

# РЕПАТА МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СО СТАРТА<sup>1</sup>

При применении с целью снижения ХС-ЛПНП, Репата продемонстрировала выраженное уменьшение уровней ХС-ЛПНП, что приводило к значительному регрессу атеросклероза в коронарных сосудах<sup>2,3</sup>

## ДОБАВЬТЕ РЕПАТУ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП\*

ДО

**75%**  
дополнительного  
снижения ХС-ЛПНП  
по сравнению с монотерапией статинами<sup>2</sup>

ДО

**94%**

ПАЦИЕНТОВ  
ДОСТИГАЕТ  
ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л  
(<70 мг/дл)<sup>2</sup>

## РЕПАТА+ СТАТИНЫ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХС-ЛПНП И ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС АТЕРОСКЛЕРОЗА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ

РЕГРЕСС  
КОРОНАРНОГО  
АТЕРОСКЛЕРОЗА У  
**64%**

ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП<sup>3</sup>



Репата обеспечивает существенное снижение ХС-ЛПНП.<sup>2</sup> При применении с целью уменьшения уровня ХС-ЛПНП был продемонстрирован регресс атеросклеротического поражения коронарных сосудов.<sup>3</sup>

■ Репата показана для снижения высоких уровней ХС-ЛПНП.

См. Инструкцию по применению.<sup>1</sup>

\* **LAPLACE дизайн исследования:** В среднем значении между 10 и 12 неделями при режиме дозирования один раз в две недели ХС-ЛПНП снижался на 66-75% (среднее - 72%) и 88-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. При режиме дозирования один раз в месяц ХС-ЛПНП снижался на 63-75% (среднее - 69%) и 86-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. В ходе исследования применялись следующие виды статинов: аторвастатин 10мг и 80мг, розувастатин 5мг и 40мг или симвастатин 40мг.<sup>2</sup>

<sup>3</sup> **GLAGOV дизайн исследования:** 64% пациентов в группе Репаты продемонстрировали регресс атеросклероза коронарных сосудов в сравнении с 47% пациентами в группе сравнения (p<0.001). В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 применялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) для оценки эффекта от терапии препаратом Репата в дозе 420 мг один раз в месяц при добавлении к терапии статинами высокой и средней интенсивности в сравнении с группой монотерапии статинами по влиянию на объем атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца. Первичная конечная точка в виде изменения показателя относительного объема атеросклеротической бляшки от исходного значения к 78 неделе исследования.<sup>3</sup>



### Краткая информация о лекарственном препарате РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эволюкумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволюкумаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), апо-липопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-не-ЛПВП), холестерина на липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеинов (ЛП(a)).

Повышает концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/Аполипопротеин А1 (АпоА1).  
**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Репата назначается взрослым с **первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредериксона)** в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, общего холестерина /ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, ЛП(a), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1: в сочетании со статинами или в сочетании со статинами и другой гиплипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии или в сочетании с другой гиплипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиплипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с **гомозиготной семейной гиперлипидемией** (тип Ia по классификации Фредериксона) для снижения концентраций ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-не-ЛПВП в сочетании с другой гиплипидемической терапией (например, статинами, эф-резом ЛПНП).

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (у гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперлипидемии.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышение активности креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы; нестабильная стенокардия; тяжелые артриты; неконтролируемая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволюкумаб с грудным молоком.

**ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.**

Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата. Взрослые с **первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Взрослые и дети старше 12 лет с **гомозиготной семейной гиперлипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперлипидемией:

**Инфекции и инвазии:** грипп, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей; со стороны системы пищеварения: тошнота; со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, крапивница; со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани: боль в спине, артралгия; общие нарушения и реакции в месте введения препарата: реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома). Профиль безопасности в популяции Го-СТХ аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:  
ООО «Амджен»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж  
Тел.: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

1. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕПАТА (рег. номер ЛП-003574). 2. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 3. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84.

RU-P-145-0417-0-08/95a

**AMGEN**  
Cardiovascular

ООО «Амджен»:  
Россия, 123317, Москва,  
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.  
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

**Репата**  
(эволюкумаб)

# АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS



Журнал Национального общества по изучению атеросклероза  
Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society

ISSN 2219-8202



## В номере

### Оригинальные статьи

Копептин как фактор риска краткосрочной летальности и развития повторных острых коронарных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST

Сезонная вариабельность состояния липидного обмена у мужчин моложе 60 лет, жителей Санкт-Петербурга, в начальные периоды инфаркта миокарда

Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у курящих и некурящих женщин в постменопаузе

Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови

Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения

### Колонка главного редактора

К юбилею Евгения Ивановича Чазова. Российская терапевтическая школа: Д. Д. Плетнев, А. Л. Мясников, Е. И. Чазов

www.noatero.ru

2019 №3





ISSN 2219-8202



## АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

[www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

**№ 3 (36) 2019**

### Главный редактор

**В. В. Кухарчук** (Москва)

### Заместители главного редактора

**Ю. П. Никитин** (Новосибирск)

**Г. Г. Арабидзе** (Москва)

### Научные редакторы

**А. А. Лякишев** (Москва)

**Е. В. Меркулов** (Москва)

**А. Б. Сумароков** (Москва)

### Ответственный секретарь

**Н. Б. Горнякова** (Москва)

### Редакционная коллегия

**А. А. Аншелес** (Москва)

**О. И. Афанасьева** (Москва)

**С. А. Бойцов** (Москва)

**М. Г. Бубнова** (Москва)

**И. Е. Чазова** (Москва)

**М. В. Ежов** (Москва)

**Ю. А. Карпов** (Москва)

**Г. А. Коновалов** (Москва)

**В. О. Константинов**

(Санкт-Петербург)

**П. П. Малышев** (Москва)

**А. И. Мартынов** (Москва)

**С. Н. Покровский** (Москва)

**Д. И. Садыкова** (Казань)

**А. Н. Самко** (Москва)

**И. В. Сергиенко** (Москва)

**В. В. Скибицкий** (Краснодар)

**А. А. Ширяев** (Москва)

### Редакционный совет

**А. А. Абдуллаев** (Махачкала)

**Ф. Бартер** (Австралия)

**М. Вrabлик** (Чехия)

**А. С. Галявич** (Казань)

**В. С. Гуревич** (Санкт-Петербург)

**И. В. Дворяшина** (Архангельск)

**А. А. Демидов** (Астрахань)

**О. М. Драпкина** (Москва)

**С. Я. Ерегин** (Ярославль)

**Н. Э. Закирова** (Уфа)

**Р. С. Карпов** (Томск)

**Н. А. Козиолова** (Пермь)

**П. Лансберг** (Нидерланды)

**И. В. Логачева** (Ижевск)

**Ю. М. Лопатин** (Волгоград)

**О. Ш. Ойнуткинова** (Москва)

**В. Э. Олейников** (Пенза)

**Ю. М. Поздняков** (Московская обл.)

**А. И. Попугаев** (Вологда)

**Д. И. Садыкова** (Казань)

**Р. И. Сайфутдинов** (Оренбург)

**М. С. Сафарова** (Москва)

**А. Е. Семенова** (Москва)

**В. В. Симерзин** (Самара)

**В. Н. Смирнов** (Москва)

**О. Г. Смоленская** (Екатеринбург)

**Т. В. Тюрина** (Санкт-Петербург)

**К. Ховинг** (Нидерланды)

**Л. А. Хаишева** (Ростов-на-Дону)

**С. В. Шалаев** (Тюмень)

**С. В. Шлык** (Ростов-на-Дону)

**С. С. Якушин** (Рязань)

### Редакция:

Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс,  
отдел атеросклероза  
121552, Россия, Москва,  
ул. 3-я Черепковская, 15а  
Тел.: +7 (495) 414-72-86  
e-mail: JAD\_cardio@mail.ru,  
igorcardio@mail.ru  
Факс: +7 (495) 414-60-68

### Издательство:

ООО «ПатиСС»  
Тел.: +7 (499) 372-51-82  
e-mail: info@patiss.ru

Электронная версия журнала доступна на сайте НОА ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)) и на сайте  
Научной электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Правила для авторов: [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале  
или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 3000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»



# ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

## ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



**ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный<sup>1</sup> ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии<sup>2</sup>**

**для лечения взрослых с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией с неконтролируемым уровнем ХС-ЛНП в комбинации с максимально допустимыми дозами статинов или как монотерапия у пациентов с непереносимостью статинов<sup>2</sup>**

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M. et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

**Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт.** МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препараты Пралуэнт показали в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимых доз статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата составляет 75 мг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; легочная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание, кашель; зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении дозы, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кэксин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снизить концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Реклама. SARU.ALI.17.12.2247a





ISSN 2219-8202



## Journal of **ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDAEMIAS (JAD)**

**www.noatero.ru**

Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS)

Founded in 2010

Subscription index 90913

The Journal is included in the List of scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission (VAK)

### Nº 3 (36) 2019

#### Editor-in-Chief

**V. V. Kukharchuk** (Moscow)

#### Deputy Editors

**Y. P. Nikitin** (Novosibirsk)

**G. G. Arabidze** (Moscow)

#### Senior Editors

**A. A. Lyakishev** (Moscow)

**E. V. Merkulov** (Moscow)

**A. B. Sumarokov** (Moscow)

#### Executive Secretary

**N. B. Gornyakova** (Moscow)

#### Associate Editors

**A. A. Ansheles** (Moscow)

**O. I. Afanasyeva** (Moscow)

**S. A. Boytsov** (Moscow)

**M. G. Bubnova** (Moscow)

**I. E. Chazova** (Moscow)

**M. V. Ezhov** (Moscow)

**Y. A. Karpov** (Moscow)

**G. A. Konovalov** (Moscow)

**V. O. Konstantinov**

(Saint Petersburg)

**P. P. Malyshev** (Moscow)

**A. I. Martynov** (Moscow)

**S. N. Pokrovskii** (Moscow)

**D. I. Sadykova** (Kazan)

**A. N. Samko** (Moscow)

**I. V. Sergienko** (Moscow)

**V. V. Skibitskii** (Krasnodar)

**A. A. Shiryayev** (Moscow)

#### Editorial Board

**A. A. Abdullaev** (Makhachkala)

**P. Barter** (Australia)

**A. A. Demidov** (Astrakhan)

**O. M. Drapkina** (Moscow)

**I. V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)

**S. Ya. Eregin** (Yaroslavl)

**A. S. Galyavich** (Kazan)

**V. S. Gurevich** (Saint Petersburg)

**K. Hovingh** (Netherlands)

**R. S. Karpov** (Tomsk)

**L. A. Khaisheva** (Rostov-on-Don)

**N. A. Koziolova** (Perm)

**P. J. Lansberg** (Netherlands)

**I. V. Logacheva** (Izhevsk)

**Y. M. Lopatin** (Volgograd)

**O. Sh. Oinotkinova** (Moscow)

**V. E. Oleynikov** (Penza)

**A. I. Popugaev** (Vologda)

**Y. M. Pozdnyakov** (Moscow region)

**D. I. Sadykova** (Kazan)

**M. S. Safarova** (Moscow)

**R. I. Sayfutdinov** (Orenburg)

**A. E. Semenova** (Moscow)

**S. V. Shalaev** (Tyumen)

**S. V. Shlyk** (Rostov-on-Don)

**V. V. Simerzin** (Samara)

**V. N. Smirnov** (Moscow)

**O. G. Smolenskaya** (Ekaterinburg)

**T. V. Tyurina** (Saint Petersburg)

**M. Vrablik** (Czech Republic)

**S. S. Yakushin** (Ryazan)

**N. E. Zakirova** (Ufa)

#### Editorial office:

Russian Cardiology Research Complex,  
Atherosclerosis Department  
15a, 3-rd Cherepkovskaya St,  
121552, Moscow, Russia  
Tel: +7 (495) 414-72-86  
e-mail: JAD\_cardio@mail.ru,  
igorcardio@mail.ru  
Fax: +7 (495) 414-60-68

#### Publishing house:

LLC "PatiSS"  
Tel: +7 (499) 372-51-82  
e-mail: info@patiss.ru

Electronic version is available on the website of RNAS ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)) and within the Russian Science Citation Index ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Instructions for Authors: [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

Permission should be obtained from the publisher to re-use materials of the Journal. Publication of the materials placed in the journal or website is allowed only with the written permission of the editors

Although all advertising materials is expected to conform to ethical and medical standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the mentioned products or claims made of it by its manufacturer

Mass media registration certificate ПИ № ФС 77-39935 dated 20.05.2010

The periodicity is 4 issues per year. The circulation is 3 000 copies

All rights reserved. © 2010 "PatiSS"

## Содержание

### Оригинальные статьи

<b>Копептин как фактор риска краткосрочной летальности и развития повторных острых коронарных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST</b> А. В. Жукова, Г. Г. Арабидзе .....	5
<b>Сезонная вариабельность состояния липидного обмена у мужчин моложе 60 лет, жителей Санкт-Петербурга, в начальные периоды инфаркта миокарда</b> А. В. Гордиенко, А. В. Сотников, Д. В. Носович .....	12
<b>Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у курящих и некурящих женщин в постменопаузе</b> Е. А. Улубиева, А. Г. Автандилов, Т. Г. Боровая, И. Н. Тотров, А. А. Пухаева, А. А. Медоева, З. С. Джикаева, И. В. Антониади .....	19
<b>Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови</b> К. С. Бенимецкая, М. П. Ячменева, М. О. Смолина, Л. В. Щербакова, Д. В. Денисова, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода .....	29
<b>Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения</b> А. В. Николаева, Л. Т. Пименов, М. В. Дударев .....	37

### Колонка главного редактора

<b>К юбилею Е. И. Чазова. Российская терапевтическая школа: Д. Д. Плетнев, А. Л. Мясников, Е. И. Чазов</b> А. Г. Чучалин .....	45
<b>Правила для авторов .....</b>	<b>46</b>

## Contents

### Original articles

#### **Influence of copeptin in determining the risks of short-term mortality and development of repeated acute coronary events for patients without ST-segment elevation**

A. V. Zhukova, G. G. Arabidze ..... 5

#### **Lipid metabolism seasonal variability in men under 60 years old (living in Saint-Petersburg, Russia) within initial period of myocardial infarction**

A. V. Gordienko, A. V. Sotnikov, D. V. Nosovich ..... 12

#### **The influence of magnesium orotate on the morphological and functional state of arteries in smoking and non-smoking postmenopausal women**

E. A. Ulubieva, A. G. Avtandilov, T. G. Borovaya, I. N. Totrov, A. A. Puhaeva, A. A. Medoeva,  
Z. S. Djikaeva, I. V. Antoniadi ..... 19

#### **Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with lipid parameters and blood glucose**

K. S. Benimetskaya, M. P. Yachmeneva, M. O. Smolina, L. V. Shcherbakova, D. V. Denisova, Yu. I. Ragino, M. I. Voevoda ..... 29

#### **Parameters of Lipidemia, Coronary Blood Flow and Global Longitudinal Strain of Myocardium in Patients with Subclinical Hypothyroidism in Combination with Stable Angina**

A. V. Nikolaeva, L. T. Pimenov, M. V. Dudarev ..... 37

### Other

#### **To the anniversary of E. I. Chazov. Russian Therapeutic School: D. D. Pletnev, A. L. Myasnikov, E. I. Chazov.**

A. G. Chuchalin ..... 45

**Instructions for authors** ..... 52



# Копептин как фактор риска краткосрочной летальности и развития повторных острых коронарных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0001

© А. В. Жукова, Г. Г. Арабидзе

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

Для цитирования: Жукова АВ, Арабидзе ГГ. Копептин как фактор риска краткосрочной летальности и развития повторных острых коронарных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 5-11. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0001

## Абстракт

**Целью** данного исследования была оценка влияния показателей уровня копептина на краткосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST в сочетании с определением уровня тропонина Т.

**Материалы и методы:** в проспективное одноцентровое исследование были включены 128 пациентов с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST, имеющих факторы риска развития ИБС, отобранных согласно критериям включения/исключения, получивших информацию о проводимом исследовании и давших свое письменное согласие на участие. В рамках исследования всем пациентам были определены уровни тропонина Т и копептина при поступлении, с повторным диагностическим тестированием на тропонин Т через 12 часов. Период наблюдения за участниками исследования на протяжении всего этапа госпитализации в среднем составил  $7,5 \pm 3,5$  дней. За время наблюдения оценивалось достижение конечных точек (развитие повторных острых сердечно-сосудистых осложнений, смерть, острая сердечная недостаточность, экстренное повторное коронарное вмешательство); определена роль копептина в диагностике некроза миокарда и корреляция его уровня с развитием сердечно-сосудистых осложнений и госпитальной летальности.

**Результаты.** В обследованной выборке пациентов с ОКС без подъема сегмента ST повышение уровня копептина при поступлении  $> 2,95$  нг/мл было ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти и развития повторных острых сердечно-сосудистых событий – отношение рисков (ОР) 96,86 [13,60; 689,68  $p < 0,00001$ ], с положительным прогностическим значением 100,00% (95% ДИ 75,75–100,00% за период наблюдения в среднем  $7,5 \pm 3,5$  дней).

**Выводы:** Копептин может быть использован в качестве нового прогностического маркера риска развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ОИМбнST независимо от установленных традиционных факторов риска. Стратегия комбинированного определения копептина и тропонина Т является более информативной в прогнозировании рисков и исходов, чем тактика изолированного исследования каждого маркера по отдельности и может быть полезна для стратификации риска и прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с ОИМбнST.

**Ключевые слова:** Копептин, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда, тропонин Т, госпитальная летальность.

**Influence of copeptin in determining the risks of short-term mortality and development of repeated acute coronary events for patients without ST-segment elevation**

A. V. Zhukova, G. G. Arabidze

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Abstract**

**Summary.** *The purpose of this study was to assess the influence of the Copeptin level on short-term prognosis for patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation combined with the definition of the levels of Troponin T.*

**Materials and methods.** *Prospective single center study included 128 patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) without ST-segment elevation with risk factors for CHD, selected according to criteria of inclusion/exclusion, received information on the study and gave their written consent to participate. Within the framework of the study, levels of Troponin T and Copeptin were determined for every patient at the admission, a diagnostic test of Troponin T was repeated in 12–72 hours. Observation period during the whole phase of hospitalization of research participants averaged  $7.5 \pm 3.5$  days. The achievement of endpoints during monitoring was assessed (development of repeated acute cardiovascular complications, death, congestive heart failure, emergency repeated coronary intervention). The role of Copeptin in the diagnosis of myocardial necrosis and its correlation with the level of development of cardiovascular complications and hospital mortality was determined.*

**Results.** *In the surveyed sample of patients with ACS without ST-segment elevation of admissions Copeptin  $> 2.95$  ng/ml was associated with an increased risk of death and a credible development of repeated acute cardiovascular events – RR 96.86 [13.60; 689.68  $p < 0.00001$ ] with positive prognostic value of 100.00% (95% CI 75.75%-100.00%) the observation period averaged  $7.5 \pm 3.5$  days.*

**Conclusions.** *Copeptin may be used as a new prognostic marker of the risk of repeated acute cardiovascular complications and death of patients with ACS without ST-segment elevation, irrespective of traditional risk factors. The combined strategy of defining Copeptin and Troponin T is more informative in predicting risks and outcomes than tactics of research of each marker taken separately and can be useful for stratifying risk and prediction of hospital mortality of patients with ACS without ST-segment elevation.*

**Keywords:** *Copeptin, acute coronary syndrome without ST-segment elevation, acute myocardial infarction, Troponin T, hospital mortality.*

**Введение**

По данным современных международных рекомендаций, все пациенты, госпитализированные с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST), должны быть стратифицированы по группам риска возникновения неблагоприятных исходов с целью выявления лиц, имеющих максимальный риск возникновения осложнений и смерти, которым показана наиболее ранняя агрессивная тактика ведения [1]. В настоящее время наиболее частым методом стратификации риска в клинической оценке исходов являются такие шкалы, как ТИМИ [2] и шкала Грейс [3]. Использование плазменных биомаркеров в прогнозировании рисков и исходов у пациентов с ОКСбпST рассматривается как альтернативный или дополнительный метод стратификации пациентов [4, 5].

Копептин, состоящая из 39 аминокислот C-концевая часть провазопрессина, секретируется в задней доле гипофиза вместе с вазопрессином и отражает его количество, участвующее в биохимических процессах [6]. Копептин, в отличие от вазопрессина, имеет более длительный период полувыведения из плазмы и сниженную склонность к связыванию с белками по сравнению

с вазопрессином, поэтому может быть достаточно легко измерен [7]. В проведенных многочисленных зарубежных исследованиях было показано, что копептин является независимым предиктором неблагоприятных событий после острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST [8,9].

В рамках настоящего исследования мы предположили, что уровень плазменного копептина является независимым предиктором неблагоприятных исходов после острого ОИМ без подъема сегмента ST.

**Цель исследования** – оценить дополнительную прогностическую ценность значений уровня копептина в стратификации риска развития госпитальной летальности и неблагоприятных исходов в комбинации с определением тропонина T.

**Материалы и методы**

Нами проанализированы значения показателей уровня копептина у 128 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКСбпST в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома в груди, рандомизированных в ходе госпитализации на три основные группы в зависимости от исхода ОКС. Распределение по полу в группах было примерно

одинаковое, женщины составили 42,3% в первой группе, 51,7% – во второй группе и 33,3% – в третьей, однако статистически значимых различий между женщинами и мужчинами в группах не обнаружено ( $p > 0,05$ ). В первую группу с верифицированным диагнозом ОИМ без подъема сегмента ST включены 52 человека – 30 мужчин, средний возраст  $60,9 \pm 11,4$ ; 22 женщины, средний возраст  $71,8 \pm 6,9$ ). Пациенты, вошедшие в состав второй группы, имели окончательный диагноз нестабильная стенокардия (НС), средний возраст группы составил  $64,8 \pm 10,7$  (30 мужчин,  $61,4 \pm 10,5$ , 20 женщин,  $70,7 \pm 8,9$ ). В третью группу (группу сравнения) включены пациенты с неподтвержденным коронарным событием в количестве 18 человек, средний возраст  $58,9 \pm 4,2$  (12 мужчин,  $59,5 \pm 4,9$ , 6 женщин,  $57,7 \pm 1,9$ ). Статистически значимых различий между возрастом, полом в группах не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

ОИМ без подъема сегмента ST был подтвержден у всех пациентов первой группы согласно критериям третьего универсального определения инфаркта миокарда. В настоящем исследовании в качестве стандарта исключения некроза миокарда использованы динамика показателей тропонина Т, данные ЭХО-КГ и КАГ. Точкой отсечения для тропонина Т выбрано значение, полученное в ходе настоящего исследования, равное 58 нг/л в первые 3 часа и 112,5 нг/л в последующие 12–72 часа, как маркер выявления ИМ для установления окончательного диагноза ОИМ без подъема сегмента ST. Предел обнаружения тропонина Т 0,01 мкг/л (10 нг/л), регистрируемый диапазон 0,010–25 мкг/л (10–2500 нг/л), 99-я перцентиль 0,017 мкг/л (17 нг/л).

## Образцы плазмы

Образцы крови получены путем венопункции в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома (среднее время составило  $108,5 \pm 101,1$  минуты от начала появления боли в груди). Для определения уровня копептина в данной работе был использован набор реагентов производства Phoenix Pharmaceuticals для количественного специфического определения уровня копептина методом конкурентного иммуноферментного анализа. Минимальный объем пробы составил 3 мл. Образцы крови для определения количественного уровня человеческого копептина помещали в вакуумные пробирки VACUETTE с K2 ЭДТА и ингибитором протеолиза аprotинином для получения плазмы. Образцы крови центрифугировали в течение 15 минут на скорости 1500 об/мин. Полученную плазму замораживали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  с последующим одномоментным исследованием всех образцов. Диапазон измерения 0,12–100 нг/мл. Чувствительность 0,12 нг/мл. Нормальными значениями для человеческой плазмы считали уровень копептина 0,84 нг/мл, для сыворотки крови чело-

века – 0,65 нг/мл, определенные производителем набора реагентов. Постановка анализа – ручная. Количественный учет полученных результатов произведен с помощью аппаратно-программного комплекса «Эксперт-Лаб ИФА-РИДЕР» согласно протоколу, предоставленному производителем.

В рамках исследования для количественного определения уровня сердечного тропонина был использован диагностический набор реагентов TnTestKit, предназначенный для использования с анализатором AQT90 FLEX фирмы RADIOMETR. Проводилось тестирование всех участников исследования. Забор проб цельной крови производили путем венопункции в вакуумные пробирки VACUETTE с добавлением ЭДТА или литий-гепарина. Анализ проб крови производили не позднее 3 часов после забора с соблюдением условий хранения при комнатной температуре  $+22-25^{\circ}\text{C}$  с последующим повторным забором образцов и тестированием в динамике через 12 часов, согласно протоколу, предоставленному производителем наборов реагентов. Чувствительность анализа и диапазон измерения для TnT составил: предел обнаружения 0,01 мкг/л (10 нг/л), регистрируемый диапазон 0,010–0,025 мкг/л (100–250 нг/л), 99-я перцентиль 0,017 мкг/л (17 нг/л). Тестирование проводилось в одинаковых по времени условиях во всех группах. Постановка пробы полностью автоматизирована с применением анализатора AQT90 FLEX с непрерывным режимом работы, использующим методы иммуноанализа и флуориметрии с временным разрешением (TRF).

