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
16. Fazel R, Yeh RW, Cohen DJ, et al. Intravascular imaging during percutaneous coronary intervention: temporal trends and clinical outcomes in the USA. Eur Heart J. 2023; 44(38):3845-55. doi:10.1093/eurheartj/ehad430.

17. Kochergin NA, Kochergina AM. The possibilities of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of unstable plaques in coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2909. (In Russ.) Кочергин Н. А., Кочергина А. М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909.
18. Nelles G, Abdelwahed YS, Alyaqoob A, et al. Spotty calcium deposits within acute coronary syndrome (ACS)-causing culprit lesions impact inflammatory vessel-wall interactions and are associated with higher cardiovascular event rates at one year follow-up: Results from the prospective translational OPTICO-ACS study program. Atherosclerosis. 2023;385:117284. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117284.
19. Gerhardt T, Seppelt C, Abdelwahed YS, et al. Culprit plaque morphology determines inflammatory risk and clinical outcomes in acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2023;44(38):3911-25. doi:10.1093/eurheartj/ehad334.
20. Baaten CCFMJ, Nagy M, Bergmeier W, et al. Platelet biology and function: plaque erosion vs. rupture. Eur Heart J. 2024;45(1):18-31. doi:10.1093/eurheartj/ehad720.
21. Gutiérrez-Chico JL, Alegría-Barrero E, Teijeiro-Mestre R, et al. Optical Coherence Tomography From Research to Practice. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2012;13(5):370-84. doi:10.1093/ehjci/jes025.
22. Kume T, Uemura S. Current clinical applications of coronary optical coherence tomography. Cardiovasc Interv Ther. 2018;33(1):1-10. doi:10.1007/s12928-017-0483-8.
23. Maehara A, Matsumura M, Ali ZA, et al. IVUS-Guided Versus OCT-Guided Coronary Stent Implantation: A Critical Appraisal. JACC CardiovascImaging. 2017;10(12):1487-503. doi:10.1016/j.jcmg.2017.09.008.
24. Kang DY, Ahn JM, Yun SC, et al. Optical Coherence Tomography-Guided or Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023;148(16):1195-206. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066429.
25. Bourantas CV, Jaffer FA, Gijsen FJ, et al. Hybrid intravascular imaging: recent advances, technical considerations, and current applications in the study of plaque pathophysiology. Eur. Heart J. 2017;38(6):400-12. doi:10.1093/eurheartj/ehw097.
26. Legutko J, Bryniarski KL, Kaluza GL, et al. Intracoronary Imaging of Vulnerable Plaque-From Clinical Research to Everyday Practice. J Clin Med. 2022;11(22):6639. doi:10.3390/jcm11226639.
27. Kubo T, Terada K, Ino Y, et al. Combined Use of Multiple Intravascular Imaging Techniques in Acute Coronary Syndrome. Front Cardiovasc Med. 2022;8:824128. doi:10.3389/fcvm.2021.824128.
28. Gurgoglione FL, Denegri A, Russo M, et al. Intracoronary Imaging of Coronary Atherosclerotic Plaque: From Assessment of Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Implication. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5155. doi:10.3390/ijms24065155.
29. Puchner SB. Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64(7):684-92. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.039.
30. Han D, Lin A, Kuronuma K, et al. Association of Plaque Location and Vessel Geometry Determined by Coronary Computed Tomographic Angiography With Future Acute Coronary Syndrome-Causing Culprit Lesions. JAMA Cardiol. 2022;7(3):309-19. doi:10.1001/jamacardio.2021.5705.
31. Shariya MA, Shabanova MS, Veselova TN, et al. Comparison of computed tomography with intravascular ultrasound in evaluation of coronary plaques parameters. Medical visualization. 2018;(4):7-19. (In Russ.) Шария М. А., Шабанова М. С., Веселова Т. Н. и др. Сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке параметров атеросклеротических бляшек коронарных артерий. Медицинская визуализация. 2018;(4):7-19. doi:10.24835/1607-0763-2018-4-7-19.
32. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, et al. Comparison of diagnostic accuracy between multidetector computed tomography and virtual histology intravascular ultrasound for detecting optical coherence tomography-derived fibroatheroma. Cardiovasc Interv Ther. 2014;29(2):102-8. doi:10.1007/s12928-013-0219-3.
33. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, et al. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8):1655-62. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.041.
34. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Head-to-Head Comparison of Coronary Plaque Evaluation Between Multislice Computed Tomography and Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis. JACC: Cardiovascular Interventions. 2008;1(2):176-82. doi:10.1016/j.jcin.2008.01.007.
35. Kinoshita D, Suzuki K, Usui E, et al. High-Risk Plaques on Coronary Computed Tomography Angiography: Correlation With Optical Coherence Tomography. JACC Cardiovasc Imaging. 2024;17(4):382-91. doi:10.1016/j.jcmg.2023.08.005.
36. Gallone G, Bellettini M, Gatti M, et al. Coronary Plaque Characteristics Associated With Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Patients and Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(12):1584-604. doi:10.1016/j.jcmg.2023.08.006.
37. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. J Nucl Med. 2008;49(6):871-8. doi:10.2967/jnumed.107.050294.
38. Lee J, On YK, Lee EJ, et al. Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction. J Nucl Med. 2008;49(8):1277-82. doi:10.2967/jnumed.108.052233.
39. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(4):388-97. doi:10.1016/j.jcmg.2010.01.004.
40. Rudd JH, Narula J, Strauss HW, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? J Am Coll Cardiol. 2010;55(23):2527-35. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.061.
41. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
42. Shikaleva AA, Maximov ML, Kiseleva NM, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of dyslipidemia. Medical Council. 2020;(21):12-8. (In Russ.) Шикалева А. А., Максимов М. Л., Киселева Н. М. и др. Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/ кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии. Медицинский Совет. 2020;(21):12-8. doi:10.21518/2079-701X-2020-21-12-18.
43. Robinson JG. Contemporary evidence-based guidelines: practice based on the strongest evidence. Mayo Clin Proc. 2014;89(9):1176-82. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.008.
44. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al.; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(15):1580-90. doi:10.1001/jama.2016.3608.
45. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):331-40. doi:10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
46. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36(19):1186-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv028.
47. Suzuki N, Yokoi T, Kimura T, et al. Risk Factors for Vulnerable Plaque Detected Using Near-Infrared Spectroscopy in Patients Receiving Statin Therapy with No History of Coronary Artery Disease. Int Heart J. 2023;64(4):577-83. doi:10.1536/ihj.23-011.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):6013
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6013
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Скрининг на наличие аневризмы брюшного отдела аорты в мире и России

Балахонова Т. В.[1], Ершова А. И.[2], Генкель В. В.[3], Гарбузова Е. В.[2], Дроздова Л. Ю.[2], Светликов А. В.[4,5], Акчурин Р. С.[1], Шальнова С. А.[2], Бойцов С. А.[1], Драпкина О. М.[2]

Несмотря на общемировую тенденцию к снижению распространённости аневризмы брюшной аорты (АБА), это бессимптомное до определенного момента и потому коварное заболевание остается одной из причин внезапной смерти у пожилых. Это обусловливает необходимость проведения скрининговых исследований, эффективность и целесообразность которых уже не раз доказана в крупных научных, в т.ч. популяционных, исследованиях и метаанализах. Традиционным и более предпочтительным методом скрининга является ультразвуковое исследование (УЗИ). Согласно рекомендательным документам разных стран показания к проведению УЗИ брюшной аорты для исключения АБА различаются. На сегодняшний день в России нет точных данных о распространенности АБА, не определена целевая группа для проведения скрининга, в связи с чем в стране необходимо проведение крупных популяционных исследований для изучения распространённости заболевания и факторов риска его развития, а также расчета показателей клинико-экономической эффективности внедрения программы скрининга АБА в структуру профилактических мероприятий.

Ключевые слова: аневризма брюшного отдела аорты, скрининг, профилактика, ультразвуковое исследование, дуплексное сканирование.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; [3]ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск; [4]ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург; [5]ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, отдел ультразвуковых методов исследований, г.н.с., ORCID: 0000-0002-7273-6979, Ершова А. И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Генкель В. В. — к.м.н., кафедра пропедевтики внутренних болезней, доцент, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Гарбузова Е. В.* — лаборатория клиномики, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., лаборатория поликлинической терапии, руководитель, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Светликов А. В. — д.м.н., кафедра госпитальной хирургии, профессор, ORCID: 0000-0001-8652-8778, Акчурин Р. С. — д.м.н., академик РАН, отдел сердечно-сосудистой хирургии, руководитель, зам. генерального директора по хирургии, ORCID: 0000-0002-6726-4612, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, руководитель, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

АБА — аневризма брюшного отдела аорты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 24.06.2024
Рецензия получена 07.06.2024
Принята к публикации 13.08.2024

Для цитирования: Балахонова Т. В., Ершова А. И., Генкель В. В., Гарбузова Е. В., Дроздова Л. Ю., Светликов А. В., Акчурин Р. С., Шальнова С. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Скрининг на наличие аневризмы брюшного отдела аорты в мире и России. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6013. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6013. EDN RCTDXT

Screening for abdominal aortic aneurysm in the world and in Russia

Balakhonova T. V.[1], Ershova A. I.[2], Genkel V. V.[3], Garbuzova E. V.[2], Drozdova L. Yu.[2], Svetlikov A. V.[4,5], Akchurin R. S.[1], Shalnova S. A.[2], Boytsov S. A.[1], Drapkina O. M.[2]

Despite the global trend towards a decrease in the prevalence of abdominal aortic aneurysm (AAA), this disease remains one of the sudden death causes in the elderly. This necessitates the need to conduct screening studies, the effectiveness and feasibility of which has been proven in large studies, including population-based ones, and meta-analyses. The traditional and most optimal screening method is ultrasound examination. According to the guidelines of different countries, the indications for abdominal aorta ultrasound vary. Today in Russia there is no accurate data on the prevalence of AAA, while the target group for screening has not been defined, and therefore the country needs to conduct large population studies to study its prevalence and risk factors, as well as to calculate indicators of the clinical and economic effectiveness of implementation AAA screening programs.

Keywords: abdominal aortic aneurysm, screening, prevention, ultrasound, duplex scanning.

Relationships and Activities: none.

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [3]South Ural State Medical University, Chelyabinsk; [4]Sokolov North-Western District Research and Clinical Center, St. Petersburg; [5]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Genkel V. V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Svetlikov A. V. ORCID: 0000-0001-8652-8778, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-6726-4612, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

Received: 24.06.2024 **Revision Received:** 07.08.2024 **Accepted:** 13.08.2024

For citation: Balakhonova T. V., Ershova A. I., Genkel V. V., Garbuzova E. V., Drozdova L. Yu., Svetlikov A. V., Akchurin R. S., Shalnova S. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Screening for abdominal aortic aneurysm in the world and in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6013. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6013. EDN RCTDXT

Ключевые моменты

- Выявление аневризмы брюшной аорты (АБА) на доклинической стадии позволяет значимо снизить смертность от развития осложнений.
- Мировая практика программ скрининга на наличие АБА демонстрирует их бесспорную эффективность.
- России необходимы исследования по оценке распространенности АБА и факторов риска развития заболевания, что позволило бы разработать собственную программу скрининга.

Key messages

- Detection of preclinical abdominal aortic aneurysm (AAA) can significantly reduce mortality from complications.
- World practice of screening programs for AAA demonstrates their undeniable effectiveness.
- Russia needs research to assess the prevalence and risk factors of AAA, which would make it possible to develop own screening program.

С древнейших времен медицина знакома с таким явлением, как аневризмы: впервые аневризма описана в Папирусе Эберса (~1550г до н.э.), а сам термин (от др.-греч. ἀνεύρυσμα "расширение, растяжение") ввел Гален во IIв н.э. [1]. Первое описание аневризмы брюшной аорты (АБА) принадлежит "отцу анатомии" Андреасу Везалию [2]. Сегодня под АБА понимается расширение брюшного отдела >30 мм [3]. Внимание к АБА было приковано на всем протяжении истории медицины в связи с его фатальностью: даже при современном уровне медицины разрыв АБА заканчивается летально примерно в 4 из 5 случаев, оставаясь одной из ведущих причин внезапной смерти у мужчин пожилого возраста [4]. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно вплоть до развития осложнений: разрыва, формирования аортокишечных и аортокавальных фистул, сдавления подвздошных вен с формированием тромбоза глубоких вен [5]. Выявление АБА на стадии значительного расширения аорты приводит к возрастанию периоперационных рисков. Именно поэтому в мире активно практикуется внедрение программ скрининга: выявление АБА на доклинической стадии позволяет провести профилактические мероприятия, направленные на замедление процесса расширения аорты (уменьшение воздействия модифицируемых факторов риска (ФР), прием в эффективных дозах гиполипидемической и гипотензивной терапии), а также выполнить операцию в плановом порядке с меньшим риском осложнений. Раннее выявление АБА способствует снижению смертности при АБА на 35-50% [6]. Целью обзора является обсуждение существующей практики и обоснованности скрининговых программ в мире и России.

Методология исследования

Проведен поиск в электронных научных библиотеках и базах данных за период 2003-2024гг:

1. База "elibrary.ru" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Аневризма брюшной аорты", "Скрининг", "Факторы риска", "Ультразвуковое исследование", "Профилактика".

2. База "pubmed.gov" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Abdominal aortic aneurysm", "Screening", "Risk factors", "Ultrasound", "Prevention".

Результаты

Эпидемиология

Распространенность АБА в общемировой популяции на 100 тыс. населения в 2010г варьировалась от 7,88 случаев в группе 40-44 года до 2274,82 случаев в группе 75-79 лет. Распространенность АБА в Западной Европе составила в среднем 244,54 случая на 100 тыс. населения, в Восточной Европе — 173,57 случая на 100 тыс. населения [7]. В американском исследовании по оценке распространённости АБА в ходе скрининга среди лиц 67±9 лет заболевание выявлено почти у 3% пациентов [8]. Стоит отметить, что в последние десятилетия отмечается снижение заболеваемости и распространенности АБА, что связывается со снижением распространенности курения и улучшением контроля сердечно-сосудистого риска [3].

Несмотря на снижение распространённости заболевания, отмечается глобальное увеличение абсолютного количества смертей, ассоциированных с АБА: с 94968 случаев в 1990г до 172427 случаев в 2019г, что составляет 81,6%. Тем не менее, если проанализировать уровень смертности, то окажется, что общий стандартизованный коэффициент смертности снизился на 18%: с 2,72 на 100 тыс. населения в 1990г до 2,21 на 100 тыс. человек в 2019г [9]. Вероятнее всего, наблюдаемое увеличение абсолютного количества смертей связано с общемировой тенденцией к старению населения и эффективностью программ скрининга.

Точных данных о распространенности АБА в России нет из-за бессимптомного течения, отсутствия обязательного скрининга и популяционных исследований на предмет наличия АБА.

ФР развития АБА

Среди традиционных ФР наиболее значимым в развитии АБА является курение: риск развития заболевания у курильщиков выше в 4,87 раза. Среди лиц, отказавшихся от пагубной привычки, риск АБА меньше, однако все равно превышает таковой у некурящих в 2,1 раза [10]. Показано также, что риск развития АБА на 66% выше у пациентов с артериальной гипертензией, причем повышение систолического артериального давления на каждые 20 мм рт.ст. и диастолического артериального давления на каждые 10 мм рт.ст. было связано с увеличением риска развития АБА на 14% и 28%, соответственно [11]. Интересно, что анализ ФР, связанных со смертностью от АБА, показывает снижение вклада курения (с 45,6% в 1990г до 34,6% в 2019г); в результате артериальная гипертензия, также продемонстрировавшая снижение влияния на показатели смертности (с 38,7% в 1990г до 34,7% в 2019г), выходит на первое место [9]. В 1,8 раз чаще АБА встречается у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [12]. Примечательно, что сахарный диабет 2 типа ассоциирован с почти вдвое меньшей заболеваемостью АБА [13].

В эпидемиологии АБА четко прослеживаются половые различия: так, риск развития АБА у мужчин в среднем почти в 6 раз выше в сравнении с женщинами [10, 14]. Однако нужно отметить, что при использовании порогового значения диаметра брюшной аорты в 30 мм возможна недооценка распространенности АБА у женщин, имеющих в норме меньшие размеры аорты [3]. К тому же, несмотря на меньшую распространенность, у женщин заболевание прогрессирует быстрее, а риск разрыва АБА примерно в 4 раза выше [5].

В контексте ФР нельзя не упомянуть атеросклероз: так, АБА в 2,3 раза чаще развивается у пациентов с ишемической болезнью сердца и в 2,5 раза чаще у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [10]. Дислипидемия — еще один ФР, ассоциированный с наличием АБА: распространенность заболевания имеет положительную связь с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и отрицательную с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности; тем не менее на скорость роста и риск разрыва АБА наличие дислипидемии, по-видимому, влияния не оказывает [15]. Имеются и расовые различия в распространенности заболевания: согласно данным исследований, АБА чаще встречается у представителей европеоидной расы (3,1%) в сравнении с афроамериканцами (1,7%) и азиатами (1,2%) ($p=0,0053$) [8]; вероятно, данные различия обусловлены не столько анатомическими или биологическими, сколько социально-экономическими различиями [5].

Наконец, среди ФР АБА можно выделить семейный анамнез: наличие родственников первой степени родства с АБА связано с увеличением риска развития заболевания у пациента в 2-4 раза [5, 10]. У таких пациентов отмечается более раннее формирование аневризмы, большая скорость роста и частота разрыва в сравнении со спорадическими случаями АБА [5]. Выявлены генетические ассоциации, которые могут прояснить определенные аспекты патогенеза, однако пока не могут быть использованы для выявления лиц с риском развития АБА. Этим, несмотря на некоторые патогенетические сходства, отличаются аневризмы брюшного и грудного отделов аорты: в развитии последней ключевую роль играют генетические изменения [16].

Нужно упомянуть, что развитие АБА также может быть связано с инфекционными агентами, травмами, иммунологическими нарушениями и заболеваниями соединительной ткани [15].

Патофизиология

Патогенез заболевания до конца не ясен. Согласно сегодняшним представлениям, среди механизмов, участвующих в формировании АБА, выделяют повышенную экспрессию молекул адгезии и хемокинов эндотелиальными клетками, дисфункцию гладкомышечных клеток, клеточную инфильтрацию стенки аорты в рамках локального воспаления, оксидативный стресс и ремоделирование внеклеточного матрикса. Данный процесс протекает при участии множества медиаторов, среди которых центральная роль отводится матриксным металлопротеиназам (MMPs) [15]. Кроме них, в патогенезе развития АБА участвуют молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), интерлейкин-6, интерлейкин-1β, а также фактор некроза опухоли-α [17].

Эффективность программ скрининга

Программы скрининга АБА широко внедрены в общемировой практике и уже не раз доказали свою эффективность и целесообразность. Так, согласно результатам метаанализа 2010г, скрининг АБА у мужчин >65 лет связан с достоверным снижением риска смерти, ассоциированной с АБА, в течение ближайших 10 лет на 45% ($p<0,05$) [18]. По данным метаанализа 2019г (>175 тыс. мужчин >65 лет), скрининг АБА приводит к значимому снижению риска смерти от всех причин на 3% и смерти, связанной с АБА, на 35% [6].

Эффективность скрининга АБА становится еще более очевидной при сравнении с другими скрининговыми программами: число лиц, необходимых подвергнуть исследованию, для выявления одного случая заболевания АБА оценивается в 311 человек, в то время как для скрининга рака груди этот показатель равен 1904 человек, а для скрининга колоректального рака — 1374 человека [19].

В Великобритании работа Программы скрининга АБА Национальной службы здравоохранения (NAAASP) была начата в шести пилотных центрах в 2009г, и к 2013г охватывала медицинские учреждения

Таблица 1

Показания для проведения скрининга на наличие АБА согласно международным клиническим рекомендациям

Рекомендации / Параметр	ESC, 2014		SVS, 2018		USPSTF, 2019		NICE/NHS, 2020		CSVS, 2020		AIUM, 2021		ACC/AHA, 2022		ESVS, 2024[4]	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Без учета ФР	>65[1]	V			65-75[3]	65-75	>65		65-80						≥65 (+)	≥65 (-)
Курение		>65	65-75		65-75	65-75	>65 (приоритет)	⩾70		65-80	⩾65	⩾65	⩾65	⩾65	⩾65 (++)	⩾65 (-)
			>75[2]										<65 (сильный ФР)			
Семейный анамнез АБА (*для AIUM также аневризм периферических артерий*)			65-75			65-75			>55		⩾50		⩾65		(+++)	
			>75[2]										<65 (сильный ФР)			
ХОБЛ																
АЗ коронарных, церебральных и периферических артерий										65-80			<65 (дополнительный ФР)		(-)	
АГ												⩾65				
Гиперлипидемия												⩾65				
Белая раса																
Не белая раса															(-)	
Наследственные заболевания соединительной ткани													<65 (дополнительный ФР)			
Аневризмы периферических артерий											V				(+++)	
Трансплантация органа в анамнезе															(++)	

Примечание: [1] — здесь и далее число в ячейке обозначает рекомендованный для скрининга возраст пациентов; [2] — при отсутствии значимых проблем со здоровьем; [3] — избирательный скрининг; [4] — УЗИ-скрининг АБА рекомендован к проведению в группах высокого риска (класс IA); группы имеют разную степень целесообразности (от "+" до "+++"). Скрининг в отдельных группах маркируется как нецелесообразный ("-") и в данной таблице приравнен к классу III. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АБА — аневризма брюшной аорты, АГ — артериальная гипертензия, АЗ — атеросклеротические заболевания, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Расшифровка цветовых обозначений класса рекомендаций:

Класс I (1a для CSVS)	B
Класс IIa	C
Класс IIb (2c для CSVS)	D
Класс III	I

Англии, Уэльса, Шотландии и Северной Ирландии [20]. Эффективность программы была продемонстрирована в 2012г в рамках расширенного наблюдения за 67770 мужчинами 65-74 лет, включенными в исследование MASS (UK Multicentre Aneurysm Screening Study) [21]. За 13 лет наблюдения было установлено, что в группе скрининга АБА в сравнении с группой контроля наблюдалось снижение относительного риска смерти, связанной с АБА, на 42%, разрыва АБА — на 43%, смерти от всех причин — на 3%. Программа скрининга АБА у мужчин ⩾65 лет в Швеции была начата в 2006г, однако достигла национального масштаба лишь в 2015г [22]. За период с 2006г по 2014г скрининг АБА был проведен у 253896 мужчин ⩾65 лет, что ассоциировалось со снижением смертности от АБА на 39% (45 на 100 тыс. мужчин ⩾65 лет в 2014г против 74 на 100 тыс. мужчин ⩾65 лет в 2000г). При этом снижение смертности от причин, связанных с АБА, напрямую зависело от длительности работы программы скрининга в каждой конкретной провинции и составляло в среднем 4,0% на каждый год проведения скрининга. В США скрининг мужчин в возрасте 65-75 лет был включен в национальную программу медицинского страхования "Medicare" в 2007г, однако с 2005г скрининг АБА проводился также в рамках системы оказания медицинской помощи Департамента по делам ветеранов [23, 24].

Снижение смертности при проведении ранней диагностики АБА во многом связано со своевременным началом терапии и, тем самым, уменьшением риска разрыва аневризмы. Так, например, назначение гиполипидемической терапии статинами снижает скорость расширения аорты на 0,82 мм/год, а риск разрыва аневризмы — на 37% [25]. Потенциал в предотвращении формирования и прогрессирования АБА есть у антигипертензивных препаратов, однако существующие исследования демонстрируют спорные результаты и в большинстве обладают недостаточной мощностью, в связи с чем требуется проведение более крупных проспективных исследований [26, 27]. Многообещающим лекарственным препаратом для замедления прогрессирования АБА является метформин, с которым в настоящее время проводится несколько рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих его влияние на рост АБА [28, 29].

Кроме того, проведение планового хирургического лечения АБА при своевременном ее выявлении закономерно сопряжено с меньшей летальностью, чем экстренные вмешательства при разрыве аневризмы, причем как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе: так, в исследовании Lieberg J, et al. (2018) при сравнении 30-дневной, 90-дневной и 5-летней летальности при плановых операциях показатели составили 0,9%, 2,6% и 32%, а при экстренных — 22,9%, 33,3% и 55,1%, соответственно [30].

Сравнение рекомендаций по проведению скрининга АБА

Учитывая значимое влияние на снижение смертности от осложнений АБА, скрининг на наличие АБА включен в последние редакции рекомендательных документов, однако показания к его проведению отличаются.

Американская коллегия кардиологов (ACC) и Американская ассоциация сердца (AHA) рекомендуют проводить ультразвуковой скрининг у когда-либо куривших мужчин и лиц с наличием родственников первой линии с АБА с 65 лет. Меньшим уровнем рекомендации и качеством доказательств обладает скрининг у когда-либо куривших женщин с 65 лет и у пациентов младше 65 лет с наличием нескольких ФР или родственника первой линии с АБА [31].

Американское общество сосудистых хирургов (SVS) рекомендует однократное ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной аорты у когда-либо куривших пациентов с 65 до 75 лет, после 75 лет — при отсутствии значимых проблем со здоровьем и если ранее скрининг не проводился, а также родственникам первой линии пациентов с АБА [32].

