

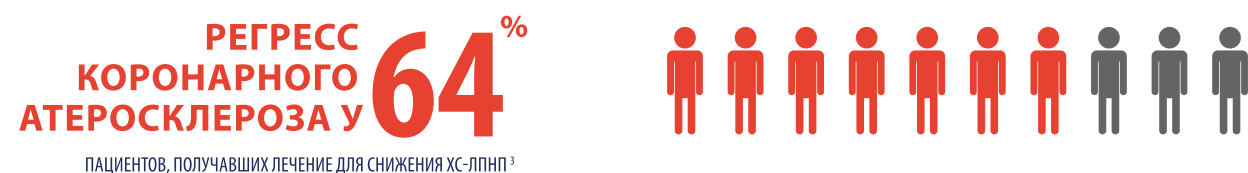
РЕПАТА МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СО СТАРТА¹

При применении с целью снижения ХС-ЛПНП, Репата продемонстрировала выраженное уменьшение уровней ХС-ЛПНП, что приводило к значительному регрессу атеросклероза в коронарных сосудах^{2,3}

ДОБАВЬТЕ РЕПАТУ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП*



РЕПАТА+ СТАТИНЫ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХС-ЛПНП И ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС АТЕРОСКЛЕРОЗА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ³



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

- Репата показана для снижения высоких уровней ХС-ЛПНП. См. Инструкцию по применению.¹

* **LAPLACE дизайн исследования:** В среднем 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.²

³ **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.³



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

Регистрационный номер: ЛП-003574
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволюмаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеин конвертазу субтилизин/кксин типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволюмаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-нЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеина(а) (Лп(а)), повышает концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение СС/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 Фредриксона)** в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-нЛПВП, общего холестерина (ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицериды, Лп(а)), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1 в сочетании со статинами или в сочетании со статинами и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение 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 Va по классификации Фредриксона) для снижения концентрации ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-нЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферином ЛПНП).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной 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 аритмии; неконтролируемая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа.
ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволюмаб 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, возможно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией:
Инфекции и инвазии: грипп, казофарингит, инфекция 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-СТХС 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

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

Обзорные статьи

Проблема неизменных коронарных артерий: какие неинвазивные тесты способны ее решить?

Оригинальные статьи

Гладкомышечный трансгелин и его роль в атеросклеротическом процессе

Результаты длительной комбинированной терапии статинами с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией

Особенности гиполипидемической терапии и предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Окисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии

Возможности ультразвукового метода исследования эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий

Клинический случай

Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротических бляшках у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием

Образовательная лекция

Статины: кому и в каких случаях они показаны?

От редакции

К 70-летию И. И. Шапошника
Памяти Н. А. Грацианского

www.noatero.ru

2019 №4

ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности
1. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕПАТА (per, номер ЛП-003574). 2. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 3. Nichols SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84.

AMGEN
Cardiovascular

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

Репата
(эволюмаб)

ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП

Пралуэнт
алирокумаб



ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный¹ ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии²

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 СТАТИНОВ³

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 семейной гиперхолестеринемией) 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-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеинов а (ЛПН) и повышения концентрации аполипопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан 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 допустимой дозы статинов, в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с переносимостью 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. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** 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; печеночная 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; кожный 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 доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кестин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: S10AX14. Ингибитор связывания PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Печень алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (х). **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



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

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

№ 4 (37) 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. Враблик (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)

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) и на сайте
Научной электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Правила для авторов: 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»



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)

№ 4 (37) 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. Eregina (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)

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) and within the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru)

Instructions for Authors: 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

Обзоры

Проблема неизмененных коронарных артерий: какие неинвазивные тесты способны ее решить?

А. Н. Сумин, Е. В. Корок 5

Оригинальные статьи

Гладкомышечный трансгелин и его роль в атеросклеротическом процессе

Р. А. Жетишева, М. А. Ковалева, И. А. Каменихина, М. Х. Шогенова, Л. И. Ковалев, В. Г. Наумов 18

Результаты длительной комбинированной терапии статинами с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией

М. Ю. Зубарева, И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, Н. Б. Горнякова, О. М. Драпкина 27

Особенности гиполипидемической терапии и предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

С. А. Близнюк, Т. А. Рожкова, М. В. Ежов, А. Б. Попова, В. В. Малахов, М. И. Трипотень, О. А. Погорелова, У. В. Чубыкина, Н. А. Тмоян, Т. В. Балахонова, М. И. Афанасьева, О. И. Афанасьева, С. Н. Покровский 36

Оксисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии

И. А. Умнягина, Т. В. Блинова, Л. А. Страхова, В. В. Трошин, В. Д. Федотов 46

Возможности ультразвукового метода исследования эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий

Е. А. Полякова, С. Е. Нифонтов, М. И. Бутомо, О. А. Беркович, Е. И. Баранова 54

Клинический случай

Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротических бляшках у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием

М. М. Алшибая, М. В. Витович, Е. Н. Николаева, В. Н. Царев 64

Образовательная лекция

Статины: кому и в каких случаях они показаны?

П. П. Малышев, Ю. А. Шувалова, А. И. Каминный 69

От редакции

К 70-летию И. И. Шапошника 74

Памяти Н. А. Грацианского 75

Правила для авторов 76

Contents

Reviews

The problem of intact coronary arteries: what non-invasive tests can solve it?

A. N. Sumin, E. V. Korok 5

Original articles

Smooth muscle transgelin and its role the atherosclerotic process

R. A. Zhetisheva, M. A. Kovaleva, I. A. Kamenihina, M. H. Shogenova, L. I. Kovalev, V. G. Naumov 18

Results from Long-term Combination Therapy Statins with Fenofibrate in Patients with Mixed Hyperlipidemia

M. Yu. Zubareva, I. V. Sergienko, A. A. Ansheles, N. B. Gornyakova, O. M. Drapkina 27

Lipid-lowering Therapy and Predictors of Outcomes in Patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia

S. A. Bliznyuk, T. A. Rozhkova, M. V. Ezhov, A. B. Popova, V. V. Malakhov, M. I. Tripoten, O. A. Pogorelova,
U. V. Chubykina, N. A. Tmoyan, T. V. Balakhonova, M. I. Afanasyeva, O. I. Afanasyeva, S. N. Pokrovsky 36

Oxidized low-density lipoproteins as indicators of the developmnet of chronic cardiovascular insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology

I. A. Umnyagina, T. V. Blinova, L. A. Strakhova, V. V. Troshin, V. D. Fedotov 46

Echocardiographic assessment of the epicardial fat layer in patients with various stages of coronary artery disease

E. A. Polyakova, S. E. Nifontov, M. I. Butomo, O. A. Berkovich, E. I. Baranova 54

Clinical case

A parodontopathogenic microflora in atherosclerotic plaque in patient with cardiovascular disease

M. M. Alshibaya, M. V. Vitovich, E. N. Nikolaeva, V. N. Tsarev 64

Educational lecture

Statins: to whom and in what cases are they indicated?

P. P. Malyshev, Y. A. Shuvalova, AI Kaminnyi 69

From the editor

Anniversary of I. I. Shaposhnik 74

In the memory of N. A. Gracianskij 75

Instructions for authors 76

Проблема неизменных коронарных артерий: какие неинвазивные тесты способны ее решить?

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0001

© Алексей Николаевич Сумин, Екатерина Викторовна Корок

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Для цитирования: Сумин АН, Корок ЕВ. Атеросклероз и дислипидемии. Проблема неизменных коронарных артерий: какие неинвазивные тесты способны ее решить? 2019;4(37):5-17. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0001

Абстракт

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время занимает лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, что и обуславливает повышенное внимание к ее своевременной диагностике. Несмотря на достаточное количество различных неинвазивных методов визуализации, используемых для диагностики стабильной ИБС, коронарная ангиография (КАГ) до сих пор считается «золотым стандартом» в выявлении обструктивного поражения коронарных артерий (КА). Однако инвазивный характер КАГ делает эту процедуру менее желательной в качестве исследования первой линии, особенно если учесть, что две трети пациентов с подозрением на стабильную стенокардию не имеют обструктивной ИБС по данным КАГ, даже несмотря на ранее проводимое неинвазивное тестирование. Кроме того, в реальной клинической практике у значительного числа больных инвазивная КАГ проводится без достаточных на то показаний, в результате чего не выявляет значимого поражения КА. Получается, что диагностические алгоритмы обследования больных с подозрением на ИБС, представленные в международных и национальных рекомендациях и основанные на современных неинвазивных методах диагностики, никак не влияют на частоту выявления обструктивных поражений КА при КАГ. На данный момент поиск оптимального алгоритма является предметом оживленных дискуссий. В предлагаемом обзоре рассматриваются диагностические подходы Европейских и Британских рекомендаций, а также разночтения, касающиеся диагностических возможностей предлагаемых неинвазивных тестов. Кроме того, обсуждается перспективное использование анатомических неинвазивных тестов, в частности, оценка фракционного резерва кровотока при мультиспиральной компьютерной томографии КА (FFRCT). Настоящий обзор будет способствовать лучшему пониманию диагностических стратегий при стабильной ИБС, как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

Ключевые слова: диагностика, ишемическая болезнь сердца, неинвазивные тесты.

The problem of intact coronary arteries: what non-invasive tests can solve it?