## Конечные точки

Оценка, сопоставление и сравнительный анализ результатов групп производился в момент поступления, через 3–12 часов и в течение всего периода госпитализации по достижении конечных точек. К конечным точкам отнесены: развитие повторных острых сердечно-сосудистых событий (повторный инфаркт миокарда, кардиогенный шок, острая левожелудочковая недостаточность), смерть, экстренное повторное коронарное вмешательство.

## Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использована программа SPSS, версия 10/11. Непараметрические переменные выражены в виде медианы (диапазон), параметрические переменные – в виде доверительного интервала [95% ДИ]. Связи между копептином и тропонином Т, демографические данные, факторы риска и клинические состояния были проанализированы с помощью критерия Манна–Уитни и корреляции Спирмена. Независимые предикторы смертности были определены с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Влияние уровня



копептина на прогноз были визуализированы с помощью метода кривых Каплана–Мейера, корреляционную связь между копептином и непараметрическими переменными, а также стратификацию пациентов по медиане концентрации копептина в плазме оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая точность значений плазменной концентрации копептина проводилось путем анализа площади под кривой Receiver Operating Characteristics (AUC ROC); точка отсечения для расчета эффективности в диагностике копептина определена с помощью AUC ROC при анализе групп с диагностированным ОИМ и неподтвержденным острым коронарным событием. Уровень значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В ходе исследования проанализированы образцы плазмы 128 пациентов, поступивших в приемное отделение с направительным диагнозом ОКСбпСТ в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома в груди, у которых были исследованы уровни тропонина Т и копептина при поступлении, с повторным тестированием на тропонин Т через 12 часов. Период наблюдения в среднем составил  $7,5 \pm 3,5$  дней. При сопоставлении основных клинических параметров пациентов, включенных в исследование, установлено, что пациенты всех подгрупп в зависимости от достижения ими конечных точек были сопоставимы по возрасту и основным клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам. Все пациенты в данном исследовании были рандомизированы на три основные группы в зависимости от исхода ОКС: первая группа пациентов – с подтвержденным ОИМ, вторая группа – пациенты с исходом ОКС в нестабильную стенокардию, третья группа пациентов – с неподтвержденным коронарным событием.

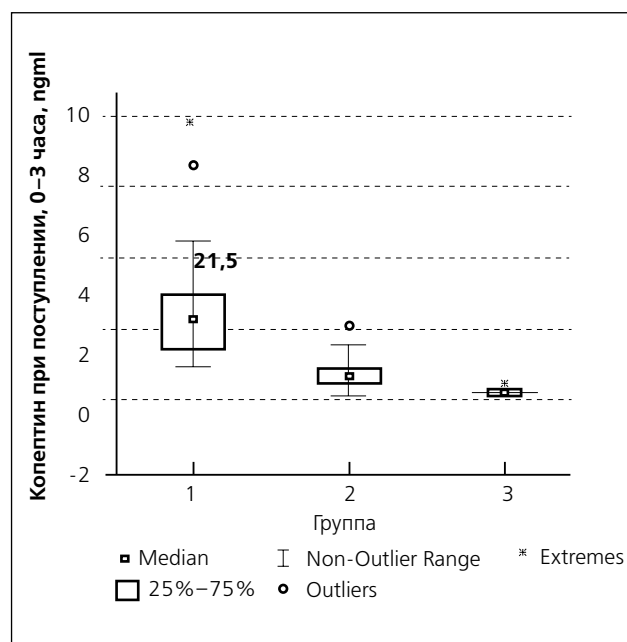
Среднее значение копептина в диапазоне 0–3 часа в первой группе составило  $2,6 \pm 1,8$  нг/мл, во второй группе –  $0,7 \pm 0,4$  нг/мл, в третьей группе –  $0,2 \pm 0,1$  нг/мл.

Средние значения тропонина Т при поступлении в первой группе составили  $64,5 \pm 25,2$  нг/л (медиана 63,5; 50,0–80,0), во второй и третьей группах эти показатели были на уровне  $48,9 \pm 14,5$  нг/л (медиана 50,0; 44,0–50,0) и  $48,7 \pm 2,3$  нг/л (медиана 50,0; 49,0–50,0) соответственно.

Среднее значение тропонина Т через 12 часов в первой группе составило  $415,7 \pm 344,2$  нг/л (медиана 264,5; 192,0–559,0), во второй группе  $109,3 \pm 114,2$  нг/л (медиана 68,0; 50,0–112,0) и  $66,2 \pm 35,4$  нг/л (медиана 50,0; 50,0–70,0) в третьей группе (рис. 2).

Во всей популяции пациентов уровень копептина с ОИМ был значительно выше в сравнении с группой с НС и без ОКС (медиана – 2,1 нг/мл против 0,70 нг/мл и 0,2 нг/мл соответственно;  $p < 0,0001$ ), рис. 1.

**Рис. 1.** Значение копептина в группах при поступлении за первые 3 часа в нг/мл

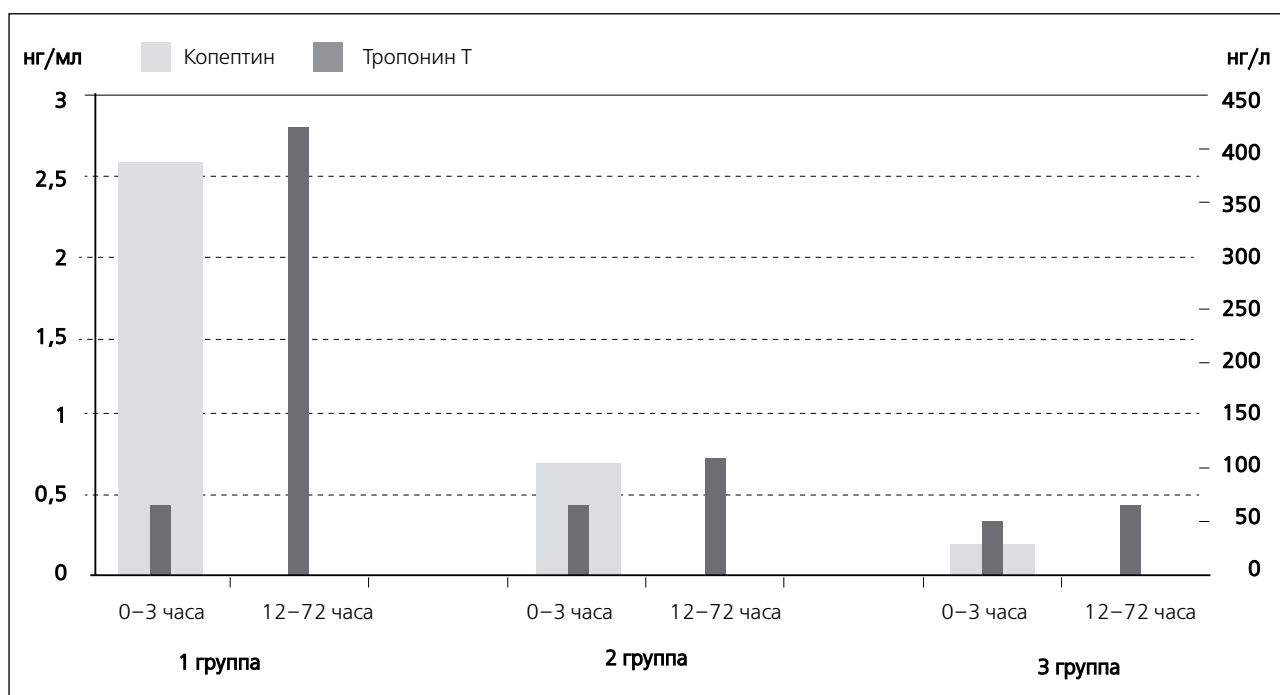


Не отмечено достоверных различий в уровнях копептина между мужчинами и женщинами, передней и другой локализацией ИМ, анамнезом ИМ и артериальной гипертензии, проведенным и не проведенным ЧКВ. Уровень копептина коррелировал с возрастом, скоростью клубочковой фильтрации, классом по Киллипу и тропонином Т ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,0005$ ).

Достоверно значимые показатели госпитальной летальности отмечались в первой группе ( $p < 0,0001$ ), в то время как во второй и третьей группах летальных исходов не зарегистрировано. Количество умерших пациентов в первой группе составило 12 человек (23,1%), из них у 6 диагностирован повторный инфаркт миокарда, 5 пациентов умерли в результате острой левожелудочковой недостаточности, у 1 пациента развился кардиогенный шок. Все умершие пациенты имели значительное повышение уровня копептина по сравнению с остальными пациентами первой группы. Среднее значение копептина у данных больных составило  $5,1 \pm 2,28$  нг/мл (медиана 4,12; 2,91–9,24). С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена прямая корреляционная связь между уровнем копептина и развитием повторных острых коронарных событий в стационаре ( $r_s = +1$ ,  $p < 0,0001$ ) и госпитальной летальностью ( $r_s = +0,7$ ,  $p < 0,0001$ ).

В обследованной выборке пациентов с ОКС повышение уровня копептина при поступлении  $> 2,95$  нг/мл по данным ROC-кривой (со средним значением более 2,5 нг/мл) было ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти и развития повторных острых сердечно-сосудистых событий – ОР 96,86 [13,60; 689,68,  $p < 0,00001$ ], с положительным прогностическим значением 100,00% (95% ДИ 75,75–100,00%), рис. 2 и 4.

**Рис. 2.** Показатели уровня копептина (нг/мл) и тропонина Т (нг/л) по группам, среднее значение

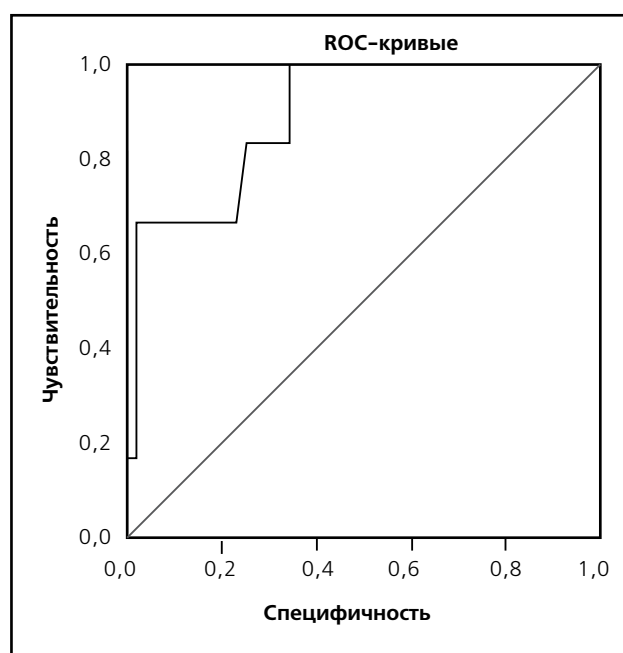


В многофакторном анализе (логистическая регрессия) копептин в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома ОШ 5,27 [2,42; 8,99] выступал более сильным независимым предиктором достижения первичных конечных точек в течение периода госпитализации после ИМ по сравнению с тропонином Т в тот же временной промежуток – ОШ 1,02 [0,99; 1,04]. Прогностическая положительная ценность тропонина Т как предиктора госпитальной летальности и повторного ИМ значительно повышалась через 12 часов – ОШ 4,93, с чувствительностью 24% (95% ДИ 14,3–37,4), специфичностью 100% (95% ДИ 95–100), положительным прогностическим значением 100% (95% ДИ 75,8–100) и точностью 69,4% (95% ДИ 59–78,1), рис. 3.

Площади под операторскими характеристическими кривыми (ROC) в первые 3 часа от возникновения болевого синдрома составили: для копептина 0,99 (95% ДИ 0,99–1,0) и 0,67 (95% ДИ 0,5–0,83) для тропонина Т соответственно (рис. 4).

По данным ROC-кривой копептин обнаружил предикторные свойства в отношении рецидива ОИМ и риска развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений при увеличении его уровня > 2,95 нг/мл, что обуславливает возможность его использования как маркера повторного острого коронарного события в 7-дневный период после ОИМ с учетом 85,7% чувствительности (95% ДИ 60,06–95,9) и 100% специфичности (95% ДИ 96,74–100,00). Высокая чувствительность и специфичность в данном исследовании, вероятно, обусловлена небольшой выборкой респондентов.

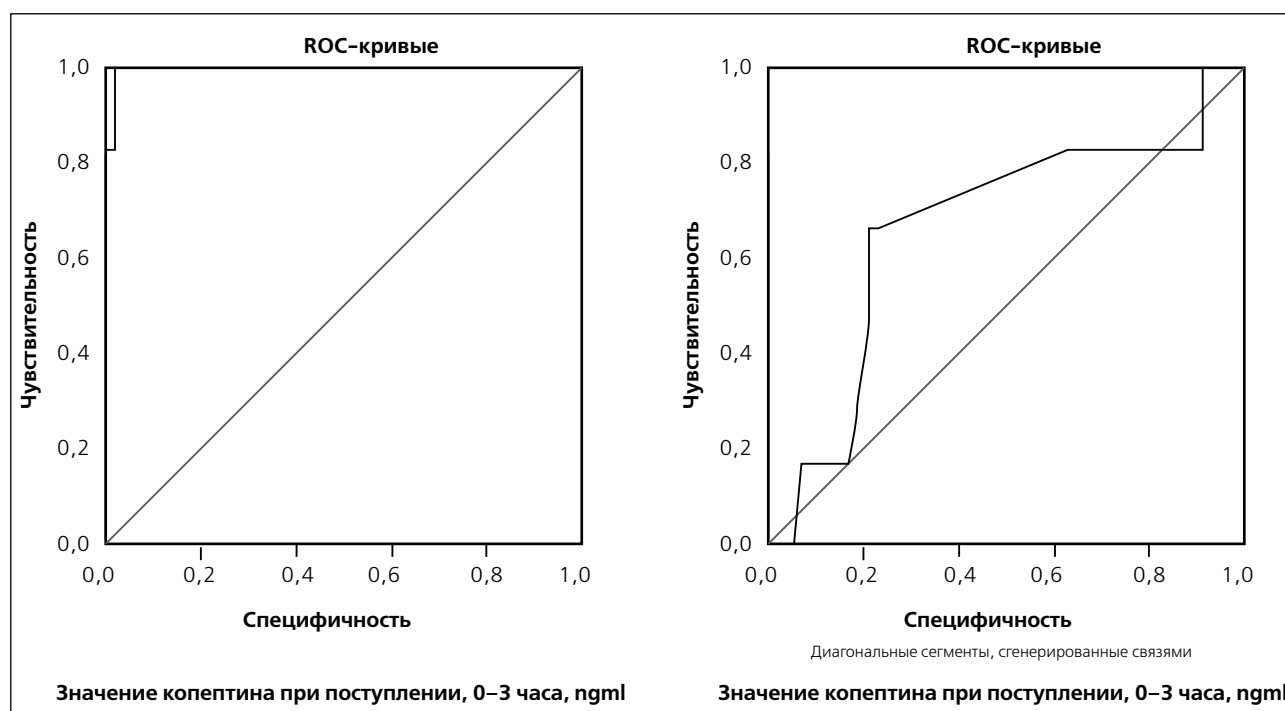
**Рис. 3.** Площадь под кривой для значения тропонина Т за 12–72 часа наблюдения в нг/л



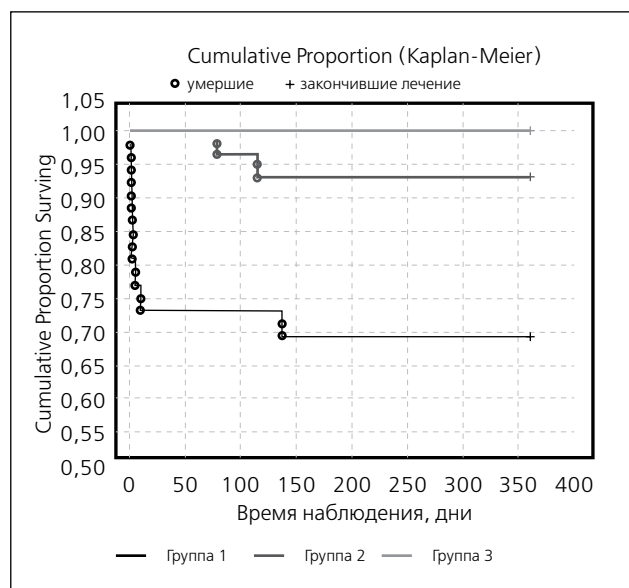
Комбинированная стратегия использования тропонина Т (тестирование в динамике 12–72 часа) и копептина в первые 3 часа от начала болевого синдрома в качестве маркеров риска возникновения повторного ИМ и острых сердечно-сосудистых осложнений повышала операторские характеристические кривые ROC-анализа до 0,9 (95% ДИ 0,81–1).

При сопоставлении расчетных рисков внутригоспитальной смертности и 6-месячной летальности

**Рис. 4.** ROC-кривые значений копептина (нг/мл) и тропонина Т (нг/л) в первые 3 часа от начала болевого синдрома



**Рис. 5.** Кривые выживаемости исследуемых групп



у пациентов, включенных в исследование, выявлено, что единственным различием, достигавшим степени статистической значимости в сформированной выборке, был риск внутригоспитальной смертности (рис. 5). В целом обнаружены статистически значимые различия в кривых выживаемости ( $p=0,00022$ ). Используя критерий Гехана, в настоящем исследовании выявлены достоверные различия между первой и второй группами ( $p=0,00063$ ) а также первой и третьей группами ( $p=0,00858$ ). Между второй и третьей группами статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

## Обсуждение и выводы

При проведении оценки прогностической значимости биомаркеров миокардиальной дисфункции для определения краткосрочного риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий установлено, что пациенты с высоким уровнем копептина ( $> 2,95$  нг/мл) имели значимо более высокий риск как летального исхода, так и достижения комбинированной конечной точки. В обследованной выборке пациентов с ОКС повышение плазменного уровня копептина выше определенного порогового уровня было ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти и риском развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений. Риск летального исхода у таких пациентов был выше в 5 раз.

Расширение числа предикторов острых коронарных событий, с учетом полученных результатов и литературных данных, позволило разработать классификационное правило с высокой положительной предсказывающей способностью. Добавление к предикторам показателей уровня копептина повышало чувствительность и специфичность модели (площадь под ROC-кривой  $-0,9$ ), при этом суммарный процент правильных классификаций достигал 100%. Уровень копептина при ОКС варьирует в широких пределах ( $0,7... 9,24$  нг/мл) и зависит от времени с момента манифестации ОКС ( $R = -0,761$ ,  $p < 0,05$ ). Плазменный уровень копептина до 3 часов с момента манифестации ОКС достоверно был выше у пациентов с инфарктом миокарда ( $p < 0,0001$ ); в группе



пациентов, показатели копептина которых превышали 2,95 нг/мл, имелась прямая корреляционная связь между уровнем копептина и развитием повторных острых коронарных событий в стационаре ( $r_s = +1$ ,  $p < 0,0001$ ) и госпитальной летальностью ( $r_s = +0,7$ ,  $p < 0,0001$ ). Плазменный уровень копептина при остром коронарном синдроме является независимым от пола, возраста и тяжести состояния индикатором риска летального исхода. Уровень копептина зависит от времени с момента манифестации острого коронарного синдрома: определенный в первые 3 часа, он может рассматриваться как ранний маркер инфаркта миокарда.

По результатам настоящего исследования выявлено, что плазменный уровень копептина является значимым индикатором риска наступления летального исхода и повторных острых сердечно-сосудистых осложнений при ОКСбпСТ. Использование расширенного за счет копептина набора предикторов позволяет увеличить точность оценки краткосрочного прогноза риска развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий практически до 100%.

## Выводы

Копептин может быть использован в качестве нового прогностического маркера риска развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ОИМбпСТ независимо от установленных традиционных факторов риска. Стратегия комбинированного определения копептина и тропонина Т является более информативной в прогнозировании рисков и исходов, чем тактика изолированного исследования каждого маркера по отдельности, и может быть полезна для стратификации риска и прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с ОИМбпСТ.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:148–304.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 2000;284:835–42.
3. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study ((GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
4. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation*. 1998;98:1831–3.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2016;37(3):267–315.
6. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation characterization. *Eur. J. Biochem.* 1972;28:334–9.
7. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008;19:43–9.
8. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med.* 2012;10:7–14.
9. Khan SQ, Dbillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007;115:2103–10.

# Сезонная вариабельность состояния липидного обмена у мужчин моложе 60 лет, жителей Санкт–Петербурга, в начальные периоды инфаркта миокарда

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0002

© А. В. Гордиенко, А. В. Сотников, Д. В. Носович

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Гордиенко АВ, Сотников АВ, Носович ДВ. Сезонная вариабельность состояния липидного обмена у мужчин моложе 60 лет, жителей Санкт-Петербурга, в начальные периоды инфаркта миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 12-18. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0002

## Абстракт

**Цель.** Изучить изменения липидного обмена у мужчин моложе 60 лет в острый и подострый периоды инфаркта миокарда (ИМ) с точки зрения сезонной периодичности для оценки ее значимости для профилактики.

**Материал и методы.** Исследованы изменения параметров липидограммы на фоне лечения в первые 48 часов и в конце третьей недели ИМ у 566 мужчин, жителей Санкт-Петербурга, моложе 60 лет в течение 2000–2015 гг. в зависимости от сезонной периодичности среднесуточной температуры воздуха.

**Результаты.** Выявлены достоверные сезонные закономерности изменений параметров липидного обмена, характеризующиеся увеличением концентрации атерогенных фракций в зимний и весенний периоды и липопротеидов высокой плотности – в летний. В зимний и летний периоды обнаружена неблагоприятная динамика уровней холестерина и триглицеридов на фоне лечения.

**Заключение.** Полученные данные обосновывают необходимость учета сезонной периодичности для коррекции дислипидемии в рамках реализации профилактических программ.

**Ключевые слова.** Инфаркт миокарда, холестерин, фракции холестерина, триглицериды, динамика изменений, сезонная изменчивость, цирканнуальные ритмы, климат, возрастные особенности.

## Lipid metabolism seasonal variability in men under 60 years old (living in Saint–Petersburg, Russia) within initial period of myocardial infarction

A. V. Gordienko, A. V. Sotnikov, D. V. Nosovich

Military Medical Academy named after S. M. Kirov of Ministry of defense of Russian, St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** Evaluation of lipid metabolism variations during different year seasons in men under 60 years old within acute and subacute phases of myocardial infarction (MI) to assess their significance for prevention.

**Material and methods.** For the period of 2000–2015 the lipid profile investigation was conducted in 566 men with MI under 60 y.o. at the first 48 hours and at the end of the third week from the disease onset in relation to the climatic seasonal average daily air temperature of St. Petersburg, Russia.

**Results.** Reliable evidences of lipid level characteristics changes depending on the seasonal variances have been identified with peak atherogenic changes in winter and spring and low-density lipoprotein levels in summer. The unfavorable dynamics of cholesterol and triglycerides concentration during a treatment course were detected in winter and in summer.

**Conclusions.** *The obtained data justify the necessity to use the seasonal periodicity of average daily air temperature changes for the correction of dyslipidemia within the implementation of preventive programs framework.*

**Keywords.** *Myocardial infarction, cholesterol, cholesterol fractions, triglycerides, dynamic pattern, seasonal features, circannual biorhythms, climate, age characteristics.*

Высокая частота инвалидизации и смертности вследствие инфаркта миокарда (ИМ), особенно среди мужчин моложе 60 лет, обуславливает значительный интерес к исследованию возможностей повышения эффективности его профилактики и лечения [1]. При этом сезонные и региональные изменения факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не учитываются, а возможности дифференцированного подхода в первичной и вторичной профилактике не используются. Между тем сезонные закономерности ИБС известны [2], а проблема добавочной смертности от ССЗ в холодный период в Российской Федерации признается актуальной [3]. Ряд авторов объясняет этот феномен тем, что холодный климат генерирует дислипидемии [4]. Их сезонные изменения известны по публикациям о больных после ИМ на фоне терапии статинами [5]. Однако эти закономерности в остром и подостром периодах ИМ с точки зрения годовой периодичности среднесуточной температуры воздуха у мужчин до 60 лет в полной мере не исследованы. Кроме того, подходы к оценке сезонности отличаются у разных авторов.