Согласно документу Европейского общества кардиологов (ESC), скрининг на наличие АБА рекомендован всем мужчинам старше 65 лет, желательно проводить родственникам первой степени родства лиц с АБА, можно рассмотреть у женщин старше 65 лет с курением в анамнезе и не рекомендован женщинам, ранее не курившим и не имеющим родственников с АБА [33].

Клинические рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) от 2020г также рекомендуют скрининг АБА всем мужчинам 66 лет и старше, а кроме того, и женщинам ⩾70 лет при наличии хотя бы одного из ФР[1].

Рабочая группа по профилактике заболеваний в США (USPSTF) в 2019г выпустила рекомендации, согласно которым однократный скрининг на АБА рекомендован всем когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет, никогда не курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет (избирательно). Рутинный скрининг на АБА у женщин не рекомендован. USPSTF отмечают, что данных для оценки баланса между преимуществами и вредом скрининга у женщин в возрасте от 65 до 75 лет, которые когда-либо курили либо имели АБА в семейном анамнезе, недостаточно [34].

Авторы документа Канадского общества сосудистой хирургии (CSVS) от 2020г рекомендуют однократный скрининг АБА у всех мужчин в возрасте 65-80 лет. Скрининг также рекомендован женщинам в возрасте 65-80 лет с курением в анамнезе и наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и родственникам пациентов с АБА первой линии родства

[1] Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management. NICE guideline [NG156]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng156 (19 March 2020).

старше 55 лет. Решение относительно пациентов старше 80 лет должно приниматься индивидуально [19].

Согласно рекомендациям Американского института ультразвуковой диагностики в медицине (AIUM) 2021г, скрининг на АБА показан: 1) когда-либо курившим мужчинам от 65 лет; 2) женщинам от 65 лет с ФР ССЗ; 3) лицам от 50 лет с семейным анамнезом аневризмы аорты и/или периферических артерий; 4) лицам с наличием аневризмы периферических артерий; 5) лицам с другими ФР АБА [35].

Одни из самых современных рекомендаций опубликованы Европейским обществом сосудистой хирургии (ESVS) в 2024г. Согласно документу, скрининг рекомендован только в группах высокого риска АБА: это пациенты с наличием родственника первой линии с АБА или аневризмами периферических артерий, мужчины с анамнезом курения, а также мужчины от 65 лет и старше. Примечательно вынесение в отдельную категорию риска пациентов, перенесших трансплантацию органа: авторы приводят данные о высокой распространенности АБА у пациентов после трансплантации сердца или легких (14-22%), печени (30%), почек (11%). Кроме того, у таких пациентов отмечается ускоренный рост аневризм и больший риск разрыва (11-38%), что, вероятно, связано с иммуносупрессивной терапией. [3].

Основные положения международных клинических рекомендаций по скринингу АБА представлены в таблице 1.

Скрининг АБА в России

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России "Аневризма брюшной аорты" 2016г, физикальный осмотр и УЗИ для поиска АБА рекомендованы мужчинам старше 60 лет с отягощенным семейным анамнезом по АБА, а также курящим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет. Кроме того, ультразвуковой поиск асимптомных аневризм рекомендован пациентам с кардиальной патологией[2]. Проект национальных рекомендаций по АБА от 2022г предлагает рассмотреть возможность скринингового обследования мужчин старше 65 лет, а также рекомендует скрининг АБА у всех пациентов с истинной аневризмой периферических артерий один раз в 5-10 лет[3].

Примечательно, что в России в 2015г программа диспансеризации взрослого населения включала в себя УЗИ на предмет исключения новообразований органов брюшной полости, малого таза и АБА[4]. Однако ввиду недостаточной доказательной базы УЗИ органов брюшной полости и малого таза как метода скрининга для исключения новообразований, уже в 2017г исследования были исключены из программы, а вместе с ними исчезло и УЗИ брюшной аорты[5].

Оптимальным методом выявления АБА у асимптомных пациентов является дуплексное сканирование, или УЗИ брюшного отдела аорты. Несомненными преимуществами исследования являются неинвазивность, простота выполнения, а также высокие показатели чувствительности (94-100%) и специфичности (98-100%) [34], причем для аневризм небольшого размера оба показателя равны или превышают 97% [3]. Компьютерная томография играет ключевую роль в планировании тактики лечения, однако в качестве скринингового метода обычно не рекомендуется [3, 34]. Также в рамках скрининга не рекомендовано физикальное обследование ввиду низкой чувствительности (39-68%) и специфичности (75%) [34].

Дуплексное сканирование брюшного отдела аорты в России традиционно выполняют врачи ультразвуковой или функциональной диагностики. Поэтому проведение скринингового УЗИ на предмет диагностики АБА возможно в рамках стандартного УЗИ брюшной полости пациентам из группы риска. В 2022г российские эксперты разработали консенсус по фокусированному УЗИ сосудов, согласно которому при соответствующей оснащенности и после специального обучения врачи-кардиологи на амбулаторном приеме также могут проводить скрининговое УЗИ аорты, но по фокусированному протоколу: необходимо исследовать аорту на участке от диафрагмы до бифуркации в продольном и поперечном срезах, в протоколе следует указать максимальный диаметр [36]. Согласно мнению российских экспертов, однократное скрининговое фокусированное УЗИ на выявление АБА рекомендуется когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет, а также пациентам от 65 до 75 лет, являющимся родственниками первой степени родства больных с АБА.

В России крупных исследований, оценивающих распространенность АБА в популяции, не проводилось. Тем не менее, опираясь на данные о распространенности ССЗ, есть основания полагать, что российская популяция отличается более высокой частотой развития АБА. Учитывая данные обновленной шкалы по оценке сердечно-сосудистого риска SCORE, SCORE2 [37], риск развития ССЗ в России значительно выше, чем в Западной Европе. Это подтверждается недавно опубликованными данными: 10-летняя частота сердечно-сосудистых событий для мужчин в Восточной Европе и России составляет

[2] Клинические рекомендации Минздрава России "Аневризма брюшной аорты". — 2016. https://racvs.ru/clinic/files/2016/abdominal-aortic-aneurysm.pdf.

[3] Проект клинических рекомендаций "Аневризмы брюшной аорты". — 2022. https://angiolsurgery.org/library/recommendations/2022/aneurysm/recommendation.pdf.

[4] Приказ Минздрава России от 3 февраля 2015г N 36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 27 февраля 2015г, регистрационный N 36268).

[5] Приказ Минздрава России от 26 октября 2017г N 869н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 12 декабря 2017г, регистрационный N 49214).

9,9%, а в Западной Европе — 7,3%; эти показатели для женской популяции составили 5,7% и 3,7%, соответственно [38]. В работе Averina M, et al. (2003) обсуждалось несоответствие расчетной заболеваемости ССЗ в России согласно Фрамингемской шкале и реальными данными на примере Архангельской области: при расчетной годовой заболеваемости в 7-8 человек на 1 тыс. населения, официальные данные демонстрировали почти вдвое большие значения (16,9 человек на 1 тыс. населения) [39]. Вероятно, стандартный набор ФР ССЗ не может полностью объяснить высокую распространенность ССЗ в РФ, и для нее характерен свой набор наиболее значимых ФР, что можно экстраполировать и на ФР АБА. В исследованиях по сравнению российской и норвежской популяций отмечается более высокий провоспалительный статус представителей населения России, что вкупе с более высокими показателями артериального давления, индекса массы тела, индекса талия/бёдра (среди женщин); частоты курения (среди мужчин); распространенности диабета, скорее всего, могут объяснять более высокую смертность от ишемической болезни сердца [40]. Это значит, что в нашей стране требуется проведение масштабных популяционных исследований для поиска истинных причин высокой заболеваемости ССЗ в целом, а также по оценке распространённости АБА в частности и структуре ФР ее развития.

В процессе внедрения программы скрининга в России необходимо будет также учесть ряд экономических, организационных и психологических аспектов, в частности определение экономически-эффективных интервалов наблюдения за больными и составление оптимального перечня терапевтических рекомендаций у пациентов с малыми аневризмами, направленного на снижение рисков возникновения и прогрессирования ССЗ, решение вопроса о том, кто должен наблюдать и лечить пациентов с малыми аневризмами, предотвращение у пациента чувства тревоги, вызванного выявлением АБА.

Заключение

Общемировая практика внедрения ультразвукового скрининга на наличие АБА неоднократно продемонстрировала эффективность и экономическую целесообразность. Выявление АБА посредством скринингового исследования на доклинической стадии позволяет провести профилактические мероприятия, направленные на замедление расширения аорты, а также выполнить оперативное вмешательство в плановом порядке с меньшим риском осложнений. В России необходимы собственные исследования по оценке распространенности АБА и ФР развития заболевания, а также разработка программы скрининга АБА в рамках персонифицированного подхода к проведению диспансеризации взрослого населения и оценка клинико-экономической эффективности ее внедрения.

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

Литература/References

1. Goloshchapov-Aksenov RS, Komarov RN, Belov IuV. History of thoracic aortic stenting. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2014;5:41-6. (In Russ.) Голощапов-Аксенов Р. С., Комаров Р. Н., Белов Ю. В. История стентирования грудной аорты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;5:41-6.
2. Livesay JJ, Messner GN, Vaughn WK. Milestones in the treatment of aortic aneurysm: Denton A. Cooley, MD, and the Texas Heart Institute. Tex Heart Inst J. 2005;32:130-4.
3. Wanhainen A, Van Herzeele I, Bastos Goncalves F, et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-Iliac Artery Aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2024;67:192-331. doi:10.1016/j.ejvs.2023.11.002.
4. Lindeman JHN. The pathophysiologic basis of abdominal aortic aneurysm progression: a critical appraisal. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13:839-51. doi:10.1586/14779072.2015.1052408.
5. Kessler V, Klopf J, Eilenberg W, et al. AAA revisited: A comprehensive review of risk factors, management, and hallmarks of pathogenesis. Biomedicines. 2022;10:94. doi:10.3390/biomedicines10010094.
6. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. Ann Vasc Surg. 2019;54:298-303.e3. doi:10.1016/j.avsg.2018.05.044.
7. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. Glob Heart. 2014;9:159-70. doi:10.1016/j.gheart.2013.12.009.
8. Summers KL, Kerut EK, Sheahan CM, et al. Evaluating the prevalence of abdominal aortic aneurysms in the United States through a national screening database. J Vasc Surg. 2021;73:61-8. doi:10.1016/j.jvs.2020.03.046.
9. Krafcik BM, Stone DH, Cai M, et al. Changes in global mortality from aortic aneurysm. J Vasc Surg. 2024. doi:10.1016/j.jvs.2024.02.025.
10. Golledge J, Thanigaimani S, Powell JT, et al. Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm. Eur Heart J. 2023;44:2682-97. doi:10.1093/eurheartj/ehad386.
11. Kobeissi E, Hibino M, Pan H, et al. Blood pressure, hypertension and the risk of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Epidemiol. 2019;34:547-55. doi:10.1007/s10654-019-00510-9.
12. Takagi H, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A Meta-Analysis of the Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Abdominal Aortic Aneurysm Presence. Ann Vasc Surg. 2016;34:84-94. doi:10.1016/j.avsg.2015.12.023.
13. Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. Diabetes mellitus and the risk of abdominal aortic aneurysm: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Diabetes Complications. 2018;32:1169-74. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.09.009.
14. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, et al. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2018;15:2805. doi:10.3390/ijerph15122805.
15. Accarino G, Giordano AN, Falcone M, et al. Abdominal aortic aneurysm: natural history, pathophysiology and translational perspectives. Transl Med UniSa. 2022;24:6. doi:10.37825/2239-9747.1037.
16. Pinard A, Jones GT, Milewicz DM. Genetics of Thoracic and Abdominal Aortic Diseases. Circ Res. 2019;124:588-606. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312436.
17. Qian G, Adeyanju O, Olajuyin A, et al. Abdominal Aortic Aneurysm Formation with a Focus on Vascular Smooth Muscle Cells. Life. 2022;12. doi:10.3390/life12020191.
18. Takagi H, Goto S-N, Matsui M, et al. A further meta-analysis of population-based screening for abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg. 2010;52:1103-8. doi:10.1016/j.jvs.2010.02.283.
19. Kapila V, Jetty P, Wooster D, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms in Canada: 2020 review and position statement of the Canadian Society for Vascular Surgery. Can J Surg. 2021;64:E461-E466. doi:10.1503/cjs.009120.
20. Campbell A, Waggett H, Armer M, et al. Quality assurance for the NHS abdominal aortic aneurysm screening programme in England. BJS Open. 2022;6. doi:10.1093/bjsopen/zrab148.

21. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, et al. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. Br J Surg. 2012;99:1649-56. doi:10.1002/bjs.8897.
22. Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, et al. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. Circulation. 2016;134:1141-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022305.
23. Chun KC, Dolan KJ, Smothers HC, et al. The 10-year outcomes of a regional abdominal aortic aneurysm screening program. J Vasc Surg. 2019;70:1123-9. doi:10.1016/j.jvs.2019.01.053.
24. Leach JR, Shen H, Huo E, et al. Impact of Implicit Abdominal Aortic Aneurysm Screening in the Veterans Affairs Health Care System Over 10 Years. J Am Heart Assoc. 2022;11:e024571. doi:10.1161/JAHA.121.024571.
25. Salata K, Syed M, Hussain MA, et al. Statins Reduce Abdominal Aortic Aneurysm Growth, Rupture, and Perioperative Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008657. doi:10.1161/JAHA.118.008657.
26. Li R, Liu Y, Jiang J. Research advances in drug therapy for abdominal aortic aneurysms over the past five years: An updated narrative review. Int J Cardiol. 2023;372:93-100. doi:10.1016/j.ijcard.2022.11.058.
27. Golledge J, Moxon JV, Singh TP, et al. Lack of an effective drug therapy for abdominal aortic aneurysm. J Intern Med. 2020;288:6-22. doi:10.1111/joim.12958.
28. Wanhainen A, Unosson J, Mani K, et al. The Metformin for Abdominal Aortic Aneurysm Growth Inhibition (MAAAGI) Trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61:710-1. doi:10.1016/j.ejvs.2020.11.048.
29. Golledge J, Arnott C, Moxon J, et al. Protocol for the Metformin Aneurysm Trial (MAT): a placebo-controlled randomised trial testing whether metformin reduces the risk of serious complications of abdominal aortic aneurysm. Trials. 2021;22:962. doi:10.1186/s13063-021-05915-0.
30. Lieberg J, Pruks L-L, Kals M, et al. Mortality After Elective and Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Surgical Repair: 12-Year Single-Center Experience of Estonia. Scand J Surg. 2018;107:152-7. doi:10.1177/1457496917738923.
31. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;146:e334-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000001106.
32. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg. 2018;67:2-77.e2. doi:10.1016/j.jvs.2017.10.044.
33. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
34. Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019;322:2211-8. doi:10.1001/jama.2019.18928.
35. AIUM Practice Parameter for the Performance of Diagnostic and Screening Ultrasound Examinations of the Abdominal Aorta in Adults. J Ultrasound Med. 2021;40:E34-E38. doi:10.1002/jum.15668.
36. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т. В., Ершова А. И., Ежов М. В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333.
37. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2022;29:5-115. doi:10.1093/eurjpc/zwab154.
38. Magnussen C, Ojeda FM, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. N Engl J Med. 2023;389:1273-85. doi:10.1056/NEJMoa2206916.
39. Averina M, Nilssen O, Brenn T, et al. High cardiovascular mortality in Russia cannot be explained by the classical risk factors. The Arkhangelsk Study 2000. Eur J Epidemiol. 2003;18:871-8. doi:10.1023/a:1025626202235.
40. Lakunchykova O, Averina M, Wilsgaard T, et al. Why does Russia have such high cardiovascular mortality rates? Comparisons of blood-based biomarkers with Norway implicate non-ischaemic cardiac damage. J Epidemiol Community Health. 2020;74:698-704. doi:10.1136/jech-2020-213885.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):6038
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Эра таргетной терапии гиперлипидемий

Чубыкина У. В., Тюрина А. В., Ежов М. В.

Несмотря на разнообразие гиполипидемических препаратов — в основном, таблетированных форм, направленных на снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, лишь малое количество пациентов достигают их целевых уровней. Причинами являются недостаточная приверженность к лечению, редкое использование комбинированных схем гиполипидемической терапии лечащими врачами, низкая доступность и высокая стоимость инъекционных липид-снижающих агентов. С появлением технологий таргетной терапии гиперлипидемий открывается новая эра в кардиологии. Данные инновации приведут к увеличению вероятности достижения цели за счет персонализированного и прецизионного подхода к лечению гиперлипидемии. Новые липид-снижающие препараты направлены на молекулярные мишени гиперхолестеринемии, гиперлипопротеидемии(а) и гипертриглицеридемии. Целью обзора является систематизация информации об инновационных гиполипидемических препаратах с точки зрения их механизма действия, стадии разработки, эффективности и безопасности.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, липопротеид(а), триглицериды, атеросклероз, таргетная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Чубыкина У. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2760-2792, Тюрина А. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3505-2487, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

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

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, апоВ — аполипопротеин В-содержащие липопротеиды, ГТГ — гипертриглицеридемия, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ASGPR — асиалогликопротеиновые рецепторы, ANGPTL3 — ангиопоэтиноподобный белок 3 типа, FDA — Food and Drug Administration, GalNAc — N-ацетилгалактозамин, PCSK9 — белок пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, RISC — РНК-индуцируемый комплекс подавления.

Рукопись получена 08.07.2024
Рецензия получена 23.07.2024
Принята к публикации 29.07.2024

Для цитирования: Чубыкина У. В., Тюрина А. В., Ежов М. В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8): 6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038. EDN YYMUYK

The era of targeted therapy for hyperlipidemia

Chubykina U. V., Tyurina A. V., Ezhov M. V.

Despite a variety of lipid-lowering drugs, mostly pelleted, aimed at reducing low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides, only a small number of patients achieve their target levels. The reasons are insufficient adherence to treatment, rare use of combined lipid-lowering therapy regimens by attending physicians, low availability and high cost of injected lipid-lowering agents. With the advent of technologies for targeted therapy for hyperlipidemia, a new era in cardiology opens. These innovations will lead to higher goal achievement rates through a personalized and precision approach to hyperlipidemia treatment. Novel lipid-lowering drugs are directed at the molecular targets of hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia(a) and hypertriglyceridemia. The review purpose is to systematize following information about innovative lipid-lowering drugs: mechanism of action, stage of development, effectiveness and safety.

Keywords: hypercholesterolemia, lipoprotein(a), triglycerides, atherosclerosis, targeted therapy.

Relationships and Activities: none.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Chubykina U. V.* ORCID: 0000-0003-2760-2792, Tyurina A. V. ORCID: 0000-0003-3505-2487, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Corresponding author: uliankachubykina@gmail.com

Received: 08.07.2024 **Revision Received:** 23.07.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Chubykina U. V., Tyurina A. V., Ezhov M. V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038. EDN YYMUYK

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) по-прежнему являются ведущей причиной смертности во всем мире, унося ежегодно жизни 19 млн человек [1-3]. Сегодня имеются убедительные данные эпидемиологических, генетических, интервенционных исследований, подтверждающих причинно-следственную связь аполипопротеин В (апоВ)-содержащих липопротеидов с АССЗ [2, 4-6]. Холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) является первичной целью гиполипидемической терапии и в его отношении сформулировано три ключевых правила для получения наибольшей поль-

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Липидология является одним из наиболее быстро развивающихся направлений медицины. Основными мишенями гиполипидемической терапии являются холестерин липопротеидов низкой плотности, липопротеид(а) и триглицериды.

Что нового?

- Полное секвенирование генома человека позволило не только определить основные молекулярные мишени гиперлипидемии, но и сформировать инновационные подходы к медикаментозному воздействию.

Возможный вклад в клиническую практику

- Таргетные липид-снижающие препараты открывают возможности для терапевтических решений, которые могут совершить революцию в лечении гиперлипидемии и атеросклероза.

Key messages

What is already known about the subject?

- Lipidology is one of the fastest growing areas of medicine. The main targets of lipid-lowering therapy are low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a) and triglycerides.

What might this study add?

- Complete sequencing of the human genome has made it possible not only to identify the main molecular targets of hyperlipidemia, but also to develop innovative approaches to treatment.

How might this impact on clinical practice?

- Targeted lipid-lowering agents offer therapeutic solutions that could revolutionize the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis.

зы для пациента [1, 2]. Во-первых, гиполипидемическую терапию, направленную на снижение уровня ХС ЛНП, необходимо инициировать раньше, т.е. своевременно. Недавно представлены результаты двух исследований с периодом наблюдения 16 лет (4958 и 18288 человек, соответственно), продемонстрировавшие, что у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП с молодого возраста риски раннего развития ССЗ выше в сравнении с лицами, у кого более низкий уровень ХС ЛНП и определен в более взрослом возрасте [7, 8]. Это означает, что уровень ХС ЛНП может определять стратегии первичной профилактики ССЗ, в особенности, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), когда он повышен в несколько раз с рождения. Вторым ключевым правилом является соблюдение условия "чем ниже, тем лучше", т.е. до целевых значений. С течением времени рекомендации в отношении пороговых уровней ХС ЛНП в зависимости от категории риска изменялись с тенденцией к более низким целевым значениям по мере получения большей доказательной базы об эффективности и безопасности такого подхода [1, 2]. Метаанализ 18 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировал, что более интенсивное снижение уровня ХС ЛНП было связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 24% (относительный риск 0,76; 95% доверительный интервал: 0,68-0,85) и риска смерти от любой причины на 10% (относительный риск 0,90; 95% доверительный интервал: 0,83-0,97) [9]. В-третьих, рекомендовано следовать принципу "чем дольше, тем лучше", что подразумевает использование гиполипидемической терапии в течение всей жизни. В метаанализе 21 РКИ снижение уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л было связано со значимым уменьшением риска ССО на 12% к первому году, на 20% — к третьему, на 23% — к пятому и 29% — к седьмому году гиполипидемической терапии [10]. Таким образом, достижение и поддержание оптимальных уровней ХС ЛНП с более раннего возраста может замедлить темпы прогрессирования атеросклероза. Однако, несмотря на высокую эффективность липид-снижающих препаратов и возможность использования комбинированной терапии, сохраняется значимый разрыв между рекомендациями и реальной клинической практикой. Исследования DA VINCI [11] и SANTORINI [12] продемонстрировали, что лишь 20-33% пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ в странах Европы достигли целевого уровня ХС ЛНП. В России, по данным ретроспективного анализа медицинских историй болезни 12918 пациентов в рутинной клинической практике, лишь 12,5% пациентов с ССЗ достигли уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [13].

Кроме ХС ЛНП, повышенные значения липопротеида(а) (Лп(а)) и триглицеридов (ТГ) обладают доказанной причинно-следственной связью с ССЗ. Лп(а) — наиболее сложная и полиморфная из липопротеидных частиц. Отличительной чертой строения Лп(а) является наличие уникального апобелка(а), который ковалентно связан одной дисульфидной связью с апоВ-100 в составе ЛНП-подобной частицы [14]. В эквимолярном соотношении Лп(а) более патогенен чем ЛНП, поскольку вследствие своей структуры обладает атерогенными, провоспалительными и тромбогенными свойствами [14]. Уровень

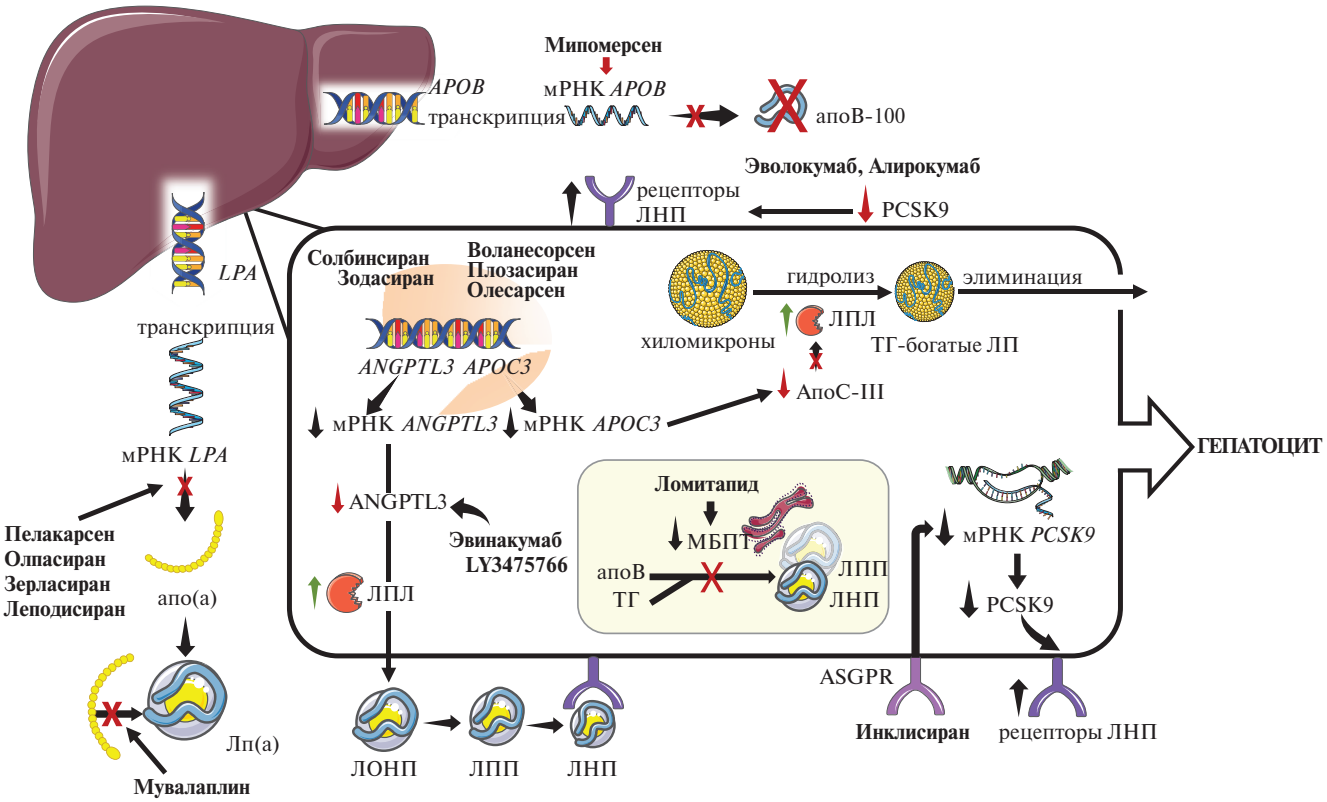


Рис. 1. Механизмы действия таргетных гиполипидемических препаратов.