A. N. Sumin, E. V. Korok

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease", Kemerovo, Russia

Abstract

Coronary artery disease (CAD) currently occupies a leading position in the structure of cardiovascular mortality and morbidity, which causes increased attention to its timely diagnosis. Despite a sufficient number of different non-invasive imaging methods used to diagnose stable CAD, coronary angiography (CAG) is still considered the "gold standard" in detecting obstructive coronary artery (CA) lesions. However, the invasive nature of CAG makes this procedure less desirable as a first-line study, especially considering that up to two thirds of patients with suspected stable angina do not have obstructive CAD according to CAG,

even though previously non-invasive testing has been done. In addition, in real clinical practice, in a significant number of patients, invasive CAG is performed without sufficient evidence, as a result, it does not reveal a significant damage to CA. It turns out that diagnostic algorithms for examining patients with suspected CAD, presented in international and national guidelines, based on modern non-invasive diagnostic methods, do not affect the detection rate of CA obstructive lesions in CAG. At the moment, the search for the optimal algorithm is the subject of lively discussions. The proposed review examines the diagnostic approaches of the European and British guidelines, as well as discrepancies regarding the diagnostic capabilities of the proposed non-invasive tests. In addition, the prospective use of anatomical non-invasive tests is discussed, in particular, the assessment of fractional blood flow reserve for multispiral computed tomography (FFRCT). This review will contribute to a better understanding of diagnostic strategies with stable CAD, both in scientific research and in clinical practice.

Keywords: diagnostics, coronary artery disease, non-invasive tests.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, именно они в настоящее время являются ведущей причиной смертности во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [1]. Учитывая данный факт, своевременной верификации ИБС уделяется повышенное внимание. Диагностика боли в груди является основным клиническим и финансовым бременем для систем здравоохранения. По оценкам American Heart Association, затраты на сердечно-сосудистые заболевания в США составляют \$555 млрд в год и вырастут более чем на \$1 трлн к 2035 г. при условии, что не произойдет никаких организационных изменений [2]. И хотя за последние 20 лет прослеживается увеличение количества различных неинвазивных методов визуализации, используемых для диагностики стабильной ИБС, коронарная ангиография (КАГ) до сих пор считается «золотым стандартом» в выявлении обструктивного поражения коронарных артерий (КА) [3–5]. Однако инвазивный характер КАГ делает эту процедуру менее желательной в качестве исследования первой линии, особенно если учесть, что две трети пациентов с подозрением на стабильную стенокардию не имеют обструктивной ИБС по данным КАГ, даже несмотря на ранее проводимое неинвазивное тестирование [6]. Кроме того, в реальной клинической практике у значительного числа больных инвазивная КАГ проводится без достаточных на то показаний, в результате чего не выявляет значимого поражения КА [6–10]. Отчасти это можно объяснить категорией обследуемых больных, например, у пациентов с нарушениями ритма, клапанными пороками сердца, трансплантированным сердцем обнаружение интактных КА ожидаемо [7], что сказывается на частоте их выявления в целом среди всей когорты больных, которым проведена КАГ. Тем не менее количество пациентов с подозрением на ИБС и отсутствием обструктивного поражения КА при инвазивной КАГ может существенно колебаться, в некоторых крупных регистровых исследованиях достигает 50% и более [6, 8, 11].

Получается, что совершенствование диагностических алгоритмов обследования больных с подозрением на ИБС, представленных в соответствующих международных и национальных рекомендациях [4, 5, 12], доступность современных неинвазивных методов диагностики никак не влияет на частоту выявления обструктивных поражений КА при КАГ. Кроме того, в большинстве исследований при сравнении различных методов визуализации не было представлено конкретных доказательств, позволяющих рекомендовать один диагностический тест по сравнению с другим. Критическое отношение к функциональным нагрузочным тестам отчасти обусловлено высокой частотой ложноположительных результатов [13]. Попробуем разобраться, какие методы неинвазивной диагностики стабильной ИБС все-таки являются оптимальными и позволят практикующим врачам избежать необоснованного проведения КАГ.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), начальным этапом диагностического алгоритма у больных с подозрением на ИБС является оценка предтестовой вероятности (ПТВ), и лишь при промежуточных показателях (15–85%) возникает необходимость проведения неинвазивных тестов, к которым могут относиться как функциональные пробы, провоцирующие ишемию миокарда, так и анатомические методы, направленные на выявление стенозов КА [4, 5, 12]. Получается, что в реальной клинической практике большая часть больных имеет промежуточные показатели ПТВ, то есть всем им необходимо выполнение неинвазивного тестирования.

По данным анализа, проведенного в клинике НИИ КПССЗ, у пациентов с подозрением на ИБС также были отмечены довольно высокие показатели ПТВ (68%). При том что такие тесты, как велоэргометрия и суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), выполнялись всего в 10% случаев, не говоря уже о других неинвазивных тестах [7]. Отсутствие предварительного нагрузочного тестирования отчасти можно объяснить тем, что некоторым пациентам КАГ проводили рутинно при подготовке к хирургическим вмешательствам



на сердце, некоронарных артериальных бассейнах, перед операциями по поводу нарушений ритма сердца. В одном из обсервационных исследований НИИ кардиологии (г. Томск) также было отмечено, что у больных со стабильной ИБС нагрузочные тесты были выполнены менее чем у 50%, а информативный метод визуализации выбран лишь у 6% пациентов [14].

Несколько иначе обстоит ситуация за рубежом. По данным национальной базы США, среди неинвазивных тестов предпочтение отдавалось стресс-магнитнорезонансной томографии (МРТ) – 54%, реже применяли стресс-эхокардиографию (ЭхоКГ) – 21% и тредмилметрию – 25% [15]. В одном из докладов, представленном на Европейском конгрессе кардиологов в 2014 г., была продемонстрирована стратегия диагностической инвазивной КАГ при лечении пациентов с подозрением на ИБС, где авторы отметили, что большая часть пациентов госпиталя имела промежуточные показатели ПТВ (97%). При этом нагрузочное тестирование проводилось большинству обследуемых больных (82%), из них: один тест в 69% и два теста в 13% случаев. Из функциональных тестов предпочтение отдавалось тредмил-тесту, а в 10,6% случаев выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) КА. Результаты КАГ показали отсутствие или незначимое поражение КА (менее 50%) у 41% пациентов, при том что независимыми предикторами обструктивной ИБС помимо возраста, мужского пола, курения, сахарного диабета и типичной клиники стенокардии являлись положительные результаты функциональных и анатомических тестов [14]. В работе Patel MR и соавторов при обследовании больных с подозрением на ИБС также было продемонстрировано довольно частое проведение нагрузочного тестирования (70%), при этом обструктивное поражение КА выявлялось лишь у 40% пациентов. Кроме того, при негативном тесте и высоком риске (по Фрамингемской шкале) более чем у половины больных диагностировали значимые стенозы КА, и это было выше, чем при положительном тесте и промежуточном и низком риске по данной шкале [6].

Очевидно, что частота проведения неинвазивных нагрузочных тестов в России существенно ниже, чем за рубежом, и это никак не влияет на частоту выявления необструктивного поражения КА при сопоставлении результатов российских и зарубежных центров.

В литературе также приводятся данные, позволяющие усомниться в диагностических возможностях неинвазивных нагрузочных тестов. Например, в одноцентровом исследовании Rio P. и соавторов при проведении 2600 инвазивных КАГ обструктивное поражение КА было выявлено в 48,8% случаев. При этом 85% пациентов имели и промежуточную ПТВ, в 86% случаев выполнялось неинвазивное нагрузочное тестирование. И если в однофакторном анализе среди прочих факторов положительный

результат неинвазивного стресс-теста присутствует в качестве предиктора выявления обструктивного поражения КА, то в многофакторный анализ он уже не вошел. По данным C-statistic, оценка только факторов риска обладала невысокой способностью выявлять больных с обструктивными поражениями КА, а добавление клинических симптомов позволило достигнуть статистически значимого увеличения предсказательной ценности (0,601 и 0,735 соответственно, $p < 0,0001$). При этом дополнительная оценка ПТВ, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и неинвазивных тестов не привела к увеличению диагностической ценности [16].

Похожие данные получены еще в одном из обширных регистров (661 063 больных) с проведением КАГ [8], в котором необструктивное поражение КА (<50%) было выявлено у 58,4% пациентов, а неинвазивные тесты проводились в 64% случаев, из них в 51,9% подтверждены патологические изменения и лишь в 9% они соответствовали высокому риску. Таким образом, неинвазивные тесты по сравнению с клиническими данными имели минимальную добавочную ценность в предсказании обструктивных поражений КА (C-индекс составил 0,74 для клинических факторов против 0,75 для результатов неинвазивных тестов).

Соответственно, возникает вопрос: почему неинвазивные тесты оказались неспособны эффективно выявлять больных с обструктивными поражениями КА в этих регистрах?

Согласно рекомендациям ЕОК, при стратификации риска у пациентов с подозрением на ИБС при промежуточном риске предпочтение отдается функциональным тестам с визуализацией (класс I, уровень доказательности A), анатомические методы при этом занимают вторую позицию (класс IIa, уровень доказательности A). При этом возможно проведение стресс-ЭКГ с физической нагрузкой для установления диагноза ИБС у пациентов с клиникой стенокардии и промежуточной ПТВ (15–65%), но при условии возможности выполнения физической нагрузки и оценки ЭКГ [5]. В настоящее время данный метод является одним из самых доступных нагрузочных тестов в Российской Федерации.