## Цель исследования

Изучить изменения в состоянии липидного обмена у мужчин моложе 60 лет в течение острого и подострого периодов ИМ с точки зрения сезонной периодичности для оценки ее значимости в первичной и вторичной профилактике.

## Материалы и методы

Обследованы 566 мужчин в возрасте 19–60 лет (средний –  $50,9 \pm 6,2$ ), получавших лечение по поводу ИМ в период с 2000 по 2015 г. в стационарах Санкт-Петербурга. В исследование отбирали пациентов с ИМ I типа по четвертому универсальному определению этого заболевания (2018) и уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI, 2009, модификация 2011) 30 и более мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [1].

Липидный обмен изучали по уровням общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой (ЛНП), очень низкой (ЛОНП), высокой (ЛВП) плотности и триглицеридов (ТГ) (ммоль/л) крови. Из полу-

ченных значений рассчитывали коэффициент (КА = (ОХ-ЛВП)/ЛВП) и индексы атерогенности (ОХ/ЛВП и ЛНП/ЛВП). Образцы крови на липидограмму забирали натощак в утренние часы (08:00–09:00) в первые сутки госпитализации пациента (учитывали результаты первых 48 часов ИМ) и в конце третьей недели заболевания.

Все пациенты получали терапию согласно стандартам на момент лечения. Аторвастатин или розувастатин назначались всем пациентам в максимально переносимой дозе при госпитализации и в той же дозе рекомендовались при выписке. Большинство из обследованных не принимали гиполипидемические препараты до развития ИМ.

Сезонные изменения оценивали по климатическим периодам, выделенным согласно среднесуточной температуре воздуха на метеостанции Санкт-Петербурга [6, 7]. Сезонные группы больных не отличались по возрасту и доле пациентов с низким комплайнсом.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ 23.12.2014 г., протокол № 156 (первичное), 23.05.2017 г., протокол № 189 (дополнение). Все обследованные подписали согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Количественные результаты представлены в виде:  $M \pm S$ , где  $M$  – среднее значение;  $S$  – среднее квадратическое отклонение. Сравнения трех и более групп проводили на основе критерия Краскела – Уоллеса с последующим апостериорным критерием. Анализ динамики показателей выполнен с помощью критерия Вилкоксона. Для определения различий между темпами изменений показателей разных периодов года использован двухфакторный дисперсионный анализ, в котором независимыми переменными выступили «период года» и «время измерения (в первые 48 часов; в конце третьей недели заболевания)», а зависимыми – показатели липидограммы. Для оценки закономерностей распределения данных за время исследования их разделяли на периоды: I – 2000–2005 гг. (251 пациент); II – 2005–2010 гг. (224) и III – 2010–2015 гг. (91) и применяли анализ временных рядов.



**Таблица 1.** Уровни липидов сыворотки крови и их коэффициентов у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда в разные периоды года ( $M \pm S$ ;  $M_{\min} - M_{\max}$ ;  $p$  – критерий достоверности)

Показатели/ периоды года	Осенний		Зимний		Весенний		Летний	
	I, n = 113	II, n = 35	I, n = 168	II, n = 98	I, n = 136	II, n = 56	I, n = 149	II, n = 46
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ОХ, ммоль/л	5,85 ± 1,04 3,54–8,80	5,62 ± 1,47 2,79–8,20	5,68 ± 1,19 3,10–8,50	6,09 ± 1,35 3,34–10,0	5,64 ± 1,26 1,92–9,82	5,41 ± 1,34 3,05–9,50	5,85 ± 1,33 3,44–10,32	5,65 ± 1,29 3,05–8,30
	$P_{5-7} = 0,04$							
ЛВП, ммоль/л	0,94 ± 0,29 0,34–1,56	0,92 ± 0,26 0,50–1,90	0,86 ± 0,27 0,52–1,59	0,86 ± 0,25 0,50–1,83	0,90 ± 0,19 0,50–1,34	0,90 ± 0,16 0,52–1,30	0,98 ± 0,29 0,53–2,10	0,93 ± 0,23 0,50–1,40
	$P_{4-8} = 0,008$							
ЛНП, ммоль/л	4,04 ± 0,87 2,64–6,00	5,63 ± 4,06 1,10–10,80	4,34 ± 1,27 1,50–6,78	7,76 ± 3,44 1,17–13,40	4,15 ± 1,11 2,20–6,27	5,86 ± 3,15 1,46–10,80	4,04 ± 1,36 1,17–8,62	5,58 ± 3,96 1,17–11,40
	$P_{4-5} = 0,03$							
ЛОНП, ммоль/л	0,87 ± 0,43 0,40–3,19	2,84 ± 0,89 1,76–4,08	0,86 ± 0,51 0,35–3,66	2,50 ± 1,23 0,95–4,35	0,91 ± 0,46 0,22–2,64	2,97 ± 1,51 0,95–5,42	0,69 ± 0,24 0,36–1,30	2,91 ± 1,24 1,14–4,84
	$P_{6-8} = 0,02$							
Триглицериды, ммоль/л	2,78 ± 1,56 0,63–7,10	2,16 ± 0,81 0,79–4,30	3,45 ± 2,20 0,55–9,90	2,76 ± 2,04 1,00–8,40	2,39 ± 1,73 0,48–7,20	1,52 ± 0,53 0,91–2,70	1,78 ± 1,18 0,54–6,0	3,11 ± 2,22 0,80–7,20
	$P_{2-8} = 0,003$ ; $P_{4-6} = 0,016$ ; $P_{5-7} = 0,0495$ ; $P_{4-8} < 0,0001$							
Коэффициент атерогенности	5,33 ± 2,06 2,36–9,90	5,41 ± 2,57 1,71–12,40	6,33 ± 2,30 1,50–11,40	6,35 ± 2,54 1,91–7,38	5,24 ± 1,63 0,70–8,54	5,19 ± 1,71 1,65–8,69	4,95 ± 2,15 2,18–12,60	5,30 ± 2,49 1,18–12,00
	$P_{4-8} = 0,003$							
ОХ/ЛВП	6,57 ± 2,05 3,36–10,90	6,36 ± 2,56 2,71–13,40	7,50 ± 2,65 2,50–13,35	7,35 ± 2,54 2,91–13,40	6,71 ± 1,72 1,73–10,74	6,19 ± 1,71 2,65–9,69	6,24 ± 2,14 3,37–15,18	6,30 ± 2,49 2,18–13,00
	$P_{4-8} = 0,013$							
ЛНП/ЛВП	4,71 ± 1,74 1,95–8,43	6,79 ± 5,52 1,07–14,31	5,61 ± 2,49 0,97–11,38	8,79 ± 5,10 0,95–22,33	4,80 ± 1,58 0,27–8,54	6,85 ± 4,29 1,15–16,88	4,43 ± 2,05 0,84–12,68	7,33 ± 7,20 0,84–22,80
	$P_{4-8} = 0,007$							

Примечание: I – показатели в первые часы заболевания; II – показатели через 3 недели наблюдения; ОХ – общий холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды.

## Результаты

У большинства обследованных выявляли выраженные атерогенные нарушения липидного обмена (табл. 1).

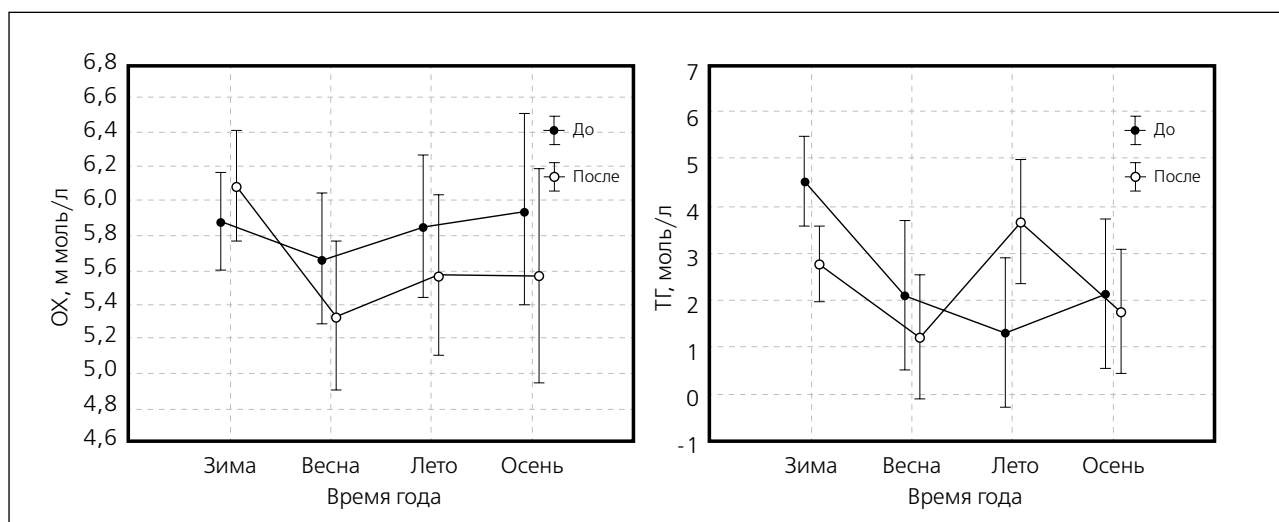
При оценке зависимостей распределения уровней липидов от сезонов года (табл. 1) выявлены более высокие концентрации атерогенных компонентов зимой и весной и повышение ЛВП в летнее время. В то же время зимние уровни КА, ОХ/ЛВП значимо превышали аналогичные летнего периода.

После лечения зимой уровни ОХ, ЛНП и соотношения ЛНП/ЛВП возрастали (на 3,4, 50,4 и 47,4% соответственно,  $p < 0,05$ ), а ТГ снижались (на 38,7%,  $p < 0,01$ ), при этом КА существенно не изменялся. Весной КА, ОХ/ЛВП уменьшались (на 19,7 и 17,5% соответственно,  $p < 0,05$ ) без

значимых изменений других показателей. Летом отмечено снижение ОХ (4,8%) и повышение ТГ (177%,  $p < 0,05$ ). Осенью значимых изменений показателей липидного обмена на фоне течения заболевания не зарегистрировано. При оценке темпов изменения показателей липидного обмена по сезонам года методом MANOVA достоверные зависимости по эффекту взаимодействия получены только для ОХ ( $p = 0,03$ ) и ТГ ( $p = 0,02$ ) (рис. 1).

При последующем определении апостериорного критерия Дункана получено подтверждение достоверности отличий в направлении и амплитуде динамики значений для ОХ в зимний период и ТГ – в летний ( $p < 0,05$ ) от остальных периодов. С учетом зависимости уровней ТГ от соблюдения диеты, а ОХ – от дозы статинов, это необходимо использовать в лечении.

**Рис. 1.** Средние значения общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) до и после лечения в разные времена года (вертикальные отрезки обозначают 95% доверительного интервала)



Примечание: ТГ – триглицериды; ОХ – общий холестерин.

**Таблица 2.** Липиды крови и их коэффициенты у обследованных по периодам исследования ( $M \pm S$ ;  $M_{\min} - M_{\max}$ ;  $p$  – показатель достоверности)

Показатели/точка измерения	Периоды наблюдения					
	2000–2005		2005–2010		2010–2015	
	I, n=251	II, n=125	I, n=224	II, n=83	I, n=91	II, n=27
1	2	3	4	5	6	7
ОХ, ммоль/л	$5,83 \pm 1,16$ 3,12–8,74	$5,97 \pm 1,29$ 3,20–10,00	$5,74 \pm 1,26$ 3,10–10,32	$5,94 \pm 1,26$ 3,40–9,50	$5,32 \pm 1,40$ 1,92–9,65	$4,32 \pm 1,27$ 2,29–8,14
	$P_{2-6} = 0,03$ ; $P_{3-7, 5-7} < 0,0001$					
ЛВП, ммоль/л	$0,91 \pm 0,25$ 0,50–1,84	$0,83 \pm 0,17$ 0,50–1,34	$0,89 \pm 0,28$ 0,34–2,10	$0,91 \pm 0,24$ 0,50–1,90	$1,10 \pm 0,27$ 0,55–1,55	$1,05 \pm 0,28$ 0,52–1,83
	$P_{2-6} = 0,03$ ; $P_{4-6} = 0,014$ ; $P_{3-7} < 0,0008$					
ЛНП, ммоль/л	$4,32 \pm 1,10$ 1,50–6,97	$8,70 \pm 1,98$ 3,30–10,80	$4,16 \pm 1,18$ 2,20–8,62	$7,77 \pm 3,46$ 2,70–13,40	$3,31 \pm 1,30$ 0,30–7,28	$2,23 \pm 0,91$ 1,10–4,70
	$P_{2-6, 3-7, 5-7} < 0,0001$ ; $P_{4-6} = 0,011$					
ТГ, ммоль/л	$2,66 \pm 1,96$ 0,54–9,90	$2,99 \pm 2,14$ 0,80–8,40	$2,80 \pm 1,62$ 0,62–7,20	$2,37 \pm 1,40$ 0,99–7,20	$1,99 \pm 1,34$ 0,48–6,08	$1,83 \pm 1,28$ 0,79–5,51
	$P_{4-6} = 0,049$ ; $P_{3-7} = 0,004$					
КА	$5,72 \pm 2,03$ 1,50–11,40	$6,51 \pm 2,22$ 3,13–12,40	$5,33 \pm 2,29$ 2,38–12,60	$5,94 \pm 2,14$ 2,29–12,00	$4,26 \pm 1,94$ 0,70–8,07	$3,15 \pm 1,28$ 1,18–6,78
	$P_{2-6} = 0,005$ ; $P_{3-7, 5-7} < 0,0001$					
ОХ/ЛВП	$7,03 \pm 2,19$ 2,50–13,35	$7,49 \pm 2,22$ 4,13–13,40	$6,88 \pm 2,25$ 3,38–15,18	$6,94 \pm 2,14$ 3,29–13,00	$5,34 \pm 1,83$ 1,73–9,20	$4,15 \pm 1,28$ 2,18–7,78
	$P_{2-6} = 0,0009$ ; $P_{4-6} = 0,014$ ; $P_{3-7, 5-7} < 0,0001$					
ЛНП/ЛВП	$5,1 \pm 2,0$ 1,2–11,4	$10,5 \pm 3,7$ 3,7–16,9	$5,1 \pm 2,1$ 1,9–12,7	$9,5 \pm 6,2$ 2,1–22,8	$3,4 \pm 1,6$ 0,3–6,4	$2,23 \pm 0,87$ 0,8–4,2
	$P_{4-6} = 0,0012$ ; $P_{2-6, 3-7, 5-7} < 0,0001$					

Примечание: КА – коэффициент атерогенности здесь и в других таблицах. ОХ – общий холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды.

**Таблица 3.** Результаты оценки линейного тренда и сезонных квартальных колебаний липидов крови и их коэффициентов у обследованных в первые 48 часов заболевания

Показатель	Оценка тренда			Оценка сезонности					
	Тренд	R <sup>2</sup> , %	P	Зима, %	Весна, %	Лето, %	Осень, %	R <sup>2</sup> , %	P
ОХ <sub>I</sub>	—	—	—	–1,9	–0,7	2,4	–0,4	8,1	0,039
ТГ <sub>I</sub>	—	—	—	31,5	–6,8	–28,7	13,8	26,5	<0,0001
ЛНП <sub>I</sub>	–0,019	13,1	0,008	5,3	0,7	–1,1	–3,9	15,5	0,004
ЛОНП <sub>I</sub>	—	—	—	19,9	5,4	–22,5	3,7	15,0	0,005
ЛВП <sub>I</sub>	0,003	7,6	0,048	–6,1	–4,6	5,0	4,0	15,5	0,004
КА <sub>I</sub>	–0,034	14,4	0,006	17,7	–1,4	–4,4	–8,5	26,9	<0,0001
ОХ <sub>I</sub> /ЛВП <sub>I</sub>	–0,033	11,9	0,012	11,2	1,5	–6,0	–4,2	20,6	0,0007
ЛНП <sub>I</sub> /ЛВП <sub>I</sub>	–0,032	11,5	0,014	14,2	1,5	–7,0	–5,4	18,4	0,002

Примечание: КА – коэффициент атерогенности здесь и в других таблицах. ОХ – общий холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды

**Таблица 4.** Результаты оценки линейного тренда и сезонных квартальных колебаний липидов крови и их коэффициентов у обследованных в конце третьей недели заболевания

Показатель	Оценка тренда			Оценка сезонности					
	Тренд	R <sup>2</sup> , %	P	Зима, %	Весна, %	Лето, %	Осень, %	R <sup>2</sup> , %	P
ОХ <sub>II</sub>	–0,033	22,6	0,0013	4,4	–5,7	0,2	1,6	26,3	0,0004
ТГ <sub>II</sub>	—	—	—	4,9	–34,1	26,2	–12,8	14,9	0,02
ЛНП <sub>II</sub>	–0,159	61,8	<0,0001	6,2	–20,2	5,8	8,6	67,2	<0,0001
ЛОНП <sub>II</sub>	—	—	—	–22,9	–6,2	16,3	–3,5	50,6	0,02
ЛВП <sub>II</sub>	0,003	12,4	0,0299	–1,7	0,4	0,7	0,4	12,8	0,03
КА <sub>II</sub>	–0,054	22,4	0,003	1,0	–7,6	3,2	2,7	24,1	0,002
ОХ <sub>II</sub> /ЛВП <sub>II</sub>	–0,054	22,4	0,003	0,9	–6,5	2,7	2,3	24,1	0,002
ЛНП <sub>II</sub> /ЛВП <sub>II</sub>	–0,198	40,8	<0,0001	–1,2	–26,0	13,3	14,0	47,1	<0,0001

Примечание: КА – коэффициент атерогенности здесь и в других таблицах. ОХ – общий холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды.

При оценке показателей липидного обмена в зависимости от периодов исследования (табл. 2) оказалось, что данные как первых часов, так и спустя три недели заболевания имеют различия во всех группах сравнения. Большая часть отличий имеется между 2000–2005 гг. и 2010–2015 гг. и характеризуется существенным уменьшением значений атерогенных показателей от 2000 г. к 2015 г. в обе точки исследования, что объясняется улучшением качества антиатерогенной терапии.

При оценке временных рядов изученных показателей (табл. 3) статистически значимые, но не выраженные ( $R^2 < 25$ ) тренды получены для большинства из них (ЛНП, КА, ОХ/ЛВП, ЛНП/ЛВП – отрицательные, а ЛВП – положительный).

При этом все параметры (табл. 3) обладают достоверной сезонной компонентой (максимально у ТГ, КА и ОХ/ЛВП) с наибольшими уровнями ЛНП, КА и индексов атерогенности и минимальными – ЛВП в зимний и весенний сезоны.

При оценке временных рядов показателей обмена липидов в конце третьей недели заболевания (табл. 4) отмечаются более выраженные, чем при первом исследовании, отрицательные тренды для ОХ, ЛНП, КА и индекса атерогенности и такой же величины – положительный, также чуть более выраженный, – для ЛВП.

Наличие сезонной составляющей подтверждается также для всех изученных показателей. Ее доля достигает значительных уровней для ЛНП (67,2%) и ЛОНП (50,6%).

## Обсуждение

У большинства обследованных выявлены выраженные нарушения липидного обмена. Стоит подчеркнуть, что у 31% из них уровень ОХ не превышал нормальный в первые часы заболевания, однако исследование фракций ОХ указывало на наличие атерогенной дислипидемии. При этом в зимнее время зафиксировано повышение значений ЛНП, ТГ и снижение ЛВП, существенное повышение КА и индексов атерогенности. Эти данные подтверждают предположения ряда авторов о значении холодной температуры воздуха для развития дислипидемий [4, 8]. Сезонные изменения липидов крови получены другими исследователями как у здоровых людей [9, 10, 11], так и у пациентов с ИМ при лечении фиксированными дозами статинов в разных климатических условиях [5]. Сезонные закономерности липидного обмена лишь в трети случаев могли достоверно объяснить

изменениями физической активности и рациона питания пациентов [12] и в большей мере связывали с естественными цирканнуальными ритмами гормональной регуляции [13, 14, 15]. С учетом полученных в настоящем исследовании данных о сезонной неоднородности динамики ОХ и ТГ зимой и летом прогнозируются сложности в достижении стойких целевых уровней этих показателей. В связи с чем в зимний и весенний период инициация терапии статинами у мужчин моложе 60 лет при ИМ целесообразна с максимальных доз с дополнительным контролем липидограммы и параметров безопасности. Дополнительный контроль ТГ на фоне лечения показан летом. Кроме того, климатические сезоны года также необходимо учитывать при коррекции диеты и физической активности пациентов.

## Заключение

Принимая во внимание высокие социальные потери от ССЗ, одним из путей увеличения эффективности в реализации профилактических программ, компонентом которых является выявление и коррекция дислипидемий, с точки зрения полученных данных, может считаться их применение с учетом климатогеографических факторов, и это требует дальнейшего изучения.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Developed by the Committee of experts of the Russian Society of Cardiology (RSC), Russian Society of Preventive Cardiology (RSPC), Russian Society of Non-Communicable Diseases Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ. J. Cardiol.*, 2018;23(6):7-122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. Russian (Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122).
2. Bhatia S, Bhatia S, Mears J, Dibu G, Deshmukh A. Seasonal Periodicity of Ischemic Heart Disease and Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2017;13(4):681-689. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.05.004.
3. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Lukianov MM, Klyashtorny VG, Kuznetsov AS, Kalinina AM, Boytsov SA. Excessive mortality in winter in Moscow and its economic value during the years 2007-2014. *Russ J Cardiol.* 2015;11(127):46-51. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-46-51>. Russian (Баланова ЮА, Концевая АВ, Лукьянов ММ, Кляшторный ВГ, Кузнецов АС, Калинина АМ, Бойцов СА. Избыточная смертность населения в Москве в зимний период и ее экономическое значение в 2007-2014 гг. *Рос. кардиол. журн.* 2015;11(127):46-51).
4. Zhou X, Lin H, Zhang S, Ren J, Wang Z, Zhang Y, Wang M, Zhang Q. Effects of climatic factors on plasma lipid levels: A 5-year longitudinal study in a large Chinese population. *J. Clin. Lipidol.* 2016;10(5):1119-28. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.06.009.
5. Tung P, Wiviott SD, Cannon CP, et al. Seasonal variation in lipids in patients following acute coronary syndrome on fixed doses of pravastatin (40 mg) or atorvastatin (80 mg) (from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 [PROVE IT-TIMI 22] study). *Am. J. Cardiol.* 2009;103:1056-60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.12.034.
6. Malinin VN, Gur'yanov DA. The interannual variability of climatic seasons in St. Petersburg. *Proceedings of the Russian Geographical Society.* 2015; 147(5): 17-27. Russian (Малинин ВН, Гурьянов ДА. Межгодовая изменчивость климатических сезонов в Санкт-Петербурге. *Известия Русского географического общества.* 2015;147(5):17-27).