Примечание: PCSK9 алирокумаб и эволокумаб блокируют разрушение рецепторов ЛНП в лизосомах, в результате увеличивается их экспрессия на гепатоцитах и снижается сывороточная концентрация ХС ЛНП. Инклисиран — малая интерферирующая РНК, нацеленная на мРНК PCSK9, связывается с ASGPR, затем проникает в цитоплазму, где антисмысловая цепочка взаимодействует с мРНК PCSK9 и приводит к ее ферментативной элиминации. ANGPTL3 и APOC-III являются основными ингибиторами активности ЛПЛ. Снижение уровня ANGPTL3 и APOC3-III способствует удалению из плазмы крови ТГ-богатых частиц за счёт повышения активности ЛПЛ. Препаратами, влияющими на активность ANGPTL3, являются эвинакумаб, зодасиран, LY3475766, солбинсиран. Препаратами, влияющими на активность APOC-III, являются воланесорсен, плозасиран и олесарсен. МБПТ играет ключевую роль в переносе ТГ на вновь синтезируемый апоB, что приводит к образованию ЛОНП и хиломикронов. Ломитапид, ингибируя активность МБПТ, снижает секрецию хиломикронов кишечником и ЛОНП печенью, что приводит к снижению концентрации ХС ЛНП, ТГ и Лп(а). Мипомерсен ингибирует мРНК APOB, тем самым подавляя синтез ЛОНП и снижая уровень ХС ЛНП. Пелакарсен, олпасиран, зерласиран и леподисиран ингибируют мРНК LPA, таким образом снижая концентрацию Лп(а). Мувалаплин блокирует участок связывания молекулы апо(а) с апоB-100, тем самым блокируя сборку частицы Лп(а).

Сокращения: апо(а) — аполипопротеин(а), апоB — аполипопротеин B-содержащие липопротеиды, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, МБПТ — микросомальный белок-переносчик ТГ, мРНК — матричная РНК, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, APOC-III — аполипопротеинC-III, PCSK9 — белок пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Лп(а) генетически детерминирован и не подвержен влиянию диеты или физической активности [15]. В настоящее время рекомендуется измерить уровень Лп(а) один раз в жизни для стратификации сердечно-сосудистого риска и определения тактики лечения [1, 2]. Несмотря на то, что физиологическая функция Лп(а) остается неясной, доказано, что его повышенные значения приводят к увеличению риска развития различных АССЗ, включая аортальный стеноз. Таргетные препараты, изолированно воздействующие на уровень Лп(а), изучаются в рамках РКИ и пока неясно, какая польза будет от его снижения для уменьшения риска ССО. Однако исследования с аферезом липопротеидов, в т.ч. проведенные в России, позволяют рассчитывать на успех таргетной терапии, подавляющей синтез Лп(а), в виде уменьшения вероятности развития ССО.

Гипертриглицеридемия (ГТГ), в контексте остаточного риска, является вторичной целью гиполипидемической терапии [1, 2]. В метаанализе, включившем >370 тыс. принимающих статины пациентов, снижение концентрации ТГ на 1 ммоль/л было связано с уменьшением риска развития ССО на 16% после поправки на уровень ХС ЛНП [16]. ТГ — это целый пул апоB-48- или апоB-100-содержащих частиц, которые определяют клиническое течение патологического процесса [17]. ГТГ может быть первичной или генетически детерминированной, в таких случаях уровень ТГ увеличен в несколько раз или даже десятков раз. Первичная экстремальная ГТГ

Таблица 1

Новые таргетные препараты для лечения гиперхолестеринемии

Препарат	Механизм действия	Класс препарата	Способ введения	Идентификаторы исследований	Фазы
Алирокумаб	ингибирование функции PCSK9	моноклональное антитело	75-150 мг каждые 2 нед. или 300 мг подкожно 1 раз в мес.	NCT05465278, NCT03694197, NCT03004001, NCT03067844, NCT04189484	Одобрен в РФ 1 2 3
Эволокумаб	ингибирование функции PCSK9	моноклональное антитело	140 мг каждые 2 нед. или 420 мг подкожно ежемесячно	NCT03403374, NCT02957604, NCT03500302, NCT02948777, NCT03944577, NCT02624869	Одобрен в РФ 1 2 3
Инклисиран	ингибирование мРНК *PCSK9*	миРНК	однократная инъекция подкожно, повторная через 3 мес., затем каждые 6 мес.	NCT04929249, NCT03159416, NCT05118230	*Одобрен во многих странах, включая РФ 1 2 3*
Эвинакумаб	ингибирование функции ANGPTL3	моноклональное антитело	ежемесячно внутривенно	NCT03452228, NCT04863014	Одобрен FDA и EMA 1 2 3
Ломитапид	ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	низкомолекулярное соединение	перорально 1 раз в день	NCT00943306, NCT01556906, NCT02135705, NCT02173158, NCT02765841	Одобрен FDA, EMA, возможно использование в РФ по согласованию с Минздравом 1 2 3
Мипомерсен	ингибирование мРНК *APOB*	антисмысловой олигонуклеотид	еженедельно подкожно	NCT01598948, NCT00607373, NCT00477594, NCT00694109	Одобрен FDA 1 2 3

Примечание: 1 — цветная стрелка обозначает окончание изучения препарата в фазы РКИ; 1 — пунктирная стрелка обозначает изучение препарата в фазе РКИ; * — одобрен во многих странах, включая РФ.

Сокращения: миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК, РФ — Российская Федерация, ANGPTL3 — ангиопоэтиноподобный белок 3 типа, FDA — Food and Drug Administration, EMA — European Medicines Agency, PCSK9 — белок пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

(>10 ммоль/л) сопряжена с высоким риском развития панкреатита и АССЗ, ее распространенность в России 0,1-0,2% [18, 19]. Распространенность вторичной ГТГ высока, поскольку она может быть связана с ожирением, сахарным диабетом, неправильным образом жизни, гипофункцией щитовидной железы и почек [17]. При вторичной ГТГ повышение уровня ТГ не так выражено, но риск развития АССЗ возрастает. Соблюдение диеты, регулярные физические нагрузки и, в некоторых случаях, использование статинов, фибратов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот рекомендованы для коррекции уровня ТГ [1, 2]. Однако при первичной ГТГ, когда уровни ТГ крайне высоки ввиду наличия патогенных генетических вариантов, их недостаточно для достижения целевых значений.

С появлением технологий таргетной терапии гиперлипидемий открывается новая эра в кардиологии. Целью обзора является систематизация информации об инновационных препаратах, направленных на молекулярные мишени гиперхолестеринемии, гиперлипопротеидемии(а) и ГТГ (рис. 1).

Методология исследования

Методологический подход к поиску литературы включал в себя несистематический поиск обзоров, РКИ, метаанализов, российских и зарубежных клинических рекомендаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, ResearchGate, Elibrary. Отслеживание статуса клинических исследований проводилось в базе ClinicalTrials.gov. Использовались следующие текстовые запросы: гиперхолестеринемия, липопротеид (а), ТГ, атеросклероз, таргетная терапия, hypercholesterolemia, lipoprotein (a), triglycerides, atherosclerosis, targeted therapy. Временной интервал используемой литературы включал промежуток с 2018 по 2024гг, а также ключевые публикации более раннего периода.

Результаты

Таргетная терапия гиперхолестеринемии

Ингибиторы PCSK9. Связывание белка пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с рецепторами ЛНП способствует последующей лизосомальной деградации этих рецепторов в печени.

Снижение активности PCSK9 приводит к увеличению количества рецепторов ЛНП на мембране гепатоцита и усиленному захвату ЛНП из кровотока [20].

Эволокумаб и алирокумаб являются моноклональными антителами к PCSK9, которые обеспечивают снижение уровня ХС ЛНП на 60% и риска ССО на 15% у пациентов с АССЗ, получавших преимущественно высокоинтенсивную терапию статинами [21, 22]. В недавнем исследовании PACMAN-AMI (Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction) добавление к схеме лечения алирокумаба в течение 1 года после острого инфаркта миокарда приводило к большей регрессии атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, в сравнении с группой пациентов на высокоинтенсивной терапии статинами [23].

Инклисиран — это синтетическая двухцепочечная малая интерферирующая РНК (миРНК), связанная с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Лиганд GalNAc обеспечивает взаимодействие с асиалогликопротеиновыми рецепторами (ASGPR), экспрессируемыми на поверхности гепатоцитов, что обусловливает высокую селективность препарата. Комплекс инклисиран-ASGPR проникает в цитоплазму, где антисмысловая цепь миРНК встраивается в РНК-индуцируемый комплекс подавления (RISC). Далее комплекс RISC с антисмысловой цепью инклисирана связывает и разрезает матричную РНК (мРНК) PCSK9, что приводит к уменьшению синтеза белка PCSK9. Этот эффект реализуется на протяжении жизни гепатоцита. Отсрочка следующего введения препарата не приводит к скачкообразному повышению ХС ЛНП. Долгосрочная эффективность, безопасность и переносимость инклисирана оценивалась в открытом исследовании ORION-8 с максимумом наблюдения до 6,8 лет и суммарным показателем воздействия 12109 пациенто-лет. К окончанию исследования 78,4% пациентов достигли заранее определенных целевых уровней ХС ЛНП, среднее снижение ХС ЛНП составило 49,4% [24]. В исследовании ORION-9 (482 пациента с гетерозиготной СГХС) инклисиран приводил к снижению ХС ЛНП на 40%, и почти у 40% участников было получено снижение ХС ЛНП на ⩾50% [25]. В настоящее время проводятся РКИ ORION-4 (NCT03705234), где оценивается влияние инклисирана на клинические исходы у лиц с АССЗ [26], а также исследования по оценке эффективности инклисирана в реальной клинической практике — VICTORION-REAL (NCT05399992) и VICTORION-IMPLEMENT (NCT05362903) (табл. 1).

Ингибиторы ANGPTL3. Ангиопоэтиноподобный белок 3 (ANGPTL3) — это белок печени, который играет ключевую роль в регуляции уровня ХС посредством обратимого ингибирования липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы [27-29]. Более низкий риск ССО отмечен у лиц с вариантами в гене *ANGPTL3* с потерей функции и снижением уровня ANGPTL3 [30, 31]. Это наблюдение привело к разработке фармакологических стратегий по ингибированию ANGPTL3 [32].

Эвинакумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует ANGPTL3, что приводит к повышению активности липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы и снижению концентрации ХС ЛНП и ТГ. Хотя механизм, посредством которого эвинакумаб снижает уровень ХС ЛНП, не совсем ясен, этот эффект не зависит от рецепторов ЛНП и, вероятнее всего, обусловлен повышенной элиминацией липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). В РКИ с участием 272 пациентов подкожное (300-450 мг каждые 1 или 2 нед.) и внутривенное (15 мг/кг каждые 4 нед.) введение эвинакумаба доказало свою эффективность при первичной гиперхолестеринемии, когда ингибиторы PCSK9 в сочетании с максимально переносимой дозой статинов не привели к достижению целевого уровня ХС ЛНП (<2,6 ммоль/л или 1,4 ммоль/л для первичной и вторичной профилактики, соответственно). Через 16 нед. терапии наблюдалось снижение ХС ЛНП на 45% при подкожном еженедельном введении 300 мг эвинакумаба и на 50% — при его внутривенном введении 15 мг/кг каждые 4 нед. [33]. В исследовании ELIPSE HoFH (Evinacumab Lipid Studies in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia) у пациентов с гомозиготной СГХС эвинакумаб (15 мкг/кг каждые 4 нед.) в дополнение к максимально переносимой гиполипидемической терапии приводил к снижению концентрации ХС ЛНП на 49% [34] (табл. 1). В феврале 2021г Food and Drug Administration (FDA) одобрило эвинакумаб для лечения пациентов с гомозиготной СГХС.

Ломитапид. Селективный ингибитор микросомального белка-переносчика ТГ, был одобрен в 2012г FDA и 2013г European Medicines Agency (EMA) для снижения уровня ХС ЛНП у взрослых с гомозиготной СГХС [35]. Микросомальный белок-переносчик ТГ расположен в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и энтероцитов и играет ключевую роль в переносе ТГ на вновь синтезируемый апоB, что приводит к образованию ЛОНП и хиломикронов. Ломитапид уменьшает секрецию хиломикронов кишечником и ЛОНП печенью, что приводит к снижению концентрации ХС ЛНП, ТГ и Лп(а). РКИ продемонстрировали (табл. 1), что у пациентов с гомозиготной СГХС, получающих статины и аферез липопротеидов, ломитапид снижает уровень ХС ЛНП на 50%, ТГ на 45%, Лп(а) на 15%, обладает приемлемым профилем безопасности и переносимости [36]. Аферез липопротеидов удалось прекратить у 6 из 18 участников исследования [36]. В регистровом иссле-

Таблица 2

Новые таргетные препараты для коррекции гиперлипопротеидемии(а).

Препарат	Механизм действия	Класс препарата	Способ введения	Идентификаторы исследований	Фазы
Пелакарсен	ингибирование мРНК *LPA*	антисмысловой олигонуклеотид	ежемесячно, подкожно	NCT02160899, NCT02414594, NCT03070782, NCT04023552 (Lp(a) HORIZON)	1 2 3
Олпасиран	ингибирование мРНК *LPA*	миРНК	каждые 3-6 мес., подкожно	NCT03626662, NCT04270760, NCT05581303 (OCEAN(a))	1 2 3
Зерласиран	ингибирование мРНК *LPA*	миРНК	каждые полгода, подкожно	NCT04606602, NCT05537571 (APOLLO)	1 2
Леподисиран	ингибирование мРНК *LPA*	миРНК	ежегодно, подкожно	NCT04914546, NCT05841277, NCT05565742	1 2
Мувалаплин	блокирование связи аполипопротеина(а) и апоВ-100	низкомолекулярное соединение	ежедневно, перорально	NCT04472676, NCT05563246	1 2

Примечание: 1 — цветная стрелка обозначает окончание изучения препарата в фазы РКИ; 1 — пунктирная стрелка обозначает изучение препарата в фазе РКИ.

Сокращения: миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК.

довании LOWER (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry), куда были включены 187 пациентов с гомозиготной СГХС из разных стран, больные в течение 3 лет получали лечение ломитапидом, у 58,4% пациентов наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня [37]. Наиболее частыми побочными эффектами являются повышение активности печеночных ферментов, диспепсия и жировой гепатоз, однако их проявления можно уменьшить с помощью диеты с низким содержанием жиров.

Мипомерсен. Антисмысловой олигонуклеотид второго поколения, блокирующий синтез апоВ-100, что приводит к подавлению синтеза ЛОНП и снижению уровня ЛНП. Препарат преимущественно изучался среди пациентов с гомозиготной СГХС (табл. 1), вводится подкожно в дозе 200 мг 1 раз в нед. В РКИ пациенты с гомозиготной СГХС были рандомизированы в группу мипомерсена (n=34) или плацебо (n=17), период наблюдения составил 26 нед. В группе мипомерсена выявлено снижение концентрации ХС ЛНП на 21%, апоВ — на 24%, ТГ — на 17%, Лп(а) — на 23% [38]. У 21% пациентов было отмечено повышение сывороточных уровней трансаминаз, увеличение количества жира в печени — у 6,2% пациентов [39]. Побочные эффекты, отмеченные в ходе РКИ, привели к появлению в инструкции предупреждения о гепатотоксичности мипомерсена.

Таргетная терапия гиперлипопротеидемии(а)

Остается неясным, насколько необходимо снизить уровень Лп(а) для получения клинически значимого эффекта. Несколько исследований с менделевской рандомизацией показали, что для снижения риска ССО при воздействии до 5 лет необходимо абсолютное снижение концентрации Лп(а) на 50-100 мг/дл [40-42].

Препараты, направленные на подавление активности PCSK9, способны снижать уровень Лп(а) не более чем на 30%. Аферез липопротеидов эффективен и может рассматриваться для пациентов с очень высоким уровнем Лп(а) и прогрессирующим ССЗ, несмотря на оптимальное лечение других факторов риска [14]. Однако он доступен лишь в центрах экспертного уровня и имеет ограничения ввиду его трудоемкости и сложности для масштабирования. Безусловно, существует острая необходимость в инновационных подходах к снижению уровня Лп(а). Лп(а) находится под контролем одного гена *LPA*, что позиционирует его как идеального кандидата для разработки терапевтических средств на основе РНК-интерференции. Большинство таких подходов основаны на стратегии воздействия на мРНК *LPA* в гепатоцитах, что в итоге приводит к снижению синтеза аполипопротеина(а) и Лп(а). В настоящее время на разных фазах РКИ находятся четыре таргетных препарата: пелакарсен, олпасиран, зерласиран и леподисиран. Особняком стоит пероральный ингибитор синтеза Лп(а) мувалаплин (табл. 2).

Пелакарсен (TQJ230, AKCEAAPO[a]LRx) является антисмысловым олигонуклеотидом мРНК *LPA*, успешно преодолевшим первые две фазы РКИ [43, 44]. Для улучшения доставки в печень и увеличения активности при уменьшении эффективной дозировки препарат был подвергнут GalNAc модификации. В РКИ 2 фазы с участием 64 человек с повышенным

уровнем Лп(а) оценивали эффект немодифицированного препарата на 85-й или 99-й день [43]. В когорту А вошли пациенты с концентрацией Лп(а) от 125 до 437 нмоль/л (62% мужчин), в когорту В — выше 438 нмоль/л (82% женщин). В среднем уровень Лп(а) в крови снизился на 66,8% и 71,6%, соответственно. В рамках того же исследования была проведена оценка модифицированной GalNAc версии препарата, позже известного как пелакарсен (n=58). Однократное введение в дозе 80 мг привело к снижению уровня Лп(а) на 85%, которое сохранялось до 90-го дня. При многократном введении на 36-й день наблюдалось снижение в среднем на 92% в группе, получавшей 40 мг пелакарсена. Все участники завершили исследование без каких-либо побочных эффектов.

В более крупном исследовании 2-й фазы пелакарсена приняли участие 286 человек (66% мужчин) с АССЗ и Лп(а) свыше 60 мг/дл [44]. Все схемы приема, включавшие 20, 40 или 60 мг каждые 4 нед., 20 мг каждые 2 нед. и 20 мг еженедельно, привели к значимому снижению уровня Лп(а) через 6 мес. Максимальное снижение на 80% определено при еженедельном применении в дозе 20 мг. В результате было инициировано РКИ 3 фазы, включившее ~8 тыс. пациентов с доказанным АССЗ и уровнем Лп(а) >70 и 90 мг/дл (две страты), где ежемесячное подкожное введение пелакарсена в дозе 80 мг в сравнении с плацебо может продемонстрировать снижение риска ССО за счет избирательного снижения уровня Лп(а) (табл. 2). Результаты исследования ожидаются в 2025г, в нем участвует 50 российских центров, которые включили ~400 пациентов.

Олпасиран (AMG 890) — это модифицированная GalNAc миРНК, индуцирующая деградацию мРНК *LPA*. В РКИ 1 фазы приняли участие 64 человека с повышенным уровнем Лп(а), получившие однократное подкожное введение олпасирана в дозе от 3 до 225 мг [45]. Лечение привело к максимальному среднему изменению от -70 до -97% в зависимости от дозы препарата и степени повышения уровня Лп(а), причем эффект сохранялся в течение нескольких месяцев и серьезных побочных эффектов не отмечено. В РКИ 2 фазы включили 281 пациента с установленным АССЗ и уровнем Лп(а) >150 нмоль/л [46]. Основной целью данного исследования была оценка эффективности лечения олпасираном в течение 36 нед. с использованием подкожных инъекций в дозах 10 мг, 75 мг и 225 мг каждые 12 нед. или 225 мг каждые 24 нед. В группе плацебо концентрация Лп(а) увеличилась на 3,6%, тогда как снижение уровня Лп(а) достигало 101% при максимальной дозе олпасирана, вводимой каждые 12 нед. В настоящее время проводится исследование третьей фазы, в котором оценивается влияние олпасирана на ССО, включая смерть от ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию у 6 тыс. пациентов с АССЗ и повышенным уровнем Лп(а) (NCT05581303); предполагаемая дата окончания — декабрь 2026г (табл. 2).

Зерласиран (SLN360) — это инновационная миРНК, модифицированная GalNAc, способствующая репрессии мРНК *LPA*. Основываясь на многообещающих результатах доклинических исследований, было инициировано исследование 1-й фазы APOLLO [47], в котором приняли участие 32 человека без АССЗ и с уровнем Лп(а) >60 мг/дл. В целом зерласиран хорошо переносился. Уровень Лп(а) возвращался к исходному даже через 150 дней после введения препарата. В среднем концентрация Лп(а) понижалась на 70% и 80% после введения самых высоких доз — 300 мг и 600 мг, соответственно. Кроме того, зерласиран вызывал дозо-зависимое снижение уровня общего ХС на 18% и ХС ЛНП на 26%. В еще одном плацебо-контролируемом исследовании 1-й фазы, куда были включены 37 человек, как здоровых, так и с АССЗ, но с уровнем Лп(а) по медиане ~300 нмоль/л, препарат вводился в дозах 200, 300, 450 или 600 мг однократно либо многократно с интервалом в 8 нед. и продемонстрировал снижение концентрации Лп(а) до 30% после первой инъекции и до 99% после двух инъекций [48]. В РКИ фазы 2 будет проведена оценка эффективности, безопасности и переносимости зерласирана у 160 пациентов с повышенным уровнем Лп(а) и высоким риском АССЗ [NCT05537571]. Основной конечной точкой является среднее изменение концентрации Лп(а) через 36 нед., результаты ожидаются во второй половине 2024г (табл. 2).

Леподисиран (LY3819469) будучи миРНК также нацелен на мРНК *LPA*. В плацебо-контролируемом исследовании 1-й фазы с однократным введением дозы леподисирана приняли участие 48 пациентов без АССЗ и с концентрацией Лп(а) >75 нмоль/л [49]. Максимальное снижение концентрации Лп(а) достигло 97% в группе с самой высокой дозой леподисирана (608 мг), которое сохранялось на 337-й день после инъекции (-94%). В настоящее время проводится РКИ фазы 2 для оценки эффективности леподисирана у 254 участников с уровнем Лп(а) >175 нмоль/л в течение 20 мес. Текущая дата окончания исследования 18 октября 2024г [NCT05565742]. В апреле 2023г было начато новое исследование 1-й фазы, посвященное фармакокинетике, безопасности и переносимости препарата у 28 пациентов с нормальной и сниженной функцией почек [NCT05841277].

Мувалаплин — это низкомолекулярное соединение, которое блокирует первоначальное нековалентное взаимодействие между апо(а) и апоВ-100, предотвращая таким образом образование между ними дисульфидной связи и сборку Лп(а). Этот подход имитирует естественные варианты апо(а), которые не способны связываться с апоВ-100 [50]. Пероральный

Таблица 3

Новые таргетные препараты для лечения ГТГ

Препарат	Механизм действия	Класс препарата	Способ введения	Исследуемая нозология	Идентификаторы исследований	Фазы
Воланесорсен	ингибирование мРНК *APOC3*	антисмысловой олигонуклеотид	еженедельно (далее дважды в мес.) подкожно	СГХМ, МГХМ	APPROACH, COMPASS, APPROACH OLE, BROADEN	Одобрен EMA 1 2 3
Олесарсен	ингибирование мРНК *APOC3*	антисмысловой олигонуклеотид	еженедельно подкожно	СГХМ, МГХМ, ГТГ	NCT04568434, NCT05552326, NCT05079919, NCT05355402, NCT05610280	1 2 3
Плозасиран	ингибирование мРНК *APOC3*	миРНК	4 раза в год подкожно	СГХМ, МГХМ, ГТГ	NCT04998201, NCT04720534, NCT05089084, NCT05413135, NCT05902598	1 2 3
Эвинакумаб	ингибирование функции *ANGPTL3*	моноклональное антитело	ежемесячно внутривенно	гомозиготная СГХС, СГХМ, МГХМ	NCT03452228, NCT04863014	1 2*
Зодасиран	ингибирование мРНК *ANGPTL3*	миРНК	4 раза в год подкожно	гетеро- и гомозиготная СГХС, смешанная гиперлипидемия	NCT03747224, NCT04832971, NCT05217667	1 2
LY3475766	Ингибирование функции ANGPTL3/8	моноклональное антитело	подкожно	смешанная гиперлипидемия	NCT04052594	1
Солбинсиран	ингибирование мРНК *ANGPTL3*	миРНК	нет данных	смешанная гиперлипидемия	NCT04644809, NCT05256654	1 2

Примечание: 1 — цветная стрелка обозначает окончание изучения препарата в фазы РКИ; 1 — пунктирная стрелка обозначает изучение препарата в фазе РКИ; * — исследование у пациентов с ГТГ остановлено из-за плохого набора пациентов.