Действительно, стресс-ЭКГ является одним из наиболее широко изученных методов выявления ишемии, он доступен по стоимости, относительно прост в исполнении и интерпретации, довольно быстро предоставляет необходимую клиническую информацию, а также имеет хорошие прогностические данные при отрицательном результате теста у пациентов с низким риском. Из недостатков данного метода можно отметить его низкую чувствительность (60%) и специфичность (76%), а также ограничения, связанные с физическими возможностями пациента [17]. Ввиду невысокой диагностической точности метод стресс-ЭКГ в большинстве руководств по диагностике ИБС воспринимается как малоэффективный, не оправдывающий себя с точки зрения затрат [13]. Хотя в рекомендациях

АСС/АНА отмечено, что данный метод предоставляет важную прогностическую информацию в зависимости от переносимости физической нагрузки, времени восстановления сердечного ритма и хронотропного ответа. Доказано, что на каждый 1 МЕТ прироста физической работоспособности смертность, скорректированная по Фрамингемской шкале риска, уменьшалась на 17% ($p < 0,001$). Кроме того, снижение частоты сердечных сокращений через 1 минуту после прекращения физических упражнений менее чем на 12 ударов/мин являлось независимым предиктором смертности среди женщин ($p < 0,0001$), а неспособность достичь 85% от максимальной частоты сердечных сокращений при отсутствии терапии бета-блокаторами, также была связана с плохим прогнозом как у женщин, так и у мужчин [18]. При этом необходимо помнить, что при однососудистом поражении стресс-ЭКГ с постепенным увеличением нагрузки может не выявить ишемических изменений миокарда даже при наличии клинических проявлений стенокардии, возникающих при каких-то особых условиях [19].

При значениях ПТВ в пределах 66–85% эксперты ЕОК рекомендуют сразу приступить к выполнению стресс-тестов с визуализацией [5].

В настоящее время одним из самых используемых нагрузочных тестов с визуализацией для оценки стабильной ИБС является стресс-ЭхоКГ. В некотором смысле данный метод – это «рабочая лошадка» кардиологии, позволяющий оценить не только анатомию сердца, но и состояние миокарда, его функцию, перфузию, гемодинамику, резерв коронарного кровотока [14, 17]. Кроме того, к достоинствам стресс-ЭхоКГ можно отнести отсутствие лучевой нагрузки, быстроту в исполнении и интерпретации полученных данных, возможность проведения пробы как с физической нагрузкой (беговая дорожка или велосипед), так и с использованием фармакологического препарата (добутамин), что немаловажно для больных, имеющих ограничения выполнения физической нагрузки [17]. Тем не менее, согласно рекомендациям ЕОК, стресс-ЭхоКГ обладает более низкой чувствительностью (77%) по отношению к однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (86%), МТР (89%), позитронной эмиссионной томографии (91%) [5]. Это можно объяснить некоторыми ограничениями данного метода: качество визуализации снижается на фоне ожирения (невозможность получения подходящего ЭХО-окна), нарушений ритма, хронической обструктивной болезни легких; осторожностью использования добутамина в связи с риском развития тяжелых желудочковых аритмий (проба выполняется в присутствии клинициста и средств реанимации); вероятностью ложноположительного результата на фоне блокады левой ножки пучка Гиса; операторзависимое исследование [17]. Повысить диагностическую точность стресс-ЭхоКГ возможно путем устранения технических недостатков метода (улучшение качества В-режима),

улучшения детекции контура эндокарда (использование эхоконтрастных препаратов), повышения тренированности оператора [14]. Кроме того, по некоторым данным, 3D-ЭхоКГ имеет теоретические преимущества перед 2D-ЭхоКГ (возможность получения нескольких плоскостей при одном сканировании и более точная оценка объемных и функциональных показателей желудочков, а также зоны, ответственной за кровоснабжение передней нисходящей артерии) [17].

Среди методов ядерной диагностики обструктивного поражения КА приоритет отдается сцинтиграфии миокарда или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая в рекомендациях ЕОК считается одним из ведущих неинвазивных методов диагностики ИБС у больных с промежуточной ПТВ (класс 1А). Сцинтиграфия миокарда обладает достаточно высокой чувствительностью (90–91%) и специфичностью (75–84%) [5]. ОФЭКТ может выполняться с использованием как физических упражнений, так и фармакологических препаратов (дипиридамола, добутамина), позволяет получить оценку жизнеспособности миокарда. Кроме того, имеются прогностические данные о применении сцинтиграфии миокарда для оценки стабильной ИБС. Так, в исследовании COURAGE, все пациенты которого в начале и через 6–18 месяцев после рандомизации прошли визуализацию ОФЭКТ, было показано, что больные, перенесшие чрескожные коронарные вмешательства и медикаментозную терапию, имели лучшие показатели сокращения зоны ишемии, чем пациенты, получающие только медикаментозную терапию [20]. Несмотря на все достоинства ОФЭКТ, имеются данные и о некоторых ограничениях настоящего метода в диагностике обструктивной ИБС. Например, ОФЭКТ может не выявлять значимые стенозы передней нисходящей артерии, дистальное и однососудистое поражение. Также при поражении трех КА по данным КАГ при ОФЭКТ высока вероятность получения отрицательного результата нагрузочного теста [21]. Это обусловлено затруднением в оценке «сбалансированной ишемии», когда на фоне трехсосудистого поражения относительно недооценивается обширная стресс-индуцированная зона ишемизированного миокарда [17].

В клинике НИИ КПССЗ также была проведена работа по оценке возможностей ОФЭКТ в диагностике обструктивных поражений КА. По нашим данным, специфичность ОФЭКТ не сильно отличалась от зарубежных (87%), а чувствительность составила всего 40% [22]. Причина снижения чувствительности может заключаться во влиянии методологического подхода при определении эффективности теста клинического исследования, то есть в случае положительного результата неинвазивного нагрузочного теста вероятность быть направленным на КАГ выше, чем при отрицательном результате стресс-теста. Настоящий подход приводит к увеличению чувствительности и уменьшению специфичности [23]. В нашей



работе данный эффект не прослеживался, так как пациентам исходно планировалось проведение как ОФЭКТ, так и КАГ независимо от результата ОФЭКТ. Невысокие значения чувствительности ОФЭКТ можно объяснить большим числом ложноотрицательных результатов. Например, в нашем исследовании по данным КАГ трехсосудистое поражение коронарных артерий было выявлено в 12% случаев, а окклюзии КА – в 41%, что также могло способствовать отрицательному фармакологическому стресс-тесту и снижению чувствительности ОФЭКТ в выявлении значимого поражения КА [22]. Наша научная группа решила не исключать эту категорию пациентов из анализа, поскольку в реальной клинической практике невозможно предсказать, какое поражение КА будет выявлено у больного при проведении ОФЭКТ. В недавно проведенных исследованиях также было продемонстрировано, что вероятность ложноотрицательных результатов ОФЭКТ ассоциирована с увеличением возраста, объемов ЛЖ, наличием типичной стенокардии, более высокой ПТВ [21], что вполне согласуется с результатами нашей клиники. Кроме того, на специфичность ОФЭКТ могут оказывать влияние сахарный диабет, гипертрофия ЛЖ и нарушения внутрисердечной проводимости [23]. Также необходимо помнить о вероятности микрососудистой формы стенокардии, которая может вызывать кардиальные симптомы и выявляться при неинвазивном функциональном тестировании, но не при КАГ. Распространенность микрососудистой дисфункции значительно выше среди женщин, и это ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [24, 25]. Дефекты перфузии $\geq 10\%$, индуцированные ^{99m}Tc , по данным ОФЭКТ, связаны с высоким риском кардиальных осложнений. При этом частота событий зависит не только от размеров ишемизированного миокарда и фракции выброса ЛЖ, но и от возраста, функциональных ограничений и других клинических особенностей высокого риска, таких как болезнь периферических артерий, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, предшествующий инсульт и хроническая болезнь почек [26].

Из менее значимых ограничений ОФЭКТ можно отметить относительно высокую дозу облучения (в среднем 7 мЗв) [27], вероятность повторного визита пациента (в зависимости от протокола исследования 1 этап выполняется с применением стресс-агента, который требует определенного временного промежутка, чтобы покинуть миокард, 2 этап проводится в состоянии покоя) [17].

Еще одним методом ядерной визуализации, который недавно был предложен для диагностики стабильной ИБС, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Преимущество данного метода заключается в возможности количественной оценки кровотока в миокарде, что позволяет избежать проблем со «сбалансированной ишемией» и выявить микрососудистую форму стенокардии. Кроме того, при объединении ПЭТ с КТ можно получить

как функциональную, так и анатомическую оценку ИБС. В метаанализе McArdle и соавторов ПЭТ показала более высокую диагностическую точность (чувствительность – 90% и специфичность – 95%) по сравнению с ОФЭКТ у пациентов с подозрением на ИБС [17], особенно среди женщин [18]. Тем не менее сканеры для ОФЭКТ и индикаторы для визуализации более широко доступны и менее дорогостоящи, чем ПЭТ-сканеры и позитронно-эмиссионные радиоактивные индикаторы, что и обуславливает довольно редкое использование ПЭТ в диагностике стабильной ИБС [5].