7. *Specialized arrays for climate research. Air temperature [Electronic resource] Bulygina ON, Razuvaev VN, Aleksandrova TM. Description of the array of data of daily air temperature and precipitation at meteorological stations in Russia and the former USSR (TTTR). Obninsk: Russian Scientific Research Institute of Hydrometeorological Information – World Data Center. URL://meteo.ru/data (the date of the application: 29.08.2017) Russian (Специализированные массивы для климатических исследований. Температура воздуха [Электронный ресурс. Булыгина ОН, Разуваев ВН, Александрова ТМ. Описание массива данных суточной температуры воздуха и количества осадков на метеорологических станциях России и бывшего СССР (TTTR). Обнинск: Всероссийский научно-исследовательский институт гидрометеорологической информации – мировой центр данных. URL: http://meteo.ru/data (дата обращения: 29.08.2017)).*
8. *Maslov LN, Vychuzhanova EA, Gorbunov AS, Tsibulnikov SYu. Role of Dyslipidemia in Pathogenesis of Vascular Events Among Arctic Circle Population Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014;69(7-8):133-136. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1120>. Russian (Маслов ЛН, Вычужанова ЕА, Горбунов АС, Цибульников СЮ. Роль дислипидемии в патогенезе сосудистых катастроф среди населения Заполярья. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014;69(7-8):133-6).*
9. *Moura FA, Dutra-Rodrigues MS, Cassol AS, et al. Impact of seasonality on the prevalence of dyslipidemia: a large population study. Chronobiol. Int. 2013;30(8):1011-5. DOI: 10.3109/07420528.2013.793698.*
10. *Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ 3rd, et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: Treatment implications and possible mechanisms. Arch. Intern. Med. 2004;164:863-70.*
11. *Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Nordestgaard BJ, Langsted A. The Christmas holidays are immediately followed by a period of hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2019;281:121-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.011.*
12. *Gordon DJ, Trost DC, Hyde J, Whaley FS, Hannan PJ, Jacobs DR Jr, Ekelund LG. Seasonal cholesterol cycles: the lipid research clinics coronary primary prevention trial placebo group. Circulation. 1987;76:1224-31.*
13. *Barabash LV. Biorhythmological aspects of hormonal regulation. Russian Journal of Physiology. 2017;103(4):361-70. Russian (Барабаш ЛВ. Биоритмологические аспекты гормональной регуляции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017;103(4):361-70).*
14. *Barabash LV, Levitsky EF, Kremeno SV. To the question of diagnostic criteria in view circannual variation of organism functioning adaptive systems in conditions of Western Siberia. Bulletin of Siberian Medicine. 2015; 14(3):10-17. Russian (Барабаш ЛВ, Левицкий ЕФ, Кремено СВ. К вопросу совершенствования диагностических критериев с учетом цирканнуальных ритмов адаптивных систем организма в условиях Западной Сибири. Бюллетень Сибирской медицины. 2015;14(3):10-17).*
15. *Vasendin DV. Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of studying. Vestnik of Russian military medical Academy. 2016;3(55):171-8. Russian (Васендин ДВ. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016;3(55):171-8).*





# Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у курящих и некурящих женщин в постменопаузе

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0003

© Е. А. Улубиева<sup>1</sup>, А. Г. Автандилов<sup>1</sup>, Т. Г. Боровая<sup>2</sup>, И. Н. Тотров<sup>3</sup>, А. А. Пухаева<sup>1</sup>, А. А. Медоева<sup>3</sup>, З. С. Джикаева<sup>3</sup>, И. В. Антониади<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБЩУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ

Для цитирования: Улубиева ЕА, Автандилов АГ, Боровая ТГ, Тотров ИН, Пухаева АА, Медоева АА, Джикаева ЗС, Антониади ИВ. Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у курящих и некурящих женщин в постменопаузе. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 19-28. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0003

## Абстракт

**Цель.** Выявить влияние магния оротата на морфофункциональное состояние сосудистой стенки у здоровых курящих и некурящих женщин, находящихся в постменопаузе.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 75 практически здоровых женщин (средний возраст  $51,4 \pm 4,3$  лет), находящихся в постменопаузе около 2,5 лет, из которых 40 женщин курили (1 группа), 35 – не курили (2 группа). Включенные в исследование женщины в течение 12 недель получали магния оротат в суточной дозе 2 г. Исходно и после проведенного 12-недельного курса лечения магния оротатом всем участницам данного исследования провели ультразвуковую доплерографию сонных и плечевых артерий с определением показателей кровотока, толщины комплекса интима-медиа, эндотелийзависимой вазодилатации, а также одновременный мониторинг показателей кровотока осциллометрическим методом.

**Результаты.** Исследование показало положительное влияние магния оротата на морфофункциональное состояние стенок артерий у женщин в постменопаузе, которое проявилось улучшением эндотелиальной функции, уменьшением толщины комплекса интима-медиа, скорости пульсовой волны, индексов ригидности, общего периферического сопротивления сосудов, повышением податливости плечевой артерии, с более выраженными положительными сдвигами в группе некурящих женщин.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности магния оротата в замедлении развития морфофункциональных изменений, улучшении функции эндотелия и сохранении эластичности артерий у женщин в постменопаузе.

**Ключевые слова:** женщины, постменопауза, курение, сердечно-сосудистые заболевания, магния оротат, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция.

**The influence of magnesium orotate on the morphological and functional state of arteries in smoking and non-smoking postmenopausal women**

E. A. Ulubieva<sup>1</sup>, A. G. Avtandilov<sup>1</sup>, T. G. Borovaya<sup>2</sup>, I. N. Totrov<sup>3</sup>, A. A. Puhaeva<sup>1</sup>, A. A. Medoeva<sup>3</sup>, Z. S. Djikaeva<sup>3</sup>, I. V. Antoniadis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National research center of epidemiology and microbiology of a name of the honorary academician N. F. Gamalei of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> North Ossetian state medical academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladikavkaz, Russia

## Abstract

**The aim.** *To reveal the effect of magnesium orotate on the morphofunctional state of the vascular wall in healthy smokers and non-smokers in postmenopausal women.*

**Materials and methods.** *The study included 75 women of practically healthy women, (average age  $51.4 \pm 4.3$  years), who are in postmenopause about 2.5 years. The women who were included in the study were divided into 2 groups (1 group consisted of 40 women smokers, group 2 – 35 non-smokers), received magnesium orotate for 12 weeks at a daily dose of 2 g. Initial and after a 12-week course of treatment with magnesium. All participants of the study conducted orotomized ultrasound Doppler sonography of the carotid and brachial arteries with the determination of blood flow indicators, intima-media complex thickness, endothelium-dependent vasodilation, as well as simultaneous monitoring of oscillometric blood flow indicators method.*

**Results.** *The study showed a positive effect of magnesium orotate on the morphofunctional state of arterial walls in postmenopausal women, which was manifested by improved endothelial function, decreased intima-media complex thickness, pulse wave velocity, rigidity indices, general peripheral vascular resistance, increased brachial artery compliance, with more pronounced positive shifts in the group of non-smoking women.*

**Conclusion.** *The results of the study indicate the effectiveness of magnesium orotate in slowing the development of morphofunctional changes, improving endothelial function and maintaining the elasticity of the arteries in postmenopausal women.*

**Keywords:** *women, postmenopause, smoking, cardiovascular diseases, magnesium orotate, endothelium-dependent vasodilation, endothelial dysfunction.*

Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания и их осложнения являются основной причиной смерти среди женщин постменопаузального периода. По данным статистических исследований, риск развития ИБС у женщин в постменопаузе в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста с сохраненной функцией яичников [1, 2]. По данным исследования Framingham Heart Study, частота острых коронарных событий у женщин в постменопаузе увеличивается в 12 раз по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [3].

Хорошо известно, что курение является основным фактором риска, увеличивающим количество сосудистых катастроф, ускоряет повреждение сосудистой стенки, приводит к ее быстрому старению, а также приближает наступление менопаузы [4, 5, 6]. Показано, что почти половина случаев внезапной коронарной смерти у женщин связана с курением [7, 8].

Курение способствует развитию окислительного оксидативного стресса, увеличению содержания в крови окисленных липопротеидов низкой плотности, синтеза провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, гомоцистеина, нарушению функции эндотелия [9, 10].

При этом именно целостность и физиологическая функция эндотелия сосудов являются основой здоровья сердечно-сосудистой системы (ССС),

а его дисфункция – ранним признаком и независимым предиктором формирования атеросклероза [11, 12]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) всегда предшествует нарушению функционирования любого сосуда и выявляется еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки, что делает возможным выявление ее ранних форм и требует проведения активных профилактических мер в отношении имеющихся факторов риска [13].

До сегодняшнего дня обсуждается вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия с помощью лекарственных препаратов различных групп, оказывающих положительное влияние на его функциональное состояние. В частности, в целом ряде исследований доказано положительное влияние антагонистов кальция, проявляющееся улучшением эндотелиальной функции и уменьшением сосудистой жесткости, препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), В-адреноблокаторов, статинов, некоторых сахароснижающих препаратов, например метформина. Однако в проведенных исследованиях эти препараты чаще применялись на фоне имеющихся атеросклеротических изменений сосудов [14–17].

Перспективным направлением, на наш взгляд, является возможность медикаментозной коррекции ЭД с помощью коферментов – нелекарственных препаратов, которые участвуют в метаболизме



оболочек сосудистой стенки и эндотелия в том числе. В связи с этим было выбран магния оротат, положительное влияние которого на ССС подтверждено многочисленными исследованиями [18–21]. Так, результаты исследований ARIC показали, что гипомagneмия является предиктором внезапной смерти, сопровождает развитие ИБС. Было установлено, что лица с высоким уровнем магния в сыворотке имели самый низкий риск внезапной смерти [22, 23]. Исследование, проведенное на основе базы данных ИМБД ЮНЕСКО (база данных Института микроэлементов), показало, что при снижении уровня магния в плазме крови менее 0,70 ммоль/л риск развития ССЗ достоверно возрастает в 2–5 раз [24]. Опубликованные в 2014 году результаты исследования, выполненного в рамках Framingham Heart Study, показали обратную взаимосвязь между уровнем магния в организме и кальцификацией коронарных артерий и абдоминальной аорты, более выраженную у женщин [25].

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явилось изучение влияния магния оротата на морфофункциональное состояние сосудистой стенки у курящих и некурящих практически здоровых женщин, находящихся в постменопаузе.

## Материалы и методы

В исследование были включены 75 женщин, признанных по данным амбулаторных карт и динамике ежегодных диспансерных осмотров практически здоровыми, в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст  $51,4 \pm 4,3$  лет), находящихся в постменопаузе около 2,5 лет. Участницы исследования были разделены на 2 группы: 1 группу составили 40 курящих женщин, 2 группу – 35 некурящих. Всем женщинам, участвующим в исследовании, в течение 12 недель был назначен курс лечения магния оротатом в суточной дозе 2 г (2 таб. по 500 мг 2 раза в день до еды). Других лекарственных препаратов в течение указанного периода исследуемые женщины не получали. Полный курс лечения прошли все участницы исследования, побочных явлений отмечено не было.

**Критерии включения.** В исследование включили практически здоровых курящих и некурящих женщин одной возрастной группы (40–59 лет), находящихся в постменопаузальном периоде около 2,5 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании (протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом).

**Критерии исключения.** В исследование не включали женщин с ожирением, выраженными нарушениями липидного обмена, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) (гипертоническая болезнь, симптоматическая артериальная гипертензия, ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца и др.), болезнями органов внутренней секреции, почек, хирургическим климаксом.

Исследование включало опрос, определение антропометрических показателей с расчетом индекса массы тела Кетле, определение биохимических показателей крови – уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, проведенное стандартными методами на биохимическом анализаторе ADVIA 1800 Siemens (Германия).

Исходно и после 12-недельного курса лечения магния оротатом всем участницам исследования провели ультразвуковое исследование общих сонных и плечевых артерий на аппарате Toshiba 690 – AplioXG (Япония) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), вазодилатирующей функции эндотелия, динамических показателей кровотока: максимальной систолической скорости кровотока ( $V_{\max}$ ), усредненной по времени максимальной скорости кровотока ( $V_{\text{mean}}$ ), максимальной конечной диастолической скорости кровотока ( $V_{\text{ed}}$ ), показателей периферического сопротивления: индекса пульсации (PI), индекса резистивности (RI).

ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) измеряли в В-режиме по стандартной методике согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2011), включающей измерение толщины КИМ билатерально в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА, рассчитывали толщину КИМ как среднее из всех 12 измерений правой и левой ОСА, в случае, когда средняя величина ТИМ не отражала существующей патологии, использовали максимальное из двух значений ТКИМ правой или левой ОСА [26].

Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли по методу, предложенному D. Celermajer и соавт. (1992) [27]. Диаметр плечевой артерии измеряли в фазу диастолы в покое (через 10–15 мин отдыха) и после ее окклюзии давлением, равным 250 мм рт. ст., в течение 5 мин. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 с на фоне постокклюзионной реактивной гиперемии на 10% и более считали положительной реакцией. Меньшая степень прироста диаметра (отрицательная реакция) или вазоконстрикция (парадоксальная реакция) считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с реактивной гиперемией (ПРГ), выраженное в процентах.

Был проведен мониторинг основных сосудистых показателей (скорости распространения пульсовой волны (СПВ, м/с) и податливости плечевой артерии (ППА, мл/мм рт. ст.), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС,  $\text{дин} \times \text{см}^{-5}$ ) методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft

Excel (Microsoft office 2003, USA) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm sd$ ). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Шапиро–Уилка. С помощью пакета программ Statistica 8.0 данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, 25 и 75 процентов). Для определения различий между двумя группами использовался критерий Манна–Уитни. Для оценки различия показателей до и после терапии использовался критерий Уилкоксона.

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

## Результаты и обсуждение

Результаты, полученные при биохимическом исследовании крови у женщин обеих групп, показали, что значения глюкозы, холестерина, триглицеридов находились в рамках нормативных величин. Показатели ИМТ, САД, ДАД были в пределах референсных значений.

**Таблица 1.** Данные ультразвукового исследования общих сонных и плечевых артерий и ОКО до и после курса лечения магния оротатом

Показатели			1 группа (курящие женщины)		2 группа (некурящие женщины)					
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	$p^1$	$p^2$	$p^3$	$p^4$
Число обследованных			40	40	35	35	значимо, если $< 0,05$			
Возраст, годы	Me		51	51	51	51				
	25%		48	48	47	47				
	75%		53	53	53	53				
Общая сонная артерия	ТКИМ, мм	Me	0,85	0,8	0,8	0,75	0,1	0,85	0,29	0,29
		25%	0,75	0,75	0,65	0,6				
		75%	0,9	0,85	0,8	0,8				
	D, мм	Me	5,7	5,7	5,7	5,7	0,41	1	0,95	0,74
		25%	5,4	5,4	5,3	5,3				
		75%	5,9	5,9	6	6				
	$V_{max}$ , см/с	Me	73,9	74,2	73,25	77,5	0,53	0,29	0,75	0,67
		25%	67,5	68,98	66,15	69,85				
		75%	79,88	80,15	79,3	94,5				
	$V_{ed}$ , см/с	Me	23,15	25	21,55	25,05	0,26	1	0,58	0,19
		25%	20,13	21,95	19,2	17,15				
		75%	25,25	28,05	24,85	27,15				
	$V_{mean}$ , см/с	Me	26,9	27,65	25,1	27,85	0,47	0,52	0,62	0,88
		25%	21,63	25,63	21,7	21,3				
		75%	27,68	28,7	27,35	30,4				
	PI	Me	1,33	1,17	1,42	1,21	0,04	0,04	0,86	0,07
		25%	1,21	1,1	1,22	1,2				
		75%	1,71	1,42	1,7	1,55				
	RI	Me	0,8	0,65	0,88	0,6	0,06	0,01	0,95	0,05
		25%	0,65	0,61	0,64	0,69				
		75%	0,75	0,71	0,72	0,75				



Плечевая артерия	D, мм	Me	3,9	3,9	3,9	3,9	1	1	0,83	0,83
		25%	3,7	3,7	3,7	3,7				
		75%	4	4	4	4				
	$V_{\max}$ , см/с	Me	72,3	91,8	80	102,2	0,01	0,04	0,31	0,36
		25%	35,7	83	65,2	70,5				
		75%	101,5	108,2	87,6	104,4				
	$V_{\text{mean}}$ , см/с	Me	12,7	12,9	12,8	14,7	0,65	0,8	0,70	0,46
		25%	10,3	10,1	6,5	8,9				
		75%	17,9	18,7	16,7	17,9				
	PI	Me	3,55	3,28	3,92	3,25	0,79	0,75	0,54	0,005
		25%	2,49	2,65	2,3	2,82				
		75%	3,76	3,61	4,26	4,23				
	RI	Me	1	0,89	1	0,9	0,61	0,67	0,33	0,13
		25%	0,87	0,84	0,9	0,87				
		75%	1	1	1	1				
	ЭЗВД, %	Me	9,5	11	10	13	0,02	0,22	0,08	0,96
		25%	6	8	10	11				
		75%	11	13	14	15				
	СПВ, см/с	Me	898	790	850	780	0,04	0,01	0,81	0,38
		25%	724,5	703	775	720				
		75%	1000	806,5	923,5	808,5				
Данные ОКО	ППА, мл/мм рт. ст.	Me	0,64	0,77	0,68	0,79	0,97	0,047	0,02	0,48
		25%	0,58	0,64	0,65	0,7				
		75%	0,68	0,85	0,81	0,88				
	ОПСС, дин×см <sup>-5</sup>	ME	1420	1379	1323	1177	0,07	0,04	0,08	0,46
		25%	1297	1200	1187	1095				
		75%	1492	1405	1477	1340				

Примечание: ТКМ – толщина комплекса интима-медиа;  $V_{\max}$  – максимальная систолическая скорость кровотока;  $V_{\text{mean}}$  – усредненная по времени максимальная скорость кровотока;  $V_{\text{ed}}$  – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; PI – индекс пульсации; RI – индекс резистивности; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; СПВ – скорость пульсовой волны; ППА – податливость плечевой артерии; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов. Данные представлены в виде: Me, 25%–75%;

$p^1$  – значимость при сравнении данных до и после лечения магния оротатом у курящих женщин;

$p^2$  – значимость при сравнении данных до и после лечения магния оротатом у некурящих женщин;

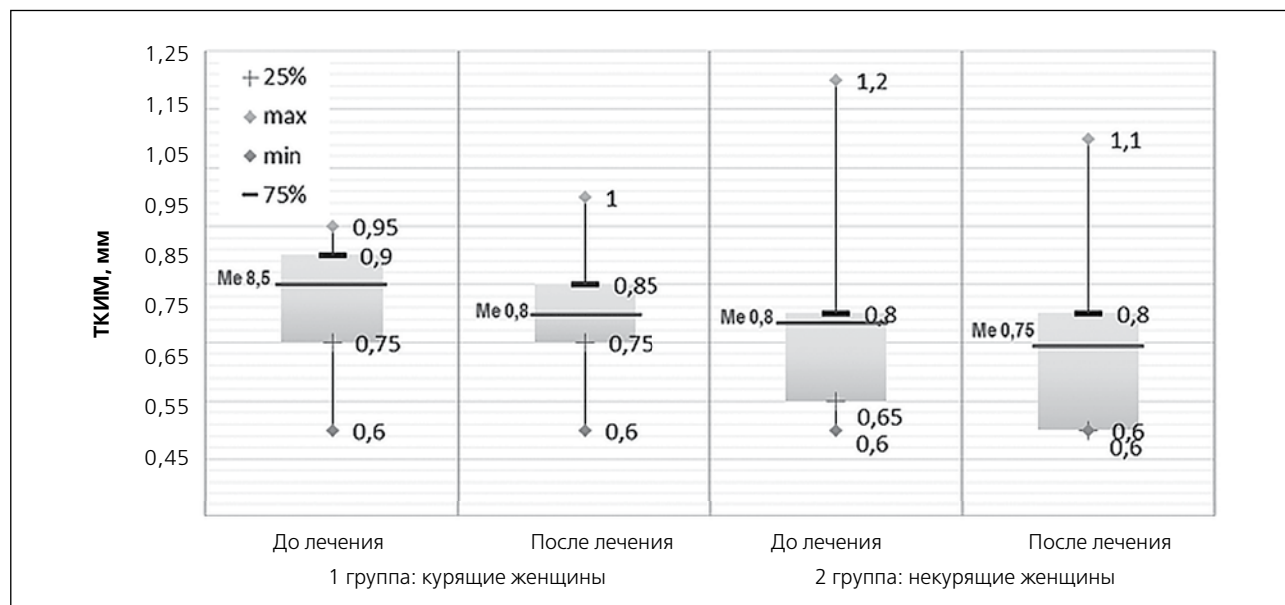
$p^3$  – значимость при сравнении данных до лечения магния оротатом у курящих и некурящих женщин;

$p^4$  – значимость при сравнении данных после лечения магния оротатом у курящих и некурящих женщин.

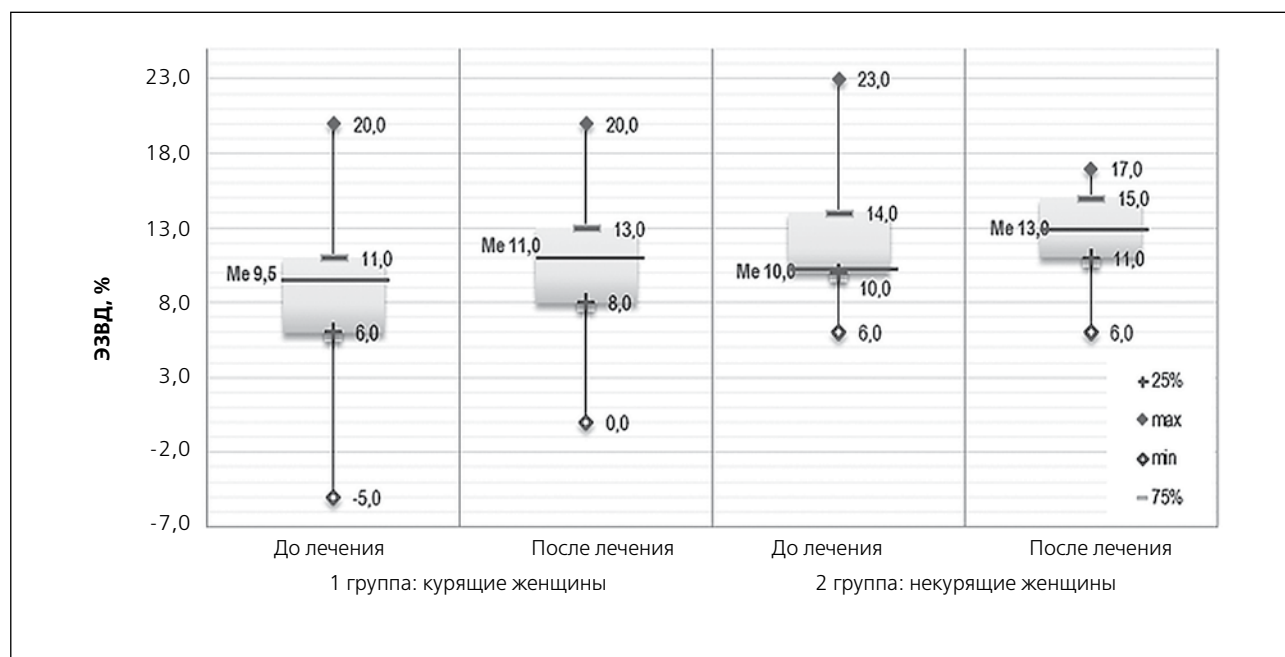
По данным дуплексного сканирования после проведенного лечения магния оротатом скоростные показатели кровотока ОСА  $V_{\max}$ ,  $V_{\text{mean}}$ ,  $V_{\text{ed}}$  имели тенденцию к повышению как в группе курящих, так и в группе некурящих женщин; статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл.1).

Анализ полученных данных показал, что после лечения магния оротатом у всех женщин была отмечена тенденция к снижению толщины КИМ ОСА, медиана которой исходно составила у курящих женщин 0,85 мм, у некурящих – 0,8 мм. После проведенного лечения медиана ТКМ ОСА уменьшилась у курящих до 0,80 мм ( $p > 0,05$ ),



**Рис. 1.** Показатели ТКИМ ОСА до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; ТКИМ ОСА – толщина интима-медиа общих сонных артерий.

**Рис. 2.** Показатели ЭЗВД до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

у некурящих – до 0,75 мм ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). При этом, если у некурящих женщин значения ТКИМ находились в пределах нормы и до и после лечения (согласно результатам больших популяционных исследований (ARIC, Bogalusa Heart Study, CAPS), учитывающих возраст и пол, а также российским рекомендациям), то у курящих женщин значения толщины комплекса интима-медиа, как наиболее чувствительного показателя перестройки

сосудистого русла, исходно выходили за границы возрастных нормативных величин, однако после завершения курса лечения вернулись в нормативные рамки [28, 29].

При анализе показателей периферического сопротивления PI и RI ОСА, полученных до и после курса лечения, было отмечено значимое снижение их величин после приема магния оротата в обеих группах. Так, медиана значений индекса пульса-

ции статистически значимо снизилась у курящих женщин с 1,33 до 1,17, ( $p=0,04$ ), у некурящих женщин – с 1,42 до 1,21, ( $p=0,04$ ). Значимое снижение RI зарегистрировано у некурящих женщин – с 0,88 до 0,60, ( $p=0,01$ ), в то время как у курящих женщин отмечена лишь тенденция к снижению индекса резистивности: 0,80 исходно, 0,65 – после лечения ( $p>0,05$ ).

Дуплексное сканирование плечевых артерий выявило достоверный рост максимальной систолической скорости кровотока после лечения магния оротатом: с 72,3 см/с до 91,8 см/с ( $p=0,01$ ) у курящих женщин; с 80 см/с до 102,2 см/с – у некурящих ( $p=0,04$ ); а также тенденцию к увеличению  $V_{mean}$  с 12,7 см/с до 12,9 см/с и с 12,8 см/с до 14,7 см/с ( $p>0,05$ ) у курящих и некурящих женщин соответственно.

Согласно данным, полученным при проведении пробы с реактивной гиперемией, значения ЭЗВД после курса лечения увеличились в обеих группах (рис. 2). Исходно медиана показателей ЭЗВД у курящих женщин составила 9,5 %, у некурящих – 10%. После лечения магния оротатом у курящих женщин было зарегистрировано статистически значимое улучшение вазомоторной функции эндотелия – медиана ЭЗВД достигла 11% ( $p=0,02$ ); в группе некурящих женщин отмечена только тенденция к увеличению ЭЗВД, медиана значений которой составила 13 % ( $p>0,05$ ).