Сокращения: ГТГ — гипертриглицеридемия, МГХМ — многофакторная гиперхиломикронемия, миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК, СГХМ — семейная гиперхиломикронемия, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, EMA — European Medicines Agency.

прием препарата у 114 здоровых лиц с любым уровнем Лп(а) в дозах от 30 до 800 мг в течение 14 дней приводил к увеличению концентрации мувалаплина в плазме и периода полувыведения в диапазоне от 70 до 414 ч. Мувалаплин уменьшал уровень Лп(а) в плазме в течение 24 ч после приема первой дозы, с дальнейшим снижением Лп(а) при повторном приеме. Максимальное снижение концентрации Лп(а) составило 63-65%, у 93% участников концентрация Лп(а) в плазме крови опустилась <50 мг/дл. Никаких клинически значимых изменений уровня или активности плазминогена не наблюдалось.

Таргетная терапия ГТГ

За последние десятилетия накопились данные эпидемиологических и генетических исследований, подтверждающие концепцию связи повышенного уровня ТГ с увеличением риска развития АССЗ, панкреатита и смертности от всех причин [17, 51-54]. В России 32% взрослых лиц [55] имеет уровень ТГ >1,7 ммоль/л (~40 млн человек), из них у 0,1-0,2% уровень ТГ превышает 10,0 ммоль/л (не менее 146 тыс. человек) [18, 19]. ТГ (или ТГ-богатые частицы), уровень которых измеряется в стандартной липидной панели, включают целый спектр липопротеидов, различающихся по структуре и размеру. К основным видам ТГ-богатых частиц относят апоB-48 содержащие хиломикроны и их ремнанты, апоB-100 содержащие ЛОНП и их ремнанты, липопротеиды промежуточной плотности [17]. Метаболизм ТГ-богатых частиц регулируется действием липопротеинлипазы, которая расщепляет ТГ в наиболее крупных липопротеидах — хиломикронах и ЛОНП до их ремнантов [17]. В свою очередь, эффективность липолиза зависит от активности ингибиторов (апоC-II, апоA5 и др.) или индукторов (апоC-III, ANGPTL3, 4, 8 и др.) липопротеинлипазы [17]. В контексте регуляторов эффективности липолиза генетические исследования продемонстрировали, что носители патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей с потерей функции в генах *APOC3* и *ANGPTL3* имели низкий уровень ТГ и АССЗ, что делает идею о таргетном медикаментозном воздействии на эти мишени перспективной для снижения ССР [56, 57].

Ингибиторы апоС-III. АпоС-III является мощным ингибитором липопротеинлипазы и в настоящее время в РКИ изучаются три препарата, действие которых направлено на ингибирование апоС-III: воланесорсен, олесарсен, плозасиран (табл. 3).

Воланесорсен является антисмысловым олигонуклеотидом первого поколения, механизм действия которого был направлен на блокирование синтеза апоС-III в клетках печени путем ингибирования мРНК *APOC3*. По данным объединенного анализа РКИ терапия воланесорсеном была ассоциирована со снижением концентрации ТГ в крови на 74%, апоВ-48 на 69%, ХС ЛОНП на 71%, апоС-III на 80% [58]. Тромбоцитопения, возникающая у некоторых пациентов при лечении воланесорсеном, остается основной проблемой, требующей тщательного наблюдения [59]. Имеются данные, что лечение воланесорсеном ассоциировано с регрессией стеатоза печени у пациентов с тяжелой ГТГ, семейной частичной липодистрофией и семейной гиперхиломикронемией [60]. В мае 2019г воланесорсен был одобрен для применения в Европе и Великобритании для лечения взрослых пациентов с семейной гиперхиломикронемией, однако FDA отклонило его одобрение.

Олесарсен представляет собой усовершенствованную форму воланесорсена, поскольку этот антисмысловой олигонуклеотид конъюгирован с GalNAc, благодаря чему обеспечивается таргетная доставка препарата в гепатоциты с потенциально меньшим количеством ассоциированных с терапией побочных эффектов. В РКИ 2 фазы у пациентов с ГТГ терапия олесарсеном ассоциировалась со снижением уровня ТГ на 60%, апоС-III на 74%, ХС ЛОНП на 58%, ХС липопротеидов невысокой плотности на 20% и апоВ на 12-17%, при этом возрастала концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 33-40%, ХС ЛНП на 16% и апоА-I на 14-18% [61]. Олесарсен является перспективным препаратом для лечения пациентов с тяжелой ГТГ и в настоящее время проводятся многочисленные РКИ 3 фазы для дальнейшей оценки его терапевтической ценности (табл. 3).

Плозасиран представляет собой конъюгированную с GalNAc миРНК, нацеленную на мРНК *APOC3*. В отличие от антисмысловых олигонуклеотидов воланесорсена и олесарсена, действующих в ядре гепатоцита, плозасиран действует преимущественно в цитоплазме. В клиническом исследовании фазы 1, где четыре пациента с семейной гиперхиломикронемией получали 50 мг плозасирана и 26 пациентов с многофакторной гиперхиломикронемией получали 10, 25, 50 или 100 мг плозасирана, отмечено снижение концентрации ТГ на 91,3% и 89,8% соответственно, а уровень ХС ЛВП увеличился на 152,4% и 110,8%, соответственно [62]. В настоящее время продолжаются два РКИ 2b фазы у пациентов с умеренной и тяжелой ГТГ (NCT04998201, NCT04720534) и одно исследование третьей фазы при семейной гиперхиломикронемии (NCT05089084) (табл. 3).

Ингибиторы ANGPTL3. Второй мишенью, играющей важную роль в метаболизме ТГ-богатых частиц, является ANGPTL3. Среди препаратов, которые направлены на ингибирование ANGPTL3, выделяют эвинакумаб, зодасиран, солбинсиран и LY3475766 (табл. 3).

Эвинакумаб является моноклональным антителом, ингибирующим функцию ANGPTL3. В РКИ 2 фазы изучали эффективность препарата у пациентов с выраженной ГТГ [63]. При семейной гиперхиломикронемии, когда отсутствует минимальная активность липопротеинлипазы, не отмечено снижения уровня ТГ, тогда как при многофакторной хиломикронемии — от 65 до 82% [63]. Однако дальнейшее изучение эффективности эвинакумаба в РКИ 2 фазы было остановлено в 2023г (решение спонсора, Regeneron) из-за плохого набора участников (NCT04863014).

Зодасиран представляет собой миРНК, нацеленную на ANGPTL3. В 16-нед. исследовании на здоровых добровольцах лечение зодасираном (100-300 мг подкожно) было связано со снижением уровня ТГ на 61-65% и ХС ЛНП на 45-54% через 12 нед. после второй дозы (инъекции проводилось в первый и 29 дни) [64]. В настоящее время проводятся два РКИ фазы 2 с зодасираном (табл. 3): при смешанной дислипидемии (NCT04832971) и гомозиготной СГХС (NCT05217667).

Также миРНК против мРНК *ANGPTL3* солбинсиран изучается в рамках РКИ (табл. 3). В первой фазе клинических исследований проводилась оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с гиперлипидемией (NCT04644809). В 2022г инициировано клиническое исследование 2b фазы по изучению эффективности и безопасности солбинсирана у взрослых пациентов со смешанной гиперлипидемией (NCT05256654). Результаты РКИ 1 и 2 фазы в настоящее время не опубликованы.

Комплекс, образованный ANGPTL3 и ANGPTL8 (ANGPTL3/8), ингибирует липопротеинлипазу в 100 раз более эффективно, чем ANGPTL3 [65]. Препарат LY3475766 является моноклональным антителом против комплекса ANGPTL3/8. В РКИ 1 фазы с участием 48 пациентов с гиперлипидемией терапия LY3475766 в дозировке 100, 300 и 600 мг ассоциировалась со дозозависимым снижением уровня ТГ на 59-70%, ХС ЛНП на 17-37%, апоВ на 14-31%, повышением уровня ХС ЛВП на 26% [65].

Заключение

За последние десятилетия методы лечения гиперлипидемии эволюционировали от таблетированных форм, которые нужно принимать ежедневно, к инъ-

екционным моноклональным антителам, которые вводят каждые 2-4 нед., и к лекарственным агентам на основе мРНК (антисмысловые олигонуклеотиды и миРНК), которые вводят 1 раз в несколько месяцев. Эти инновационные липид-снижающие препараты открыли возможности для долгосрочных терапевтических решений, которые могут совершить революцию в лечении гиперлипидемии. Во-первых, ожидается увеличение приверженности к лечению, в особенности, у молодых пациентов, кому сложно принять факт необходимости ежедневного приема лекарств, и коморбидных больных, которые уже принимают большое количество таблеток. Во-вторых, новый терапевтический подход затронет пациентов с такими редкими генетически детерминированными нарушениями липидного обмена, как СГХС или семейная гиперхиломикронемия. Также важно отметить изменение подхода к лечению гиперлипидемии, от целенаправленной коррекции ХС ЛНП к воздействию на ТГ и Лп(а). И наконец, новые таргетные гиполипидемические препараты для внедрения в реальную клиническую практику должны иметь не только клиническую эффективность и безопасность, но и экономическую выгоду.

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

Литература/References

1. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European heart journal. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(8):e153-e639. doi:10.1161/cir.0000000000001052.
4. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(11):1439-50. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.027.
5. Zuber V, Gill D, Ala-Korpela M, et al. High-throughput multivariable Mendelian randomization analysis prioritizes apolipoprotein B as key lipid risk factor for coronary artery disease. International journal of epidemiology. 2021;50(3):893-901. doi:10.1093/ije/dyaa216.
6. Sniderman AD, Navar AM, Thanassoulis G. Apolipoprotein B vs Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as the Primary Measure of Apolipoprotein B Lipoprotein-Related Risk: The Debate Is Over. JAMA cardiology. 2022;7(3):257-8. doi:10.1001/jamacardio.2021.5080.
7. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(13):1507-16. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.059.
8. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. JAMA cardiology. 2021;6(12):1406-13. doi:10.1001/jamacardio.2021.3508.
9. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, et al. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. BMC cardiovascular disorders. 2020;20(1):334. doi:10.1186/s12872-020-01567-1.
10. Wang N, Woodward M, Huffman MD, et al. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2022;15(6):e008552. doi:10.1161/circoutcomes.121.008552.
11. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European journal of preventive cardiology. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
12. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. The Lancet regional health Europe. 2023;29:100624. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100624.
13. Ezhov MV, Chubykina UV, Dmitriev VA. Difficulties in achieving target levels of low density lipoproteid cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. Atherosclersis and dyslipidemias. 2023;4(53):27-34. (In Russ.) Ежов М. В., Чубыкина У. В., Дмитриев В. А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):27-34. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003.
14. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. European heart journal. 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
15. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. Clinical chemistry. 2021;67(1):154-66. doi:10.1093/clinchem/hvaa247.
16. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation. 2019;140(16):1308-17. doi:10.1161/circulationaha.119.041998.
17. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. European heart journal. 2021;42(47):4791-806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551.
18. Ezhov MV, Batluk TI, Tokmin DS, et al. The significance of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a big laboratory dataset. Atherosclersis and dyslipidemias. 2023;51(2):1-42. (In Russ.) Ежов М. В., Батлук Т. И., Токмин Д. С. и др. Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных. 2023;51(2):1-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004.
19. 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 2012-2014гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
20. Brandts J, Dharmayat KI, Vallejo-Vaz AJ, et al. A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2021;325:46-56. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.042.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. The New England journal of medicine. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
22. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. The New England journal of medicine. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
23. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. Jama. 2022;327(18):1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
24. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. Journal of the American College of Cardiology. 2023;82(24):2251-61. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.007.
25. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The New England journal of medicine. 2020;382(16):1520-30. doi:10.1056/NEJMoa1913805.
26. Scicchitano P, Milo M, Mallamaci R, et al. Inclisiran in lipid management: A Literature overview and future perspectives. Biomedicine & pharmacotherapy. 2021;143:112227. doi:10.1016/j.biopha.2021.112227.
27. Zhang R, Zhang K. An updated ANGPTL3-4-8 model as a mechanism of triglyceride partitioning between fat and oxidative tissues. Progress in lipid research. 2022;85:101140. doi:10.1016/j.plipres.2021.101140.

28. Kersten S. ANGPTL3 as therapeutic target. Current opinion in lipidology. 2021;32(6):335-41. doi:10.1097/mol.0000000000000789.
29. Morelli MB, Chavez C, Santulli G. Angiopoietin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders. Expert opinion on therapeutic targets. 2020;24(1):79-88. doi:10.1080/14728222.2020.1707806.
30. Noto D, Cefalù AB, Valenti V, et al. Prevalence of ANGPTL3 and APOB gene mutations in subjects with combined hypolipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(3):805-9. doi:10.1161/atvbaha.111.238766.
31. Arca M, D'Erasmo L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiopoietin-like protein-3 deficiency. Current opinion in lipidology. 2020;31(2):41-8. doi:10.1097/mol.0000000000000668.
32. Ling P, Zheng X, Luo S, et al. Targeting angiopoietin-like 3 in atherosclerosis: From bench to bedside. Diabetes, obesity & metabolism. 2021;23(9):2020-34. doi:10.1111/dom.14450.
33. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. The New England journal of medicine. 2020;383(24):2307-19. doi:10.1056/NEJMoa2031049.
34. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. The New England journal of medicine. 2020;383(8):711-20. doi:10.1056/NEJMoa2004215.
35. Neef D, Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lomitapide for use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a narrative review. Expert review of clinical pharmacology. 2016;9(5):655-63. doi:10.1586/17512433.2016.1162095.
36. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation. 2017;136(3):332-5. doi:10.1161/circulationaha.117.028208.
37. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, et al. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). Journal of clinical lipidology. 2020;14(6):807-17. doi:10.1016/j.jacl.2020.08.006.
38. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;375(9719):998-1006. doi:10.1016/s0140-6736(10)60284-x.
39. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. PloS ONE. 2012;7(11):e49006. doi:10.1371/journal.pone.0049006.
40. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein (a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2020;40(1):255-66. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312951.
41. Lamina C, Kronenberg F. Estimation of the required lipoprotein (a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a Mendelian randomization analysis. JAMA cardiology. 2019;4(6):575-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.1041.
42. Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein (a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. JAMA cardiology. 2018;3(7):619-27. doi:10.1001/jamacardio.2018.1470.
43. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. The Lancet. 2016;388(10057):2239-53. doi:10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
44. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2020;382(3):244-55. doi:10.1056/NEJMoa1905239.
45. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein (a). Nature medicine. 2022;28(1):96-103.
46. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein (a) in cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2022;387(20):1855-64. doi:10.1056/NEJMoa2211023.
47. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein (a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein (a) levels. JAMA. 2022;327(17):1679-87. doi:10.1001/jama.2022.5050.
48. Nissen SE, Wolski K, Watts GF, et al. Ascending and Multiple-Dose Trial of Zerlasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024:e244504. doi:10.1001/jama.2024.4504.
49. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein (a): a randomized dose-ascending clinical trial. JAMA. 2023;330(21):2075-83. doi:10.1001/jama.2023.21835.
50. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein (a) formation: a randomized clinical trial. JAMA. 2023;330(11):1042-53. doi:10.1001/jama.2023.16503.
51. Hernandez P, Passi N, Modarressi T, et al. Clinical management of hypertriglyceridemia in the prevention of cardiovascular disease and pancreatitis. Current atherosclerosis reports. 2021;23:1-13. doi:10.1007/s11883-021-00962-z.
52. Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. Pancreatology. 2020;20(4):608-16. doi:10.1016/j.pan.2020.03.018.
53. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circulation research. 2016;118(4):547-63. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
54. Gill PK, Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia and atherosclerosis. Current opinion in cardiology. 2021;36(3):264-71. doi:10.1097/HCO.0000000000000839.
55. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) Драпкина О. М., Имаева А. Э., Куценко В. А. и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791.
56. Stitziel NO, Khera AV, Wang X, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(16):2054-63. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.030.
57. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute; Crosby J, Peloso GM, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. N Engl J Med. 2014;371(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1307095.
58. Calcaterra I, Lupoli R, Di Minno A, et al. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Invest. 2022;52(11):e13841. doi:10.1111/eci.13841.
59. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. The New England journal of medicine. 2019;381(6):531-42. doi:10.1056/NEJMoa1715944.
60. Prohaska TA, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. APOC3 inhibition with volanesorsen reduces hepatic steatosis in patients with severe hypertriglyceridemia. Journal of clinical lipidology. 2023;17(3):406-11. doi:10.1016/j.jacl.2023.04.007.
61. Tardif J-C, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. European heart journal. 2022;43(14):1401-12. doi:10.1093/eurheartj/ehab820.
62. Clifton P, Sullivan D, Baker J, et al. Pharmacodynamic effect of ARO-APOC3, an investigational hepatocyte-targeted RNA interference therapeutic targeting apolipoprotein C3, in patients with hypertriglyceridemia and multifactorial chylomicronemia. Circulation. 2020;142(3):A12594-A. doi:10.1161/circ.142.suppl_3.12594.
63. Rosenson RS, Gaudet D, Ballantyne CM, et al. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: a phase 2 randomized trial. Nature medicine. 2023;29(3):729-37. doi:10.1038/s41591-023-02222-w.
64. Watts GF, Schwabe C, Scott R, et al. RNAi inhibition of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) with ARO-ANG3 mimics the lipid and lipoprotein profile of familial combined hypolipidemia. European heart journal. 2020;41(2). doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3331.
65. Gaudet D, Gonciarz M, Shen X, et al. A first-in-human single ascending dose study of a monoclonal antibody against the ANGPTL3/8 complex in subjects with mixed hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2022;355:12. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.034.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):5874
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5874
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Семейная комбинированная гиперлипидемия, современное состояние проблемы (обзор литературы)

Тимощенко О. В.[1], Шахтшнейдер Е. В.[1,2]

Среди различных типов дислипидемии семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) является наиболее распространенным генетическим заболеванием, которое характеризуется, по крайней мере, двумя различными формами липидных нарушений: гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. При наличии СКГЛ значительно повышается риск развития атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. в молодом возрасте. Цель работы — выполнить анализ литературных данных о современных критериях диагностики, патогенезе и данных молекулярно-генетических исследований СКГЛ. Будущие исследования, направленные на изучение лежащих в основе СКГЛ генетических и метаболических механизмов и разработку эффективных стратегий лечения, должны включать более крупные когортные исследования с более широким наследственным разнообразием, а также исследование эпигенетических факторов и факторов образа жизни.

Ключевые слова: семейная комбинированная гиперлипидемия, дислипидемии, молекулярно-генетическое исследование, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № FWNR-2022-0003.

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; [2]ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Тимощенко О. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6584-2060, Шахтшнейдер Е. В. — к.м.н., руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека; зам. руководителя филиала по научной работе, ORCID: 0000-0001-6108-1025.

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

апо — аполипопротеин, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНВ — однонуклеотидные варианты, ОХС — общий холестерин, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Рукопись получена 01.04.2024
Рецензия получена 05.05.2024
Принята к публикации 13.05.2024

Для цитирования: Тимощенко О. В., Шахтшнейдер Е. В. Семейная комбинированная гиперлипидемия, современное состояние проблемы (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5874. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5874. EDN FQIHBM

Familial combined hyperlipidemia: current status of the problem (literature review)

Timoshchenko O. V.[1], Shakhtshneider E. V.[1,2]

Among the various dyslipidemia types, familial combined hyperlipidemia (FCH) is the most common genetic disorder, which is characterized by at least two different forms of lipid disorders: hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. In FCH, the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVDs), including at a young age, increases significantly. The aim was to analyze literature data on modern criteria for diagnosis, pathogenesis and data from molecular genetic studies of FCH. Future studies aimed at understanding the underlying genetic and metabolic mechanisms of FCH and developing effective treatment strategies should include larger cohort studies with greater genetic diversity, as well as investigation of epigenetic and lifestyle factors.

Keywords: familial combined hyperlipidemia, dyslipidemia, molecular genetic research, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State assignment № FWNR-2022-0003.

[1]Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; [2]Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Timoshchenko O. V.* ORCID: 0000-0002-6584-2060, Shakhtshneider E. V. ORCID: 0000-0001-6108-1025.

*Corresponding author:
lentis@yandex.ru

Received: 01.04.2024 **Revision Received:** 05.05.2024 **Accepted:** 13.05.2024

For citation: Timoshchenko O. V., Shakhtshneider E. V. Familial combined hyperlipidemia: current status of the problem (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5874. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5874. EDN FQIHBM

Нарушения липидного обмена — дислипидемии (ДЛП) характеризуются изменением концентрации в плазме крови различных липидных и липопротеиновых фракций (общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП), триглицеридов (ТГ), хиломикронов). Нарушения обмена липидов вследствие генетических дефектов классифицируются как первичные. Первичные ДЛП включают гетерогенный набор моногенных и полигенных состояний, которым свойственны семейная агрегация, выраженная гипер-

Ключевые моменты

- Отсутствие единых критериев диагностики семейной комбинированной гиперлипидемии (СКГЛ).
- Высокая вариабельность фенотипа СКГЛ у одного и того же человека с течением времени и у членов одной семьи.
- Сложность дифференциальной диагностики СКГЛ как с моногенной семейной гиперхолестеринемией, так и с вторичной комбинированной гиперлипидемией.
- Недостаточное изучение молекулярно-генетической основы СКГЛ, ее моногенных и/или полигенных форм.

Key messages

- Lack of uniform criteria for familial combined hyperlipidemia (FCH).
- High variability of the FCH phenotype in the same person over time and among members of the same family.
- The difficulty of differential diagnosis of FCH with both monogenic familial hypercholesterolemia and secondary combined hyperlipidemia.
- Insufficient study of the molecular genetic basis of FCH, as well as its monogenic and/or polygenic forms.

холестеринемия и/или гипертриглицеридемия, проявление в раннем возрасте и высокий риск сердечно-сосудистых событий и/или рецидива панкреатита [1].

Среди различных типов ДЛП семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) (E78.4 по классификации МКБ-10) наряду с семейной гиперхолестеринемией (E78.0 по классификации МКБ-10) является широко распространенным генетическим заболеванием. В литературе СКГЛ также может встречаться под названием гиперлипопротеинемия или смешанная гиперлипидемия. Распространенность СКГЛ по различным данным составляет 1:50-1:200 человек. Так, ~3,5 млн пациентов с СКГЛ насчитывается в Европе, в Соединенных Штатах — 2,7 млн человек [1, 2]. Trinder M, et al. (2022) провели ретроспективную оценку распространенности СКГЛ в Великобритании, используя различные версии диагностических критериев. Частота фенотипа СКГЛ согласно критериям Консенсусной конференции, Голландским, Мексиканским, Брунцелла и Гольдштейна составила, соответственно, 11,44% (n=39961), 5,01% (n=17485), 1,48% (n=5153), 1,10% (n=3838) и 0,48% (n=1688), имея значительную вариабельность [3]. В российской популяции данных о численности населения с СКГЛ нами не обнаружено. Кроме того, найдена лишь единичная публикация с описанием клинического наблюдения семьи с СКГЛ [4].

Цель работы — выполнить анализ литературных данных о современных критериях диагностики, патогенеза и данных молекулярно-генетических исследований СКГЛ.

Методология исследования

Осуществлен поиск литературы в базе Pubmed. Схема представлена на рисунке 1. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № FWNR-2022-0003.