В течение последних двух десятилетий все чаще в клинической кардиологии используется МРТ. В рекомендациях ЕОК стресс-МРТ также отмечена в качестве метода неинвазивного тестирования ИБС, его чувствительность в среднем составляет 80%, а специфичность – 73% [5]. Стресс-МРТ имеет ряд преимуществ, таких как: 1) является неионизирующим методом; 2) дает возможность визуализации сердца в любой плоскости (нет ограничения из-за легких, ребер, ожирения); 3) позволяет оценить клапанный аппарат и внесердечные структуры; 4) помогает в дифференцировке ишемической и неишемической кардиомиопатии, в оценке зоны фиброза, глубины поражения, жизнеспособности миокарда, а также эпикардального, микрососудистого заболевания и субэндокардиальной ишемии, что делает его идеальным способом диагностики ИБС для женщин [18]. В одном из крупных одноцентровых исследований, в котором сравнивались стресс-МРТ и стресс-ПЭТ, было показано, что стресс-МРТ обладает большей чувствительностью у женщин по сравнению с мужчинами (88,7% против 50,9% соответственно) и имеет довольно высокую диагностическую точность у обоих полов [19]. В настоящее время есть данные ряда многоцентровых рандомизированных исследований, в которых проводилось сопоставление результатов стресс-МРТ с ОФЭКТ (MR-IMPACT, CE-MARC trial, MR-IMPACT II, CE-MARC 2 trial) с оценкой фракционного резерва кровотока (MR-INFORM). Они показали, что данный метод ничем не уступает по своей диагностической точности при обследовании пациентов с подозрением на ИБС, позволяет избежать ненужной инвазивной ангиографии [28–31]. Тем не менее стресс-МРТ имеет некоторые ограничения, так как не все пациенты могут переносить сканирование в связи с клаустрофобией или почечной недостаточностью ($\text{eGFR} < 30$ мл/мин), а качество изображения может ухудшаться при аритмии (тахикардии), неспособности задержки дыхания. Сама методика занимает относительно много времени, достаточно дорогостоящая и, к сожалению, доступна не во всех центрах. В реальной клинической практике использование данного метода пока ограничено [17].

Особая роль в диагностике ИБС отводится МСКТ коронарных артерий, поскольку данный метод не только является неинвазивным, но и позволяет

оценить анатомическое поражение КА. По некоторым данным МСКТ-ангиография КА является приемлемой или даже предпочтительной в качестве первичного исследования у пациентов с подозрением на ИБС [32–34]. Однако в рекомендациях ЕОК МСКТ коронарных артерий рассматривается в качестве метода второй линии после функциональных стресс-тестов с визуализацией у больных с подозрением на ИБС с ПТВ в нижнем промежуточном диапазоне от 15% до 50% [5]. И хотя данный метод обладает довольно высокой чувствительностью (95–99%) [5], он малоинформативен при выраженном кальцинозе КА («засвечивание» просвета сосуда), калибре КА менее 2 мм, исследовании ранее установленных стентов диаметром менее 3 мм, нарушениях ритма («артефакты» движения при частоте сердечных сокращений более 75 ударов в минуту), ожирении [17]. В исследовании EVINCI МСКТ имела максимальную чувствительность и специфичность (около 90%) по выявлению значимого поражения КА, при том что чувствительность ПЭТ составила 80%, а ОФЭКТ ближе к 70% [35]. В более ранних мультицентровых исследованиях (EUROPE, ACCURACY, MEDIC) также были продемонстрированы довольно высокие показатели чувствительности (94–99%) и отрицательной прогностической ценности МСКТ-ангиографии КА (97–99%) [36–38]. Наш опыт тоже показал, что МСКТ-ангиография КА обладает высокой прогностической ценностью отрицательного результата в выявлении значимого поражения КА (94%) [41]. Неудивительно, что в настоящий момент одним из главных применений МСКТ-ангиографии является неинвазивное тестирование перед инвазивной КАГ, что связано именно с высоким негативным предсказательным значением [42].

Кроме того, в проспективном многоцентровом исследовании PROMISE было показано, что даже оценка только кальциевого индекса при МСКТ имела более высокое прогностическое значение, чем при проведении функциональных тестов на ишемию [42, 43]. При этом в исследовании SCOT-HEART отмечено, что при оценке результатов МСКТ и функциональных тестов за трехлетний период наблюдения группы были сопоставимы по количеству осложнений, а добавление МСКТ КА к стандартному обследованию больных приводило к снижению фатальных и нефатальных инфарктов миокарда на 38% [44, 45]. В работах Patel MR и соавторов продемонстрировано, что МСКТ эффективнее выявляет обструктивное поражение КА (в 70% случаев), чем неинвазивные функциональные тесты (стресс-ЭхоКГ, ОФЭКТ, МРТ), – в 45% случаев [6, 8]. В регистре CONFIRM были представлены результаты обследования 23 854 пациентов с симптомами ИБС, согласно которым «нормальный» результат МСКТ-ангиографии КА был связан с очень низким уровнем смертности в год – 0,28%. При этом уровень смертности возрастал в зависимости от тяжести ИБС, соотношение рисков составляло

1,62 для необструктивной ИБС, 2 – для обструктивного поражения одной КА, 2,92 – для значимых стенозов двух КА и 3,7 – для трехсосудистого поражения или стенозе ствола левой КА $\geq 50\%$ [46]. Ежегодная частота смертей и инфарктов миокарда возрастала с увеличением степени и тяжести обструктивной ИБС [47].

Прибегая к использованию данного метода, необходимо помнить: поскольку МСКТ-ангиография является анатомическим методом, то не предоставляет никакой функциональной информации о тяжести стеноза. Для преодоления настоящего ограничения был предложен еще один перспективный метод – МСКТ с оценкой фракционного резерва кровотока (FFRCT) [48].

Исходя из вышеизложенного, можно выделить несколько возможных причин низкой эффективности неинвазивных тестов в выявлении обструктивной ИБС:

- завышение чувствительности и специфичности неинвазивных тестов (рассчитаны на популяции высокого риска, влияние отбора – на КАГ попадают больные с положительными результатами неинвазивных тестов);
- ограничения неинвазивных методик выявления ишемии и визуализации;
- наличие микрососудистой стенокардии (до 20% среди больных ИБС).

Таким образом, несмотря на имеющиеся рекомендации, учитывая ограничения неинвазивных тестов в диагностике обструктивного поражения КА, однозначного ответа на вопрос, чем руководствоваться при определении показаний к проведению КАГ, так и не получено. Оптимальный алгоритм выявления значимых поражений КА до сих пор является предметом оживленных дискуссий.

Что же предложено в настоящее время, после выхода Европейских рекомендаций 2013 г.?

В 2016 г. были представлены обновленные Британские рекомендации, в которых в сравнении с 2010 г. предлагается полностью отказаться от старого алгоритма с неинвазивными функциональными тестами (которые были рекомендованы при ПТВ от 30 до 60%), всем пациентам с подозрением на ИБС рекомендуют проведение МСКТ-ангиографии, и только в случае ее неинформативности следует выполнять функциональные нагрузочные тесты [34]. Предполагается, что новые рекомендации не только упростят диагностический путь, но и значительно сократят расходы. Предварительные расчеты показали, что использование МСКТ-ангиографии КА в качестве метода первой линии будет приносить ежегодную экономию средств только в Англии в размере £16 млн, позволит довольно быстро исключить обструктивную ИБС и более эффективно использовать ресурсы [49]. Ретроспективный анализ исследования SCOT-HEART показал, что такой подход способен снизить частоту выявления интактных КА при возможной стенокардии (ОР 0,32; 95%

ДИ 0,19–0,52; $p < 0,001$), тем не менее уменьшить общее число инвазивных КАГ у этой популяции не удалось ($p = 0,481$), а при неангинозных болях оно даже увеличилось (ОР 1,82; 95% ДИ 1,13–2,92; $p = 0,014$). В последнем случае также не удалось снизить частоты выявления интактных КА при инвазивной КАГ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,30–2,05; $p = 0,622$) [50]. По мнению Roobottom С, роль функционального тестирования является неопределенной и будет подвергаться постоянной критической оценке [13].

Внести ясность по данному вопросу попытались авторы одного из докладов, представленных на последнем европейском конгрессе кардиологов. В 2018 г. были опубликованы результаты обширного метаанализа с включением 32 795 пациентов из 155 исследований, в котором рассматриваются диагностические возможности различных неинвазивных тестов (стресс-ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, ОФЭКТ, ПЭТ, стресс-MPT, МСКТ) и КАГ в выявлении анатомически (визуальная оценка при помощи инвазивной КАГ) и функционально (определение фракционного резерва кровотока [FFR] $< 0,8$) значимой ИБС, основанные на оценке посттестовой вероятности. Для каждого метода диагностики в соответствии с эталонным стандартом (КАГ или FFR), с учетом их чувствительности и специфичности, были рассчитаны относительная вероятность положительного и отрицательного результатов (коэффициент правдоподобия) и определен диапазон ПТВ. Далее при помощи номограммы Fagan, исходя из значений ПТВ и коэффициента правдоподобия для определенной диагностической методики, представлены расчеты посттестовой вероятности, подтверждающей ($> 85\%$) или исключающей ($< 15\%$) обструктивную ИБС. Данный подход позволяет в конкретной клинической ситуации выбрать оптимально информативный метод верификации ИБС. Так вот, стресс-ЭКГ может выявлять и исключать анатомически значимую ИБС только тогда, когда ПТВ составляет $\geq 80\%$ (76–83) и $\leq 19\%$ (15–25) соответственно. МСКТ-ангиография КА способна подтверждать анатомически значимую ИБС при ПТВ $\geq 58\%$ (45–70) и исключать при показателе $\leq 80\%$ (65–94). Соответствующие значения ПТВ для функционально значимой ИБС были $\geq 75\%$ (67–83) и $\leq 57\%$ (40–72) для МСКТ и $\geq 71\%$ (59–81) и $\leq 27\%$ (24–31) для КАГ, демонстрируя более низкую эффективность анатомической визуализации по сравнению с FFR. При этом методы функциональной визуализации (ОФЭКТ, ПЭТ, стресс-MPT), напротив, способны выявлять функционально значимую ИБС при ПТВ ≥ 46 –59% и исключать при значении ≤ 34 –57%. Резюмируя, авторы метаанализа призывают при выборе диагностического метода для выявления анатомически и функционально значимых стенозов КА учитывать прежде всего оптимальный диапазон ПТВ для каждого теста, а также затраты на его проведение, доступность, простоту в исполнении и интерпретации [51].