Проведенный детальный анализ типов реакций ЭЗВД показал, что исходно нарушение вазомоторной функции эндотелия наблюдалось у 17 курящих женщин (42,5%), из которых у 11 (27,5%) наблюдалась отрицательная реакция, у 2 (5%) женщин реакция на реактивную гиперемию отсутствовала, у 4 женщин (10%) выявлена парадоксальная реакция, свидетельствующая о наиболее тяжелых нарушениях эндотелиальной функции, возможно, денудации эндотелиального слоя, повышении тонуса сосудов и спастической готовности.

У некурящих женщин нарушение ЭЗВД наблюдалось у 14 (31%), из них у 2 женщин зарегистрирована парадоксальная реакция (4,5%), у 2 женщин вазодилатирующая реакция отсутствовала (4,5%), у 10 (22%) наблюдалась отрицательная реакция ЭЗВД.

После лечения магния оротатом число женщин с патологической реакцией на пробу с реактивной гиперемией уменьшилось: у курящих женщин до 9 (до 22,5%), у некурящих – до 5 человек (до 16%), при этом парадоксальная реакция и отсутствие вазодилатирующей реакции больше не регистрировались.

Таким образом, исходно у курящих женщин были выявлены более глубокие нарушения вазомоторной функции эндотелия, проявляющиеся снижением степени прироста плечевой артерии менее 10%, вазоконстрикцией в ответ на манжеточную пробу, которая наблюдалась в 2 раза чаще, чем у их

некурящих сверстниц, вероятно, за счет усиления оксидативного стресса, вызванного курением. После курса лечения эндотелиальная функция улучшилась в обеих группах: отмечены увеличение ЭЗВД, снижение числа женщин с патологической реакцией и отсутствие парадоксальной реакции в ответ на пробу с реактивной гиперемией.

Для оценки периферической гемодинамики у курящих и некурящих женщин в постменопаузе до и после лечения магния оротатом были изучены показатели скорости пульсовой волны, податливости плечевой артерии, общего периферического сопротивления сосудов.

Полученные до лечения результаты показали значимое снижение ППА у курящих женщин по сравнению с показателями, полученными у некурящих: медиана ППА составила у курящих 0,64 мл/мм рт. ст., у некурящих – 0,68 мл/мм рт. ст. ( $p=0,02$ ); тенденцию к увеличению СПВ у курящих женщин до 898 см/с, у некурящих до 850 см/с ( $p>0,05$ ); а также ОПСС, которое в 1 группе достигло 1420 дин $\times$ см $^{-5}$ , во 2-й – 1323 дин $\times$ см $^{-5}$  ( $p>0,05$ ) (рис. 3, 4).

После проведенного лечения статистически значимых межгрупповых различий ППА, СПВ, ОПСС отмечено не было ( $p>0,05$ ).

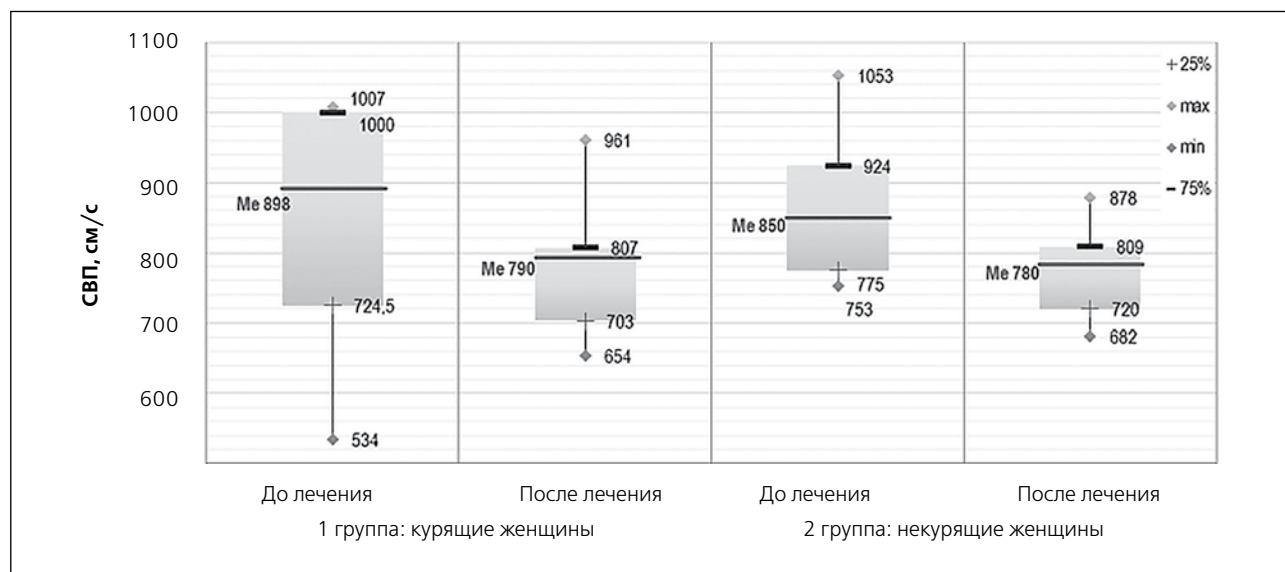
При этом было выявлено значимое снижение СПВ после курса лечения по сравнению с исходными данными в обеих группах: с 898 см/с до 790 см/с ( $p=0,04$ ) – у курящих женщин, с 850 см/с до 780 см/с ( $p=0,01$ ) – у некурящих. Динамика изменений ОПСС и ППА оказалась статистически значимой лишь в группе некурящих женщин: показатели ОПСС после лечения снизились с 1323 дин $\times$ см $^{-5}$  до 1177 дин $\times$ см $^{-5}$  ( $p=0,04$ ); значения ППА увеличились с 0,68 мл/мм рт. ст. до 0,79 мл/мм рт. ст. ( $p=0,04$ ).

В группе курящих женщин изменения данных показателей после лечения магния оротатом были менее выражены и составили: ОПСС до лечения – 1420 дин $\times$ см $^{-5}$ , после – 1379 дин $\times$ см $^{-5}$  ( $p>0,05$ ); ППА исходно – 0,64 мл/мм рт. ст., 0,77 мл/мм рт. ст. – после лечения ( $p>0,05$ ).

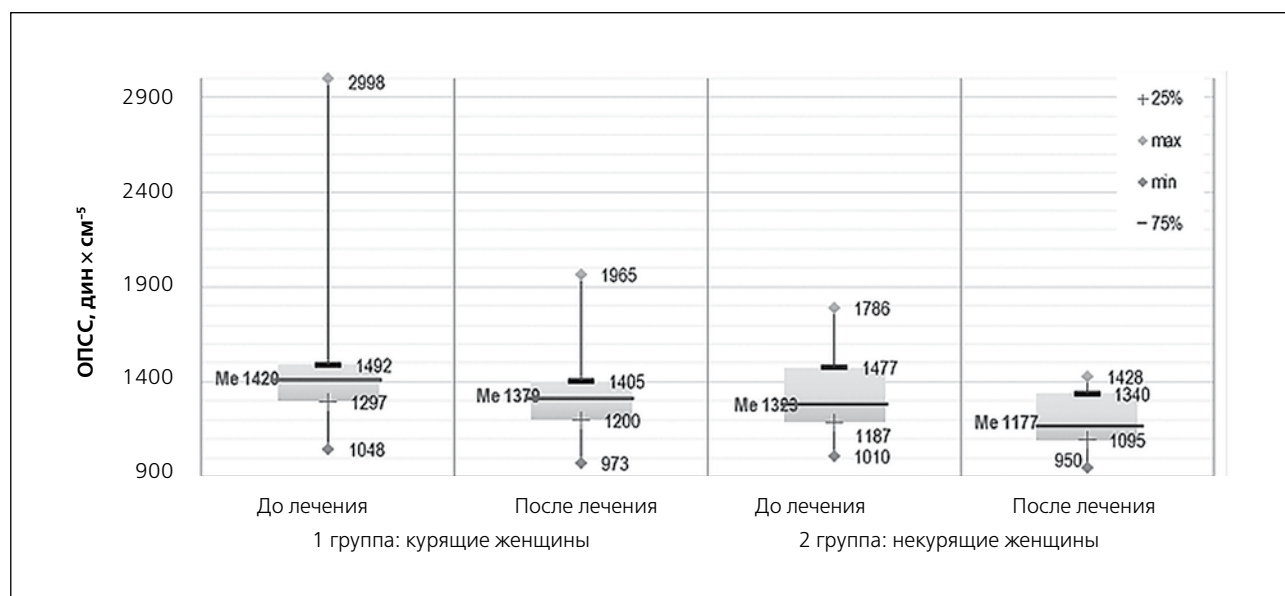
Таким образом, проведенное исследование показало положительное влияние магния оротата на морфофункциональное состояние стенок артерий у женщин в постменопаузальном периоде, замедляющее развитие атеросклероза и проявляющееся улучшением эндотелиальной функции, тенденцией к снижению ТКМ, уменьшением индексов ригидности, ОПСС, СПВ – как маркера «сосудистого возраста», повышением податливости ПА с более выраженными положительными сдвигами в группе некурящих женщин.

## Выводы

1. Курение приводит к прогрессированию морфофункциональных изменений артерий у практически здоровых женщин в постменопаузе, которые,

**Рис. 3.** Показатели СПВ до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; СПВ – скорость пульсовой волны.

**Рис. 4.** Показатели ОПСС до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов.

наслаиваясь на естественные инволюционные процессы, происходящие в организме в постменопаузальном периоде, проявляются тяжелым нарушением функции эндотелия в виде вазоконстрикции артерий в ответ на пробу с реактивной гиперемией, более выраженным увеличением ТКИМ ОСА, ОПСС, СПВ.

2. Магния оротат оказывает положительное влияние на морфофункциональное состояние стенок артерий у женщин постменопаузального периода: улучшается эндотелиальная функция (увеличение значений ЭЗВД, отсутствие парадоксальной реак-

ции), уменьшаются жесткость сосудов (снижение СПВ, индексов ригидности, ОПСС, повышение податливости ПА), ТКИМ ОСА.

3. При формировании эндотелиальной дисфункции целесообразно назначать магния оротат в суточной дозе 2 г в два приема в течение не менее 12 недель с целью коррекции функциональной способности эндотелия, с ежегодной ее оценкой.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Kalinchenko SU. Clinical consequences of women's aging and preventive strategy. *Gynecology*. 2015;2:99–100. Russian (Калинченко СЮ. Клинические последствия женского старения и превентивные стратегии. *Гинекология*. 2015;2:99–100).
2. Lopatina OV, Balan VE, Tkachova ON, Sbarashkina NV, Zburavel AS. Factors of female health in terms of aging of a reproductive system and risk of development of cardiovascular diseases. *Almanac of clinical medicine*. 2015; 37:110–1. Russian (Лопатина ОВ, Балан ВЕ, Ткачева ОН, Шарапкина НВ, Журавель АС. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Альманах клинической медицины*. 2015;37:110–1).
3. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC. Menopause and coronary heart disease. The Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 1978;89(2):157–61.
4. US. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Accessed Jan 22, 2018.
5. Evans A, Tolonen H, Hense H, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):35–40.
6. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol. Community Health*. 2002;56(9):702–6.
7. Kiselyov AR, Neyfeld IV, Balashev SV. Factors of cardiovascular risk at women in a postmenopause. *Clinical physician*. 2014;1:9–14. Russian (Киселёв АР, Нейфельд ИВ, Балашев СВ. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. *Клиницист*. 2014;1:9–14.)
8. Gratziau C. Respiratory, cardiovascular and other physiological consequences of smoking cessation. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(2):535–45.
9. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(6):515–23.
10. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007; 131(5):1557–66.
11. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of an endothelium (overview). *Arterial hypertension*. 2017;23(2):88–102. Russian (Васина ЛВ, Власов ТД, Петрищев НН. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):88–102).
12. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, Nowakowski D, Jasiewicz-Honkisz B, Ignacak A, Cze nikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Endothelial function assessment in atherosclerosis: comparison of brachial artery flowmediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2013;123(9):443–52.
13. Soboleva GN, Fedulov VK, Karpov UA. Dysfunction of an arterial endothelium and its value for forecast assessment at patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(2):69–73. Russian (Соболева ГН, Федулов ВК, Карпов ЮА. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(2):69–73).
14. Kalinowski L, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension*. 2002;40(4):521–7.
15. Bogaty P, Dagenais GR, Poirier P, Boyer L, Auclair L, Pépin G, Jobin J, Arsenault M. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol*. 2003;92(10):1192–5.
16. Luscher TF. Endothelial dysfunction as a therapeutic target. The ENCORE trials. T.F. Luscher. *European Heart J (Suppl.)*. 2000;2:20–5.
17. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000; 356:366–72.
18. Gromova OA, Torshin IU, Sardaryan IS, Gromov AN, Rudakov KV. The prospects of use of drugs on the basis of the orotate of magnesium at patients with cardiovascular diseases. *Effective pharmacotherapy. Cardiology and Angiology*. 2013;2(33):52–63. Russian (Громова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Громов АН, Рудаков КВ. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология*. 2013;2(33):52–63).

19. Ulubieva EA, Avtandilov AG. Influence of magnesium on a cardiovascular system at women. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;12(1):87–94. Russian (Улубиева ЕА, Автандилов АГ. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;12(1):87–94).
20. Maylyan DE, Kolomiyets VV. Role of deficiency of magnesium in a pathogeny of cardiovascular diseases: current state of a problem. *Russian cardiological magazine*. 2017;6(146):167–72. Russian (Майлян ДЭ, Коломиец ВВ. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2017;6(146):167–72).
21. Avtandilov AG, Dzeranova KM, Borovaya TG, Didenko LV. Influence of the orotate of magnesium on a connective tissue framework and inotropic function of heart at patients with a prolapse of the mitral valve. *Kliniko-morfologicheskoy research. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):390–7. Russian (Автандилов АГ, Дзеранова КМ, Боровая ТГ, Диденко ЛВ. Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Клинико-морфологическое исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):390–7).
22. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 1998;136:480–90.
23. Maier JA. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based. *Molecular Aspects of Medicine*. 2003;24:3–9.
24. Gromova OA, Limanova OA, Gogoleva IV, Grishina TR, Gromov AN, Egorova EY, Kalacheva AG, Prozorova NV, Torshin IY, Sardaryan IS, Semenov VA, Yudina NV. The analysis of interrelation between security with magnesium and risk of somatopathies at Russians of 18–45 years by methods of data mining. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2014;2:10–23. Russian (Громова ОА, Лиманова ОА, Гоголева ИВ, Гришина ТР, Громов АН, Егорова ЕЮ, Калачева АГ, Прокурова НВ, Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Семенов ВА, Юдина НВ. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология*. 2014;2:10–23).
25. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, Meigs JB, Hoffmann U, McKeown NM. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imag*. 2014;7:59–69.
26. National guidelines 2011. Cardiovascular prevention. *Prilozhenie 2. Cardiovascular therapy and prevention*. 2011; 10(6):46. Russian (Национальные рекомендации 2011. Кардиоваскулярная профилактика. Приложение 2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):46).
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828):1111–1115.
28. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67.
29. Crouse J, Raichlen J, Riley W. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima Media Thickness in Low Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297:1344–53.



# Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0004

© К. С. Бенимецкая<sup>1,2</sup>, М. П. Ячменева<sup>1</sup>, М. О. Смолина<sup>1</sup>, Л. В. Щербакова<sup>1</sup>, Д. В. Денисова<sup>1</sup>, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода

<sup>1</sup> НИИ терапии и профилактической медицины ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск

Для цитирования: Бенимецкая КС, Ячменева МП, Смолина МО, Щербакова ЛВ, Денисова ДВ, Рагино ЮИ, Воевода МИ. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 29-36. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0004

## Абстракт

**Цель:** оценить уровень пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) в популяционной группе молодых мужчин Новосибирска и взаимосвязь этого белка с показателями липидного спектра и глюкозы крови.

**Материалы и методы:** в исследование включены 492 мужчины (25–45 лет) из популяционной выборки населения г. Новосибирска, проходивших одномоментное обследование в рамках скрининга «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Методом иммуноферментного анализа был определен уровень белка PCSK9 (Human PCSK9 ELISA, BioVendor, Czech Republic).

**Результаты:** средний уровень PCSK9 составил  $325,9 \pm 141,97$  нг/мл, медиана и межквартильный размах – 300,19 (240,20; 361,80), отмечалась высокая вариабельность: минимальный уровень – 20,90 нг/мл, максимальный – 1249,04 нг/мл. Распределение показателя PCSK9 отличалось от нормального, имело сдвиг влево. При изучении уровня PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозе, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), было показано, что уровень белка PCSK9 выше в выборках с ОХС  $\geq 5$  ммоль/л, ХС-ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л, глюкозой крови  $\geq 6,1$  ммоль/л, глюкозой крови  $\geq 5,6$  ммоль/л. Была показана слабая статистически значимая корреляционная связь уровня PCSK9 с ОХС ( $r = 0,115$  ( $p = 0,01$ )), ХС-ЛНП ( $r = 0,091$  ( $p = 0,04$ )) и с уровнем глюкозы ( $r = 0,122$ ;  $p = 0,007$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа была показана ассоциация PCSK9 с ОХС и глюкозой; гликемия  $\geq 6,1$  являлась значимым предиктором PCSK9.

**Заключение:** Данное исследование является единственным в России, дающим представление об уровнях белка PCSK9, характере его распределения, взаимосвязях с липидными параметрами и глюкозой в популяции молодых мужчин, и представляет интерес, поскольку перечисленные показатели имеют популяционную специфичность.

Уровень PCSK9 в мужской популяции Новосибирска оказался выше, чем в большинстве популяционных исследований. Выявленные корреляции с ОХС, ХС ЛНП согласуются с данными различных мировых популяционных исследований. Выявленные взаимоотношения белка PCSK9 с глюкозой согласуются с некоторыми исследованиями и делают вклад в изучение роли PCSK9 в метаболическом гомеостазе, точный характер которого еще предстоит определить.

**Ключевые слова:** пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PCSK9, гиперхолестеринемия, глюкоза, популяция.

## Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with lipid parameters and blood glucose

K.S. Benimetskaya<sup>1, 2</sup>, M.P. Yachmeneva<sup>1</sup>, M.O. Smolina<sup>1</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, D.V. Denisova<sup>1</sup>, Yu.I. Ragino<sup>1</sup>, M.I. Voevoda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### Abstract

**Objective:** to estimate the level of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the population group of young men in Novosibirsk and the relationship of this protein with the lipid parameters and blood glucose.

**Methods:** the study included 492 men (25–45 years old) from the population sample of one of the typical districts of Novosibirsk, who underwent a one-time survey as part of the screening "Monitoring of health status and prevalence of risk factors of therapeutic diseases, their prediction and prevention in Siberia". Levels of PCSK9 was determined with ELISA, using a test system "Human PCSK9 ELISA" (BioVendor, Czech Republic).

**Results:** the average levels of PCSK9 amounted to  $325.9 \pm 141.97$  ng/ml, median and interquartile range were 300.19 (240.20; 361.80), there was a high variability: the minimum level was 20.90 ng/ml, maximum – 1249.04 ng/ml. The distribution of PCSK9 differed from the normal and had a shift to the left. PCSK9 levels were higher in samples with total cholesterol (TC)  $\geq 5$  mmol/l, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)  $\geq 3$  mmol/l, blood glucose  $\geq 6.1$  mmol/l, blood glucose  $\geq 5.6$  mmol/l in estimating in pairs of independent samples differing in the level of TC, LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), glucose, age, body mass index (BMI). A weak statistically significant correlation between PCSK9 and TC ( $r = 0.115$  ( $p = 0.01$ )), LDL-C ( $r = 0.091$  ( $p = 0.04$ )) and glucose levels ( $r = 0.1122$ ;  $p = 0.007$ ) was shown. A multivariate regression analysis showed the association between PCSK9 and TC, glucose; blood glucose  $\geq 6.1$  was a significant predictor of PCSK9.

**Conclusions:** This study is the only one in Russia that gives an information about the levels of PCSK9 protein, the nature of its distribution, the relationship with lipid parameters and glucose in the population of young men and are of interest, since these indicators are population-specific. The level of PCSK9 in the male population of Novosibirsk was higher than in the majority of population studies. Found correlation with TC and LDL-C is compatible with those in the various world population-based studies. The identified relationships between PCSK9 protein and glucose are compatible with some studies and contribute to the study of the role of PCSK9 in metabolic homeostasis, which exact nature is to be determined.

**Keywords:** proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, hypercholesterolemia, glucose, population.

Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) является важнейшим компонентом липидного гомеостаза, поскольку непосредственно участвует в деградации рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП), что приводит к снижению захвата ЛНП из кровотока и повышению их концентрации в крови [1, 2].

Мутации усиления функции гена PCSK9 приводят к повышенному разрушению рецепторов к ЛНП и обуславливают третий тип аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), наличие которой критически повышает риск ишемической болезни сердца [3]. Мутации потери

функции гена PCSK9, напротив, приводят к более низкому холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и значительному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Эти открытия привели к реализации терапевтического потенциала ингибирования PCSK9: недавние исследования показали не только снижение ХС ЛНП на фоне использования моноклональных антител против PCSK9, но и снижение сердечно-сосудистых событий и смертности [5, 6].

Кроме роли в обмене липидов, PCSK9, как было установлено, имеет более широкую физиологическую роль и принимает участие в гомеостазе инсулина, так как секретируется в бета-клетках поджелудочной

железы [7] и, по данным некоторых исследований, связан с уровнем глюкозы в крови натощак и инсулинорезистентностью [7, 8].

В последнее время появляются данные о повышенном уровне PCSK9 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также о связи изучаемого белка с гликированным гемоглобином, но подтверждаются они не во всех исследованиях [9, 10].

Более того, есть данные, свидетельствующие, что белок PCSK9 играет роль в регуляции воспаления, артериального давления и канцерогенеза [11].

Тем не менее, несмотря на широкое изучение, в популяционных исследованиях данные об уровнях PCSK9 и его связи с липидными и метаболическими параметрами зачастую противоречивы, что может быть обусловлено популяционной специфичностью [12].

Настоящее исследование было посвящено определению уровня циркулирующего белка PCSK9 в популяции молодых мужчин Новосибирска и оценке его ассоциаций с показателями липидного спектра и глюкозы крови, поскольку подобные исследования в России практически отсутствуют, но представляют большой интерес.

## Материалы и методы

На базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН в течение 2013–2017 гг. проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения в возрасте 25–45 лет одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом, участники подписывали информированное согласие. Из общего числа обследованных методом случайных чисел была сформирована выборка из 492 мужчин для проведения настоящего исследования.

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Уровни липидных показателей (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП)) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов TermoFisher (Финляндия). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$  (ммоль/л). В случаях высокого уровня триглицеридов ХС ЛНП не вычислялся. Методами иммуноферментного анализа (ИФА) был определен уровень белка PCSK9 с использованием тест-системы Human PCSK9 ELISA (BioVendor, Чехия).

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS (v. 13). Проверка на нормальность распределения проводилась методом

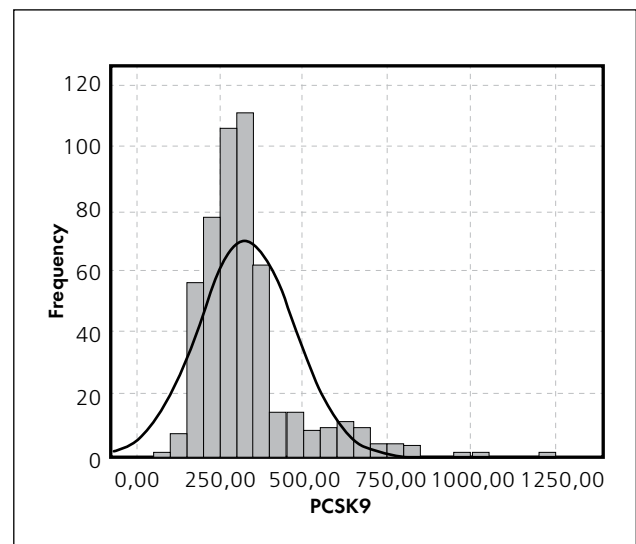
Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – арифметическое среднее,  $SD$  – стандартное отклонение и как медиана (Me) и межквартильный размах (25%; 75%), в силу того, что большинство изучаемых показателей имели ненормальное распределение. Сравнение в группах проводилось с помощью непараметрического метода Mann-Whitney (сравнение двух независимых групп). Многомерный анализ проводился с помощью множественной линейной регрессии: в качестве зависимой переменной использовался PCSK9, в качестве независимых переменных в модель включали курение, возраст, систолическое артериальное давление (САД), индекс массы тела (ИМТ), общий холестерин крови (ОХС).

## Результаты

Клиническая характеристика обследуемых лиц представлена в табл. 1.