Результаты

Клинические проявления СКГЛ

В клинической картине у пациентов обычно наблюдается повышение уровней ХС-ЛОНП (IV тип по классификации Фридрексон), ХС-ЛНП (IIa тип)

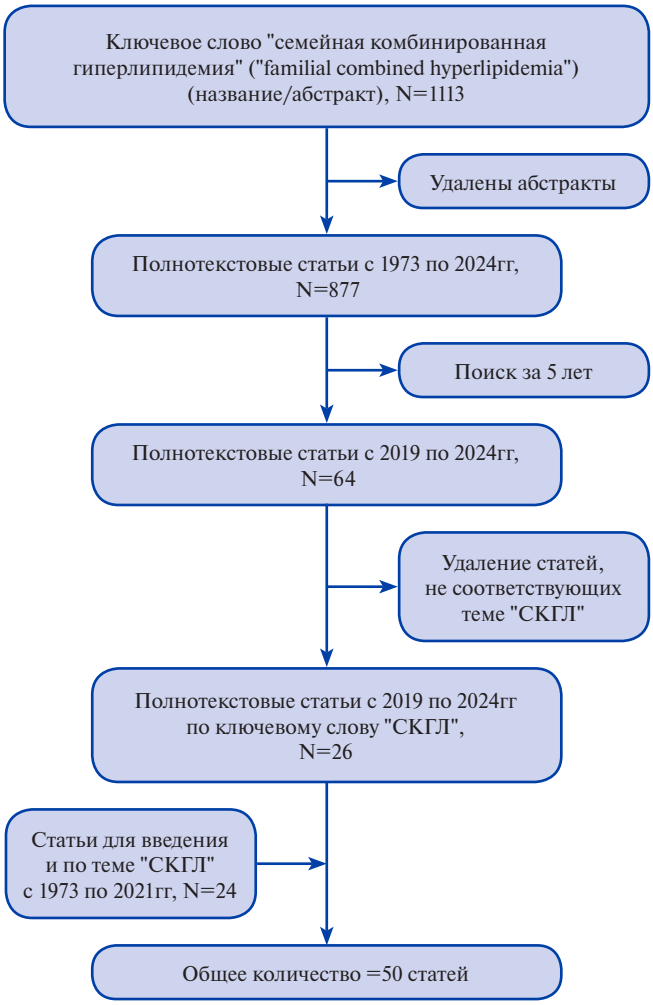


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций в PubMed для обзора.

Таблица 1

Российские и европейские диагностические критерии СКГЛ

Параметр	Диагностические критерии СКГЛ	
	Российские [1]	Европейские [2]
апоВ	>120 мг/дл	>120 мг/дл
ТГ	>1,5 ммоль/л (>133 мг/дл)	>150 мг/дл
Семейная история раннего дебюта ССЗ	+	-
ХС-ЛВП	-	<1,0/1,2 ммоль/л
Наличие мелких плотных частиц ЛНП	-	+

Сокращения: апо — аполипопротеин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

или их сочетание (IIb тип) ⩾90-го процентиля для их возраста и пола с повышенным уровнем аполипопротеина (апо) В в качестве основного объединяющего субфенотипа [5]. При физикальном обследовании пациентов с СКГЛ нет специфических проявлений, но кожные ксантомы могут иногда встречаться при высоких уровнях ОХС или ТГ. У пациентов могут наблюдаться признаки сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертония, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда или ишемический инсульт в анамнезе [6].

Определение клинических критериев СКГЛ неоднократно менялось с момента первоначальной характеристики заболевания [7], что затрудняет сравнение результатов различных исследований [8, 9]. Некоторые критерии требуют наличия как минимум двух родственников первой степени родства с аномальным липидным фенотипом [7-10], тогда как другие определения отличаются точными предельными значениями повышенного уровня ХС-ЛНП и ТГ. Различия российских и европейских диагностических критериев СКГЛ представлены в таблице 1.

Сложность диагностики заболевания усугубляется тем, что СКГЛ имеет высокую вариабельность фенотипа у одного и того же человека с течением времени и в одной семье, что обусловливает низкую выявляемость, несмотря на высокий риск ССЗ. Также затруднение в постановке диагноза связано с коморбидностью СКГЛ с другими метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа (СД2), гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром [1, 6, 11-14]. При таких состояниях отмечаются более высокие уровни апоВ в крови по сравнению с наличием только состояния инсулинорезистентности. Кроме того, пациенты с СКГЛ имеют большую предрасположенность к развитию СД2 по сравнению с пациентами без наследственной ДЛП [6].

Интересны предложения исследователей способов определения ХС-ЛНП в сыворотке крови, поскольку ДЛП при СКГЛ характеризуется преобладанием богатых ТГ ЛОНП и несоответствием между уровнями ХС-ЛНП и апоВ [15]. Ученые предлагают уравнения альтернативные формуле Фридвальда для более точной оценки уровня ХС-ЛНП при СКГЛ. Авторский метод Martin SS (2018) предполагает оценку ХС-ЛНП с помощью следующей формулы: ХС-ЛНП (мг/дл) = (ОХС—ХС-ЛВП) — (ТГ/коэффициент). В отличие от формулы Фридвальда, вместо деления ТГ на фиксированный коэффициент для ХС-ЛОНП, равный 5, в уравнение Martin в формулу введен регулируемый коэффициент для соотношения ТГ/ХС-ЛОНП, который сопоставляет ТГ каждого пациента и холестерина липопротеинов не-высокой плотности в 180 измерениях в диапазоне от 3,1 до 9,5, чтобы получить персональную оценку ЛОНП в мг/дл [16]. Другие исследователи Zubirán R, et al. (2023) представляют формулу Сэмпсона (S-LDL-C) и новое уравнение Сэмпсона (eS-VLDL-C), включающее апоВ, которые показывают наименьшую погрешность, лучшие результаты по ТГ и ХС-ЛНП [17].

Ввиду того, что при СКГЛ увеличивается количество свободных жирных кислот в крови и приводит к длительному воздействию повышенного уровня апоВ, входящего в состав ХС-ЛНП и ХС-ЛОНП, значительно повышается риск развития атеросклероз-ассоциированных ССЗ, в т.ч. в молодом возрасте [18, 19]. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СКГЛ моложе 60 лет составляет ~15% [20, 21]. По данным канадских ученых пациенты с фенотипом СКГЛ имеют аналогичный риск развития ИБС по сравнению с участниками с моногенной семейной гиперхолестеринемией (скорректированное отношение рисков к контролю (95% доверительный интервал (ДИ)): 2,72 (2,31-3,21) и 1,90 (1,30-2,78)), несмотря на то, что встречается примерно в 5 раз чаще [3]. Luijten J, et al. (2019) оценили риск развития ССЗ (ИБС, ишемический инсульт и заболевания периферических артерий, требующие инвазивного лечения) у пациентов с СКГЛ, их супругов и родственников с нормальными показателями липидов (n=596). Медиана наблюдения составила 15 лет. Частота ССЗ была значительно выше у пациентов с СКГЛ, чем у их супругов (23,6% vs

Таблица 2

Некоторые гены, ассоциированные с развитием СКГЛ (адаптировано из [25])

Ген	Локализация	Продукт	Оказывает воздействие	Функция	Вариант
LIPE	19q13	гормон-чувствительная липаза	жировая ткань	липолиз	g.60C>G
PNPLA2	11p15	жировая триглицеридлипаза	жировая ткань	разрушает ТГ	
GPR77	19q13	белок, стимулирующий ацилирование	жировая ткань	липогенный гормон	Ser323Ile
LEPR	1p31.3	рецептор лептина	жировая ткань	жировой обмен	223 A/G
PPARs	3p253	PPARα,β,γ ферменты	жировая ткань	регулирует триглицеридлипазу	Pro12Ala C161T
USF1	1q21.23	транскрипционный фактор	жировая ткань	регулирует транскрипцию генов	rs3737787
GCKR	2p23	регуляторный белок глюкокиназы	ХС-ЛОНП	регулятор глюкокиназы	Pro446Leu
Apo E	19q13	лиганд	ХС	лиганд для рецептора апоE и ЛНП	p.Leu149del
OSBPL10	3p22	оксистеролсвязывающий белок	ХС	стероловый сенсор и регулятор процесса дефосфорилирования	rs11716163
LPL	8p22	LPL фермент	ТГ	катаболизм ТГ	p.Asp277Asn
CETP	16q12	белок-переносчик эфиров холестерина	ХС-ЛВП	транспортер эфира холестерина между липопротеинами	rs173539
GALNT2	1q41.4	полипептид N ацетилгалакт озаминилтрансфераза 2	ОХС	О-связанное гликозилирование	rs4846913
LCAT	16q21	лецитин-холестерин-ацилтрансфераза	ОХС	обратный транспорт холестерина	rs2271293
LIPC	15q21	триглицеридлипаза печени	ОХС	гидролиз ТГ и фосфолипидов	rs28933094
RXRγ	1q21	рецептор ретиноида X	ХС-ЛНП	транскрипционный фактор	p.Gly14Ser
ANGPTL3	1p31.1	ангиопоэтиноподобные секреторные белки	ХС-ЛОНП, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП	связывается с липопротеинлипазой и подавляет ее функцию	S17X
GPHDLBP1	—	гликозилфосфатидилинозитолсвязывающий белок	хиломикроны	липопротеинлипаза порт и транспортер	c. (− 83G>A)
LMF1	16	фактор зрелости липазы 1	ТГ	липаза-шаперон	Y439X
LDLR	19p13	рецептор ЛНП	ХС-ЛНП	обнаруживает частицы ЛНП	—
Apo B	4q32.3	апо B	ХС-ЛОНП		rs6829588
PCSK9	1p32	пропротеин-конвераза-субтилизин-кексин типа 9	гепатоциты	гомеостаз холестерина	rs2479409
ATF6	1q22	транскрипционный фактор	эндоплазматическая сеть	регулируют гомеостаз холестерина	Met Val
ADD1	4p16	аддуцин-1	—	участвует в структуре цитоскелета	Gly460Trp
APO-BEC1	12p13	каталитический полипептид 1	тонкая кишка	участвует в процессинге мРНК апоB	rs1349411
CRABP2	12q21	клеточный белок 2, связывающий ретиноевую кислоту	—	транскрипционный фактор	—
FADS3	11q12	десатураза жирных кислот 3	жировая ткань	регулируют десатурацию жирных кислот	rs174547
FOXC2	16q24	транскрипционный фактор Foxc2	жировая ткань	способствует развитию лимфатической и сердечно-сосудистой систем	—
GAL	11q13	препропептид галанин	ТГ	нейропептид	rs2187331
HNF4A	20q13	ядерный фактор гепатоцитов 4	ХС-ЛНП	регулирует уровень глюкозы и липидов в сыворотке крови	rs1800961
CERS4	19p13.2	керамидсинтаза	ХС-ЛВП	синтез сфинголипидов	rs17159388
PCDH15	10q21	протокадгерин-15	ТГ, апоB, ОХС	опосредует кальций-зависимую межклеточную адгезию	rs10825269
PON1	7q21.3	параоксоназы 1	ХС-ЛВП	кальций-зависимая эстераза	Q192R Glu192Arg
TCF7L2	10q25	фактор, специфичный для Т-клеток	ТГ, ХС-ЛНП	сигнальный путь Wnt	rs7903146 rs12255372
TNFRSF1B	1p36	рецептор ФНО	Жировая ткань	неоваскуляризация	rs1061622
WWOX	16q23.2	WW-домен, содержащий оксидоредуктазу	ТГ, ХС-ЛВП	метаболизм стероидов	rs2059238
HMGCR	5	ГМГ-КоА-редуктаза	ХС-ЛНП	—	rs3846662 I638V

Сокращения: апо — аполипопротеин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФНО — фактор некроза опухоли, ХС — холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Рис. 2. Кумулятивный вклад генетических вариантов с большим эффектом, генетических вариантов с малым эффектом и триггеров окружающей среды в развитии СКГЛ (адаптировано из [8]).

Сокращения: апо — аполипопротеин, ОХС — общий холестерин, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

4,7%; отношение рисков: 5,4, 95% ДИ: 2,0-14,6; отношение рисков после поправки на факторы риска, включенные в SCORE: 4,7, 95% ДИ: 1,6-13,8), одновременно различий в частоте ССЗ между группой родственников без ДЛП и группой супругов не выявлено (5,8% vs 4,7%) [22].

Молекулярно-генетические исследования СКГЛ

Впервые независимо друг от друга СКГЛ в разных когортах одновременно описали Goldstein JL, et al. в 1973 г, проанализировав характер ДЛП среди 2500 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе [7], и Kwiterovich PO, et al. [23]. Теория моногенной этиологии заболевания была основана на объединении фенотипических признаков и математическом моделировании, без выполнения анализа ДНК. Считалось, что наследование комбинированной гиперлипидемии лучше всего объясняется менделевским аутосомно-доминантным типом наследования, с уточнением, что экспрессия предполагаемого гена вариабельна [7]. Brahm AJ, et al. (2016), используя математическое моделирование, показали, что доля членов семьи с ДЛП больше, чем можно было бы ожидать при полигенном заболевании, и более свойственна доле пациентов, которая ожидается при моногенном заболевании. Кроме того, в модели предполагалось, что одновременное повышение уровня ТГ и ОХС объясняется одним и тем же геном, а не двумя отдельными, без значительной роли факторов окружающей среды [24].

Однако позже было обнаружено, что она может быть семейной или несемейной, что обусловлено моногенным или полигенным характером наследования [5, 20, 21, 25]. Несмотря на полувековой стаж молекулярно-генетических исследований данного заболевания, генетические аспекты до конца не изучены. Результаты большинства исследований однозначно показывают, что многочисленные однонуклеотидные варианты (ОНВ), расположенные в десятках позиций по всему геному, каждый из которых оказывает лишь незначительное или умеренное влияние на липиды, типичны для генетического профиля многих пациентов с СКГЛ [8, 20, 21, 24, 26-28]. Одно из крупных генетических исследований проведено финскими учеными Ripatti P, et al. (2016) [29], которые проанализировали 9 млн вариантов у 715 членов семей с ДЛП. Более трети (35%) пациентов имели либо повышенный уровень ТГ (25% пациентов), либо повышенный уровень ХС-ЛНП (17% пациентов), либо и то, и другое (6,8% пациентов). Авторы сообщают об увеличении частоты ОНВ, предрасполагающих либо к высокому уровню ХС-ЛНП, либо ТГ, и снижении частоты ОНВ, связанных с более низким уровнем ХС-ЛНП, в 3% обнаружены редкие патогенные варианты. В другой работе Gill PK, et al. (2021) [30] у пациентов комбинированной ДЛП использовали целевую панель секвенирования следующего поколения для определения полигенного риска повышения уровней ТГ и ХС-ЛНП, включающую 16 ОНВ. У пациентов с СКГЛ, как и у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией, были значительно увеличены шансы на высокий полигенный балл по риску гипертриглицеридемии: 2,50 (95%

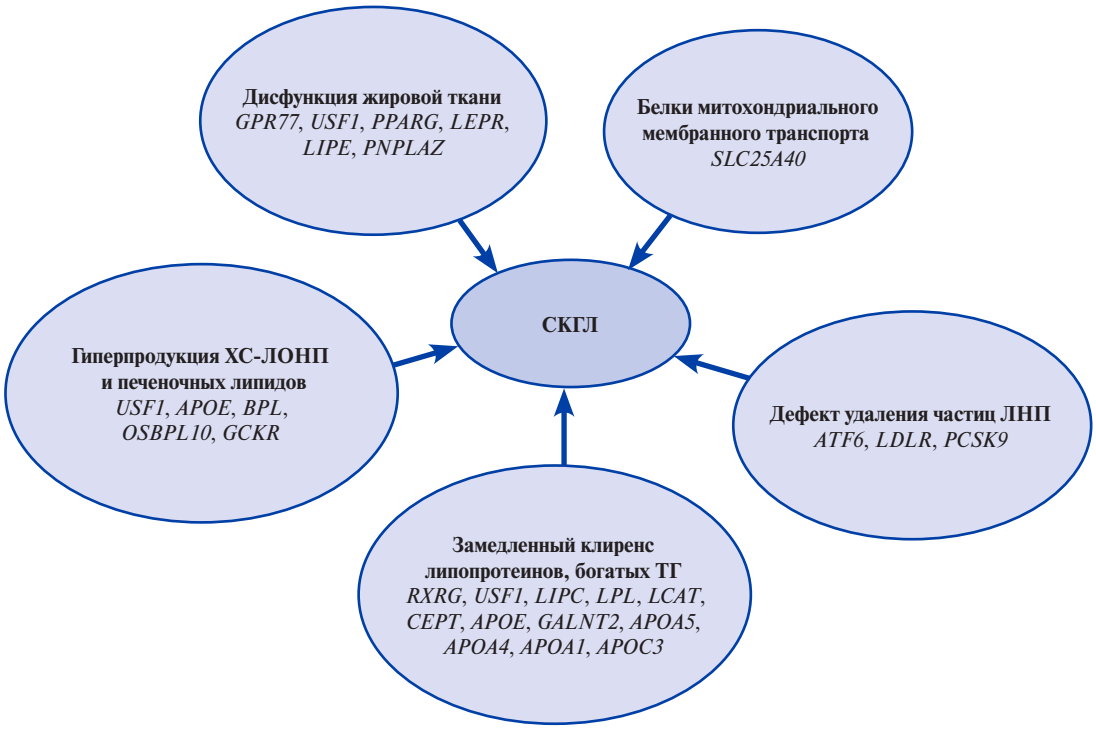


Рис. 3. Метаболические пути и ассоциированные с ними гены, участвующие в развитии СКГЛ (адаптировано из [20]).
Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ТГ — триглицериды, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

ДИ: 1,61-3,88; $p<0,001$) и 3,72 (95% ДИ: 2,24-6,19; $p<0,001$), соответственно. У пациентов с СКГЛ не обнаружено значительного накопления редких вариантов, ассоциированных с повышением ХС-ЛНП или ТГ, и высокого полигенного показателя ХС-ЛНП. Taghizadeh E, et al. сообщают об участии, по крайней мере, 35 различных генетических вариантов в развитии СКГЛ (табл. 2) [20, 21]. Редкие варианты с большим эффектом в основных генах липидного обмена были описаны в нескольких случаях СКГЛ [8, 21, 25, 27-29], причем один и тот же редкий вариант иногда обнаруживается у нескольких членов с ДЛП одной семьи [21]. Однако ни редкие варианты в генах классического метаболизма ТГ (*LPL, LMF1, APOA5, APOC2, GPIHBP1*), ни в генах метаболизма ХС-ЛНП (*LDLR, APOB, PCSK9*), вероятно, не представлены в большем количестве при СКГЛ [30].

Взаимодействие генетических вариантов с большим эффектом, кумуляция генетических вариантов с малым эффектом и триггеров окружающей среды способствует развитию фенотипа СКГЛ (рис. 2) [8].

В патофизиологические механизмы развития данного полигенного заболевания вовлечен комплекс метаболических путей, что приводит к гиперсекреции печенью содержащих апоВ липопротеинов в сочетании с замедленным выведением ХС-ЛОНП и остатков хиломикронов. Эти дефекты связаны с нарушением метаболизма свободных жирных кислот и резистентностью к инсулину на уровнях жировой, печеночной и мышечной тканей (рис. 3) [20].

Считается, что основным патофизиологическим механизмом при СКГЛ является избыточная продукция печенью липопротеиновых частиц, содержащих апоВ-100, а именно ХС-ЛОНП и ХС-ЛНП, в виде дисбаланса между липогенезом *de novo* и β-окислением ассоциированным с инсулинорезистентностью, снижением скорости клиренса апоВ и увеличением экспрессии молекул, которые подавляют рецептор ЛНП. Это приводит к повышению уровня ОХС, ТГ и апоВ. Кроме того, у лиц с СКГЛ снижен уровень ХС-ЛВП и увеличено количество мелких плотных ЛНП и остаточных липопротеиновых частиц [6, 31]. Дисфункция жировой ткани характеризуется увеличением уровня свободных жирных кислот и оттоком их в печень, что приводит к увеличению скорости синтеза липопротеинов [6]. Существует тесная связь между синтезом холестерина в печени и ожирением, а избыточный синтез холестерина является одним из механизмов ДЛП при метаболическом синдроме и СД2 [32]. Исследование Baila-Rueda L, et al. (2018) также показывает, что для СКГЛ характерна более низкая абсорбция холестерина в кишечнике и его более высокий синтез независимо от возраста, пола, апоЕ и индекса массы тела по сравнению с первичной гиперхолестеринемией [33]. Известно, что повышенные уровни и продукция апоС-II и апоС-III

являются детерминантами кинетики и концентрации в плазме липопротеинов, богатых ТГ, включая ХС-ЛОНП. Ген *APOCIII* также связан с состояниями инсулинорезистентности и СД2, которые часто ассоциируются с СКГЛ [34].

Несмотря на то, что роль гена *USF1*, кодирующего вышестоящий связывающий транскрипционный фактор 1, регулирующего экспрессию нескольких генов, участвующих в метаболизме липидов, глюкозы и жировой ткани, в патогенезе СКГЛ в настоящее время до конца не объяснена, он считается одним из генов-кандидатов, наиболее часто ассоциированным с этим типом ДЛП [8, 35]. Около 20 лет назад Pajukanta P, et al. (2004) показали, что СКГЛ связана с общим гаплотипом, содержащим некодирующие ОНВ в гене *USF1* [36]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях Laurila PP, et al. (2016) определили, что инактивация *USF1* оказывает протективный эффект в отношении ДЛП на фоне нарушения диеты, ожирения, стеатогепатоза и атеросклероза. Кроме того, в этой группе наблюдалась повышенная чувствительность к инсулину и снижение стеатоза печени по сравнению с мышами типа *USF1+/+*. Предложенный механизм связан с повышенным поглощением ТГ бурой жировой тканью посредством LPL-зависимого механизма, который усиливает адренергический ответ и термогенез в коричневых адипоцитах. В клиническом исследовании продемонстрированы схожие физиологические эффекты при снижении экспрессии мРНК USF-1, в виде улучшения чувствительности к инсулину, липидного профиля и замедления атерогенеза [37]. Ген *USF1* в сочетании с транскрипционным фактором *USF2* регулирует транскрипцию ~40 генов, в т.ч. аполипопротеинов, ферментов и связанных транспортеров. Данный механизм осуществляется путем связывания с элементом e-box выше гена *APOA5*, что усиливает его транскрипцию. В присутствии инсулина димер *USF1* фосфорилируется, теряет аффинность связывания с e-box и, таким образом, снижает транскрипцию. Вполне вероятно, что несколько вариантов в этих генах, взаимодействующих между собой, могут привести к появлению сложного фенотипа СКГЛ [8, 21, 24, 38]. Отсутствие патогенных вариантов в кодирующей области *USF1* и низкая транскрипция у пациентов с СКГЛ усложняет исследования по выявлению молекулярных изменений, приводящих к такому сложному фенотипу. Изучение профиля транскрипции в биопсии жировых подушечек носителей определенных аллелей риска ОНВ *USF1* указывает на значительные изменения в экспрессии некоторых генов, связанных с *USF1*, в виде снижения экспрессии *APOE* (приводящее к гипертриглицеридемии) и *ABCA1* (приводящее к гипопаратиреозу), увеличение экспрессии ангиотензиногена (приводящее к гипертензии), а также APOCII, APOAII, печеночной липазы, глюкокиназы [35]. Данные проявления коррелируют с фенотипом СКГЛ, что позволяет предположить, что изменение *USF1* может оказывать значимое влияние на гены-мишени, связанные с молекулярным патогенезом ДЛП [8, 21, 24, 38]. На сегодняшний день идентифицировано >3,5 тыс. вариантов в гене *USF1* по данным базы dbSNP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=*USF1*). Интерес к *USF1* сохраняется в настоящее время, и Taghizadeh E, et al. (2019) определили новый патогенный вариант основателя p.Arg196Trp в *USF1* у всех 13 членов с СКГЛ из одной семьи, при этом он отсутствовал у всех незатронутых членов семьи и контрольной группы, что предполагает неслучайную статистическую связь генотип-фенотип [35]. Ранее в других исследованиях были предложены механизмы патогенности вариантов в *USF1*, включая недостаточную транскрипцию нижестоящих генов, регулирующих окисление жирных кислот в жировой ткани [39], а также обратная связь между *USF1* и *FOXA2*, которая влияет на печеночную секрецию ТГ [40].

APOE является еще одним основным геном, который, как предполагалось ранее, вносит вклад в фенотип СКГЛ, его экспрессия частично регулируется *USF1* [35, 41]. Однако единого мнения о связи *APOE* с СКГЛ в настоящее время нет. Генотип ε2/ε2, предрасполагает к развитию дисбеталипопротеинемии, которая отличается от СКГЛ и характеризуется накоплением остаточных липопротеиновых частиц. Редкие доминирующие миссенс-варианты *APOE* также способствуют развитию дисбеталипопротеинемии. Khalil YA, et al. (2021) сообщают о том, что у нескольких пациентов с СКГЛ выявились редкие патогенные варианты *APOE* [42]. Вопрос о том, могли ли это быть случаи дисбеталипопротеинемии, а не СКГЛ, остается открытым. Вариант Leu167del гена *APOE* был обнаружен у нескольких пациентов с СКГЛ и был связан с изолированной гиперхолестеринемией у их родственников [43]. Независимое когортное исследование показало наличие *APOE* варианта Leu167del у нескольких пациентов с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией [16], что делает ее связь с СКГЛ еще более неопределенной [44].

Almeda-Valdes P, et al. (2014) установили, что дополнительная площадь под кривой постпрандиальной липемии у пациентов с СКГЛ определяется уровнями апоB-48 натощак и усиливается наличием абдоминального ожирения. Это исследование также послужило основанием для предположения, что ген *APOA5*, наряду с кластером *APOA1/APOA4*, связан с продукцией ХС-ЛОНП и хиломикронов у пациентов с СКГЛ [45]. Результаты исследования Di Taranto MD, et al. (2015) показали, что ОНВ S19W в гене *APOA5* ассоциирован с СКГЛ независимо от уровня ОХС, ТГ и индекса массы тела [46].