В работе Knuuti J и соавторов в очередной раз получено подтверждение, что: 1) стресс-ЭКГ имеет весьма ограниченную диагностическую ценность на любом уровне предтестовой вероятности; 2) МСКТ-ангиографию целесообразнее применять при диагностике анатомически значимых стенозов КА; 3) функциональные тесты с визуализацией лучше способны выявлять функционально значимое поражение КА по сравнению с МСКТ-АГ и КАГ. Кроме того, авторы упоминают об имеющихся данных по оценке FFR при помощи МСКТ, но в связи с отсутствием стандартизации они не были включены в анализ [51].

В настоящее время имеются убедительные данные, подтверждающие более тесную связь симптоматики с перфузией миокарда, нежели чем со степенью стеноза КА [52]. FFR является хорошим маркером перфузии миокарда, а значение $\leq 0,75$ коррелирует с наличием индуцируемой миокардиальной ишемии. Таким образом, FFR обеспечивает важную взаимосвязь между анатомическим стенозом, ишемией миокарда и симптоматикой [53]. Кроме того, результаты исследования COURAGE привели к пониманию того, что реваскуляризация при стабильной стенокардии должна преимущественно выполняться только при функционально значимых стенозах [54]. Однако FFR довольно редко используется в рутинной клинической практике в виду ее инвазивности, высокой стоимости, дополнительных временных затрат и неудобства для пациента.

В настоящее время в литературе довольно активно изучаются возможности неинвазивной оценки FFR при МСКТ-ангиографии КА (FFRCT) [53, 55, 56]. Данный метод был предложен в качестве диагностического инструмента для более адекватного определения показаний к инвазивной КАГ после выполнения МСКТ [55, 57, 58]. К сожалению, пока не совсем понятно, какое место занимает FFRCT среди остальных методов неинвазивной диагностики у пациентов с подозрением на ИБС. В недавнем метаанализе Danad I и соавторы попытались решить эту проблему путем оценки диагностической эффективности отдельных методов, используя инвазивный FFR в качестве эталонного стандарта. Так вот, стресс-MPT обладала самой высокой диагностической точностью при выявлении специфичной для поражения ишемии (чувствительность 91% [диапазон 84–95%]; специфичность 85% [диапазон 79–89%]), далее следует FFRCT (чувствительность 83% [диапазон 78–87%]; специфичность 78% [диапазон 78–81%]), которая превзошла ОФЭКТ (чувствительность 57% [диапазон 49–64%]; специфичность 75% [диапазон 69–80%]). К сожалению, данных о диагностической точности других методов оказалось недостаточно, поэтому они не были представлены [59].

В одном из обзоров канадских авторов отмечено, что FFRCT менее зависим от артефактов движения, кальциноза КА, снижения отношения

сигнал/шум (SNR) по отношению к МСКТ. Данный метод является неинвазивным и позволяет одновременно оценивать FFR всех сегментов КА без применения «коронарной» аппаратуры, введения аденозина, дополнительного облучения (по сравнению со стандартной МСКТ). FFRCT дает более полную информацию об анатомии стеноза КА, ишемии миокарда и их взаимосвязи с симптоматикой, а также показал хорошую корреляцию с инвазивными FFR (исследование DISCOVER-FLOW) и КАГ (исследование PLATFORM), что позволяет более тщательно отбирать пациентов с высокой вероятностью выявления обструктивной ИБС для КАГ [53]. Кроме того, было показано, что FFRCT снижает частоту необоснованных направлений на инвазивную КАГ после МСКТ, увеличивая тем самым частоту реваскуляризации в целом [57, 60].

Проспективное исследование PLATFORM было первым клиническим исследованием, в котором оценивалось применение FFRCT при ведении пациентов со стабильной ИБС [61]. Все пациенты ($n=584$) с симптомами ИБС и промежуточной ПТВ были разделены на две группы: 1 группа – пациенты, направленные на неинвазивное тестирование, рандомизированы для прохождения планового неинвазивного тестирования или FFRCT; 2 группа – пациенты, направленные на инвазивное тестирование, рандомизированы для прохождения КАГ или FFRCT. Среди 380 пациентов 2 группы использование FFRCT привело к лучшему отбору пациентов для КАГ. Обструктивная ИБС была выявлена у 88% пациентов, рандомизированных в группу FFRCT по сравнению только с 27% ($p < 0,0001$) в группе с неинвазивным тестированием [57]. Использование стратегии FFRCT также привело к отмене КАГ у 61% ($n=118/193$) пациентов без последующего увеличения риска смерти или нефатального инфаркта миокарда. Через год наблюдения не было выявлено значимых различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сроках коронарной реваскуляризации между стратегией с FFRCT и стратегиями лечения с неинвазивным или инвазивным тестированием [62]. Тем не менее, из-за небольшой когорты пациентов и, следовательно, низкой частоты событий, данных настоящего исследования оказалось недостаточно для утвердительной оценки клинических результатов FFRCT.

В исследовании PLATFORM также оценивалась экономическая эффективность FFRCT. Анализ за 90 дней показал, что среди пациентов, предназначенных для инвазивного тестирования, стратегия с FFRCT привела к снижению затрат на одного больного на 32% по сравнению с обычным лечением (\$7343 против \$10734, $p < 0,0001$). В основном это было обусловлено менее частым направлением на КАГ в группе FFRCT [63]. В течение 1 года наблюдения стратегия с FFRCT продолжала демонстрировать 33%-ную экономию средств по сравнению со стандартным лечением (\$8127 против \$12145, $p < 0,0001$)

[62]. Хотя в группе пациентов, предназначенных для неинвазивного тестирования, стратегия FFRCT привела к немного большему количеству КАГ (18% против 12%) и большей частоте реваскуляризации (10% против 5%), чистая стоимость на 1 пациента незначительно отличалась между двумя группами за 90 дней (\$2679 против \$2137, $p=0,26$) [63] и через 1 год (\$3049 против \$2579, $p=0,82$) [62]. Таким образом, выборочное использование FFRCT у пациентов, которым показано проведение КАГ, привело к экономии средств, но не у больных с наличием показаний к неинвазивному тестированию.

Недавно были опубликованы данные еще одного клинического исследования, основанного на использовании FFRCT в диагностическом алгоритме у пациентов с симптомами ИБС [64]. В одноцентровом исследовании, включающем 1248 больных, МСКТ КА была выполнена у 1173 пациентов (94%), из которых 16% были направлены на FFRCT и 7% на КАГ. Решение о проведении FFRCT было основано главным образом на наличии 1 или 2 промежуточных стенозов КА (30–70%). У пациентов со стенозом $< 30\%$ дальнейшее исследование не проводилось. Перфузионная томография миокарда была выполнена у 4% пациентов из-за неубедительных данных МСКТ. Среди больных, направленных на FFRCT, 98% случаев были диагностическими, а 31% дали положительный результат ($\leq 0,80$). FFRCT позволил правильно классифицировать 73% пациентов и 70% КА (согласно результатам FFR). Среди пациентов с положительным FFRCT ($\leq 0,80$) и перенесших КАГ только 45% получили реваскуляризацию, а при предельном значении FFRCT 0,75 число больных, которым была выполнена реваскуляризация, увеличилось до 70%. Тем не менее неясно, как значение FFRCT $\leq 0,75$ влияет на клинический исход и какую тактику выбирать у больных с FFR 0,75–0,80. Автор рекомендует продолжить наблюдение в течение 3 месяцев для оценки симптомов. При этом среди 69% пациентов с FFRCT $> 0,80$, у которых было отсрочено проведение КАГ, в течение 12 месяцев наблюдения не было отмечено сердечно-сосудистых событий [64].

Хотя исследования PLATFORM [61] и Nørgaard BL и соавторов [64] предоставили информацию о клинической пользе стратегии с использованием FFRCT при оценке симптомных пациентов со стабильной ИБС, необходимо больше данных, чтобы оценить ее влияние на отдаленные клинические результаты.

В 2018 г. были опубликованы результаты обширного проспективного исследования ADVANCE, посвященного изучению диагностических стратегий с применением МСКТ КА и FFRCT в реальных клинических условиях, их влияния на принятие решений, проведение инвазивной КАГ, реваскуляризации и на развитие серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Из представленных данных видно, что после изначального проведения только МСКТ-ангиографии и при последующей

дополнительной оценке с помощью FFRCT 66,9% пациентов в группах медикаментозной терапии и реваскуляризации миокарда были реклассифицированы. При этом необструктивная ИБС по КАГ выявлялась значительно реже у больных с FFRCT $\leq 0,80$ (14,4%) по сравнению с пациентами с FFRCT $\geq 0,80$ (43,8%, ОШ 0,19, ДИ 0,15–0,25, $P < 0,001$). В общей сложности 72,3% больных с FFRCT $\leq 0,80$ были реваскуляризированы. При том, что в течение 90 дней у пациентов с FFRCT $\leq 0,80$ не было отмечено неблагоприятных событий, в то время как у 19 больных (0,6%) с FFRCT $\leq 0,80$ были зарегистрированы серьезные сердечно-сосудистые события ($p = 0,0008$), из них в 14 (0,3%) случаях отмечены инфаркт миокарда/летальный исход ($p = 0,039$) [65]. Исследование ADVANCE показало, что стратегия с использованием FFRCT по сравнению с только одной МСКТ позволила сократить количество КАГ без обструктивного поражения КА, более эффективно определять показания к реваскуляризации миокарда, а также выделить пациентов с меньшим риском развития нежелательных явлений в течение 90 дней. Хотя большинство нежелательных явлений с применением подобных стратегий и происходят в течение первых 3 месяцев, более длительные периоды наблюдения также очень важны, особенно с позиции развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в связи с этим реестр ADVANCE предполагает дальнейшее наблюдение на протяжении 3 лет.