Средний уровень белка PCSK9 составил  $325,9 \pm 141,97$  нг/мл, медиана и межквартильный размах – 300,19 (240,20; 361,80). Отмечалась высокая вариабельность изучаемого показателя: минимальный зарегистрированный в группе уровень PCSK9 оказался 20,90 нг/мл, а максимальный – 1249,04 нг/мл. Распределение показателя PCSK9 в исследуемой группе значимо отличалось от нормального по данным теста Колмогорова – Смирнова ( $p < 0,001$ ), гистограмма распределения представлена на рис. 1.

**Рис. 1.** Гистограмма распределения уровней белка PCSK9 в исследуемой группе



Примечание: PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

Сравнивали уровень PCSK9 в подгруппах, контрастных по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Было показано, что PCSK9 был статистически значимо выше в выборке с уровнем ОХС  $\geq 5$  ммоль/л, чем в выборке ОХС  $< 5$  ммоль/л, при сравнении пары

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных лиц

	M ± SD	Me (25%; 75%)
Возраст, годы	35,98 ± 5,86	35,86 (31,17; 41,08)
ИМТ	26,65 ± 4,95	26,49 (23,16; 29,48)
ОХС, ммоль/л	5,11 ± 1,02	5,06 (4,39; 5,73)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,27 ± 0,88	3,21 (2,62; 3,83)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 ± 0,28	1,16 (1,03; 1,37)
ТГ, ммоль/л	1,40 ± 0,98	1,10 (0,77; 1,69)
Глюкоза	5,91 ± 0,84	5,83 (5,52; 6,24)
АД, мм рт. ст.	126,13 ± 13,4/82,91 ± 9,93	124,50 (117,00; 133,50)/ 82,00 (76,00; 89,50)

Примечание: М – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС; в выборке с ХС ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л, чем в выборке с ХС ЛНП  $< 3$  ммоль/л, при сравнении пары независимых выборок, отличающихся по уровню ХС ЛНП; в выборке с глюкозой крови  $\geq 6,1$  ммоль/л, чем в выборке с глюкозой крови  $< 6,1$  ммоль/л; в выборке с глюкозой крови  $\geq 5,6$  ммоль/л, чем в выборке с глюкозой крови  $< 5,6$  ммоль/л, при сравнении пар независимых выборок, отличающихся по уровню глюкозы. В независимых выборках, отличающихся по уровню ХС ЛВП, ТГ, возрасту и ИМТ, уровень PCSK9 не различался (табл. 2).

Была проанализирована модель, где в качестве независимых переменных были включены дихотомические переменные: курение (курит/не курит), возрастные группы ( $25 \leq \text{возраст} < 35$  /  $35 \leq \text{возраст} \leq 45$  лет); факт наличия/отсутствия артериальной гипертензии; группа ИМТ ( $\text{ИМТ} \leq 25$  /  $\text{ИМТ} > 25$ ); группа по уровню ОХС ( $\text{ОХС} < 5$  ммоль/л /  $\text{ОХС} \geq 5$  ммоль/л); группа по уровню глюкозы плазмы (глюкоза плазмы  $< 6,1$  / глюкоза плазмы  $\geq 6,1$ ). При использовании метода включения всех показателей было показано, что независимым значимым предиктором PCSK9 в данном случае является факт наличия гипергликемии (глюкоза  $\geq 6,1$ ) ( $p = 0,02$ ). Результаты регрессионного линейного регрессионного анализа представлены в табл. 4. При использовании пошагового метода этот факт подтверждается: независимыми предикторами PCSK9 в данном случае является факт наличия гипергликемии ( $p = 0,004$ ).

## Обсуждение

В настоящем исследовании средний уровень белка PCSK9 оказался несколько выше, чем в более раннем исследовании с участием мужчин более старшего возраста (44–73 года) – в нем медиана составила 119,8 нг/мл, а среднее значение –

131,1  $\pm$  4,2 нг/мл [13]. Других популяционных исследований уровня PCSK9 в России не проводилось. В исследовании группы авторов под руководством А.Н. Мешкова изучался уровень PCSK9 у небольшой группы здоровых родственников ( $n = 29$ ) пациентов с СГХС, он составил 193,83 (166,44–220,29) нг/мл [14]. Если проводить сравнение с исследованиями в мире, то, как правило, также наблюдается более низкий уровень PCSK9 у мужчин в популяционных исследованиях: в DallasHeartStudy средний уровень составил 450 нг/мл [7], в PPID Nanjing Study – 68,29  $\pm$  28,73 нг/мл [15], в общих популяциях четырех когорт исследования Chernogubova E и соавторов – 103,9 (82,5–130,2); 83,1 (67,0–103,0); 77,1 (61,9–95,3); 93,6 (72,8–121,5) (медиана и межквартильный диапазон) [16]. Схожий с показанным нами уровень PCSK9 наблюдался в итальянском популяционном исследовании PLIC, где среднее значение у мужчин составило 280,8  $\pm$  198 нг/мл [17]. Эти данные подтверждают высокую популяционную специфичность уровня белка PCSK9.

В России проводились исследования уровня PCSK9 у пациентов с гиперлипидемией и семейной гиперхолестеринемией, уровень PCSK9 в них превышал показанный нами популяционный: в исследовании А.Н. Мешкова и соавторов PCSK9 в группе пациентов с СГХС составил 258,77 (221,67–299,17) нг/мл [14]; в российской научно-исследовательской программе по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией у лиц с уровнем ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л средний уровень PCSK9 составил 382  $\pm$  148 нг/мл, медиана (1-й и 3-й квартиль) – 359 (289–448) [18]; в исследовании А. Б. Поповой и соавторов PCSK9 у пациентов с определенным диагнозом СГХС (по голландским и британским критериям)



**Таблица 2.** Распределение показателя PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозе, возрасту, ИМТ

Факторы риска		Количество человек в подгруппе	PCSK9 (нг/мл)		p
			M ± SD	Me (25%; 75%)	
ОХС	< 5 (ммоль/л)	238	315,72 ± 142,31	291,02 (221,13; 354,97)	0,048
	≥ 5 (ммоль/л)	254	335,38 ± 141,28	308,86 (252,52; 368,46)	
ХС ЛНП	< 3 (ммоль/л)	196	316,10 ± 140,95	288,09 (219,80; 355,72)	0,041
	≥ 3 (ммоль/л)	295	332,86 ± 142,47	309,39 (251,80; 365,93)	
ХС ЛВП	> 1,03 (ммоль/л)	378	326,66 ± 144,51	297,89 (237,43; 363,32)	0,52
	≤ 1,03 (ммоль/л)	114	323,25 ± 133,79	309,96 (250,29; 356,67)	
ТГ	< 1,7 (ммоль/л)	370	324,09 ± 144,50	298,08 (240,11; 356,87)	0,37
	≥ 1,7 (ммоль/л)	122	331,27 ± 134,46	307,67 (243,99; 372,71)	
Глюкоза	< 6,1 (ммоль/л)	238	312,7 ± 129,2	295,94 (232,13; 343,46)	0,010
	≥ 6,1 (ммоль/л)	254	351,0 ± 161,1	310,56 (251,28; 388,61)	
	< 5,6 (ммоль/л)	238	306,1 ± 133,0	289,11 (222,84; 342,39)	0,019
	≥ 5,6 (ммоль/л)	254	334,5 ± 145,1	306,02 (246,23; 368,39)	
Возраст	< 35 (лет)	224	324,08 ± 133,90	303,70 (238,68; 361,77)	0,96
	≥ 35 (лет)	268	327,37 ± 148,62	298,44 (245,26; 361,86)	
ИМТ	< 25 (кг/м²)	194	317,05 ± 121,22	298,08 (240,05; 362,90)	0,71
	≥ 25 (кг/м²)	298	331,60 ± 153,92	300,29 (243,42; 359,05)	

Примечание: M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

составил 428,8 нг/мл (334,5 нг/мл; 634 нг/мл) и 426,0 нг/мл (372,4 нг/мл; 681,8 нг/мл) соответственно [19]. Этот факт подтверждает более высокие уровни PCSK9 при более высоких уровнях атерогенных липопротеинов и важную роль PCSK9 в липидном гомеостазе.

Кроме значительных различий уровня PCSK9 между популяциями и исследованиями часто непосредственно в рамках самих исследований наблюдается широкая вариация уровней белка, что отмечается и в наших данных: например, в DallasHeartStudy распределение уровней PCSK9

варьировалось в 100-кратном диапазоне и составляло от 33 до 2988 нг/мл [7, 11].

Распределение показателя PCSK9 в нашем исследовании отличалось от нормального и имело сдвиг влево, так же как и в более раннем нашем исследовании [13], исследовании А. Б. Поповой [19] и крупном исследовании PPID Nanjing Study [15]. В другом крупном исследовании DallasHeartStudy, напротив, наблюдалось смещение распределения вправо [7]. Выявленная корреляционная связь уровня PCSK9 и ОХС, ХС ЛНП и уровня глюкозы согласуется с данными многих исследований [7, 15–17, 20].



**Таблица 3.** Результаты множественного линейного регрессионного анализа связи факторов риска с PCSK9

Параметры	B (SE)	p
Возраст	0,264 (1,138)	0,82
САД	0,410 (0,522)	0,43
ИМТ	-1,693 (1,424)	0,24
ОХС	15,196 (6,603)	0,02
Курение (не курит/курит)	18,492 (12,897)	0,15
Глюкоза крови	18,419 (8,015)	0,02

Примечание: B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление.

**Таблица 4.** Результаты множественного линейного регрессионного анализа связи факторов риска (ди-хотомические переменные) с PCSK9

Параметры	B (SE)	P
Курение (нет/да)	20,666 (12,917)	0,11
АГ (нет/да)	23,191 (15,200)	0,13
Глюкоза > 6,1 (нет/да)	32,446 (13,900)	0,02
ОХС > 5 (нет/да)	14,152 (13,169)	0,28
ИМТ > 25 (нет/да)	3,190 (13,753)	0,82
Возраст > 35 (нет/да)	-6,796 (13,330)	0,61

Примечание: B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин.

Более высокий уровень PCSK9 при более высоком ОХС и ХС ЛНП подтверждает данные исследования Ю.И. Рагино и соавторов [13], I.J. Maupie и соавторов [20], где показано, что у лиц с уровнем ХС ЛНП самой высокой процентиля высокие цифры концентрации в крови PCSK9 в сравнении с лицами трех других процентилей уровня ХС ЛНП.

В настоящем исследовании не было выявлено корреляционной связи уровня PCSK9 с ТГ, хотя такая связь была обнаружена во многих популяционных исследованиях [7, 15–17].

Корреляционная связь уровня PCSK9 с глюкозой крови, как и в нашем исследовании, имела место во многих популяционных исследованиях у лиц без диабета [7, 8, 15]. В настоящем исследовании нами найдена не только корреляция между уровнем PCSK9 и глюкозой крови натощак, но и более высокий уровень PCSK9 в подгруппах с гипергликемией и ассоциация PCSK9 с глюкозой крови натощак по данным многофакторного регрессионного анализа в двух различных моделях. Это указывает на сильную взаимосвязь глюкозы крови с PCSK9 в изучаемой популяции. Подтверждение связи PCSK9 с уровнем глюкозы в крови натощак может

в перспективе иметь значение для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

## Заключение

Несмотря на то что в последние годы признана роль белка PCSK9 в метаболизме липидов, развитии и прогрессировании атеросклероза и он активно изучается в мире, все еще недостаточно популяционных исследований уровня этого белка в России. Полученные в настоящем исследовании данные дают представление об уровнях PCSK9, характере его распределения, взаимосвязях с липидными параметрами и глюкозой в популяции мужчин Новосибирска и представляют интерес, поскольку других подобных исследований на российской популяции практически нет, а данные зарубежных зачастую противоречивы. Данная работа является первой в России, исследующей перечисленные показатели у молодых мужчин.

Уровень PCSK9 в мужской популяции Новосибирска оказался выше, чем в большинстве популяций. Выявленные корреляции с ОХС, ХС ЛНП согласуются

с данными различных мировых популяционных исследований. Выявленные взаимоотношения белка PCSK9 с глюкозой вносят вклад в изучение роли PCSK9 в углеводном обмене, точный характер и молекулярный механизм которых еще не определен.

Необходимы дальнейшие исследования белка PCSK9 не только в области сердечно-сосудистого, но и метаболического гомеостаза: связь с гликемией натощак, уровнем инсулина, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, что

может в перспективе дать основу для клинических подходов у пациентов с этими состояниями посредством влияния на белок PCSK9.

### Конфликт интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00763.

### Список литературы

1. Naureckiene S, Ma L, Sreekumar K, Purandare U, Lo CF, Huang Y, Chiang LW, Grenier JM, Ozenberger BA, Jacobsen JS, Kennedy JD, DiStefano PS, Wood A, Bingham B. Functional characterization of *Narc 1*, a novel proteinase related to proteinase. *Arch Biochem Biophys*. 2003;420:55-67.
2. Park SW, Moon Y-A, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem*. 2004;279(48):50630-8.
3. Abifadel M, Varret M, Rabus JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-156.
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-72.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-9.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
7. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-43.
8. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, Delvin EE, O'Loughlin J, Levy E, Davignon J, Lambert M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2009;55(9):1637-45.
9. Brouwers MC, Troutt JS, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Feskens EJ, van der Kallen CJ, Schaper NC, Schalkwijk CG, Konrad RJ, Stehouwer CD. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is not altered in subjects with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus, but its relationship with non-HDL cholesterol and apolipoprotein B may be modified by type 2 diabetes mellitus: The CODAM study. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):263-7.
10. Yang SH, Li S, Zhang Y, Xu RX, Guo YL, Zbu CG, Wu NQ, Cui CJ, Sun J, Li JJ. Positive correlation of plasma PCSK9 levels with HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(2):193-9.
11. Hachem A, Hariri E, Saoud P, Lteif C, Lteif L, Welty F. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Cardiovascular Homeostasis: A Non-Systematic Literature Review. *Current Cardiology Reviews*. 2017;13:274-82.
12. Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis*. 2011;216:258-265.
13. Ragino YuI, Astrakova KS, Shakhbshneider E, Stakhneva EM, Gafarov VV, Bogatyrev SN, Voevoda MI. Blood Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Men from Different Population Groups and Its Relation to Unfavorable Long-Term Prognosis. *Kardiologiya*. 2017;4:72-6. Russian (Рагино ЮИ, Астракова КС, Шахтштейнер ЕВ, Стахнева ЕМ, Гафаров ВВ, Богатырев СН, Воевода МИ. 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).
14. Meshkov AN, Kalinina MV, Ershova AI, Kosenkov EI, Shcherbakova NV, Rozhkova TA, Masenko VP, Kubarchuk VV, Boitsov SA. Level of PCSK9 in families of patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2012;1:12-5. Russian (Мешков АН, Калинина МВ, Еришова АМ, Косенков ЕМ, Щербакоева НВ, Рожкова ТА, Масенко ВП, Кухарчук ВВ, Бойцов СА. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;1:12-5).

15. Cui Q, Ju X, Yang T, Zhang M, Tang W, Chen Q, Hu Y, Haas JV, Troutt JS, Pickard RT, Darling R, Konrad RJ, Zhou H, Cao G. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):632–6.
16. Chernogubova E, Strawbridge R, Mabdessian H, Mølarstig A, Krapivner S, Gigante B, Hellänius ML, de Faire U, Franco-Cereceda A, Syvänen AC, Troutt JS, Konrad RJ, Eriksson P, Hamsten A, van Hoof FM. Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulating PCSK9 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6):1526–34.
17. Tibolla G, Dhyani A, Baragetti A, Garlaschelli K, Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) and plasma lipids in a free living population: results from The plic study. *Abstracts. Atherosclerosis*. 2014;235:e60.
18. Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, Abashina OE, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Henkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Konovalova TV, Muzalevskaya MV, Voevoda MI, Bajan SS, Makarenkova KV, Timoshenko OV, Regina YUI, Urvantseva IA, Cojocari KG, Sokolov AA, Boeva OI, Bolotova EV, Kushnareva YuB, Kuznetsova TYu, Korneva VA, Bogdanov DYU, Chichina EE, Solov'ev VM, Smolenskaya OG, Galyavich AS, Safarova MS, Popova AV, Malakhov VV, Ansheles AA, Nozadze DN, Semenova AE, Rozbkova TA, Soloveva EYu, Gornyakova NB, Karpov YuA, Kukharchuk VV. The results of the Russian research program for the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor commitment. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2017;2(27):5–15. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Дуляков ДВ, Абашина ОЕ, Качковский МА, Шапошник ИИ, Генкель ВВ, Гуревич ВС, Уразгильдеева СА, Трегубов АВ, Коновалова ТВ, Музалевская МВ, Воевода МИ, Бажан СС, Макаренко КВ, Тимошенко ОВ, Разино ЮИ, Урванцева ИА, Кожокарь КГ, Соколов АА, Боева ОИ, Болотова ЕВ, Кушнарёва ЮБ, Кузнецова ТЮ, Корнева ВА, Богданов ДЮ, Чичина ЕЕ, Соловьёв ВМ, Смоленская ОГ, Галявич АС, Сафарова МС, Попова АВ, Малахов ВВ, Аниелес АА, Нозадзе ДН, Семенова АЕ, Рожкова ТА, Соловьева ЕЮ, Горнякова НБ, Карпов ЮА, Кухарчук ВВ. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;2(27):5–15.
19. Popova AB, Gornyakova NB, Pogorelova OA, Tripiten MI, Balabonova TV, Nozadze DN, Sergienko IV. The relationship of level proprotein convertase subtilisin/keksin 9 type with the severity of carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2016;2(23):33–40. Russian (Попова АБ, Горнякова НБ, Погорелова ОА, Трипотень МИ, Балахонова ТВ, Нозадзе ДН, Сергиенко ИВ. Взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;2(23):33–40.
20. Mayne J, Ooi TC, Raymond A, Cousins M, Bernier L, Dewpura T, Sirois F, Mbikay M, Davignon J, Chrütien M. 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.

# Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005

© А. В. Николаева, Л. Т. Пименов, М. В. Дударев

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск

Для цитирования: Николаева АВ, Пименов ЛТ, Дударев МВ. Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 37-44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005

## Абстракт

**Цель работы.** Представить характеристику липидного профиля, коронарного кровотока и функционального состояния миокарда у пациентов с сочетанным течением субклинического гипотиреоза (СКГ) и хронической ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материалы и методы:** Обследовано 40 женщин в возрасте от 55 до 75 лет с первичным СКГ, которые были разделены на 2 группы: 20 женщин с СКГ, не имеющие признаков ИБС, и 20 женщин с СКГ и стабильной стенокардией II функционального класса. В контрольную группу вошли 20 женщин, отобранных случайным образом, не имеющих заболеваний щитовидной железы и ИБС. Всем пациентам проводились физикальное обследование, анализ общего холестерина (ОХ), холестерина низкой плотности (ЛПНП), не относящегося к высокой плотности (ХС-не-ЛПВП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), трансторакальная эхокардиография, оценка коронарного кровотока и продольной сократительной функции ЛЖ методом speckle tracking.

**Результаты:** достоверных различий по медиане ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-не-ЛПВП в обследованных группах выявлено не было. Уровень ХС-ЛПВП у пациентов с СКГ в сочетании с ИБС был достоверно ниже показателя в контрольной группе и в группе пациентов с изолированным СКГ. Показано, что для больных с сочетанием СКГ и стабильной стенокардии характерно повышение ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-не-ЛПВП и снижение ХС-ЛПВП в сочетании с ожирением или избыточной массой тела. У больных с СКГ и стабильной стенокардией выявляется ухудшение глобальной сократительной способности на фоне более выраженной гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции и снижения коронарного кровотока в ПНА.

**Заключение.** Наличие у пациентов с СКГ и ИБС функционального и структурного ремоделирования ЛЖ, нарушений липидного спектра, снижения коронарного кровотока на фоне повышения уровня ТТГ делает особенно актуальными оценку прогноза у таких больных и тщательный подбор терапии.

**Ключевые слова:** липидный профиль, коронарный кровоток, субклинический гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца, глобальная сократительная способность миокарда.

**Parameters of Lipidemia, Coronary Blood Flow and Global Longitudinal Strain of Myocardium in Patients with Subclinical Hypothyroidism in Combination with Stable Angina**

A. V. Nikolaeva, L. T. Pimenov, M. V. Dudarev

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk

## Summary

**Objective:** to provide the characteristics of lipid profile, coronary blood flow and functional myocardium condition in patients with combination of subclinical hypothyroidism (SH) and coronary heart disease (CHD).

**Materials and methods.** The study involved 40 women aged from 55 to 75 years with primary CH which were divided into two groups: group 1 consisted of 20 women with SH alone and group 2 consisted of 20 women with SH in combination with CHD of II functional class. Control group included 20 women without thyroid diseases and CHD. Physical examination, assessment of total cholesterol (TC), cholesterol of low density lipids (LDL), cholesterol of high density cholesterol (HDL), cholesterol of non high density lipids (C-non-HDL), triglycerides (TG), transthoracic EchoCG, coronary bloodflow assessment and global LV longitudinal strain by speckle tracking method were performed to all patients.

**Results.** There were no significant differences in median of TC, C-LDL, C-HDL in the examined groups. The level of C-HDL in patients with SH in combination with CHD was significantly lower than in control group and in patients with SH alone. We revealed increase of TC, C-LDL, C-non-HDL and decrease of C-HDL together with obesity or overweight in patients with SH plus CHD. Such patients had deterioration of global longitudinal strain on the background of more severe LV hypertrophy, diastolic dysfunction and decrease of coronary blood flow in left descendent artery (LAD) that require the proper therapy.

**Conclusion.** Presence of functional and structural LV remodeling, lipid spectrum disorders, decrease of coronary bloodflow on thyroid stimulating hormone increase makes especially actual the assessment of prognosis and choice of proper therapy in the patients with SH in combination with CHD.

**Keywords:** lipid profile, coronary bloodflow, subclinical hypothyroidism, coronary heart disease, global longitudinal strain.

В настоящее время проблема коморбидности является одной из наиболее обсуждаемых в медицинском сообществе. «Сосуществование» двух или нескольких соматических заболеваний накладывает значимый отпечаток на их клиническое течение, эффективность медикаментозной терапии, ближайший и отдаленный прогноз [1]. С позиции коморбидности весьма актуальной представляется проблема сочетанного течения гипотиреоза и сердечно-сосудистых заболеваний. Как свидетельствуют данные исследований, проведенных в последние годы, первичный гипотиреоз оказывает существенное влияние на течение болезней системы кровообращения. В ряде работ продемонстрирована роль гипотиреоза как фактора риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также причины повышения частоты госпитализаций пациентов с сердечной недостаточностью [2, 3]. Среди больных хроническими формами ИБС (стабильная стенокардия, безболевая ишемия миокарда) весьма часто встречаются лица с первичным гипотиреозом [4, 5]. Установлено, что ИБС на фоне гипотиреоза нередко характеризуется многососудистым поражением коронарного русла [5]. Липидный профиль крови больных манифестным гипотиреозом характеризуется изменениями атерогенной направленности: высоким уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, умеренным повышением триглицеридов [6, 7]. Что же касается первичного субклинического гипотиреоза (СКГ), то

мнения о его роли в возникновении, а также прогрессировании уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии весьма противоречивы [8]. Требуется уточнения (с целью обоснования медикаментозной коррекции возможных нарушений) характеристика липидемии у пациентов с сочетанием первичного СКГ и хронической ИБС.

**Цель исследования** – представить характеристику липидного профиля, коронарного кровотока и функционального состояния миокарда у пациентов с сочетанным течением СКГ и хронической ИБС.

## Материалы и методы

Обследовано 40 женщин в возрасте от 55 до 75 лет с первичным СКГ, обусловленным аутоиммунным тиреоидитом, операцией на щитовидной железе или диффузно-узловым зобом; пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 20 женщин с СКГ, не получающие заместительную терапию левотироксином (или получающие недостаточную дозу) и не имеющие признаков ИБС. Вторую группу составили 20 женщин с СКГ и стабильной стенокардией II функционального класса; диагноз подтверждался клиническими данными, данными суточного мониторирования ЭКГ, а также велоэргометрии. В исследование не включались лица, страдающие сахарным диабетом, перенесшие инсульты и инфаркты миокарда. Пациенты сравниваемых групп не имели различий по возрасту, причинам и длительности гипотиреоза, уровням



тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина сыворотки крови (св. Т4); за верхнюю границу нормы ТТГ принимался уровень 4,0 мЕд/л [8].

В контрольную группу (3 группа) вошли 20 женщин, отобранных случайным образом, не имеющих заболеваний щитовидной железы и ИБС.