В недавнем исследовании Taghizadeh E, et al. (2020) показан вариант, при котором аспарагиновая кислота заменяется аспарагином в позиции 151 в гене *LPL* (D151N), у пациентов с наличием СКГЛ. У пациентов с СКГЛ отмечается замедленный клиренс хиломикронов и остатков ХС-ЛОНП и одним из генов, участвующим в путях их выведения, является ген *LPL* [21].

Варианты потери функции гена *ANGPTL3* являются причиной для моногенного заболевания — семейной комбинированной гиполипидемии, противоположному СКГЛ фенотипу. Исследователи предположили, что варианты усиления функции при *ANGPTL3* могут привести к неблагоприятному повышению уровня липидов, т.е. повышению уровня ТГ и ХС-ЛНП. Однако недавнее исследование, проведенное Bea AM, et al. (2021), в результате которого был проведен скрининг кодирующих областей гена *ANGPTL3* у 162 неродственных пациентов с СКГЛ, не выявило вариантов усиления функции [47].

Ученые со всего мира исследуют и предлагают множество других отдельных генов, которые могут играть роль в развитии СКГЛ, такие как *LCAT*, *PPARA*, *TNFRSF1B*, *GPR77*, *PPARG*, *RXRG*, *LIPC*, *ATF6*, *PCSK9* [3, 5, 20, 24, 25, 29, 31, 34, 48, 49]. Многие из них косвенно вовлечены в метаболические процессы, такие как нарушения функции жировой ткани, дефектный клиренс богатых ТГ липопротеинов и частиц ЛНП, увеличение синтеза ХС-ЛОНП и жира в печени и аномальный транспорт митохондриальных мембран [20]. Luo X, et al. (2015), обследовав 12 пациентов с СКГЛ, обнаружили 879 генов, включая 394 гена с повышенной регуляцией и 485 генов с пониженной регуляцией, которые при биоинформационном анализе фокусируются вокруг различных путей, имеющих отношение к ДЛП и атеросклерозу [50]. Ученым предстоит большой объем работы по определению вклада редких вариантов в этих многочисленных генах в патогенез СКГЛ. Всестороннее исследование моногенных и полигенных факторов в больших когортах пациентов с СКГЛ, возможно, послужит следующим этапом в понимании молекулярно-генетических механизмов при СКГЛ.

Заключение

Несмотря на высокую распространенность и потенциальные негативные последствия для здоровья, СКГЛ часто не диагностируется, и пациенты не получают адекватной липидснижающей терапии.

Крайне важно выявлять лиц с СКГЛ из группы пациентов с ДЛП и как можно раньше проводить профилактику ССЗ из-за наличия комплекса рисков атеросклероза, связанных с наличием обилия мелких плотных частиц ЛНП, повышенного уровня апоВ, пониженного уровня ХС-ЛВП, хронического воспаления, резистентности к инсулину и сниженного клиренса остатков липопротеидов, богатых ТГ.

Актуальными являются также исследования, направленные на изучение лежащих в основе СКГЛ генетических и метаболических механизмов и на разработку эффективных стратегий лечения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № FWNR-2022-0003.

Литература/References

1. Yezhov MV, Kukharchuk VV, Sergiyenko IV, et al. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
2. Ballantyne C. M. Clinical Lipidology. 2023. Third Edition. ISBN: 978-0-323-88286-6. doi:10.1016/C2019-0-03574-1.
3. Trinder M, Vikulova D, Pimstone S, et al. Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2022;340:35-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.032.
4. Golubeva OA, Tvorogova MG, Malyshev PP, et al. Diagnosis and treatment of familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2011;(3):52-5. (In Russ.) Голубева О. А., Творогова М. Г., Малышев П. П. и др. Диагностика и лечение семейной комбинированной гиперлипидемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;(3):52-5.
5. Gill PK, Hegele RA. Familial combined hyperlipidemia is a polygenic trait. Curr Opin Lipidol. 2022;33(2):126-32. doi:10.1097/MOL.0000000000000796.
6. Padda IS, Fabian D, Johal GS. Familial Combined Hyperlipidemia. 2023 Jun 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
7. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest. 1973;52(7):1544-68. doi:10.1172/JCI107332.
8. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies. Rev Invest Clin. 2018;70(5):224-36. doi:10.24875/RIC.18002575.
9. Veerkamper MJ, de Graaf J, Bredie SJ, et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(2):274-82. doi:10.1161/hq0202.104059.
10. Vaverková H, Karásek D. Familial combined hyperlipidemia — the most common genetic dyslipidemia in population and in patients with premature atherothrombotic cardiovascular disease. Vnitr Lek. 2018;64(1):25-9.
11. Brouwers MCGJ, de Graaf J, Simons N, et al. Incidence of type 2 diabetes in familial combined hyperlipidemia. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001107. doi:10.1136/bmjdrc-2019-001107.
12. Mandraffino G, Morace C, Franzè MS, et al. Fatty Liver as Potential Biomarker of Atherosclerotic Damage in Familial Combined Hyperlipidemia. Biomedicines. 2022;10(8):1770. doi:10.3390/biomedicines10081770.
13. Díaz-Ruiz M, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, et al. Metabolic disorders and inflammation are associated with familial combined hyperlipemia. Clin Chim Acta. 2019;490:194-9. doi:10.1016/j.cca.2018.09.009.
14. Skoumas I, Andrikou I, Grigoriou K, et al. Lipoprotein(a), metabolic profile and new-onset type 2 diabetes in patients with familial combined hyperlipidemia: A 9 year follow-up study. J Clin Lipidol. 2023;17(4):512-8. doi:10.1016/j.jacl.2023.05.103.
15. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, et al. Comparative assessment of LDL-C and VLDL-C estimation in familial combined hyperlipidemia using Sampson's, Martin's and Friedewald's equations. Lipids Health Dis. 2021;20(1):46. doi:10.1186/s12944-021-01471-3.
16. Martin SS. Calculating LDL cholesterol in familial combined hyperlipidemia: Out with the old, in with the new? Atherosclerosis. 2018;277:172-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.034.
17. Zubirán R, Vargas-Vazquez A, Olvera FDR, et al. Performance of the enhanced Sampson-NIH equation for VLDL-C and LDL-C in a population with familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2023;386:117364. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.
18. Vikulova DN, Trinder M, Mancini GBJ, et al. Familial Hypercholesterolemia, Familial Combined Hyperlipidemia, and Elevated Lipoprotein(a) in Patients With Premature Coronary Artery Disease. Can J Cardiol. 2021;37(11):1733-42. doi:10.1016/j.cjca.2021.08.012.

19. Rallidis LS, Kosmas N, Tsirebolos G, et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia phenotype in very young survivors of myocardial infarction and their association with the severity of atheromatous burden. J Clin Lipidol. 2019;13(3):502-8. doi:10.1016/j.jacl.2019.02.007.
20. Taghizadeh E, Esfehani RJ, Sahebkar A, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. IUBMB Life. 2019;71(9):1221-9. doi:10.1002/iub.2073.
21. Taghizadeh E, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA, et al. A novel variant in LPL gene is associated with familial combined hyperlipidemia. Biofactors. 2020;46(1):94-9. doi:10.1002/biof.1570.
22. Luijten J, van Greevenbroek MMJ, Schaper NC, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. Atherosclerosis. 2019;280:1-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.013.
23. Kwiterovich PO, Coresh J, Smith HH, et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. Am J Cardiol. 1992;69:1015-1021.
24. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. Curr Opin Lipidol. 2016;27:131-40. doi:10.1097/MOL.0000000000000270.
25. Taghizadeh E, Farahani N, Mardani R, et al. Genetics of Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL) Disorder: An Update. Biochem Genet. 2022;60(2):453-81. doi:10.1007/s10528-021-10130-2.
26. Pedro-Botet J, Climent E, Gabarró N, et al. Familial combined hyperlipidaemia/polygenic mixed hyperlipidaemia. Clin Investig Arterioscler. 2021;33 Suppl 2:43-49. English, Spanish. doi:10.1016/j.arteri.2020.12.013.
27. Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia. Front Endocrinol. 2020;11:455. doi:10.3389/fendo.2020.00455.
28. Ripatti P, Rämö JT, Mars NJ, et al. Polygenic hyperlipidemias and coronary artery disease risk. Circ Genom Precis Med. 2020;13:e002725. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002725.
29. Ripatti P, Rämö JT, Söderlund S, et al. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. PLoS Genet. 2016;12:e1006078. doi:10.1371/journal.pgen.1006078.
30. Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2021;15:79-87. doi:10.1016/j.jacl.2020.11.006.
31. Dron JS, Wang J, McIntyre AD, et al. The polygenic nature of mild-to-moderate hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2020;14(1):28-34.e2. doi:10.1016/j.jacl.2020.01.003.
32. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022;43(4):611-53. doi:10.1210/endrev/bnab037.
33. Baila-Rueda L, Cenarro A, Lamiquiz-Moneo I, et al. Cholesterol oversynthesis markers define familial combined hyperlipidemia versus other genetic hypercholesterolemias independently of body weight. J Nutr Biochem. 2018;53:48-57. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.10.005.
34. Borén J, Packard CJ, Taskinen MR. The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:474. doi:10.3389/fendo.2020.00474.
35. Taghizadeh E, Mirzaei F, Jalilian N, et al. A novel mutation in USF1 gene is associated with familial combined hyperlipidemia. IUBMB Life. 2020;72(4):616-23. doi:10.1002/iub.2186.
36. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). Nat Genet. 2004;36(4):371-6. doi:10.1038/ng1320.
37. Laurila PP, Soronen J, Kooijman S, et al. USF1 deficiency activates brown adipose tissue and improves cardiometabolic health. Sci Transl Med. 2016;8(323):323ra13. doi:10.1126/scitranslmed.aad0015.
38. Taghizadeh E, Mardani R, Rostami D, et al. Molecular mechanisms, prevalence, and molecular methods for familial combined hyperlipidemia disease: A review. J Cell Biochem. 2019;120(6):8891-8. doi:10.1002/jcb.28311.
39. Naukkarinen J, Nilsson E, Koistinen HA, et al. Functional variant disrupts insulin induction of USF1: mechanism for USF1-associated dyslipidemias. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(5):522-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.840421.
40. Auer S, Hahne P, Soyal SM, et al. Potential role of upstream stimulatory factor 1 gene variant in familial combined hyperlipidemia and related disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(6):1535-44. doi:10.1161/ATVBAHA.112.245639.
41. Bea AM, Larrea-Sebal A, Marco-Benedi V, et al. Contribution of APOE Genetic Variants to Dyslipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(6):1066-77. doi:10.1161/ATVBAHA.123.318977.
42. Khalil YA, Rabès JP, Boileau C, et al. APOE gene variants in primary dyslipidemia. Atherosclerosis. 2021;328:11-22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007.
43. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. Hum Mutat. 2013;34(1):83-7. doi:10.1002/humu.22215.
44. Solanas-Barca M, de Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, et al. Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2012;222(2):449-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.011.
45. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R, et al. Factors associated with postprandial lipemia and apolipoprotein A-V levels in individuals with familial combined hyperlipidemia. BMC Endocr Disord. 2014;14:90. doi:10.1186/1472-6823-14-90.
46. Di Taranto MD, Staiano A, D'Agostino MN, et al. Association of USF1 and APOA5 polymorphisms with familial combined hyperlipidemia in an Italian population. Mol Cell Probes. 2015;29(1):19-24. doi:10.1016/j.mcp.2014.10.002.
47. Bea AM, Franco-Marín E, Marco-Benedí V, et al. ANGPTL3 gene variants in subjects with familial combined hyperlipidemia. Sci Rep. 2021;11(1):7002. doi:10.1038/s41598-021-86384-y.
48. Luo X, Yu C, Fu C, et al. Identification of the differentially expressed genes associated with familial combined hyperlipidemia using bioinformatics analysis. Mol Med Rep. 2015;11(6):4032-8. doi:10.3892/mmr.2015.3263.
49. Li Z, Zhang X, Li X, et al. A nonintegrated iPSC line (SDQLCHi042-A) from a boy suffering from familial combined hyperlipidemia with compound heterozygous mutations of lipoprotein lipase gene. Stem Cell Res. 2021;53:102313. doi:10.1016/j.scr.2021.102313.
50. Shakhtshneider E, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, et al. Analysis of Rare Variants in Genes Related to Lipid Metabolism in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia). J Pers Med. 2021;11:1232. doi:10.3390/jpm11111232.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):6028
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6028
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препарата дабигатрана этексилата при однократном приеме у здоровых добровольцев

Василюк В. Б.[1,2], Фарапонова М. В.[1], Верведа А. Б.[1], Сыраева Г. И.[1,3], Вихарев Ю. Б.[1], Попов А. В.[4], Коваленко А. Л.[5]

Цель. Изучить сравнительную фармакокинетику и подтверждение биоэквивалентности воспроизведенного (T) и оригинального (R) препаратов дабигатрана этексилата у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак.

Материал и методы. Для подтверждения биоэквивалентности было проведено открытое рандомизированное репликативное перекрестное четырехэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов T и R при однократном приеме в дозе 150 мг дабигатрана этексилата внутрь натощак у взрослых здоровых добровольцев мужского и женского пола. В исследовании приняли участие 68 субъектов. В ходе исследования у добровольцев отбирались образцы плазмы крови, в которых определялась концентрация общего и свободного дабигатрана. На основании полученных данных был проведен фармакокинетический и статистический анализ и рассчитаны 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних значений основных фармакокинетических параметров C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{t-\infty}$, $T_{1/2}$, $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$ по общему и свободному дабигатрану.

Результаты. Установленные 90% ДИ для отношения значений AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} по общему дабигатрану составили — 82,56-96,36% (отношение средних 89,19%), 82,39-95,90% (отношение средних 88,89%) и 85,98-99,17% (отношение средних 92,34%), соответственно. Установленные 90% ДИ для отношения значений AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} по свободному дабигатрану составили — 83,37-98,29% (отношение средних 90,53%), 82,98-97,33% (отношение средних 89,87%) и 85,04-99,28% (отношение средних 91,88%), соответственно. Для оцениваемых фармакокинетических параметров дабигатрана этексилата 90% ДИ находились в пределах 80-125% для AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}. Проведён дополнительный анализ безопасности. Препараты T и R хорошо переносились добровольцами. Отсутствовали достоверные различия жизненно важных показателей, параметров инструментальных и лабораторных исследований на протяжении всего исследования, а также статистически значимые различия между препаратами по всем изучаемым параметрам нежелательных явлений.

Заключение. По результатам данного исследования можно заключить, что T и R препараты дабигатрана этексилата являются биоэквивалентными. Кроме того, полученные данные указывают на то, что препараты обладают сходными профилями безопасности.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, Прадакса®, фармакокинетика, биоэквивалентность, безопасность.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" (Россия).

ID исследования: разрешение на проведение клинического исследования Минздрава России № 414 от 07.08.2023.

[1]ООО "Научно-исследовательский центр Эко-безопасность", Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; [3]ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; [4]ФГВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург; [5]ФГБУ Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.

Василюк В. Б. — д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины; управляющий, ORCID: 0000-0003-2503-4402, Фарапонова М. В.* — зам. управляющего по научной работе, ORCID: 0000-0003-4212-5453, Верведа А. Б. — к. м. н., с. н. с., ORCID: 0000-0003-4029-3170, Сыраева Г. И. — зам. управляющего, к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0001-6635-9786, Вихарев Ю. Б. — с. н. с., ORCID: 0000-0002-2524-0137, Попов А. В. — к. м. н., старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии, ORCID: 0009-0000-9800-4381, Коваленко А. Л. — д. б. н., к. х. н., лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, в. н. с. химико-аналитического отдела, ORCID: 0000-0003-3695-2671.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): faraponova_mv@ecosafety.ru

ДИ — доверительный интервал, ДЭ — дабигатрана этексилат, ИИ — ишемический инсульт, НЯ — нежелательное явление, AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой "концентрация-время" в интервале времени от 0 до бесконечности, $AUC_{t-\infty}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев, f' — относительная биодоступность ($AUC_{0-t(T)}/AUC_{0-t(R)}$), f'' — относительная скорость абсорбции ($C_{max(T)}/C_{max(R)}$), GM (SD) — геометрическое среднее (стандартное отклонение), Me (Min; Max) — медиана (минимальное значение; максимальное значение), R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат, T_{max} — время достижения C_{max}, $T_{1/2}$ — период полувыведения, μ_T и μ_R — средние значения фармакокинетических параметров в группах T и R после логарифмического преобразования, $C_{Vintra}T$ и $C_{Vintra}R$ — коэффициенты внутрииндивидуальной вариации в группах T и R.

Рукопись получена 29.06.2024
Рецензия получена 03.08.2024
Принята к публикации 16.08.2024

Для цитирования: Василюк В. Б., Фарапонова М. В., Верведа А. Б., Сыраева Г. И., Вихарев Ю. Б., Попов А. В., Коваленко А. Л. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препарата дабигатрана этексилата при однократном приеме у здоровых добровольцев. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6028. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6028. EDN EWLHKQ

Pharmacokinetics and bioequivalence of the generic and original dabigatran etexilate after a single dose in healthy volunteers

Vasilyuk V. B.[1,2], Faraponova M. V.[1], Verveda A. B.[1], Syraeva G. I.[1,3], Vikharev Yu. B.[1], Popov A. V.[4], Kovalenko A. L.[5]

Aim. To study the comparative pharmacokinetics and confirmation of bioequivalence of the generic (T) and original (R) dabigatran etexilate in healthy volunteers after a single oral dose under fasted conditions.

Material and methods. To confirm bioequivalence, an open-label, randomized, replication, crossover, four-step study was conducted to compare the pharmacokinetics and bioequivalence of generic and original dabigatran with a single oral dose 150 mg dabigatran etexilate under fasted conditions in adult healthy male and female volunteers. Sixty-eight subjects participated in the study. During the study, blood plasma samples were taken from volunteers, in which the concentration of total and free dabigatran was determined. Based on the data obtained, pharmacokinetic and statistical analysis was carried out and 90% confidence intervals were calculated for the ratio of mean pharmacokinetic parameters (C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{t-\infty}$, $T_{1/2}$, $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$) for total and free dabigatran.

Results. The established 90% confidence intervals for the ratio of AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} values for total dabigatran were 82,56-96,36% (mean ratio, 89,19%), 82,39-95,90% (mean ratio, 88,89%) and 85,98-99,17% (mean ratio, 92,34%), respectively. The established 90% confidence intervals for the ratio of AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} values for free dabigatran were 83,37-98,29% (mean ratio, 90,53%), 82,98-97,33% (mean ratio, 89,87%) and 85,04-99,28% (mean ratio, 91,88%), respectively. For the estimated pharmacokinetic parameters of dabigatran etexilate, 90% confidence intervals ranged from 80-125% for AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}. Additional safety analysis was carried out. Generic and original dabigatran were well tolerated by the volunteers. There were no significant differences in vital signs, paraclinical characteristics throughout the study compared with the initial data, as well as significant differences between the drugs in all studied parameters of adverse events.

Conclusion. The study showed that generic and original dabigatran are bioequivalent. In addition, the data obtained indicate that the agents have similar safety profiles.

Keywords: dabigatran etexilate, Pradaxa®, pharmacokinetics, bioequivalence, safety.

Relationships and Activities. The study was financially supported by pharmaceutical company LLC NTFF POLYSAN (Russia).

Trial ID: clinical trial authorization from the Russian Ministry of Health № 414 dated August 7, 2023.

[1]LLC Eco-Safety Research Center, St. Petersburg; [2]Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; [3]First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; [4]Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; [5]Golikov Research Clinical Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia.

Vasilyuk V. B. ORCID: 0000-0003-2503-4402, Faraponova M. V.* ORCID: 0000-0003-4212-5453, Verveda A. B. ORCID: 0000-0003-4029-3170, Syraeva G. I. ORCID: 0000-0001-6635-9786, Vikharev Yu. B. ORCID: 0000-0002-2524-0137, Popov A. V. ORCID: 0009-0000-9800-4381, Kovalenko A. L. ORCID: 0000-0003-3695-2671.

*Corresponding author: faraponova_mv@ecosafety.ru

Received: 29.06.2024 **Revision Received:** 03.08.2024 **Accepted:** 16.08.2024

For citation: Vasilyuk V. B., Faraponova M. V., Verveda A. B., Syraeva G. I., Vikharev Yu. B., Popov A. V., Kovalenko A. L. Pharmacokinetics and bioequivalence of the generic and original dabigatran etexilate after a single dose in healthy volunteers. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6028. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6028. EDN EWLHKQ

Лекарственный препарат с международным непатентованным наименованием дабигатрана этексилат (ДЭ) представляет собой пролекарственную форму дабигатрана для орального применения и является прямым обратимым ингибитором тромбина [1, 2]. В настоящее время препарат применяется для лечения и профилактики тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, а также в ортопедии [1]. Инсульт является одной из самых частых причин инвалидизации и смерти (11,6%) в мире. В общей популяции чаще встречается ишемический инсульт (ИИ) (~62% от всех типов инсульта). Основной причиной кардиоэмболического ИИ является фибрилляция предсердий, которая обнаруживается у 25-35% пациентов с ИИ [3]. Венозная тромбоэмболия, определяемая как тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии, является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием после инфаркта миокарда и инсульта. В Соединенных Штатах ежегодно госпитализируется ~4 млн хирургических пациентов и 8 млн терапевтических пациентов с умеренным или высоким риском венозной тромбоэмболии [4]. После первичного эндопротезирования бессимптомные тромбозы глубоких вен встречаются в 12,6-31,1% случаев. Развитие клинически значимых тромбозов происходит в 0,75-2,10%, тромбоэмболии легочной артерии в 0,41-1,93% случаев [5]. На данный момент для профилактики и лечения ИИ при фибрилляции предсердий и возможных тромбоэмболических осложнений одобрены прямые антикоагулянты, к числу которых относится ДЭ [5, 6]. ДЭ включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020г (Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019г № 2406-р). В России на данный момент зарегистрировано 10 препаратов ДЭ, среди которых как лекарственные средства производства зарубежных компаний (Sandoz, Boehringer Ingelheim), так и отечественного производства. Высокая частотность проведения антикоагулянтной терапии при широком спектре заболеваний, а также хорошая переносимость, простота применения, эффективный антикоагулянтный эффект, предсказуемая фармакокинетика и отсутствие необходимости в рутинном контроле свертывания крови на фоне приема ДЭ [1] делает целесообразной разработку более доступных для населения форм препаратов