Как мы видим, дискуссия по поводу оптимального алгоритма диагностики обструктивной ИБС до сих пор продолжается. К сожалению, концеп-

ция, предложенная в последних рекомендациях ЕОК, основанная на предварительной оценке предтестовой вероятности ИБС, пока себя не оправдала. Базовые шкалы оценки ПТВ, предлагаемые основными международными рекомендациями, существенно завышают вероятность ИБС и, как следствие, приводят к выполнению избыточного количества неинвазивных и инвазивных диагностических процедур. Обширные регистры последних лет подтверждают, что стандартные неинвазивные тесты, ориентированные на выявление ишемии миокарда (с оценкой ЭКГ или с визуализацией), не всегда способны верифицировать обструктивное поражение КА. При этом неинвазивная анатомическая оценка состояния коронарного русла при МСКТ, особенно в сочетании с оценкой фракционного резерва кровотока, выглядит наиболее перспективным подходом. Следует признать, что современные рекомендации на данный момент требуют дальнейшей доработки в отношении как оценки ПТВ, так и выбора наиболее эффективной стратегии неинвазивной диагностики. Пока же этого не произошло, клиницистам следует продолжить применение в практической деятельности существующего диагностического алгоритма с учетом индивидуальных особенностей пациента, наличия факторов риска, клинической картины заболевания и данных традиционного обследования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Список литературы

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171.
2. American Heart Association. CARDIOVASCULAR DISEASE: A COSTLY BURDEN FOR AMERICA PROJECTIONS THROUGH 2035. <https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Cardiovascular-Disease-A-Costly-Burden.pdf>.
3. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/ AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/ SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:39–71.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumboltz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–e164, DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabatù M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Niboyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S,

- James SK, Kervinen K, Kolb P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
6. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886–95.
 7. Korok EV, Sumin AN, Sinkov MA, Nagirnyak OA, Chibikova TY, Barbarash LS. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russ J Cardiol* 2016;2:52–59. Russian (Корок ЕВ, Сумин АН, Синьков МА, Нагурняк ОА, Чичкова ТЮ, Барбараш ЛС. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;2:52–59).
 8. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, Douglas PS, Messenger J, Garratt KN, Maddox TM, Peterson ED, Roe MT. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014;167:846–852.
 9. Costa Filbo FF, Chaves BJ, Ligaby LT, Santos EM, Silva DT, Puzzi MA, Braga SL, Abizaid A, Sousa AG. Efficacy of patient selection for diagnostic coronary angiography in suspected coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(5):466–71.
 10. Ferreira AM, Marques H, Tralhão A, Santos MB, Santos AR, Cardoso G, Soares H, Carvalho MS, Madeira S, Machado FP, Cardim N, de Araújo Gonçalves P. Pre-test probability of obstructive coronary stenosis in patients undergoing coronary CT angiography: Comparative performance of the modified diamond-Forrester algorithm versus methods incorporating cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. 2016;222:346–51.
 11. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijis MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316–1330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014.
 12. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, Hemingway H, Timmis A; Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607–10.
 13. Roobottom C. Radical changes to the investigation of stable chest pain following the 2016 NICE update. *Br J Radiol*. 2018 Jul;91(1087):20170694. DOI: 10.1259/bjr.20170694.
 14. Korok EV, Sumin AN. Current issues of CHD diagnosis in materials of the Russian cardiology congress (Ekaterinburg, 20–23 September 2016). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(1):131–140. Russian (Корок ЕВ, Сумин АН. Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах Российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20–23 сентября 2016). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. №1. С.131–140. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-131-140).
 15. Mudrick DW, Douglas PS. Cheaper, better, or good enough: evidentiary standards for coronary CTA. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(2):110–2. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.03.003.
 16. Rio P, Ramos R, Pereira-da-Silva T, Barbosa C, Cabela D, Fiarresga A, de Sousa L, Abreu A, Patrício L, Bernardes L, Ferreira RC. Yield of contemporary clinical strategies to detect patients with obstructive coronary artery disease. *Heart Int*. 2016;10(1):e12–9. DOI: 10.5301/heartint.5000224.
 17. Mordi IR, Weir-McCall JR, Houston JG, Lang CC, Badar AA, John Irving R. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2017;13:427–437.
 18. Chamsi-Pasha MA, Kurrelmeyer KM. Noninvasive Evaluation of Symptomatic Women with Suspected Coronary Artery Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(4):193–200. DOI: 10.14797/mdcj-13-4-193.
 19. Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, Bijsterveld P, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*. 2014;129(10):1129–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000071.
 20. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudsen M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283–1291.
 21. Yuan JW, Wang YT, Lu CZ. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging. *Hell J Nucl Med*. 2015 Sep-Dec;18(3):215–21.

22. Sumin AN, Korok EV, Korotkevich AA, Kachurina EN, Kokov AN, Barbarash OL. Single photon emission computed tomography in diagnostics of obstructive lesion in coronary arteries. *Russ J Cardiol* 2017;12(152):14–20. Russian (Сумин АН, Корок ЕВ, Короткевич АА, Качурина ЕН, Коков АН, Барбараш ОЛ. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;12:14–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-14-20).
23. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Gorbatenko EA. Predictors of hemodynamically significant coronary stenoses in patients with disturbed myocardial perfusion based on the results of single-photon emission computed tomography. *Klinicheskaya medicina*. 2012;7:25–30. Russian (Кузнецов ВА, Ярославская ЕИ, Горбатенко ЕА. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. *Клиническая медицина*. 2012;7:25–30).
24. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, Pepine CJ, Bairey Merz CN. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J*. 2013;166:134–141. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
25. Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, Arsanjani R, Shalev A, Otaki Y, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, Fish M, Germano G, Abidov A, Shaw L, Rozanski A, Berman DS. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):530–41. DOI: 10.1007/s12350-015-0150-3.
26. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, Kramer CM, Min JK, Newby LK, Nixon JV, Srichai MB, Pellikka PA, Redberg RF, Wenger NK, Shaw LJ; American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology; Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jul 22;130(4):350–79.
27. Rausch I, Fuchsel FG, Kuderer C, Hentschel M, Beyer T. Radiation exposure levels of routine SPECT/CT imaging protocols. *Eur J Radiol*. 2016;85(9):1627–1636.
28. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29(4):480–489.
29. Schwitter JI, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, Schönberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T; MR-IMPACT Investigators. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. singlephoton emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *European Heart Journal*. 2013;34(10):775–781.
30. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley JR, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett CC, Cairns DA, Sharples LD, Brown JM; CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(10):1051–1060.
31. Hussain ST, Paul M, Plein S, McCann GP, Shab AM, Marber MS, Chiribiri A, Morton G, Redwood S, McCarthy P, Schuster A, Ishida M, Westwood MA, Perera D, Nagel E. Design and rationale of the MRINFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:65.
32. Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS. Diagnostic strategies for the evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:843–852.
33. Williams MC, Moss A, Nicol E, Newby DE. Cardiac CT improves outcomes in stable coronary heart disease: results of recent clinical trials. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2017;10:14.
34. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10:15. DOI: 10.1007/s12410-017-9412-6.
35. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, Pizzi MN, Todiere G, Gimelli A, Schroeder S, Drosch T, Poddighe R, Casolo G, Anagnostopoulos C, Pugliese F, Rouzet F, Le Guludec D, Cappelli F, Valente S, Gensini GF, Zawaideh C, Capitanio S, Sambucetti G, Marsico F, Perrone Filardi P, Fernández-Golfín C, Rincyn LM, Graner FP, de Graaf MA, Fiechter M, Stebli J, Gaemperli O, Reyes E, Nkomo S, Mäki M, Lorenzoni V, Turchetti G, Carpeggiani C, Marinelli M, Puzzuoli S, Mangione M, Marcheschi P, Mariani F, Giannessi D, Nekolla S, Lombardi M, Sicari R, Scholte AJ, Zamorano JL, Kaufmann PA, Underwood SR, Knuuti J; EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovas Imaging*. 2015;8:e002179. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002179.
36. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–2336. DOI: 10.1056/NEJMoa0806576.
37. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM,

- Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: A prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–2144. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.058.
38. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031.
 39. deKemp RA, Yoshinaga K, Beanlands RS. Will 3-dimensional PETCT enable the routine quantification of myocardial blood flow? *J Nucl Cardiol*. 2007;14(3):380–397.
 40. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolb P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619.
 41. Sumin AN, Korok EV, Kokov AN, Zbuchkova EA, Barbarash OL, Barbarash LS. Role of Multidetector Computed Tomography and Stress-Echocardiography in Assessment of Risk of Cardiological Complications of Non-Cardiac Surgery. *Kardiologiya* 2014;5:39–47. Russian (Сумин АН, Корок ЕВ, Коков АН, Жучкова ЕА, Барбараш ОЛ, Барбараш ЛС. Роль мультиспиральной компьютерной томографии и стресс-эхокардиографии в оценке риска развития кардиологических осложнений при некардиальных операциях. *Кардиология*. 2014;5:39–47).
 42. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Kim YJ, Cheng VY, Chow BJ, Cury RC, Delago AJ, Dunning AL, Feuchtner GM, Hadamitzky M, Karlsberg RP, Kaufmann PA, Leipsic J, Lin FY, Chinnaiyan KM, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Labounty T, Gomez MJ, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2103–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.062.
 43. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291–1300.
 44. SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an openlabel, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383–2391.
 45. Williams MC, Hunter A, Shab AS, et al; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1759–1768.
 46. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS; CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16;58(8):849–60.
 47. Schulman-Marcus J, Hartaigh BY, Gransar H, Lin F, Valenti V, Cho I, Berman D, Callister T, DeLago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Al-Mallah M, Budoff M, Kaufmann P, Achenbach S, Raff G, Chinnaiyan K, Cademartiri F, Maffei E, Villines T, Kim YJ, Leipsic J, Feuchtner G, Rubinshtein R, Pontone G, Andreini D, Marques H, Shaw L, Min JK. Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: The CONFIRM Long-Term Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;9(4):364–72.
 48. Asher A, Singhal A, Thornton G, Wragg A, Davies C. FFRCT derived from computed tomography angiography: the experience in the UK. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Dec;16(12):919–929. DOI: 10.1080/14779072.2018.1538786.
 49. National Institute for Health and Care Excellence. Putting NICE Guidance into Practice. Resource impact report: chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/resources/resource-impact-report-2726121709>.
 50. Adamson PD, Hunter A, Williams MC, Shab ASV, McAllister DA, Pawade TA, Dweck MR, Mills NL, Berry C, Boon NA, Clark E, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJ, Timmis AD, Newby DE. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart* 2018;104:207–214. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311508.
 51. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolb P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018 Sep 14;39(35):3322–3330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy267.

52. van de Hoef TP, Siebes M, Spaan JA, Piek JJ. *Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure.* *Eur Heart J* 2015;36:3312–9a.
53. Kueh SH, Boroditsky M, Leipsic J. *Fractional flow reserve computed tomography in the evaluation of coronary artery disease.* *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(5):463–474.
54. Windecker S, Kolb P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619.
55. Nørgaard BL, Jensen JM, Blanke P, Sand NP, Rabbat M, Leipsic J. *Coronary CT Angiography Derived Fractional Flow Reserve: The Game Changer in Noninvasive Testing.* *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(11):112. DOI: 10.1007/s11886-017-0923-1.
56. Tesche C, Vliegenthart R, Duguay TM, De Cecco CN, Albrecht MH, De Santis D, Langenbach MC, Varga-Szemes A, Jacobs BE, Jochheim D, Baquet M, Bayer RR Nd, Litwin SE, Hoffmann E, Steinberg DH, Schoepf UJ. *Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve for Therapeutic Decision Making.* *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2121–2127. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.034.
57. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutherlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, De Bruyne B. *Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR (CT): outcome and resource impacts stud.* *Eur Heart J.* 2015;36:3359–67.
58. Blankstein R, Bittencourt MS, Bhatt DL. *Coronary CTA in the evaluation of stable chest pain.* *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1771–1772.
59. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Nørgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, Min JK. *Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis.* *Eur Heart J* 2017;38:991–8.
60. Jensen JM, Bøtker HE, Matbiassen ON, Grove EL, Øvrebush KA, Pedersen KB, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Maeng M, Kaltoft A, Jakobsen L, Sørensen JT, Thim T, Kristensen SD, Krusell LR, Nørgaard BL. *Computed tomography derived fractional flow reserve testing in stable patients with typical angina pectoris: influence on downstream rate of invasive coronary angiography.* *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:405–414.
61. Pontone G, Patel MR, Hlatky MA, Chiswell K, Andreini D, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutherlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, de Bruyne B, Rogers C, Douglas PS. *Rationale and design of the Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts study.* *Am Heart J* 2015;170:438–46.e44.
62. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutherlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, Hlatky MA. *1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease.* *J Am Coll Cardiol* 2016;68:435–45.
63. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutherlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Wilk A, Wang F, Rogers C, Douglas PS. *Quality of Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve with Computed Tomography Angiography: PLATFORM.* *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2315–23.
64. Nørgaard BL, Hjort J, Gaur S, Hansson N, Bøtker HE, Leipsic J, Matbiassen ON, Grove EL, Pedersen K, Christiansen EH, Kaltoft A, Gormsen LC, Maeng M, Terkelsen CJ, Kristensen SD, Krusell LR, Jensen JM. *Clinical Use of Coronary CTA-Derived FFR for Decision-Making in Stable CAD.* *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:541–50.
65. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Nørgaard BL, Berman DS, Raff G, Hurwitz-Koweek LM, Pontone G, Kawasaki T, Sand NP, Jensen JM, Amano T, Poon M, Øvrebush K, Sonck J, Rabbat M, Mullen S, De Bruyne B, Rogers C, Matsuo H, Bax JJ, Leipsic J, Patel MR. *Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry.* *Eur Heart J* 2018;0:1–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy530.

Гладкомышечный трансгелин и его роль в атеросклеротическом процессе

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0002

© Радима Анатольевна Жетишева¹, Марина Анатольевна Ковалева², Инна Анатольевна Каменихина², Марьяна Хабасовна Шогенова¹, Леонид Иванович Ковалев², Владимир Геннадьевич Наумов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

² Институт биохимии им. А. Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва

Для цитирования: Жетишева РА, Ковалева МА, Каменихина ИА, Шогенова МХ, Ковалев ЛИ, Наумов ВГ. Атеросклероз и дислипидемии. Гладкомышечный трансгелин и его роль в атеросклеротическом процессе. 2019;4(37):18-26.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0002

Абстракт

Цель. Изучить изменения гладкомышечного трансгелина с помощью протеомных технологий при атеросклеротическом поражении грудного отдела аорты.

Материал и методы. Материалом исследования являлись аутопсийные образцы аорты (грудной отдел), полученные в течение 1 суток после смерти (n=22). Для выявления аутоантигенов использовали сыворотки крови больных мужчин с начальным и распространенным атеросклерозом (n=27). Для изучения белков применяли двумерный электрофорез по О'Фарреллу, модификации NEPHGE, IEF, времяпролетную и тандемную MALDI-TOF-масс-спектрометрию.

Результаты. При изучении аутопсийных тканей в ряду нормальная ткань – липидное пятно/полоса – липофиброзная бляшка было выявлено увеличение содержания фракции белка трансгелина, кодируемого геном TAGLN, в зависимости от усугубления атеросклеротического процесса от отсутствия или следового количества в образцах без атеросклероза до выявления разных изоформ при стадии фиброзной бляшки. Более того, выявлялись фрагменты TAGLN, частично окисленные, что характерно для многих белков при атерогенезе, но впервые выявлено для трансгелина.

При иммуноблоттинге сыворотки крови больных с выраженным атеросклерозом показали реакцию на трансгелин как аутоантиген, а реакция сывороток крови в группе с начальным атеросклерозом отсутствовала. Кроме того, была выявлена достоверная взаимосвязь между реакцией сывороток на трансгелин и уровнем моно-СРБ в группе с выраженным атеросклерозом.

Выводы. Полученные результаты показали, что гладкомышечный трансгелин, возможно, участвует в патогенезе атеросклероза и его прогрессировании. В сыворотках крови некоторых пациентов с выраженным атеросклерозом выявлено наличие аутоантител к гладкомышечному трансгелину, а взаимосвязь с моно-СРБ может свидетельствовать о вовлечении как воспалительного, так и иммунного ответа в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, протеомные исследования, гладкомышечный трансгелин, иммуноблоттинг.

Smooth muscle transgelin and its role the atherosclerotic process

R. A. Zhetisheva¹, M. A. Kovaleva², I. A. Kamenihina², M. K. Shogenova¹, L. I. Kovalev², V. G. Naumov¹

¹ Federal State Budgetary Organisation National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation

² Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the changes in smooth muscle transgelin in atherosclerotic lesions of thoracic aorta using proteomic technologies.

Materials and methods. The study material was autopsy samples of thoracic aorta obtained within 1 day after death ($n = 22$). To identify autoantigens, the blood serum of men with initial and advanced atherosclerosis was used ($n = 27$). To study proteins, O'Farrell two-dimensional electrophoresis, NEPHGE, IEF modifications, time-of-flight and tandem MALDI-TOF mass spectrometry were used.

Results. When studying autopsy tissues in the series normal tissue-lipid stain/strip – lipofibrotic plaque, an increase of the transgelin protein fraction encoded by the TAGLN gene was revealed, depending on the aggravation of the atherosclerotic process from the absence or trace amount in samples without atherosclerosis to the detection of various isoforms at the fibrotic stage plaque. Moreover, partially oxidized TAGLN fragments were detected, which is characteristic of many proteins during atherogenesis, but was first detected for transgelin.

In immunoblotting the blood serum of patients with severe atherosclerosis gave a reaction to transgelin as an autoantigen, and there was no reaction of blood serum in the group with initial atherosclerosis. In addition, a significant correlation was found between the serum response to transgelin and the level of mono-CRP in the group with severe atherosclerosis.

Conclusions. The results showed that smooth muscle transgelin is possibly a component of the pathogenesis of atherosclerosis and its progression. The presence of autoantibodies to smooth muscle transgelin was detected in the blood serum of some patients with severe atherosclerosis, and its association with mono-CRP may indicate the involvement of both an inflammatory and immune response in the pathogenesis of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, proteomic study, smooth muscle transgelin, immunoblotting.