Всем пациентам рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), оценивалось состояние липидного профиля крови по данным определения общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина, не относящегося к холестерину высокой плотности (ХС-не-ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Для характеристики состояния сердца использовали данные трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ) на аппарате экспертного класса GeneralElectricVivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с применением импульсно-волнового, тканевого и цветного доплера. Определялся конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, рассчитывалась фракция выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. Показателем нормальной систолической функции левого желудочка считали  $ФВ \geq 50\%$  [9]. Определяли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). За критерий гипертрофии ЛЖ принимали  $ИММЛЖ > 95 \text{ г/м}^2$  [9]. Диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по параметрам трансмитрального кровотока: отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ ( $E/A$ ), времени замедления раннего диастолического наполнения (DTE), времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT); проводился расчет давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) по формуле ( $ДЗЛА = 1,9 + 1,24 \times E/E'$ ), где  $E$  – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ,  $E'$  – максимальная скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения. Исследование коронарного кровотока проводилось трансторакальным доступом секторным датчиком с частотой сканирования 1,7–4 МГц [10]. Передняя нисходящая артерия (ПНА) визуализировалась в модифицированной пятикамерной позиции вдоль верхушечной части передне-перегородочной стенки ЛЖ. В толще передней стенки верхушки ЛЖ регистрировался кровоток перфорантной артерии (ПА), отходящей от дистального отдела субэпикардиальной ПНА. С помощью импульсной доплерографии регистрировался кровоток в дистальном отделе ПНА и в верхушечной ПА. Измерялись максимальная ( $V_{\max}$ ), средняя ( $V_{\text{mean}}$ ) скорость коронарного кровотока, интеграл скорости потока в диастолу (FVI). Продольная сократительная функция ЛЖ оценивалась методом speckletracking, продольная систолическая деформация ЛЖ (global longitudinal peak strain,

GLPS\_Avg) оценивалась в процентах [11]. Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Статистическая обработка проведена с помощью программ MSExcel, STATISTICA 10.0 Statsoft с использованием непараметрических критериев. Для количественной характеристики исследуемых параметров использованы медианы и межквартильные интервалы ( $Me [Q1; Q3]$ ). Анализ различий в двух независимых группах по количественным показателям проводился с применением критерия Колмогорова – Смирнова ( $U, Z$ ). Сравнение относительных показателей проведено с использованием точного критерия Фишера. Для множественных сравнений применялся метод Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с оценкой коэффициента Спирмена. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Как следует из табл. 1, в сравниваемых группах не было значимых различий по уровням систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД); кроме того, между 1 и 2 группами не зафиксировано отличий по уровням ТТГ и св. Т4. ИМТ у больных с СКГ в сочетании с ИБС был достоверно выше такового как в группе лиц с изолированным СКГ, так и в контроле.

В сравниваемых группах не было различий и по частоте регистрации артериальной гипертензии (АГ). Так, в 1 группе распространенность АГ составила 60%, из них целевые уровни АД были достигнуты у 36,4% пациентов; 35% не принимали антигипертензивные препараты. Во 2 группе частота АГ составила 80%, при этом АД в границах целевых значений имели 62,5%. В группе контроля АГ регистрировалась у 60% пациентов. Отметим, что прием статинов имел место лишь у 20% пациентов 2 группы; в 1 и 3 группах приема гиполипидемических препаратов не было.

Все пациенты в группе 1 и 3 с учетом имеющихся факторов риска относились к группе умеренного и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Больные во 2 группе относились к группе очень высокого риска.

Как следует из табл. 2, достоверных различий по медиане ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-не-ЛПВП в обследованных группах выявлено не было. Кроме того, лишь у 5% пациентов 1 и 2 групп уровни ОХС, ХС-ЛПНП соответствовали рекомендуемым значениям, у всех остальных пациентов значения указанных липидных параметров превышали оптимальные значения в зависимости от категории риска [12]. Уровень ХС-не-ЛПВП является достаточно мощным прогностическим фактором, который легко рассчитать [11]. Оптимальные значения этого показателя

**Таблица 1.** Основные характеристики обследованных больных

Показатель	1 группа (СКГ)	2 группа (СКГ и ИБС)	3 группа (контроль)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$
Возраст, лет	57,95 [50,5; 67,5]	63,8 [60,0; 69,0]	59,42 [57,0; 69,0]	0,10 0,24 0,23
Тиреотропный гормон, мЕд/л	8,96 [4,59; 9,7]	10,1 [4,8; 15]	1,76 [1,02; 1,84]	0,84 0,001 0,00001
Свободный тироксин, нмоль/л	15,75 [11,8; 19,6]	13,5 [10,4; 17,5]	15,4 [12,7; 18,9]	0,30 0,40 0,32
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,43 [23,26; 31,02]	31,2 [27,24; 35,06]	27,43 [26,56; 29,59]	0,02 0,14 0,02
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140 [120,0; 160,0]	138,0 [125,0; 144,0]	139,0 [120,0; 150,0]	0,53 0,67 0,40
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80,0 [77,0; 80,0]	84,0 [77,0; 90,0]	83,1 [70,0; 90,0]	0,13 0,1 0,30

Примечание:  $p_{1-2}$  – достоверность различий между 1 и 2 группой,  $p_{1-3}$  – достоверность различий между 1 и 3 группой,  $p_{2-3}$  – достоверность различий между 2 и 3 группой.

**Таблица 2.** Показатели липидного спектра у больных обследованных групп

Показатель	1 группа (СКГ)	2 группа (СКГ и ИБС)	3 группа (контроль)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$
Общий холестерин, ммоль/л	5,89 [5,25; 6,4]	5,9 [5,05; 6,75]	6,6 [4,9; 6,8]	0,73 0,67 0,37
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,99 [3,6; 4,28]	3,97 [2,56; 4,7]	3,57 [2,7; 4,59]	0,22 0,45 0,57
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,72 [1,55; 1,81]	1,37 [1,2; 1,55]	1,43 [1,19; 1,6]	0,003 0,02 0,7
Холестерин липопротеидов не относящихся к высокой плотности, ммоль/л	4,33 [3,62; 5,11]	4,32 [3,7; 5,05]	4,4 [3,2; 5,47]	0,46 0,76 0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,96]	1,43 [0,96; 1,6]	1,6 [1,2; 2,06]	0,74 0,77 0,46

Примечание:  $p_{1-2}$  – достоверность различий между 1 и 2 группой,  $p_{1-3}$  – достоверность различий между 1 и 3 группой,  $p_{2-3}$  – достоверность различий между 2 и 3 группой.

рассчитываются как целевые значения ХС-ЛПНП для указанной категории риска плюс 0,8 ммоль/л [12]. У 80% больных 1 группы и у 70% 3 группы, а также у всех пациентов 2 группы показатели ХС-не-ЛПВП превышали оптимальные рекомендуемые для их категории риска значения.

Установлено, что уровень ХС-ЛПВП у пациентов с СКГ в сочетании с ИБС был достоверно ниже показателя в контрольной группе и в группе пациентов с изолированным СКГ.

Особо отметим, что медиана уровня ТГ во всех группах не превышала оптимальных значений,

указанных в рекомендациях для определяющей категории риска [12].

Как следует из табл. 3, у пациентов 2 группы ИММЛЖ был достоверно выше значений показателя в 1-й и контрольной группах. Вместе с тем у пациентов с изолированным СКГ групповое значение ИММЛЖ превышало таковое в контрольной группе. Гипертрофия ЛЖ выявлялась у 30% пациентов в группе с изолированным СКГ и у 50% пациентов с сочетанной патологией; в контрольной группе частота регистрации указанного признака составила 20%.

В группах пациентов с СКГ не зафиксировано значимых различий по показателям КДО и КСО, а также КДР и КСР. В то же время значения КДР и КСР во 2 группе превышали таковые в контрольной группе.

Фракция изгнания миокарда ЛЖ была в пределах нормы у всех обследованных. Вместе с тем при помощи метода speckletracking установлено ухудшение сократительной способности ЛЖ у пациентов 2 группы по сравнению с контролем; значимого различия по оцениваемому параметру в 1 и 2 группах и в 1 и 3 группах зафиксировано не было. В группе лиц с ИБС значение  $Ve/Va$  было достоверно ниже, а ДЗЛА и  $E/E'$  – выше таковых в 1 группе. В то же время значимых различий по показателям DTE и IVRT между сравниваемыми группами не было.

Результаты исследования параметров коронарного кровотока представлены в табл. 4.

В группе пациентов с ИБС значение  $V_{max}$  в дистальном отделе ПНА было ниже показателя у лиц с изолированным СКГ. При этом отметим, что оцениваемый показатель у пациентов 1 группы превышал таковой и в контрольной группе. Выше, чем в контроле, у пациентов 1 группы была и интегральная скорость кровотока в ПА.

В группе больных изолированным СКГ установлены прямые корреляции между возрастом и уровнем ОХ ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ), возрастом и уровнем ТГ ( $r=0,485$ ;  $p<0,05$ ), возрастом и ИММЛЖ ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ), между уровнем ТГ и ИМТ ( $r=0,746$ ,  $p<0,05$ ), между ОТС и  $V_{max}$  в ПА ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ).

У пациентов 2 группы зафиксированы прямые корреляции между уровнем ТГ и ОХС ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ), ТГ и ХС-ЛПНП ( $r=0,60$ ,  $p<0,05$ ), уровнем св. Т4 и ОТС ЛЖ ( $r=0,90$ ,  $p<0,05$ ), GLPS\_Avg и ИММЛЖ ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ), уровнем ТГ и ИМТ ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), уровнем ТГ и GLPS\_Avg ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, у данных пациентов имели место обратные корреляции между уровнем св. Т4 и ОХС ( $r=-0,97$ ,  $p<0,05$ ), между уровнем ХС-ЛПНП и  $V_{max}$  в перфорантных артериях ( $r=-0,649$ ,  $p<0,05$ ), уровнем ХС-не-ЛПВП и  $V_{max}$  в перфорантных артериях ( $r=-0,639$ ,  $p<0,05$ ), GLPS\_Avg и FVI в ПНА ( $r=-0,81$ ;  $p<0,05$ ), GLPS\_Avg и FVI в перфорантных артериях ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ), ИММЛЖ и FVI в перфорантных артериях ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ).

## Обсуждение

Следует отметить, что больным с сочетанием ИБС и СКГ антигипертензивная терапия назначалась чаще, что привело к достижению целевого уровня АД у пациентов в 2 раза чаще, чем у больных без ИБС. Тем не менее частота развития АГ у пациентов с изолированным СКГ и с СКГ в сочетании с ИБС была сопоставима, что, вероятно, связано со сходством имеющихся факторов риска и патогенеза формирования АГ, таких как повышение общего периферического сопротивления, задержка жидкости, дисфункция эндотелия [13, 4].

У пациентов с СКГ в сочетании с ИБС чаще выявляется ожирение или избыточная масса тела. Это согласуется с данными [13], в которых обнаружено, что среди пациентов с ожирением и ИБС достоверно чаще выявляется субклинический гипотиреоз.

Несмотря на диагноз ИБС, для коррекции липидного обмена только 20% пациентов 2 группы получали терапию статинами. До сих пор вызывает настороженность безопасность статинов для пациентов с повышением уровня ТТГ, вероятно, поэтому, несмотря на имеющиеся показания, статины назначаются не всем нуждающимся больным. Результаты отдельных исследований свидетельствуют [14], что у пациентов с имеющимся манифестным и даже СКГ на фоне приема статинов чаще развиваются такие осложнения, как миопатия. Вместе с тем выявленные нами изменения липидного спектра крови в виде атерогенной дислипидемии с повышением ОХ, ХС-ЛПНП, усугубляющиеся у больных с СКГ в комбинации с ИБС за счет снижения ХС-ЛПВП, а также корреляции между уровнем ХС-ЛПНП и  $V_{max}$  в ПА делают обоснованным назначение статинов для пациентов с СКГ и дислипидемией. С другой стороны, обнаруженная нами корреляция между уровнем ТТГ и св. Т4 и параметрами липидного спектра свидетельствует о необходимости коррекции тиреоидного статуса у пациентов с ИБС и первичным СКГ.

У значительного числа пациентов обеих обследованных подгрупп выявлена гипертрофия ЛЖ с увеличением ОТС, на степень выраженности которой оказывал влияние возраст, уровень св. Т4 и состояние липидного спектра крови. Можно предположить, что механизм развития выявленных изменений обусловлен, с одной стороны, формированием ишемической гипертрофии миокарда ЛЖ в зоне ишемии за счет стеноза коронарных артерий [15]. С другой стороны, у пациентов с СКГ на протяжении длительного времени также происходит формирование гипертрофии миокарда ЛЖ на фоне интерстициального отека, вызванного дефицитом тиреоидных гормонов [8]. Процесс ремоделирования левого желудочка принципиально важен в развитии СН. Важное значение в поддержании геометрии левого желудочка, связанной с кардиомиоцитами, имеет экстраклеточный матрикс. Дефицит тиреоидных гормонов приводит

**Таблица 3.** Гемодинамические показатели у обследованных пациентов

Показатель	1 группа (СКГ)	2 группа (СКГ и ИБС)	3 группа (контроль)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$
Фракция изгнания, %	70,05 [66,0; 73,0]	71,0 [67,0; 73,0]	72,14 [69,0; 76,0]	0,77 0,57 0,46
$V_e$ , см/с	62,35 [52,0; 68,5]	58,16 [49,0; 67,0]	57,42 [47,0; 65,0]	1,0 0,77 0,47
$V_a$ , см/с	69,8 [62,5; 79,0]	76,88 [69,0; 85,0]	72,42 [58,0; 83,0]	0,053 0,11 0,47
$V_e/V_a$	0,96 [0,75; 1,25]	0,76 [0,625; 0,83]	0,81 [0,88; 0,79]	0,03 0,13 0,37
DTE, мс	166,4 [144,0; 184,5]	176,5 [148,0; 200]	184,85 [163; 207,0]	0,53 0,12 0,82
IVRT, мс	72,15 [67,6; 81,0]	72,7 [67,0; 81,0]	70,0 [67,0; 81,0]	0,49 0,85 0,57
Давление заклинивания легочной артерии, мм рт. ст.	9,23 [7,7; 10,9]	11,27 [9,5; 12,4]	9,2 [7,7; 10,4]	0,02 0,03 0,06
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,35 [0,33; 0,37]	0,37 [0,34; 0,42]	0,36 [0,337; 0,38]	0,24 0,58 0,09
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	120,15 [96,0; 147,0]	117,9 [106,0; 137,0]	107,0 [96; 119]	0,88 0,30 0,12
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	35,31 [31,0; 41,0]	37,0 [29,0; 44,6]	30,28 [27,0; 37,0]	0,87 0,34 0,16
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	50,15 [46,0; 55,0]	50,94 [48,0; 53,0]	47,85 [46,0; 50,0]	0,88 0,49 0,01
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	30,05 [29,0; 32,0]	30,5 [28,0; 33,0]	28,14 [27,0; 31,0]	0,60 0,55 0,03
$E/E'$	5,24 [4,32; 7,22]	7,19 [5,87; 8,2]	5,57 [4,7; 6,7]	0,019 0,39 0,04
GLPS_Avg, %	-19,58% [-21,7; -18,3]	-18,58% [-19,7; -17,1]	-20,2% [-20,3; -19,4]	0,23 0,42 0,04

Примечание:  $p_{1-2}$  – достоверность различий между 1 и 2 группой,  $p_{1-3}$  – достоверность различий между 1 и 3 группой,  $p_{2-3}$  – достоверность различий между 2 и 3 группой, ЛЖ – левый желудочек,  $V_e/V_a$  – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ ( $E/A$ ), DTE – время замедления раннего диастолического наполнения), IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ, ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии,  $E$  – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ,  $E'$  – максимальная скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения.

**Таблица 4.** Коронарный кровоток у обследованных больных

Показатель	1 группа (СКГ)	2 группа (СКГ и ИБС)	3 группа (контроль)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$
$V_{max}$ ПНА, см/с	23,0 [15,5; 20,0]	18,5 [15,5; 20,0]	21,0 [12,0; 21,0]	0,01 0,04 0,83
$V_{mean}$ ПНА, см/с	17,05 [13,0; 20,0]	14,18 [12,5; 16,0]	16,0 [12,0; 21,0]	0,16 0,38 1,0
FVI ПНА, см	7,02 [6,2; 8,1]	6,44 [6,05; 7,2]	6,3 [5,3; 8,0]	0,49 0,16 1,0
$V_{max}$ ПА, см/с	24,88 [21,0; 26,0]	23,43 [19,0; 27,0]	23,0 [21,0; 30,0]	0,71 0,66 0,57
$V_{mean}$ ПА, см/с	17,38 [13,5; 19,5]	17,18 [13,5; 19,5]	17,0 [15,0; 23,0]	0,51 0,76 1,0
FVI ПА, см	7,02 [5,5; 8,0]	6,87 [5,2; 7,6]	5,7 [4,4; 9,2]	1,0 0,02 0,12

Примечание:  $p_{1-2}$  – достоверность различий между 1 и 2 группой,  $p_{1-3}$  – достоверность различий между 1 и 3 группой,  $p_{2-3}$  – достоверность различий между 2 и 3 группой,  $V_{max}$  – максимальная скорость кровотока,  $V_{mean}$  – средняя скорость кровотока, FVI – интеграл скорости потока в диастолу, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПА – перфорантные артерии.

к повышению действия металлопротеиназ и накоплению внеклеточного матрикса [8]. По-видимому, сочетание вышеописанных механизмов приводит к более быстрому прогрессированию гипертрофии ЛЖ у пациентов с СКГ и ИБС.

Более выраженную диастолическую дисфункцию, выявленную нами у больных с сочетанием СКГ и ИБС, можно объяснить влиянием как обструктивной, так и необструктивной ИБС на степень тяжести диастолической дисфункции ЛЖ [4, 16], а также прямыми механизмами влияния тиреоидных гормонов на расслабление кардиомиоцитов и повышением периферического сосудистого сопротивления при дефиците тиреоидных гормонов. Таким образом, у пациентов с комбинацией СКГ и ИБС существуют несколько различных механизмов развития диастолической дисфункции ЛЖ.

Ухудшение глобального продольного стрейна у больных с СКГ и ИБС может быть обусловлено отеком, дисфункцией эндотелия и нарушением сокращения субэндокардиальных слоев ЛЖ, что усугубляется при сочетании этих заболеваний [2]. Выраженность снижения глобального продольного стрейна обратно коррелирует с массой миокарда левого желудочка, то есть чем более выражена гипертрофия левого желудочка у пациентов с СКГ и ИБС, тем более существенные нарушения сократительной способности миокарда имеют пациенты.

Снижение линейной скорости коронарного кровотока в ПНА у больных с СКГ и ИБС подтверждает

наличие хронической ишемии миокарда у таких пациентов. Тем не менее значимых изменений коллатерального кровотока в ПА у пациентов с сочетанной патологией не обнаруживается, что, вероятно, свидетельствует о сохранении компенсаторных возможностей у этой группы больных. В то же время выявленная обратная корреляция между уровнем ХС-ЛПНП и  $V_{max}$  в ПА, а также ХС-не-ЛПВП и  $V_{max}$  в ПА демонстрирует влияние нарушения липидного спектра крови на состояние коллатерального кровотока в миокарде ЛЖ.

Вместе с тем у пациентов с изолированным СКГ отмечается повышение коронарного кровотока, которое возможно расценить как компенсаторную реакцию, связанную с гипертрофией миокарда ЛЖ.

## Выводы

1. Для больных с сочетанием СКГ и стабильной стенокардии характерно повышение ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-не-ЛПВП и снижение ХС-ЛПВП в сочетании с ожирением или избыточной массой тела.
2. У больных с СКГ и стабильной стенокардией выявляется ухудшение глобальной сократительной способности, ассоциированное с более выраженной гипертрофией ЛЖ, диастолической дисфункцией и снижением коронарного кровотока в ПНА, что требует назначения терапии статинами.



## Заключение

Наличие у пациентов с СКГ и стенокардией напряжения функционального и структурного ремоделирования ЛЖ, нарушений липидного спектра, снижения коронарного кровотока на фоне повышения уровня ТТГ делает особенно актуальными оценку прогноза у таких больных и тщательный подбор терапии. Учитывая вышеизложенное, особенно важно у пациентов с первичным гипотиреозом

и сопутствующей стабильной стенокардией добиваться нормализации параметров холестерина ЛПНП, холестерина, не относящегося к ЛПВП, показателей тиреоидного статуса и уровня артериального давления.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Oganov RG. Vascular comorbidity: a common approach to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):4–7. Russian (Оганов РГ. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):4–7).
2. Miao L, Xiyue J, Tingzhi Y, Abeysekera IR, Raguthu CC, Ding J, Iqbal U, Yao X. An Assessment of Cardiac Risk Factors on Subclinical Hypothyroidism in Coronary Heart Disease Patients. *J Endocrinol Thyroid Res*. 2019;4(1):555–629. DOI: 10.19080/JETR.2019.04.555629.
3. Tsareva YO, Sokolov IM, Aristarin MA. Thyroid function and its bioritmic changes in ischemic heart disease and atrial fibrillation. *Modern problems of science and education*. 2015;1–1:1371. Russian (Царева ЮО, Соколов ИМ, Аристарин МА. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1–1:1371).
4. Ro K, Yuen AD, Du L, Ro CC, Seger C, Yeh MW, Leung AM, Rhee CM. The Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid*. 2018;28(9):1094–1100. DOI: 10.1089/thy.2017.0362.
5. Mayer O Jr, Simon J, Filipovský J, Plásková M, Pikner R. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vascular health and risk management*. 2006;2:499–506. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.4.499.
6. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;38:17. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.015.
7. Duntas LH, Brenta GA. Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;3:9:511. DOI:10.3389/fendo.2018.00511.
8. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Herselman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2004;291(2):228–38. DOI: 10.1001/jama.291.2.228.
9. Leeson P, Augustine D, Andrew RJ, Becher H. *Echocardiography. Oxford Specialist Handbooks in Cardiology. Second Edition*. 2012;174–178.
10. Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Karpov RS. Transthoracic ultrasound study of the main coronary arteries. *Tomsk. STT Publishing*, 2015;240. Russian (Бощенко АА, Врублевский АВ, Карпов РС. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий. Томск: STT, 2015;240).
11. Kakuchaya TT. Tissue Doppler, strain and strain rate in the assessment of myocardial function of the myocardium – conceptual and technical bases used in the clinic. *Kreat. Card*. 2008;1:73–93. Russian (Какучая ТТ. Тканевой доплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда – концептуальные технические основы и применение в клинике. *Креативная кардиология*. 2008;1:73–93).
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 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 Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281–344. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>.
13. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsb JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010;304(12):1365–74. DOI: 10.1001/jama.2010.1361.
14. Rush J, Danzi SM, Klein I. Role of Thyroid Disease in the Development of Statin-Induced Myopathy. *The Endocrinologist*. 2016;16:279–285. DOI: 10.1097/01ten.0000240960.40281.2.
15. Xin Chen, Na Zhang, Yunfei Cai. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged < 60 years: A meta-analysis. *J Cardiol*. 2013;61(1):8–15. DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.08.017.
16. Lin FY, Zemedkun M, Dunning A, Gomez M, Labounty TM, Asim M, Horn E, Aurigemma G, Maurer MS, Roman M, Devereux R, Min JK. Extent and severity of coronary artery disease by coronary CT angiography is associated with elevated left ventricular diastolic pressures and worsening diastolic function. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2013;7:289–296. DOI: 10.1016/j.jcct.2013.08.008.

## К юбилею Е. И. Чазова

10 июня 2019 года исполнилось 90 лет академику Евгению Ивановичу Чазову, выдающемуся отечественному кардиологу, терапевту, организатору здравоохранения Советского Союза и России, Герою Социалистического Труда, кавалеру четырех орденов Ленина и орденов I, II, III степени «За заслуги перед Отечеством», лауреату Ленинской и нескольких Государственных премий, лауреату Нобелевской премии мира в номинации «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», почетному члену ряда иностранных академий, Российской академии наук, основателю и генеральному директору Российского кардиологического научного центра. Описание жизни и творческого пути Е. И. Чазова заслуживает большой монографии, поскольку его жизнь – это, по сути, история становления отечественной кардиологии и медицины в целом начиная со второй половины XX века и по настоящее время. В этом номере мы публикуем

статью академика Александра Григорьевича Чучалина, посвященную юбилею Е. И. Чазова, которая называется «Российская терапевтическая школа: Д. Д. Плетнев, А. Л. Мясников, Е. И. Чазов».

Автор статьи делает короткий экскурс в один из интереснейших периодов становления советской, позднее российской терапевтической школы, у истоков которой стояли такие выдающиеся личности, как Д. Д. Плетнев, А. Л. Мясников, Е. И. Чазов. Несомненно, это эссе вызовет большой интерес у читателя.

В заключение от имени редколлегии журнала «Атеросклероз и дислипидемии», членов редакционного совета мы сердечно поздравляем дорогого всем нам юбиляра, почетного директора НМИЦ кардиологии Евгения Ивановича Чазова с этой славной датой и желаем ему долгих лет жизни, здоровья и благополучия.