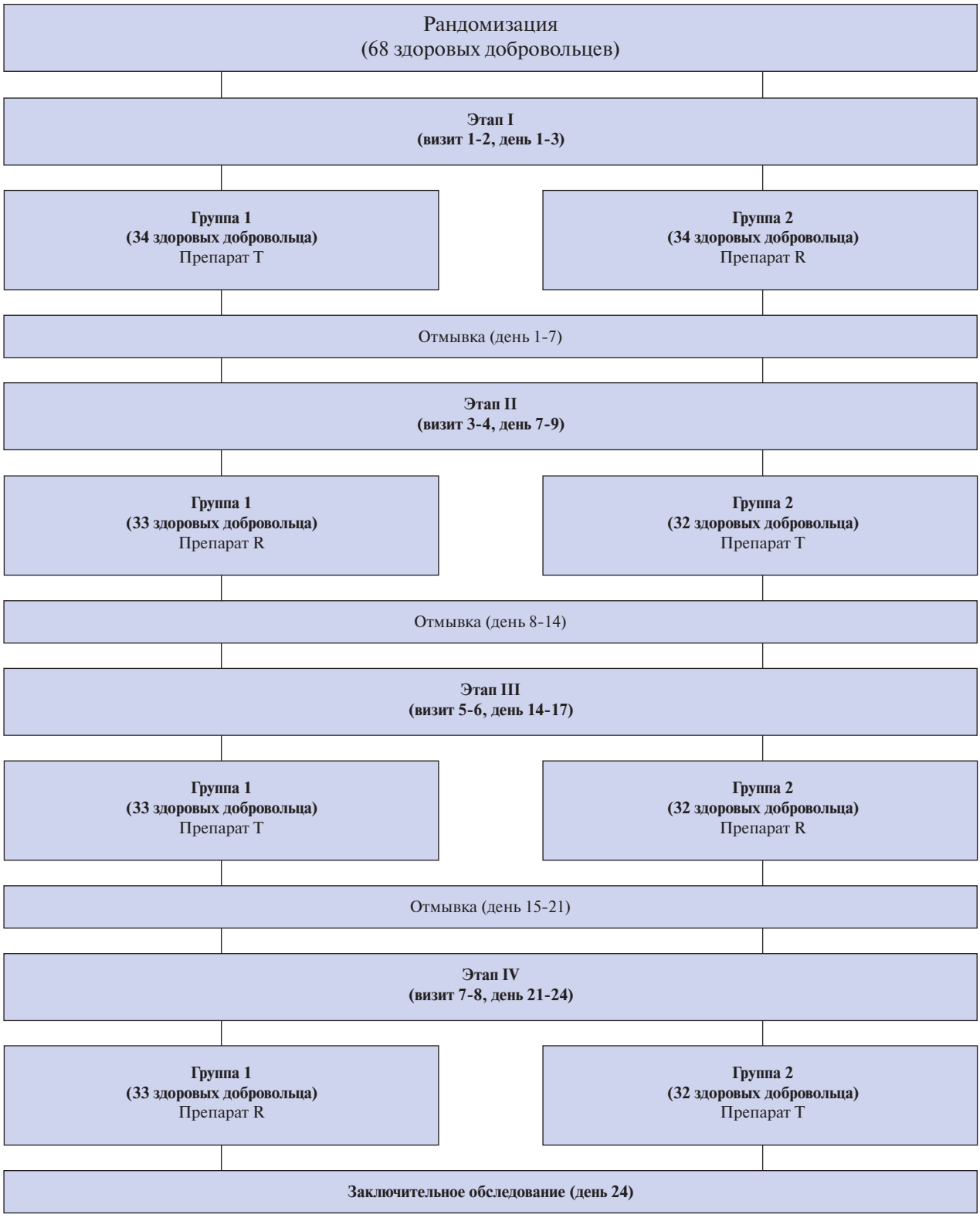


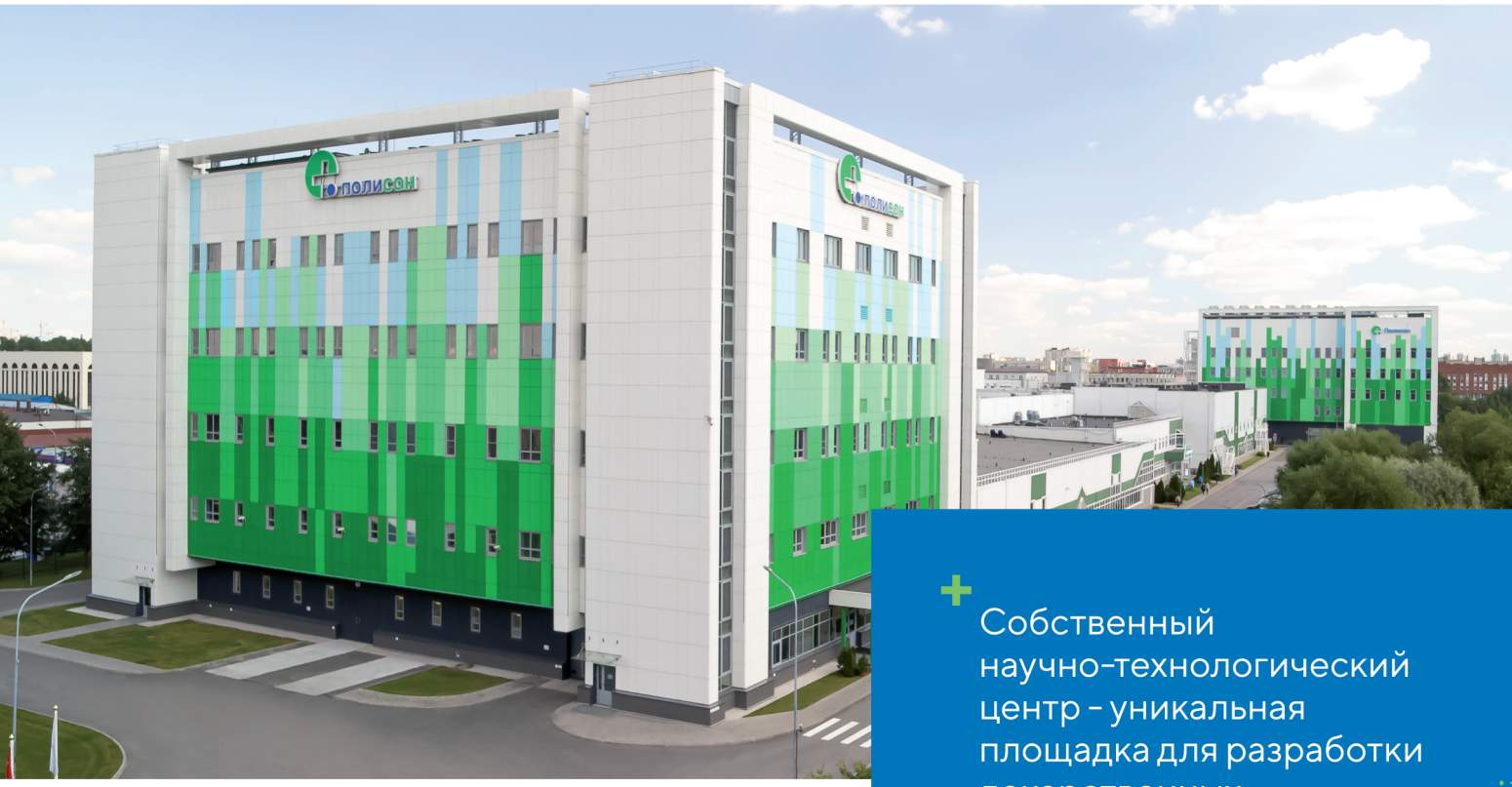
Рис. 1. Схема дизайна исследования.
Сокращения: R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат.

на его основе. В данной статье представлены результаты исследования биоэквивалентности препарата с торговым наименованием Дабигатрана этексилат (капсулы, производитель Компания ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" (Россия)) в сравнении с препаратом под ТН Прадакса®.

Полисан

Интеллект
на защите здоровья

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА



+ Собственный научно-технологический центр – уникальная площадка для разработки лекарственных средств

Компания «ПОЛИСАН» – это:

- Производство лекарственных препаратов
- Производство по стандартам GMP
- Производство фармацевтических субстанций
- География: РФ, СНГ, Юго-Восточная Азия
- Премии правительства РФ в области науки и техники
- Более 30 лет на фармацевтическом рынке

polysan.ru

Узнай больше

ОДИН ИЗ КРУПНЕЙШИХ РОССИЙСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Целью настоящего исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности T и R препаратов ДЭ у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак.

Материал и методы

Этические принципы. Данное исследование было проведено после получения разрешения на проведение клинического исследования Министерства здравоохранения РФ (РКИ № 414 от 07.08.2023г), а также одобрения Совета по этике при нём и локального этического комитета исследовательского центра, в полном соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации, правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Все добровольцы подписали форму информированного согласия до начала процедур исследования. Протокол клинического исследования DBG-BE-2023, версия 1.1 от 11.08.2023 был одобрен Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, выписка № 338 от 11.07.2023.

Дизайн исследования. Дизайн исследования был разработан с учетом как российских рекомендаций по проведению исследований биоэквивалентности[1], так и международных руководств[2]. Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым, сравнительным, рандомизированным, одноцентровым, репликативным, перекрестным клиническим исследованием с четырьмя периодами по оценке биоэквивалентности препаратов Дабигатрана этексилат, капсулы, 150 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Россия) (T) и Прадакса®, капсулы, 150 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) (R) при однократном приеме внутрь натощак у взрослых здоровых добровольцев мужского и женского пола.

Клинический этап исследования биоэквивалентности был проведен на базе центра ООО "НИЦ Экобезопасность" в период с 18 августа по 11 октября 2023г. Всего было скринировано 70 человек, из которых 68 здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 19 до 45 лет (включительно) были отобраны в соответствии с критериями включения (по 34 в каждой группе). Все субъекты завершили участие в исследовании согласно протоколу, за исключением трёх добровольцев, которые досрочно завершили участие в исследовании по причине "Отзыв добровольцем информированного согласия" во время первого этапа.

Средний возраст включенных в исследование добровольцев составил 30,7 лет, средний рост — 173,7 см, средняя масса тела — 70,3 кг, средний индекс массы тела — 23,2 кг/м^2. По исходным демографическим и антропометрическим характеристикам добровольцев статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Все добровольцы были разделены на 2 группы: группа 1 (Г1) и группа 2 (Г2). Добровольцы, включенные в Г1, в первом и третьем периодах исследования получали по одной капсуле (150 мг ДЭ) T, а представители Г2 — по одной капсуле (150 мг ДЭ) R. Во втором и четвёртом периодах, соответственно, наоборот: TRTR или RTRT (рис. 1).

На каждом из этапов добровольцы были госпитализированы вечером накануне дня приема препарата (как минимум за 12 ч) двумя когортами в одном клиническом центре и находились там до получения образца крови во временной точке 24 ч (24:00) после приема T/R, образец крови, предусмотренный во временной точке 48 ч (48:00) после приема T/R, был забран в амбулаторном режиме. Все процедуры были стандартизированы, их выполнение контролировалось сотрудниками исследовательского центра. Получение препарата и манипуляции с кровью проводились в одинаковых условиях. Все добровольцы из обеих групп получали одинаковую пищу в каждом из периодов госпитализации, соблюдался единый интервал времени между периодами.

Отбор проб и пробоподготовка. Временные точки отбора биообразцов для оценки концентрации дабигатрана в плазме крови были выбраны таким образом, чтобы получить наиболее полные данные для каждого фрагмента фармакокинетической кривой. С этой целью был предусмотрен частый отбор образцов вблизи T_{max}, а также не менее 3-4 точек в течение терминальной фазы. Всего у каждого добровольца в течение этапа было забрано 19 образцов крови: до начала приема тестового/референтного препарата (00:00), через 20 мин (00:20), 40 мин (00:40), 1 ч (01:00), 1 ч 20 мин (01:20), 1 ч 40 мин (01:40), 2 ч (02:00), 2 ч 20 мин (02:20), 2 ч 40 мин (02:40), 3 ч (03:00), 3 ч 30 мин (03:30), 4 ч (04:00), 5 ч (05:00), 6 ч (06:00), 8 ч (08:00), 10 ч (10:00), 14 ч (14:00), 24 ч (24:00), 48 ч (48:00) после приема препаратов.

Образцы крови отбирались с помощью кубитального гепаринизированного катетера, установленного в вену за 60-30 мин до приёма тестового/референтного препарата и удаленного после забора образца крови во временной точке 12 ч после приема препаратов. Далее отбор образцов крови осуществлялся посредством венепункции (с использованием вакуумных пробирок с цитратом натрия в качестве

[1] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики", Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика".

[2] Решение № 85 "Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" от 03.11.2016, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, 2010.

Таблица 1

Сравнительные характеристики общего количества НЯ для препаратов T и R

Период исследования	Препарат R		Препарат T	
	Количество НЯ	Количество добровольцев	Количество НЯ	Количество добровольцев
1 период	1	1	5	2
2 период	3	3	2	2
3 период	7	5	3	3
4 период	3	3	8	6
Всего	14	12	18	13

Сокращение: НЯ — нежелательное явление.

Таблица 2

Значения фармакокинетических параметров общего дабигатрана после приема препаратов T и R

Фармакокинетические показатели	Препарат T (N=65)	Препарат R (N=65)	p
C_{max}, нг/мл	120,68±66,63	130,50±69,38	0,236[2]
T_{max}, ч	2,17 (1,00; 5,00)	2,33 (1,33; 5,00)	0,736[1]
AUC_{0-t}, нг·ч/мл	960,16 (186,78; 2618,79)	1029,25 (197,26; 3070,51)	0,099[1]
$T_{1/2}$, ч	9,62±2,28	10,19±2,82	0,0332*
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	983,49 (206,96; 2686,77)	1059,64 (220,68; 3244,42)	0,083[1]
$AUC_{t-\infty}$, нг·ч/мл	0,028 (0,003; 0,164)	0,034 (0,001; 0,192)	0,151[1]
$AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$, %	97,2 (83,6; 99,7)	96,6 (80,8; 99,9)	—

Примечание: [1] — p-значение при сравнении групп T и R в Mann-Whitney test; [2] — p-значение при сравнении групп T и R в t-test for independent samples; * — различия, оцененные с использование Mann-Whitney test, статистически значимы ($p \leqslant 0,05$); нормально распределенные данные представлены в виде GM±SD, ассиметрично распределенные — Me (Min; Max).

Сокращения: AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой "концентрация-время" в интервале времени от 0 до бесконечности, $AUC_{t-\infty}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев, R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат, T_{max} — время достижения C_{max}, $T_{1/2}$ — период полувыведения.

антикоагулянта). В каждую вакуумную пробирку отбиралось до 6 мл крови, пробирки осторожно перемешивали путем переворачивания 8-10 раз, не более чем через 30 мин центрифугировались при 1500 оборотах/мин с холодовым режимом +4±2° С в течение 10 мин для отделения плазмы. Каждый образец плазмы разделялся на две аликвоты путем переноса в пластиковые криопробирки и замораживался при температуре не выше -25° С.

Анализ концентрации действующих веществ в образцах. Исследование биоэквивалентности было проведено путем определения концентраций свободного и общего дабигатрана в плазме крови добровольцев с использованием валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией согласно требованиям для биоаналитических методов[3]. В качестве внутреннего стандарта использовали дабигатран-d3. Анализ полученных образцов проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity II с масс-спектрометрической электроспрейионизацией и квадрупольным масс-анализатором Agilent G6470B.

Нижний предел количественного определения свободного и общего дабигатрана в плазме крови составил 0,50 нг/мл (диапазон определяемых концентраций 0,50-400 нг/мл).

Статистический анализ. Статистический анализ параметров фармакокинетики проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10.0, R 4.3.2 (Package "bear" 2.9.1 и "replicateBE" 1.1.3) и Microsoft Office Excel 2013. Пакет "bear" полностью валидирован относительно современного коммерческого программного обеспечения — WinNonlin. Математико-статистический анализ параметров безопасности осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013 с надстройками AtteStat, XLStat и Statistica 10.0.

На основании полученных значений концентраций свободного и общего дабигатрана в плазме крови добровольцев в предусмотренные временные интервалы были определены и/или вычислены следующие фармакокинетические показатели: C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев; T_{max} — время достиже-

[3] Решение № 85 "Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" от 03.11.2016, Приложение № 6 "Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов", Астана, 2016 (требования БЭ ЕАЭС), Guideline on Bioanalytical Method Validation, European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 February 2012. (Guide to drug examination, volume 1, p. 201, Grif and K, 2019).

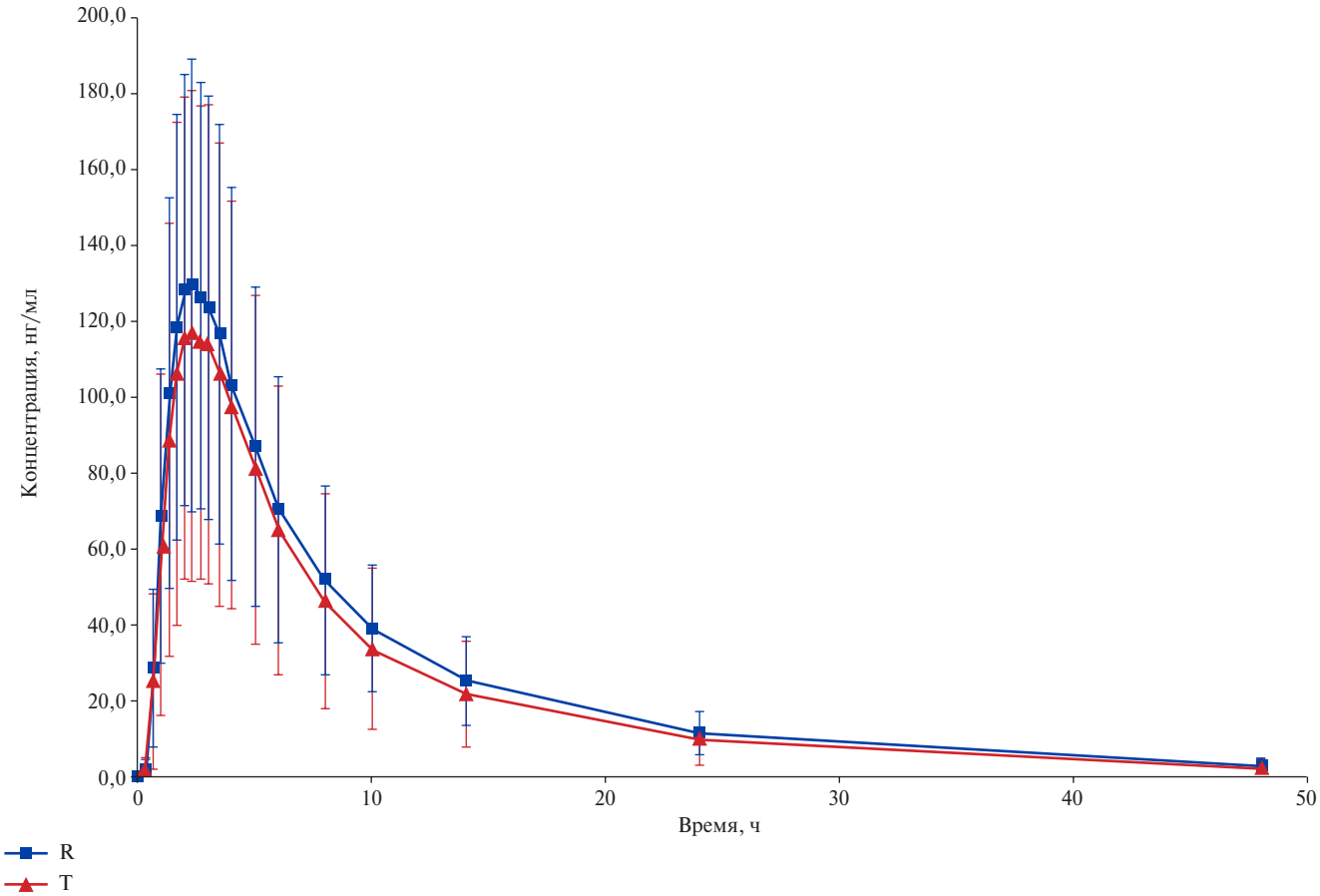


Рис. 2. График усредненных (M±SD) фармакокинетических профилей (в линейных координатах) общего дабигатрана в плазме крови добровольцев после приема препаратов T и R.
Сокращения: R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат.

Таблица 3

Значения фармакокинетических параметров свободного дабигатрана после приема препаратов T и R

Фармакокинетические показатели	Препарат T (N=65)	Препарат R (N=65)	p
C_{max}, нг/мл	108,25±57,21	117,70±64,48	0,141[2]
T_{max}, ч	2,00 (1,33; 4,00)	2,00 (0,67; 5,00)	0,836[1]
AUC_{0-t}, нг·ч/мл	886,63±486,59	979,67±563,68	0,078[2]
$T_{1/2}$, ч	9,03 (4,23; 17,44)	9,85 (5,53; 22,94)	0,001[1]*
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	919,36±497,32	1023,26±585,01	0,057[2]
$AUC_{t-\infty}$, нг·ч/мл	0,026 (0,007; 0,147)	0,033 (0,004; 0,192)	0,013[1]*
$AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$, %	97,4 (85,3; 99,3)	96,7 (80,8; 99,6)	—

Примечание: [1] — p-значение при сравнении групп T и R в Mann-Whitney test; [2] — p-значение при сравнении групп T и R в t-test for independent samples; * — различия, оцененные с использование Mann-Whitney test, статистически значимы (p⩽0,05); Нормально распределенные данные представлены в виде GM±SD, ассиметрично распределенные — Me (Min; Max).

Сокращения: AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой "концентрация-время" в интервале времени от 0 до бесконечности, $AUC_{t-\infty}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев, R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат, T_{max} — время достижения C_{max}, $T_{1/2}$ — период полувыведения.

ния C_{max}; AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой "концентрация-время" в интервале времени от 0 до бесконечности; $AUC_{t-\infty}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой; $T_{1/2}$ — период полувыведения; $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ — отношение площади под кривой "концентрация-время" за время наблюдения к расчетной площади под кривой "концентрация-время" от нуля до бесконечности; f' — относитель-

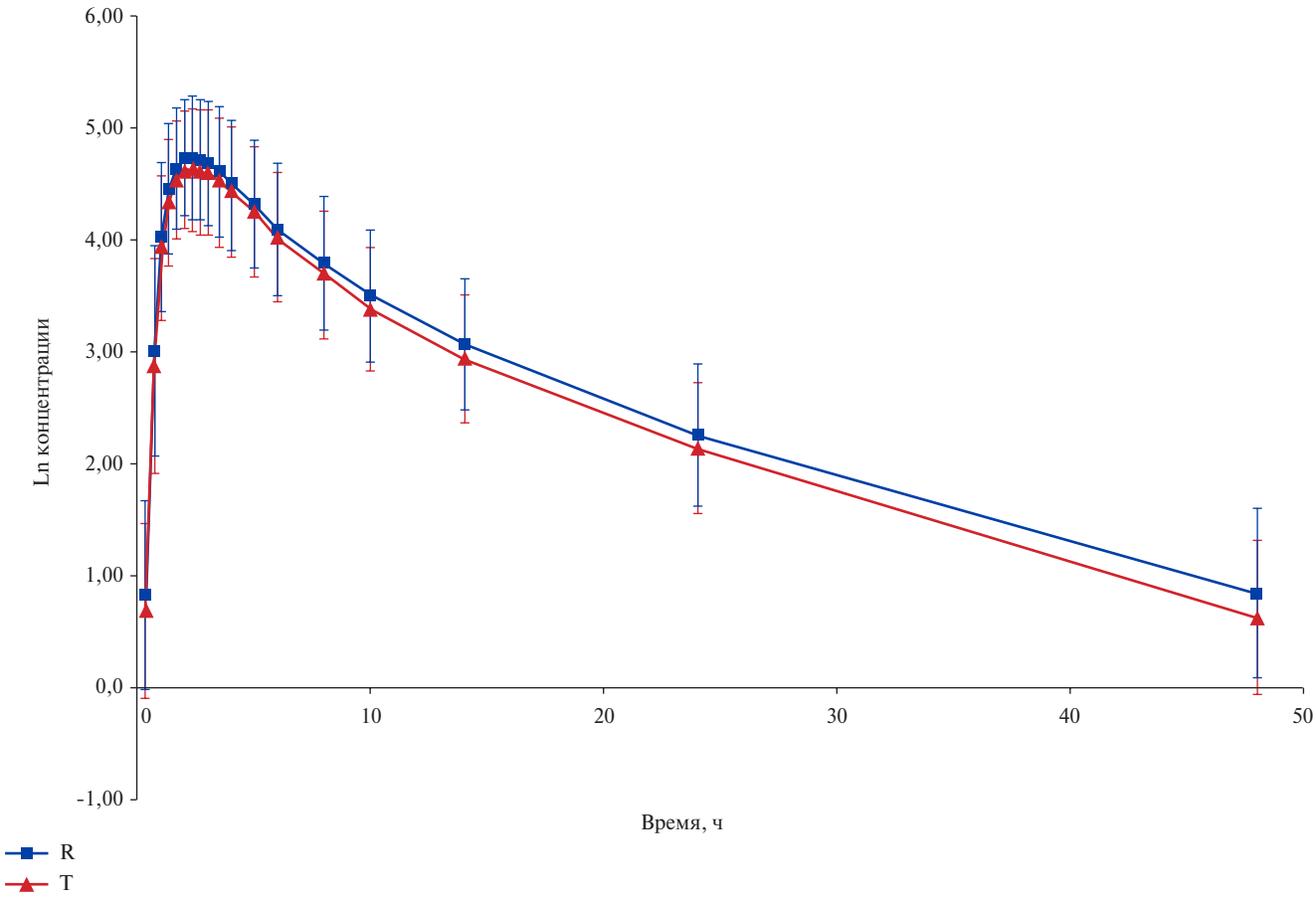


Рис. 3. График усредненных (M±SD) фармакокинетических профилей (в полулогарифмических координатах) общего дабигатрана в плазме крови добровольцев после приема препаратов T и R.
Сокращения: R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат.

Таблица 4

Статистические критерии, использованные для оценки биоэквивалентности по общему дабигатрану препаратов T и R и результаты этой оценки (для логарифмически преобразованных значений)

Параметр	GM, значения μ_T/μ_R	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности ($CV_{intra}R/CV_{intra}T$)	90% доверительный интервал (min-max)	Критерий биоэквивалентности	
AUC_{0-t}	89,19%	44,23%/45,36%	82,56-96,36%	80-125%	выполнен
$AUC_{0-\infty}$	88,89%	43,05%/44,25%	82,39-95,90%	80-125%	выполнен
C_{max}	92,34%	40,08%/43,37%	85,98-99,17%	80-125%	выполнен

Сокращения: AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой "концентрация-время" в интервале времени от 0 до бесконечности, C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев, $CV_{intra}T$ и $CV_{intra}R$ — коэффициенты внутрииндивидуальной вариации в группах T и R, μ_T и μ_R — средние значения фармакокинетических параметров в группах T и R после логарифмического преобразования.

ная биодоступность ($AUC_{0-t(T)}/AUC_{0-t(R)}$); f'' — относительная скорость абсорбции ($C_{max}(T)/C_{max}(R)$). В тексте, согласно протоколу исследования, нормально распределенные данные представлены в виде GM±SD, ассиметрично распределенные — Me (Min; Max). Сравнительный анализ фармакокинетических параметров проводили с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни (Mann-Whitney test) или критерия Стьюдента для независимых выборок (t-test for independent samples) при нормальном распределении (нетрансформированные данные, двусторонний тест).