*В. В. Кухарчук – главный редактор журнала «АиД»*

*М. В. Ежов – президент Российского национального общества атеросклероза*

*И. В. Сергиенко – директор Российского национального общества атеросклероза*

## Российская терапевтическая школа: Д. Д. Плетнев, А. Л. Мясников, Е. И. Чазов

© А. Г. Чучалин

ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

*Для цитирования: Чучалин А. Г. Российская терапевтическая школа: Д. Д. Плетнев, А. Л. Мясников, Е. И. Чазов. Терапевтический Архив. 2019; 91 (6): 4–7. DOI: 10.26442 / 00403660.2019.06.000212.*

Данная статья написана к 90-летию со дня рождения академика Российской академии наук, Героя Социалистического Труда СССР, лауреата Нобелевской премии мира Е. И. Чазова.

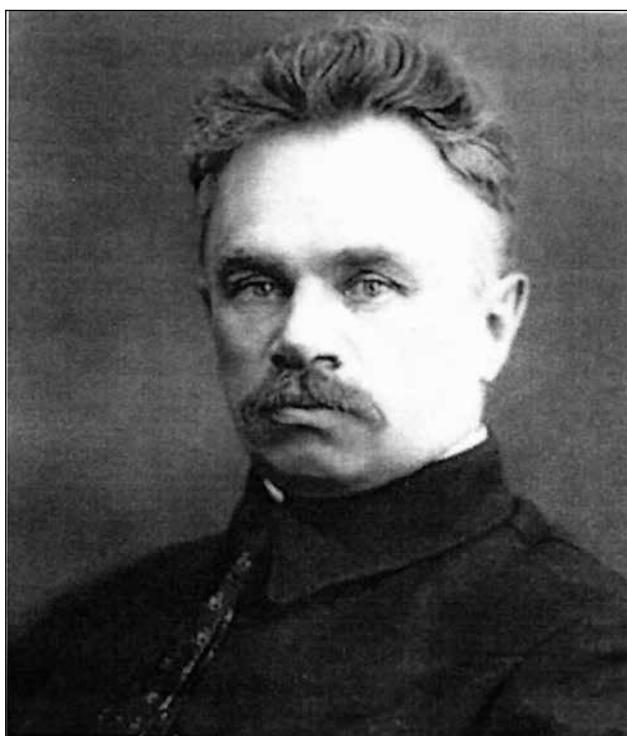
Деятельность Е. И. Чазова многогранна; автор статьи привлекает внимание читателя к школе терапевтов, представителем которой является Е. И. Чазов; она была сформирована Д. Д. Плетневым в середине 20-х годов прошлого столетия. Мотивом к написанию статьи явились слова В. О. Ключевского, которыми он начинал читать

курс лекций в стенах Московского университета им. М. В. Ломоносова. Он говорил: «Мы вообще неохотно заглядываем в свое прошлое и робко ступаем вперед».

Д. Д. Плетнев приводит эти слова В. О. Ключевского в своем эссе «Русские терапевтические школы», вышедшей в свет в 1923 г. Он подробно разбирает становление школы С. П. Боткина и Г. А. Захарьина. Они оба, приблизительно в одно и то же время, закончили медицинский факультет Московского университета и стажировались в Германии. Однако развивались они как клиницисты

в разных направлениях. С. П. Боткин представлял петербургскую школу, работая в стенах Военно-медицинской академии; в то же самое время Г. А. Захарьин свою врачебную деятельность продолжил в стенах *alma mater* – Московского университета, заведя клинику факультетской терапии. Оба великих врача оставили потомкам свои замечательные лекции. Если С. П. Боткин стремился развивать основы научной клинической медицины и охотно внедрял научные достижения в клиническую практику, то Г. А. Захарьин был представителем «гиппократической» клинической медицины, то есть той, когда приоритет отдается наблюдению за больным у его постели, и стал он непревзойденным врачом.

### Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1872—1942 гг.)



Вернемся к формированию Д. Д. Плетнева как врача-клинициста. Формально он считается последователем школы А. А. Остроумова. В своем самообразовании он развил те лучшие черты клиницистов, которые сложились в России под влиянием С. П. Боткина, Г. А. Захарьина и А. А. Остроумова. Вчитываясь в его эссе по терапевтическим школам России конца 19 и начала 20 века, ловишь себя на мысли, что он впитал от великих учителей стремление к научному знанию и исследованию, постоянному совершенствованию своей клинической практики и педагогического мастерства.

В начале 20-х годов прошлого столетия в Москве были открыты Высшие женские медицинские курсы (прообраз Второго медицинского института им. Н. И. Пирогова, ныне университета). Курс лекций по терапии читал Д. Д. Плетнев, посещение лекций было свободным, и одним из слушателей

этих клинических лекций был его будущий блистательный ученик — А. Л. Мясников. Он описывает атмосферу этих лекций; она захватывала всю без исключения аудиторию. Бросалось в глаза, как лектор (Д. Д. Плетнев) мог владеть слушателями, их вниманием и пониманием доступности им излагаемого материала. А. Л. Мясников связал всю свою врачебную деятельность со школой Д. Д. Плетнева.

Какой вклад внес Д. Д. Плетнев в развитие клинической медицины? С его именем связано становление и развитие клинической кардиологии; его докторская диссертация была посвящена аритмологии, которой он уделял большое внимание на протяжении всей своей врачебной деятельности. С этой проблемой он встретился при консультациях тяжело больного А. М. Горького, в анамнезе которого был перенесенный кавернозный туберкулез. Смерть писателя наступила в период, когда он переносил тяжелый грипп, осложненный гриппозной пневмонией. В последние дни жизни писателя у него отмечалась преходящая мерцательная аритмия; постоянно собирались консилиумы с участием М. П. Кончаловского, и из Ленинграда приглашали Г. Ф. Ланга. У постели тяжело больного писателя Д. Д. Плетнев впервые предложил концепцию об участии правых отделов сердца (легочное сердце) в возникновении аритмий. Таким образом, концепция легочного сердца впервые в мировой практике была сформулирована Д. Д. Плетневым.

С его именем связано описание инфаркта миокарда правого желудочка. Ординатор клиники — П. Е. Лукомский, в последующем известный в нашей стране кардиолог, докладывал клинический случай больного, как теперь принято говорить, с острым коронарным синдромом. Д. Д. Плетнев обратил внимание на следующие клинические признаки: больного беспокоила одышка, однако он не занимал положения ортопноэ, в легких отсутствовали влажные хрипы, печень была значительно увеличена в размерах, и на ЭКГ — признаки переносимого инфаркта миокарда. Так впервые прижизненно был поставлен диагноз инфаркта миокарда правых отделов сердца. Больной переносил тяжелый инфаркт миокарда, он умер, при проведении аутопсии диагноз инфаркта миокарда правого желудочка был подтвержден патологическим анатомом. Это клиническое наблюдение было доложено на съезде терапевтов России и опубликовано в журнале «Клиническая медицина».

Между Д. Д. Плетневым и Г. Ф. Лангом установился творческий союз. Когда тяжело заболел И. П. Павлов, который умер зимой 1936 года от гриппозной пневмонии, Г. Ф. Ланг постоянно обращался за консультативной помощью к Д. Д. Плетневу. Тяжелая болезнь А. М. Горького побуждала Д. Д. Плетнева обращаться за консультативной помощью к Г. Ф. Лангу.

В этот период оба клинициста много внимания уделяли патогенетическим механизмам артериальной гипертензии. Основная концепция

болезни была сформулирована Г.Ф. Лангом, он также описал особую форму злокачественной артериальной гипертензии жителей блокадного Ленинграда. Д.Д. Плетнев вел дискуссию о роли осмотического давления нейтрофилов в патогенезе артериальной гипертензии. Он доказывал, что нарушение метаболизма натрия и меняющееся осмотическое давление клеток играют патогенетическую роль в развитии артериальной гипертензии. Сегодня хорошо известно, что первой линией лекарственных средств при лечении артериальной гипертензии являются производные тиазидового ряда (натрийурез). Д.Д. Плетнев обладал уникальной способностью научного предвидения.

Трагично сложилась его личная судьба. Вскоре после смерти А.М. Горького начался политический процесс над группой руководителей государства того периода (Бухарин, Зиновьев, Каменев и др.). В список врагов народа были зачислены три врача, среди которых был и Д.Д. Плетнев. Он был репрессирован и осужден как враг народа. Допрос вел генеральный прокурор СССР товарищ Вышинский, который монотонно изо дня в день задавал один и тот же вопрос, обращенный к Д.Д. Плетневу. Товарищ Вышинский спрашивал, что делали врачи для того, чтобы ускорить смерть А.М. Горького. После длительных многодневных изнурительных допросов уставший и обессиленный Д.Д. Плетнев стал говорить о том, что он действительно просил разводить костры вдоль аллеи, по которой прогуливался писатель. Конечно, читая эти строчки сейчас, нам трудно представить психологическое давление, которое оказывалось на Д.Д. Плетнева, и наступил момент, когда он начал себя оговаривать. Автор данной статьи обратился к руководству страны в середине 80-х годов, до начала периода перестройки, с ходатайством о реабилитации профессора Д.Д. Плетнева. Это был сложный период в жизни нашего государства. Сегодня, когда написаны эти строки, я не могу не сказать слов благодарности А.М. Рыкунову, тогдашнему генеральному прокурору СССР, который в критический момент рассмотрения моего ходатайства поддержал обращение о реабилитации Д.Д. Плетнева. Процесс был успешно завершен, больница, в которой я теперь работаю, носит имя Д.Д. Плетнева. Многие годы я не писал и не давал интервью на эту тему. Причиной тому было ознакомление с документами допроса и письмами Д.Д. Плетнева, написанными им из тюрьмы города Александрова (Владимирская область). В своих письмах, обращенных к руководителям страны, он писал, что он известный ученый в стране и за рубежом, что в период войны его желание только одно – максимально как врач помочь стране и работать в госпиталях фронта. В этих письмах есть место, когда кричит душа Д.Д. Плетнева: «Поймите же меня, я не могу жить среди людей с карликовыми мозгами». Он был расстрелян в 1942 году под Орлом, хотя существует версия и о том, что он умер в начале 50-х годов

естественной смертью под Магаданом.

Д.Д. Плетнев давал себе отчет в тех политических процессах, которые шли в стране. Он пытался максимально сохранить свою школу. Среди его учеников был А.Л. Мясников, которого Д.Д. Плетнев с сопроводительным письмом отправил в Ленинград к Г.Ф. Лангу. Молодой врач активно включился в лечебный процесс в клинике Г.Ф. Ланга; незадолго до начала войны он переехал в Новосибирск, где активно работал в клиниках и санаториях Западной Сибири.

#### **Александр Леонидович Мясников (1899—1965 гг.)**



А.Л. Мясников был одним из талантливых представителей российской терапевтической школы; его избрали академиком АМН СССР, и он входил в состав президиума академии. Необходимо подчеркнуть, что вскоре после окончания войны академия в целом и многие ее члены сыграли большую роль в формировании прогрессивного здравоохранения того периода. Этот факт был признан ВОЗ; модель советского здравоохранения была признана как одна из наиболее социально ориентированных. Действительно, за короткий промежуток времени в стране удалось добиться положительных сдвигов в демографии; реализовывались масштабные профилактические программы, внедрялась диспансеризация, развивалась клиническая медицина.

А.Л. Мясников играл ведущую роль в формировании прогрессивного здравоохранения в стране. По его инициативе открывается институт терапии, который со временем трансформировался в институт кардиологии. В этой своей государственной



деятельности он напоминал Д. Д. Плетнева, с именем которого связано развитие университетских программ по терапии и создание института, который был трансформирован со временем в Московский научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ).

В период с конца 40-х годов и до своей смерти А. Л. Мясников был лидером во многих областях внутренней медицины. Так, он являлся автором монографий по заболеваниям почек, печени, санаторно-курортному лечению, но особое внимание он уделял проблемам заболевания сердечно-сосудистой системы. Здесь сказались влияние Г. Ф. Ланга и Д. Д. Плетнева; А. Л. Мясников был свидетелем жарких дискуссий этих двух корифеев о проблеме артериальной гипертонии. Вскоре после окончания войны стало очевидно, что среди социально значимых заболеваний человека артериальная гипертония является не только очень распространенным заболеванием, но с ней связан высокий уровень инвалидности и смертности от тех осложнений, которые развивались в течение болезни.

А. Л. Мясников вошел в состав консилиума врачей, которые наблюдали И. В. Сталина в последние дни его жизни. Нарушение мозгового кровообращения у И. В. Сталина произошло на фоне высоких цифр артериального давления. В настоящее время, спустя несколько десятилетий, был опубликован дневник А. Л. Мясникова, в котором он описывает как врач последние дни жизни И. В. Сталина. Так, читатель сможет воспроизвести клиническую картину неврологических расстройств, изменения со стороны гемодинамики и нарастающей дыхательной аритмии по типу Чейна – Стокса. Итак, в его дневнике мы можем видеть блистательного врача-диагноста; другая сторона этих записей касается той напряженной обстановки, которая сложилась около умирающего И. В. Сталина. Автор записок отчетливо сознавал, что в истории нашей страны наступает новый период. А. Л. Мясников очень образно описывает поведение многих политических и государственных деятелей того периода. Дневник А. Л. Мясникова в чем-то напоминает клинические разборы Д. Д. Плетнева и художественные произведения В. В. Вересаева («Записки врача»). В. В. Вересаев в своих «Записках врача» рассуждает о роли и месте врача в обществе. Он пишет о многих ошибках, которые допускают врачи, но в то же самое время подчеркивает, что без таких врачей, какими были Н. И. Пирогов, С. П. Боткин, общество не может жить ни одного дня. К такой категории врачей, бесспорно, относились Д. Д. Плетнев и его блистательный ученик академик АМН СССР А. Л. Мясников.

Мне, студенту третьего курса, посчастливилось слышать и наблюдать за А. Л. Мясниковым при следующих обстоятельствах. В Доме ученых на улице Кропоткинской проходила международная научная конференция, на которую был приглашен знамени-

тый во всем мире ученый Ганс Селье (Канада); его доклад вызвал ажиотаж в научном мире; зал был заполнен до отказа. Период, мною описываемый, относится к зиме 1960 года, и приезд ряда ученых рассматривался как знак доброй воли научного мира. Доклад Ганса Селье был посвящен стрессу, он был автор и исследователь по этой проблеме. В памяти осталась глубокая благодарность ученого, что он выступает в стране, где работал И. П. Павлов. Синхронный перевод доклада Ганса Селье осуществлял А. Л. Мясников. У всех у нас возникло чувство гордости за нашего ученого, нас покорила манера его поведения и безупречное знание английского языка и предмета научного доклада, тогда для СССР это было нехарактерно.

В стенах АМН СССР проводились научные дискуссии на актуальные темы медицины, и одной из таких тем был атеросклероз и его связь с артериальной гипертонией. Необходимо подчеркнуть, что приоритет во многом принадлежал ученым из СССР. Н. Н. Аничков, президент академии, являлся автором теории атеросклероза, Г. Ф. Ланг сформировал неvroгенную теорию развития атеросклероза, А. Л. Мясников поднял вопросы о роли функции почек в формировании артериальной гипертонии. Научная деятельность А. Л. Мясникова существенно продвинула научные представления о патогенезе артериальной гипертонии и ее связи с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, а также и другие аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. Трудно дать объяснение тому факту, что А. Л. Мясников с некоторым скептицизмом относился к болезням органов дыхания. На его кафедре эта тема разрабатывалась Б. Б. Коганом, автором первой в нашей стране монографии по бронхиальной астме. Скептицизм А. Л. Мясникова распространялся не только на саму тематику, но и коснулся личности Б. Б. Когана. Однако, когда разразился очередной политический фарс, в стране стали говорить о заговоре врачей-сионистов московских больниц и целый ряд видных деятелей медицины оказался за решеткой, среди которых был и Б. Б. Коган. Первым человеком, вставшим на его защиту, был всегдашний его оппонент А. Л. Мясников. С именем этого ученого связано и формирование школы ведущих кардиологов страны. Одним из представителей этой терапевтической школы является академик РАН Е. И. Чазов.

В 1965 году скоропостижно ушел из жизни академик А. Л. Мясников; он, как врач-исследователь, много сделал в разработке клиники и патологии сердечно-сосудистой системы. Причиной его смерти явился острый коронарный синдром; подмечено, что бывают такие совпадения, когда врачи умирают от тех болезней, которым они посвятили свою научную деятельность.

Институт терапии и в последующем институт кардиологии возглавил его талантливый



**Евгений Иванович Чазов (род. 1929 г.)**

ученик — Е.И. Чазов. В академических кругах ворчали, что институт возглавил старший научный сотрудник в возрасте 36 лет. Однако эта молва быстро была развеяна, причиной чего явилось бурное развитие кардиологии в нашей стране. В истории российского здравоохранения трудно привести пример столь стремительного развития специализированной службы; можно провести сопоставления с такими областями, как фтизиатрия, педиатрия, психиатрия, инфекционные заболевания, пульмонология и т. д. Официально была введена специальность «врач-кардиолог», открыты ученые советы по защите диссертаций по научной специальности «кардиология», во многих крупных городах стали открывать кардиологические диспансеры, в многопрофильных больницах — кардиологические отделения. Энергия Е.И. Чазова позволила стремительно развить кардиологическую службу в стране. Большое внимание кардиологи того периода уделяли развитию неотложной кардиологии; на подстанциях скорой помощи появились специализированные бригады врачей, которые выезжали к больным с клинической картиной обострения ишемической болезни сердца. Наконец, следующим шагом в развитии кардиологической службы стали блоки интенсивной кардиологии при специализированных стационарах. Эти масштабные изменения позволили государству качественно повлиять на оказание помощи больным кардиологического профиля. Структура кардиологической помощи дополнялась созданием специализированных реабилитацион-

ных центров и санаториев, которые открывались повсеместно по всей стране.

Организация специализированной кардиологической службы в СССР получила признание во всем мире; наши ученые активно внедрились в проведение международных исследований. Большой вклад был сделан в области неинфекционной эпидемиологии. Историческую сессию АМН СССР, которая была посвящена неинфекционной эпидемиологии, подготовили Н.Н. Блохин и Е.И. Чазов. Эта сессия стала предвестником медицины уже 90-х годов прошлого столетия, которую обозначили как медицину, основанную на доказательствах.

Таким образом, в деятельности Е.И. Чазова проявились незаурядные способности ученого, способного провести масштабные преобразования специализированной кардиологической помощи в стране, предвидеть и опережать современные тенденции, которые складывались в мировой медицинской науке. Кардиологическая служба стала прообразом формирования ей подобной и в других областях — как практического здравоохранения, так и планирования и проведения научных исследований. Можно привести примеры со службой ревматологов, гастроэнтерологов, эндокринологов и — несколько позже — пульмонологов, а также и некоторых других.

Е.И. Чазов является представителем школы А.Л. Мясникова и его непосредственного учителя Д.Д. Плетнева. Эту школу характеризует высокий уровень врачебного искусства. Так, Д.Д. Плетнев описал инфаркт миокарда правого желудочка, легочное сердце, электрофизиологические варианты мерцательной аритмии, поднял на высокий уровень клиническую практику. А.Л. Мясников, изначально создавая институт терапии, придавал большое значение развитию принципов внутренней медицины; он стал автором исследований в нефрологии, гепатологии, курортологии и, конечно, в области сердечно-сосудистых заболеваний; его характеризовала широта клинического мышления. Е.И. Чазов впитал эти принципы школы, которые он не только принял, но и успешно развил. С его именем связано внедрение тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда. Молодым врачом он поставил опыт на самом себе: ввел внутривенно фибринолизин, который он создавал совместно с учеными из гематологического центра. Фибринолизин — препарат первого поколения, который впервые в мировой практике был опробован врачом на самом себе. Когда стало ясно, что данное лекарственное средство безопасно, оно было назначено больным, переносящим острый инфаркт миокарда. Так началась эра фибринолитической терапии больных с сосудистыми тромбозами. Результаты этого опыта Е.И. Чазов опубликовал на страницах журнала «Терапевтический архив», и его статья стала одной из самых цитируемых в мировой практике. Так, в ведущих изданиях по кардиологии

всегда содержится ссылка на работу Е. И. Чазова. В последующие годы стали проводить исследования по селективному тромболизису, по созданию нового поколения лекарственных средств, регулирующих процесс тромбообразования.

Е. И. Чазов вошел в историю медицины как врач, который провел исследование на себе, прежде чем лекарственное средство было назначено больному. Эти высокие моральные и этические принципы характеризуют его, в историческом плане, как одного из гуманных представителей медицины.

Е. И. Чазов всегда придавал большое значение проведению фундаментальных исследований в области медицины. Так, он был активным участником создания лекарственных средств пептидной структуры, поиска средств, регулирующих метаболизм оксида азота. Этот цикл работ проводится совместно с А. Ф. Ваниным. При кардиологическом центре был создан институт, в котором проводятся фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики, биофизики, биоинженерии и др.

Однако следует подчеркнуть, что вершиной деятельности Е. И. Чазова является клиническая практика: чтобы ни происходило в его жизни, всегда в центре его деятельности оставался больной человек; он с гордостью подчеркивает, что стремится соответствовать лучшим традициям российской школы врачебного сообщества.

Евгений Иванович выразил мне глубокую благодарность за то, что я инициировал процесс реабилитации Д. Д. Плетнева, в конечном счете успешно заверченный. Для представителей этой школы характерна близость к власти. Так это было у Д. Д. Плетнева, А. Л. Мясникова и Е. И. Чазова, который стал автором изданной небольшим тиражом монографии «Власть и здоровье».

В заключение статьи, посвященной юбилейной дате Е. И. Чазова, хотелось бы подчеркнуть особую роль терапевтической школы, которая изначально была заложена Д. Д. Плетневым и в последующий период развита А. Л. Мясниковым и Е. И. Чазовым.



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- В журнале «Атеросклероз и дислипидемии» публикуются оригинальные статьи и обзоры, связанные с исследованиями липидного метаболизма, маркеров воспаления и тромбоза, нарушений липидного обмена, патологии сосудов, факторов риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики атеросклероза и его осложнений.
- Вопросы, касающиеся публикации материалов и статей, должны направляться по электронному адресу JAD\_cardio@mail.ru. Все рукописи принимаются через сайт [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru) или по электронной почте JAD\_cardio@mail.ru.
- Направление рукописи в редакцию автоматически означает согласие всех авторов данной рукописи с тем, что она будет рассмотрена на предмет возможности ее публикации в журнале.
- Все статьи рецензируются, публикация возможна только после получения положительной рецензии.
- Статья должна быть написана на русском языке. Название статьи, данные авторов и абстракт следует представить на двух языках, русском и английском.
- Печатный вариант рукописи должен иметь полуторный интервал, шрифт Times New Roman, размер 12, поля страницы по 2,0 см с обеих сторон, нумерацию страниц и содержание в следующем порядке: (1) титульная страница, (2) абстракт, (3) текст с соответствующими заголовками и заключением, (4) благодарности, (5) конфликт интересов, (6) список литературы. Текст должен быть представлен в формате Microsoft Word.
- Требуется сопроводительное письмо, в котором указываются полностью фамилия, имя, отчество авторов, должность, организация, электронная почта и личные подписи. Необходимо указать контактное лицо (автора, ответственного за переписку), его телефон (с кодом города и страны) и электронную почту.
- При оформлении текста используйте общепринятую международную систему единиц и сокращений при указании единиц измерения; при первом упоминании аббревиатуры как в тексте, так и в абстракте необходимо написать текст полностью, без сокращений, с указанием используемой аббревиатуры в скобках (далее расшифровка аббревиатуры не требуется); таблицы и рисунки располагаются по ходу текста (название указывается над таблицей/рисунком, а примечание в виде сноски со списком всех использованных аббревиатур в алфавитном порядке с расшифровкой под таблицей/рисунком). Более детально с правилами оформления текста вы можете ознакомиться на сайте журнала ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)).
- В разделе «Благодарности» указываются лица, которые оказали помощь и поддержку при проведении исследования, но не отвечают критериям авторства.
- В разделе «Конфликт интересов» укажите все варианты финансовой и материальной поддержки исследования, описанного в рукописи, а также проделанной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора).
- Список литературы должен быть представлен в порядке цитирования. Ссылки на литературные источники должны быть приведены согласно принятому журналом стандарту (необходимо ознакомиться на сайте журнала [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)). Указываются фамилии и инициалы всех авторов. Ссылки на русские печатные работы должны быть указаны на двух языках, русском и английском, согласно оригинальной публикации. Авторы несут ответственность за точность и полноту представленных ссылок на литературные источники, а также за точность и аккуратность цитирований, представленных в тексте.
- При подготовке рукописи к подаче на рецензию необходимо ознакомиться с полной версией раздела «Правила для авторов», размещенной на сайте журнала ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редакция оставляет за собой право вносить изменения в публикацию. Присланные статьи не возвращаются.
3. Плата за публикации с авторов не взимается.

По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала «Атеросклероз и дислипидемии».