Оценка биоэквивалентности препаратов производилась путем сравнения границ доверительных интервалов (ДИ) для отношения геометрических средних или медиан показателей $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} и C_{max} после приема исследуемого и референтного препаратов с установленными границами эквивалентности, равными 80,00-125,00% согласно пункту 81 раздела "Анализируемые параметры и допустимые преде-

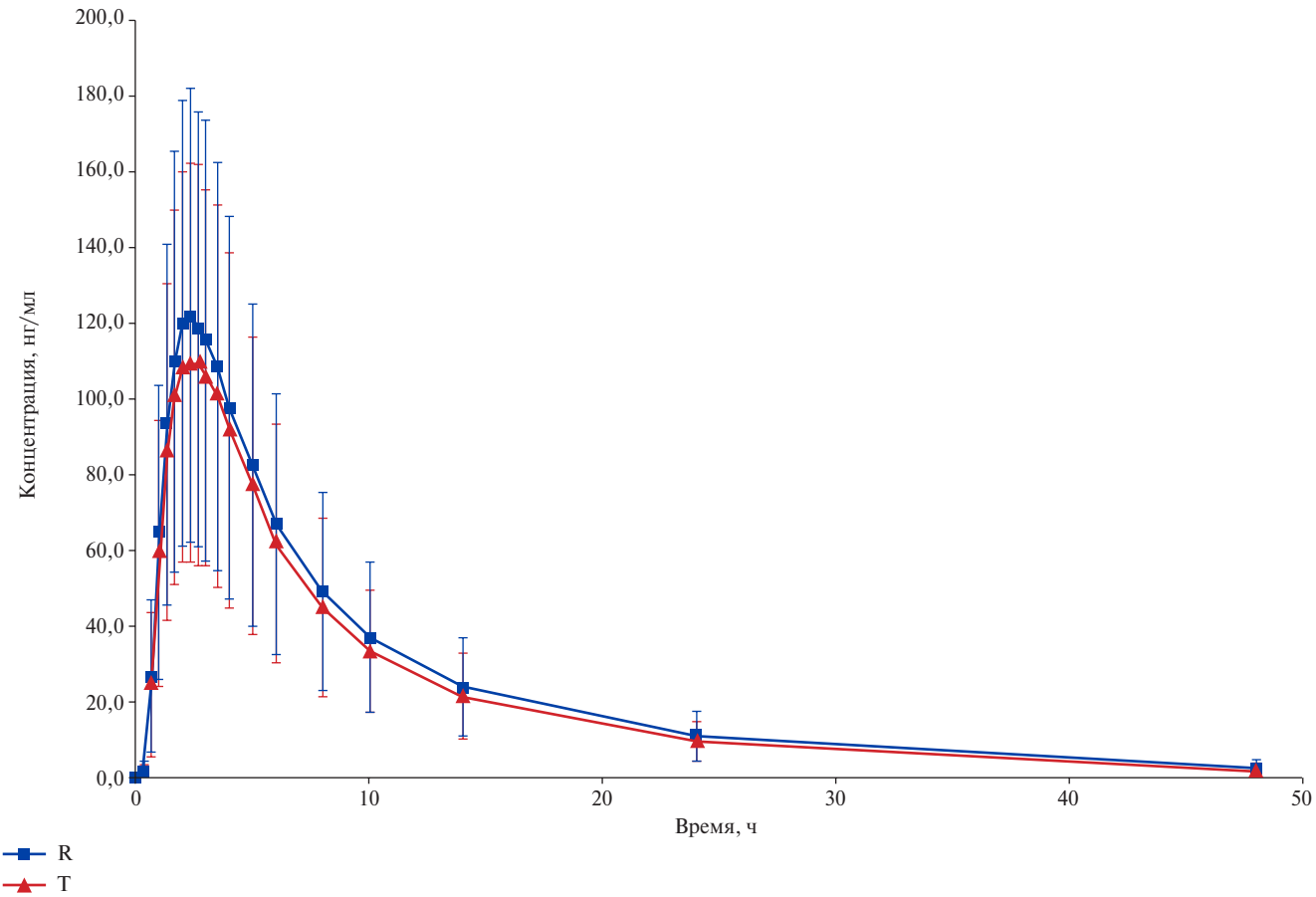


Рис. 4. График усредненных (M±SD) фармакокинетических профилей (в линейных координатах) свободного дабигатрана в плазме крови добровольцев после приема препаратов T и R.
Сокращения: R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат.

Таблица 5

Статистические критерии, использованные для оценки биоэквивалентности по свободному дабигатрану препаратов T и R и результаты этой оценки (для логарифмически преобразованных значений)

Параметр	GM, значения μ_T/μ_R	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности ($CV_{intra}R/CV_{intra}T$)	90% доверительный интервал (min-max)	Критерий биоэквивалентности	
AUC_{0-t}	90,53%	48,58%/46,57%	83,37-98,29%	80-125%	выполнен
$AUC_{0-\infty}$	89,87%	47,02%/44,76%	82,98-97,33%	80-125%	выполнен
C_{max}	91,88%	44,50%/45,63%	85,04-99,28%	80-125%	выполнен

Сокращения: AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой "концентрация-время" в интервале времени от 0 до бесконечности, C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев, $CV_{intra}T$ и $CV_{intra}R$ — коэффициенты внутрииндивидуальной вариации в группах T и R, μ_T и μ_R — средние значения фармакокинетических параметров в группах T и R после логарифмического преобразования.

лы"[4]. $AUC_{0-\infty}$ использовался в качестве дополнительного параметра в связи с тем, что значение AUC_{0-t} превышало 80% значения $AUC_{0-\infty}$. Для установления биоэквивалентности использовался дисперсионный анализ (ANOVA) логарифмически преобразованных показателей дабигатрана, необходимых для оценки биоэквивалентности ($AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} и C_{max}).

[4] Решение Евразийской экономической комиссии № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза".

Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" (Россия).

Результаты и обсуждение

Безопасность

На протяжении всего исследования как препарат T, так и R хорошо переносились добровольцами. Жизненно важные показатели (систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, частота

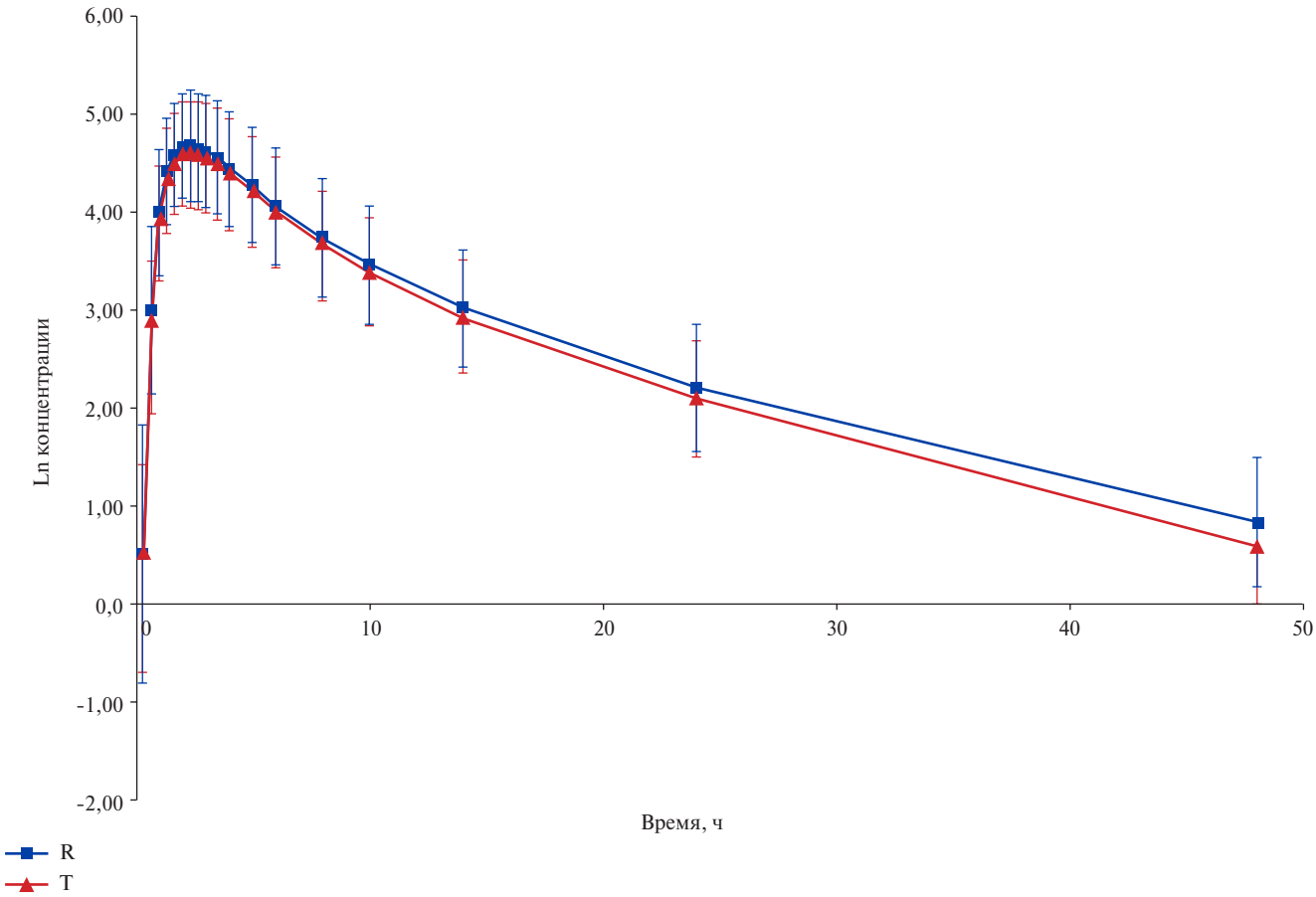


Рис. 5. График усредненных (M±SD) фармакокинетических профилей (в полулогарифмических координатах) свободного дабигатрана в плазме крови добровольцев после приема препаратов T и R.
Сокращения: R — референтный препарат, T — воспроизведённый препарат.

сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела), параметры инструментальных (электрокардиограмма) и лабораторных исследований на протяжении всего исследования не выходили за пределы референтных интервалов. В ходе проведения исследования было зарегистрировано 32 нежелательных явления (НЯ). Все зарегистрированные НЯ по степени тяжести были легкими. Из них связь с препаратом была вероятной в 15 случаях (46,9%), возможной в 2 случаях (6,3%) и сомнительной в 15 случаях (46,9%) (табл. 1). Наиболее частыми НЯ были головная боль и анемия. Другими НЯ были желудочно-кишечные нарушения (тошнота, боль в животе и флатуленция), сонливость, головокружение, тромбоцитопения, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, повышение артериального давления, снижение аппетита и кровоточивость десен. Данные НЯ перечислены в брошюре исследователя. Во всех 32 случаях каких-либо действий не требовалось.

Фармакокинетические параметры и оценка биоэквивалентности

Фармакокинетические параметры ДЭ в плазме крови добровольцев. Основой для оценки биоэквивалентности являлись концентрации общего и свободного дабигатрана в плазме крови добровольцев. По результатам анализа концентрации общего и свободного дабигатрана в плазме крови добровольцев были рассчитаны значения основных параметров фармакокинетики тестового и референтного препаратов. Обобщённые фармакокинетические параметры общего дабигатрана представлены в таблице 2. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров препаратов T и R по общему дабигатрану показал, что p-значения для большинства изучаемых показателей были больше 0,05, что свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий между ними. Статистически значимые различия средних установлены только для показателя $T_{1/2}$ (p=0,033), которые не относятся к числу основных фармакокинетических параметров.

Обобщённые фармакокинетические параметры свободного дабигатрана у добровольцев после введения препаратов представлены в таблице 3. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров препаратов T и R по свободному дабигатрану показал, что p-значения для большинства изучаемых по-

казателей были больше 0,05, что свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий между ними. Статистически значимые различия установлены только для медианных значений показателей $T_{1/2}$ (p=0,001) и $AUC_{t-\infty}$ (p=0,013), которые не относятся к числу основных фармакокинетических параметров.

Усредненные значения изменения концентрации общего дабигатрана во времени (точках забора препарата) в линейных и полулогарифмических шкалах, соответственно, после однократного приема изучаемых препаратов представлены на рисунках 2 и 3. Как видно из представленных в графическом виде данных, фармакокинетические профили сравниваемых препаратов существенно не отличались, как в линейных координатах, так и для логарифмически преобразованных значений концентрации. Следует отметить более низкий уровень профиля для препарата Т в большинстве анализируемых точек.

Усредненные значения изменения концентрации свободного дабигатрана во времени в линейных и полулогарифмических шкалах, соответственно, после однократного приема изучаемых препаратов представлены на рисунках 4 и 5. Как видно из представленных в графическом виде данных, фармакокинетические профили сравниваемых препаратов существенно не отличались, как в линейных координатах, так и для логарифмически преобразованных значений концентрации. Необходимо отметить, что, как и для общего дабигатрана, наблюдали более низкий уровень профиля для препарата Т в большинстве анализируемых точек.

Оценка биоэквивалентности. Биоэквивалентность тестового и референтного препаратов оценивали на основании фармакокинетических данных общего и свободного дабигатрана с использованием ANOVA. Препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного ДИ для AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} находились в пределах 80,00-125,00%. Рассчитанные значения 90% ДИ для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} и коэффициенты внутрииндивидуальной вариации (CV_{intra}) для Т и R по общему и свободному дабигатрану приведены в таблицах 4 и 5.

Полученные ДИ ФКП общего и свободного дабигатрана для AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} лежат в пределах, установленных руководящими документами, что говорит о том, что исследуемые препараты биоэквивалентны.

Заключение

В рамках регистрации воспроизведенного препарата Дабигатрана этексилат было проведено исследование его биоэквивалентности относительно препарата Прадакса® при однократном приеме 150 мг ДЭ здоровыми добровольцами натощак. На основании полученных данных сделано заключение, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых воспроизведенного и референтного препаратов ДЭ имеют совпадающие формы. Исследуемые препараты характеризуются близкими значениями показателей относительной биодоступности ДЭ. ДИ для отношений средних геометрических значений оцениваемых показателей тестового и референтного препаратов ДЭ полностью соответствуют установленным пределам.

Также был показан благоприятный профиль безопасности и удовлетворительная переносимость препарата Дабигатрана этексилат, сопоставимые с профилем референтного препарата Прадакса®.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность воспроизведенного препарата Дабигатрана этексилат, капсулы, 150 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Россия) относительно референтного препарата Прадакса®, капсулы, 150 мг ("Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ", Германия).

Отношения и деятельность. Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" (Россия).

Литература/References

1. Rubanenko AO, Rubanenko OA, Shchukin Yu V. Peculiarities of dabigatran pharmacogenetics: literature review. Journal of Arrhythmology. 2022;29(1):39-44. (In Russ.) Рубаненко А. О., Рубаненко О. А., Щукин Ю. В. Особенности фармакогенетики дабигатрана: обзор литературы. Вестник аритмологии. 2022;29(1):39-44. doi:10.35336/VA-2022-1-06.
2. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. Drugs. 2008; 68(12):1699-709. doi:10.2165/00003495-200868120-00007.
3. Ostroumova OD, Ostroumova TM. Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):94-100. (In Russ.) Остроумова О. Д., Остроумова Т. М. Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3): 94-100. doi:10.14412/2074-2711-2022-3-94-100.
4. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2012;25(3):235-42. doi:10.1016/j.beha.2012.06.007.
5. Bozhkova SA, Tikhilov RM, Andriyashkin VV, et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of Thromboembolic Complications in Traumatology and Orthopedics: Methodological Guidelines. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2022;28(3):136-66. (In Russ.) Божкова С. А., Тихилов Р. М., Андрияшкин В. В. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2022;28(3):136-66. doi:10.17816/2311-2905-1993.
6. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.

Российский кардиологический журнал 2024;29(8):6063
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6063
https://russjcardiol.elpub.ru

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Новости 92-го конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS), 26-29 мая 2024 года, г. Лион, Франция

Ежов М. В., Чубыкина У. В.

ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Чубыкина У. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2760-2792.

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

Рукопись получена 22.07.2024
Принята к публикации 29.07.2024

Для цитирования: Ежов М. В., Чубыкина У. В. Новости 92-го конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS), 26-29 мая 2024 года, г. Лион, Франция. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6063. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6063. EDN GQUAJF

Highlights of the 92nd European Atherosclerosis Society (EAS) Congress, May 26-29, 2024, Lyon, France

Ezhov M. V., Chubykina U. V.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Chubykina U. V.* ORCID: 0000-0003-2760-2792.

*Corresponding author: uliankachubykina@gmail.com

Received: 22.07.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Ezhov M. V., Chubykina U. V. Highlights of the 92nd European Atherosclerosis Society (EAS) Congress, May 26-29, 2024, Lyon, France. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6063. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6063. EDN GQUAJF

С 26 по 29 мая 2022г в г. Лионе (Франция) в гибридном формате прошел 92-й конгресс Европейского общества атеросклероза (EAS). Общее количество зарегистрированных участников превысило 2500, а посетивших очно — 2000.

Церемония открытия 26 мая включила приветствия президентов европейского и международного обществ атеросклероза и вручение премии им. Н. Н. Аничкова. В этом году ее получил франко-бельгийский ученый Bart Staels, который представил лекцию на тему "Nuclear transmission of nutritional and pharmacological signals in cardio-metabolic diseases", где большей частью он рассуждал о возможностях коррекции гипертриглицеридемии. Ключевыми темами конгресса также явились следующие: значимость аполипопротеина В с научной и практических позиций, мультиомиксные технологии, полигенные шкалы риска, генетика наследственных дислипидемий, визуализация в кардиологии для стратификации сердечно-сосудистого риска и выявления нестабильной атеросклеротической бляшки, остаточный риск, ассоциированный с липопротеидом(а), триглицерид-богатыми частицами и воспалением, новые лекарственные препараты с таргетным механизмом действия, новые данные по бемпедоевой кислоте.

XXIв ознаменовал себя "омиксной революцией", которая ежедневно углубляет наши знания в геномике, транскриптомике, протеомике, липидомике и метаболомике заболеваний. Этот прорыв в медицине, в частности, липидологии, влечет за собой изменения концепции подходов к диагностике, стратификации сердечно-сосудистого риска и лечения гиперлипидемий. Пленарные и секционные заседания конгресса акцентировали внимание на следующем:

— основные липидные биомаркеры (холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) с точки зрения первичной цели гиполипидемической терапии и проблемы низкой частоты достижения их целевых уровней в мире; ХС не-липопротеидов высокой плотности, аполипопротеина В, триглицеридов, липопротеида(а) как показателей, рестратифицирующих сердечно-сосудистый риск и прогноз заболевания),

— воспаление (целесообразность использования препаратов, направленных на снижение маркеров воспаления в клинической практике),

— модификация шкал сердечно-сосудистого риска (увеличение предсказательной способности с использованием клинических, инструментальных, генетических данных).

В последние годы проводится много исследований, направленных на изучение патогенеза и подходов к коррекции гипертриглицеридемии. Поскольку богатые триглицеридами частицы являются крайне разнообразной группой липопротеидов, от более мелких липопротеидов очень низкой плотности и их ремнантов до более крупных хиломикронов и их ремнантов, течение заболевания и лечение имеют различия. На одном из пленарных заседаний конгресса канадский профессор Daniel Gaudet представил углубленный доклад на тему "Новый взгляд на диагностику и лечение тяжелой гипертриглицеридемии". Диагностика тяжелой гипертриглицеридемии, после исключения вторичных причин, заключается в верификации диагноза семейной гиперхиломикронемии или более распространённой многофакторной гиперхиломикронемии. Генетический анализ, безусловно, является золотым стандартом верификации типа тяжелой гипертриглицеридемии. Но учитывая ограниченность использования генодиагностики в мире, профессор Gaudet обратил внимание, что высокой чувствительностью и специфичностью обладают разработанные в 2018г международной группой экспертов критерии семейной гиперхиломикронемии. Эти критерии включают 8 позиций, и по совокупности признаков верифицируется вероятность диагноза. Критерии были валидированы во многих европейских странах на большой этнически и генетически разнообразной популяции пациентов. Также помочь в установлении типа гипертриглицеридемии способно применение приложения apob.app. В отношении подходов к лечению гипертриглицеридемии фокус внимания сосредоточен на таргетных препаратах, направленных против ангиопоэтиноподобного белка 3 типа (ANGPTL3) и аполипопротеина C-III (APOC3). Ингибирование белков, которые кодируются этими генами, изучается как на уровне синтеза (малая интерферирующая РНК и антисмысловые олигонуклеотиды), так и на уровне функции (моноклональные антитела) в разных фазах клинических исследований. У ANGPTL3 и APOC3 есть свои особенности. Так, ANGPTL3 регулирует больший спектр липопротеидов, в частности, помимо эффекта на триглицериды, влияет на уровень ЛНП и показал свою эффективность у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Препараты, направленные на ANGPTL3, наряду с PCSK9, изучаются в формате редактирования генов (но на этапе доклинических исследований). В свою очередь, ингибиторы апоCIII не оказывают значимого влияния на уровень ЛНП, но эффективны у пациентов с семейной гиперхиломикронемией. Из лекарственных препаратов для лечения тяжелой гипертриглицеридемии на конгрессе было уделено внимание ломитапиду (препятствует синтезу хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности) и метрелептину (плейотропный эффект, применяется при липодистрофиях).

Было представлено несколько докладов по полигенным шкалам риска. Высокий полигенный риск сопоставим по влиянию на прогноз с моногенной семейной гиперхолестеринемией или с доказанной ишемической болезнью сердца. Однако большинство исследований демонстрируют слабую предсказательную силу полигенных шкал риска в дополнение к классическим факторам, особенно, в первичной профилактике. В то же время новейший калькулятор риска PREVENT позволяет точнее определить кандидатов для терапии статинами в сравнении с предшествующим Pooled Cohort Equation.

Florian Kronenberg (Австрия) представил значимость определения липопротеида(а) в реальной клинической практике. Каскадный скрининг — самый простой и выгодный инструмент идентификации новых пациентов с высоким уровнем липопротеида(а). Вновь подчеркивается, до появления в арсенале у клиницистов препаратов, таргетно подавляющих синтез липопротеида(а), лицам с его высоким уровнем и доказанным клинически значимым атеросклерозом и липопротеида(а) следует модифицировать другие факторы риска и при прогрессирующем течении атеросклероза применять аферез липопротеидов.

Большой интерес вызвали дебаты между P. Ridker (США) и U. Laufs (ФРГ) о целесообразности коррекции воспаления при атеросклерозе. На сегодняшний день уровень С-реактивного белка выше 2 мг/л можно ассоциировать с остаточным воспалительным риском. Обсуждается целесообразность клинических исследований по применению афереза С-реактивного белка. Однако самым простым и доступным способом является назначение колхицина в малых дозах, если целевой уровень ХС ЛНП достигнут, но повторяются сердечно-сосудистые события и есть повышение уровня С-реактивного белка. Кроме того, продолжается рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы зилтивекимаба, человеческого моноклонального антитела против интерлейкина-6, при атеросклеротическом сердечно-сосудистом заболевании и субклиническом воспалении. Позиция, в которой оба эксперта были едины, что коррекция воспалительного звена может рассматриваться только при условии достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Принципы современной геномики: 1) открывает новые механизмы развития заболеваний и возможности новых эффективных фармацевтических средств, 2) снижение стоимости и более широкая доступность генодиагностики обеспечит новые возможности для первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, 3) раннее выявление патологии подразумевает раннее начало пре-

вентивных мероприятий и создает возможности для увеличения продолжительности жизни.

Был представлен проект STARNET (the Stockholm Tartu Atherosclerosis Network Engineering Task), который заключается в создании банка тканей во время открытых операций на сердце (1443 пациента с ишемической болезнью сердца и 434 контроль и с периодом наблюдения 5 лет). Будут браться следующие образцы тканей: скелетная мускулатура, подкожный и абдоминальный жир, печень, стенка аорты, пораженная атеросклерозом, неизмененная стенка маммарной артерии, а также цельная кровь. Затем будет проведен мультиомиксный анализ образцов тканей и сопоставлен с наличием и течением атеросклероза.

Любые модели и шкалы, а также тактика выявления факторов риска или выявления атеросклеротических проявлений, включая нестабильную бляшку, в первую очередь, коронарной артерии, направлены на идентификацию пациентов, которые имеют очень высокий риск развития сердечно-сосудистой катастрофы в ближайшие годы. Тем не менее, несмотря на применение всё более совершенных методов визуализации (внутрисосудистый ультразвук, оптико-когерентная томография, инфракрасная спектроскопия, позитронно-эмиссионная компьютерная томография) и определение многих биомаркеров, а также генетический анализ, включая прецизионные панели генов и полногеномное секвенирование, предсказание прогноза у конкретного человека остается нерешенной дилеммой. Крайне важно рассматривать все в комплексе для определения уязвимой бляшки и уязвимого пациента: набор средовых, поведенческих и классических факторов риска, методы визуализации артериального русла, омиксные технологии для определения важнейших биомаркеров и генов. Хронологические подходы зачастую риск переоценивают, тогда как оценка биологического возраста (состояние сосудов, особенно, с помощью неинвазивного ультразвукового исследования и коронарный кальций) является более точным инструментом, на основании чего будут выстраиваться профилактические и терапевтические стратегии.

Российское
кардиологическое
общество

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

26–28 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)

www.scardio.ru