В настоящее время особое внимание уделяется протеомному исследованию атеросклероза. Изучается белковый состав сыворотки не только крови, мочи, но и тканей, пораженных атеросклеротическим процессом. Большинство таких работ выполнено на животных моделях [1, 2]. Термин «протеомика» был предложен Марком Уилкинсом в 1994 году, объектом изучения протеомики являются белки, которые экспрессируются в данной клетке, ткани или организме в данный момент времени [3]. В последнее время появились публикации, где отмечена роль гладкомышечного трансгелина 1 в развитии патологии сосудов у животных и человека [4–6]. К примеру, у мышей с дефицитом ApoE с гиперхолестеринемией генетическая абляция SM22-альфа приводила к увеличению площади атеросклеротического поражения и увеличению доли пролиферирующих гладкомышечных клеток в атеросклеротических бляшках. Эти результаты идентифицируют роль SM22-альфа в регуляции фенотипа гладкомышечных клеток в процессе атерогенеза [7]. Миграция и пролиферация гладкомышечных клеток в области липофиброзных бляшек под воздействием различных факторов являются важными морфологическими признаками развивающегося атеросклероза [8–12], и трансгелин 1 может стать удобным маркером исследования механизмов этого процесса.

Трансгелин, кодируемый геном *TAGLN*, белок 22KD из семейства кальпонинов, также известный как SM22 α , WS3–10 или p27, исключительно и в избытке экспрессируется в цитоскелете клеток гладких мышц как самый ранний маркер их дифференцировки. Исследования выявили

регулирующие функции трансгелина, в том числе активную перестройку цитоскелета, фенотипическую модуляцию клеток гладких мышц сосудов, их пролиферацию, миграцию клеток и подавление опухоли [7, 13–15]. Данные литературы свидетельствуют о том, что трансгелин действует как супрессор опухолей. Его экспрессия теряется при раке простаты, молочной железы и толстой кишки [16]. Трансгелины являются представителями семейства актин-связывающих белков. Они играют важную роль в формировании цитоскелетных актиновых микрофиламентов, вовлечены в обеспечение ряда клеточных функций, и их количество меняется при ряде патологических процессов, в частности при канцерогенезе [17–19]. Функция этих белков до настоящего времени неясна. Картированы три гена трансгелинов, преобладающая экспрессия которых выявлена в разных видах тканей. Трансгелин 1 охарактеризован как гладкомышечный белок (база данных UniProt, запись Q01995), трансгелин 2 (UniProt, P37802) – как белок придатка яичка и трансгелин 3 (UniProt, Q9UI15) – как нейрон-специфичный. Проведенные исследования также показали возможную роль трансгелина в гипоксической легочной гипертензии и ремоделировании легочных сосудов при гипоксии и врожденных пороках сердца [15, 20, 21].

Цель

Изучить изменения гладкомышечного трансгелина с помощью протеомных технологий при атеросклеротическом поражении грудного отдела аорты.

Материалы и методы

Биоматериалом исследования являлись аутопсийные образцы аорты (грудной отдел), полученные в течение 24 часов после смерти ($n = 22$). Белки исследовали в образцах тканей без атеросклеротического процесса, на стадии липидного пятна и полосы, а также на стадии атеросклеротической бляшки у 15 мужчин и 7 женщин, средний возраст которых составил $64,8 \pm 9,5$ лет. В 81,9% случаев смерть наступила от сердечно-сосудистых заболеваний, в 18,2% – по другим причинам. Образцы слоев аорты получали, как описано ранее [22].

Для выявления аутоантигенов использовали образцы сыворотки крови больных с распространенным атеросклерозом ($n = 27$). В исследование были включены мужчины с начальными признаками атеросклероза и с распространенным выраженным атеросклерозом. Для первой группы ($n = 7$) отбирали больных с начальным атеросклерозом магистральных артерий, в том числе и коронарных, основываясь на данных, полученных при коронарографии и дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий. Критериями включения в группу являлись неровности контуров и стенозы не более 30%. Для второй группы ($n = 20$) отбирали больных с распространенным атеросклерозом магистральных артерий, в том числе и коронарных артерий. Критериями включения являлись стенозы 60% и более. Средний возраст первой группы $54,6 \pm 13,7$ лет, второй – $58,5 \pm 8,1$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) для первой группы составил $29,6 \pm 2,9$ кг/м², а для второй группы $28,5 \pm 4,3$ кг/м². Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, перенесенный ИМ ($p < 0,03$), также как и прием статинов ($p < 0,01$), достоверно чаще в группе больных с выраженным атеросклерозом.

Из табл. 2 следует, что группы достоверно различались по уровню ХС-ЛПНП (холестерин липопротеидов низкой плотности) ($p < 0,04$).

Образцы крови получали утром натощак перед коронарографией, центрифугировали в течение 5 мин при 1500 об/мин. Сыворотку аликвотировали и замораживали в пластиковых пробирках-эппендорфах при -70°C до проведения соответствующих исследований. В качестве антигенов использовали белковые экстракты аутопсийных образцов грудного отдела аорты из вышеуказанных.

Экстракцию белков из тканей, последующее фракционирование белков двумерным электрофорезом в ПААГ (полиакриламидном геле) по О'Фарреллу, окрашивание белковых фракций кумасси голубым R-250 (CBV R-250)/азотнокислым серебром и времяпролетную масс-спектрометрическую идентификацию проводили, как описано ранее [19]. Масс-спектрометрическая идентификация проводилась на базе Центра коллективного пользования «Промышленные биотехнологии» ФИЦ

Биотехнологии РАН. Выбранные белковые фракции для идентификации вырезали из гелевых пластин, полученных методом двумерного электрофореза. Фрагменты геля с белком (пятном) измельчали, содержащийся белок гидролизовался трипсином, и проводилась экстракция триптических пептидов для идентификации с помощью времяпролетной масс-спектрометрии на матрице (MALDI-TOF) в соответствии с ранее опубликованными протоколами и модификациями [124, 125]. Масс-спектры получали на MALDI-TOF-масс-спектрометре ReflexIII и Ultraflex (Bruker, США) с УФ-лазером (336 нм) в режиме положительных ионов в диапазоне масс 500–8000 Да и калибровали их. При MS/MS-анализе масс-спектры фрагментов регистрировали на MALDI-TOF-масс-спектрометре Bruker Ultraflex в тандемном (TOF-TOF) режиме при детекции положительных ионов. Фрагментация ионов индуцировалась подачей гелия в область начального участка траектории свободного дрейфа ионов (давление инертного газа 2×10^{-7} Па). Погрешность измерения масс-фрагментов не более 0,01%. На масс-спектре присутствовали только сигналы С-концевых фрагментов пептидов, претерпевших разрыв по пептидной связи (γ -ионы). Идентификацию белков проводили с использованием программы Mascot, опция Peptide Fingerprint (MatrixScience, США), с точностью определения массы MH^+ , равной 0,01%, и по базам данных Национального центра биотехнологической информации США (NCBI). Названия идентифицированных белков в таблицах идентификации приводятся в оригинале, на английском языке, для удобства последующей работы с базами данных NCBI и UniProt.

Для выявления аутоантигенов среди белков аорты в крови больных с распространенным атеросклерозом использовали «сэндвич»-модификацию иммуноблотинга. Белки ткани аорты фракционировали двумерным электрофорезом, переносили с гелей электроблоттингом на нитроцеллюлозные фильтры, которые обрабатывали препаратами сывороток крови (в качестве «первых антител») больных в разведении 1:30, а затем – пероксидазным конъюгатом кроличьих антител («вторые антитела») против суммарных иммуноглобулинов человека («ИМТЕК», РФ). Для регистрации результатов фильтры инкубировали в 5 мМ растворе 4-хлор-1-нафтола, 6% этанола и 0,25% перекиси водорода. Белковые фракции, прореагировавшие как аутоантигены, вырезали из окрашенной двумерной электрофореграммы-реплики, использованной для электропереноса, и проводили масс-спектрометрическую идентификацию, как описано ранее [22]. Денситометрия фрагментов двумерных электрофореграмм проводилась после сканирования (Epson Expression 1680 scanner). Полученные цифровые изображения редактировали в графическом редакторе и обсчитывали количественное содержание белков с помощью пакета программ ImageMaster 2D Platinum версии 7 (GE Healthcare,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с начальным и выраженным атеросклерозом

Показатель (%)	1 группа	2 группа	P
Отягощенный анамнез	42,9	40	0,9
Курение	85,7	75	0,4
АГ	85,7	90	0,8
ИМ	0	45	0,03
ОНМК	0	5	0,5
НРС	42,9	40	0,9
СД	28,6	20	0,6
Прием статинов	71,4	100	0,01

Примечание: P – достоверность различий между группами. АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, НРС – нарушение ритма сердца, СД – сахарный диабет.

Таблица 2. Показатели липидного спектра у больных с начальным и выраженным атеросклерозом

Показатель (%)	1 группа	2 группа	P
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 ± 1,1	5,1 ± 1,3	0,08
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	4,0 ± 0,9	3,1 ± 1,1	0,04
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,95 ± 0,13	1,5 ± 1,1	0,6
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 0,7	2,1 ± 1,3	0,5

Примечание: P – достоверность различий между группами. АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, НРС – нарушение ритма сердца, СД – сахарный диабет.

Швейцария). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ: Statistica 6.1 (непараметрические критерии); BIOSTAT, MS Office Excel 2003.

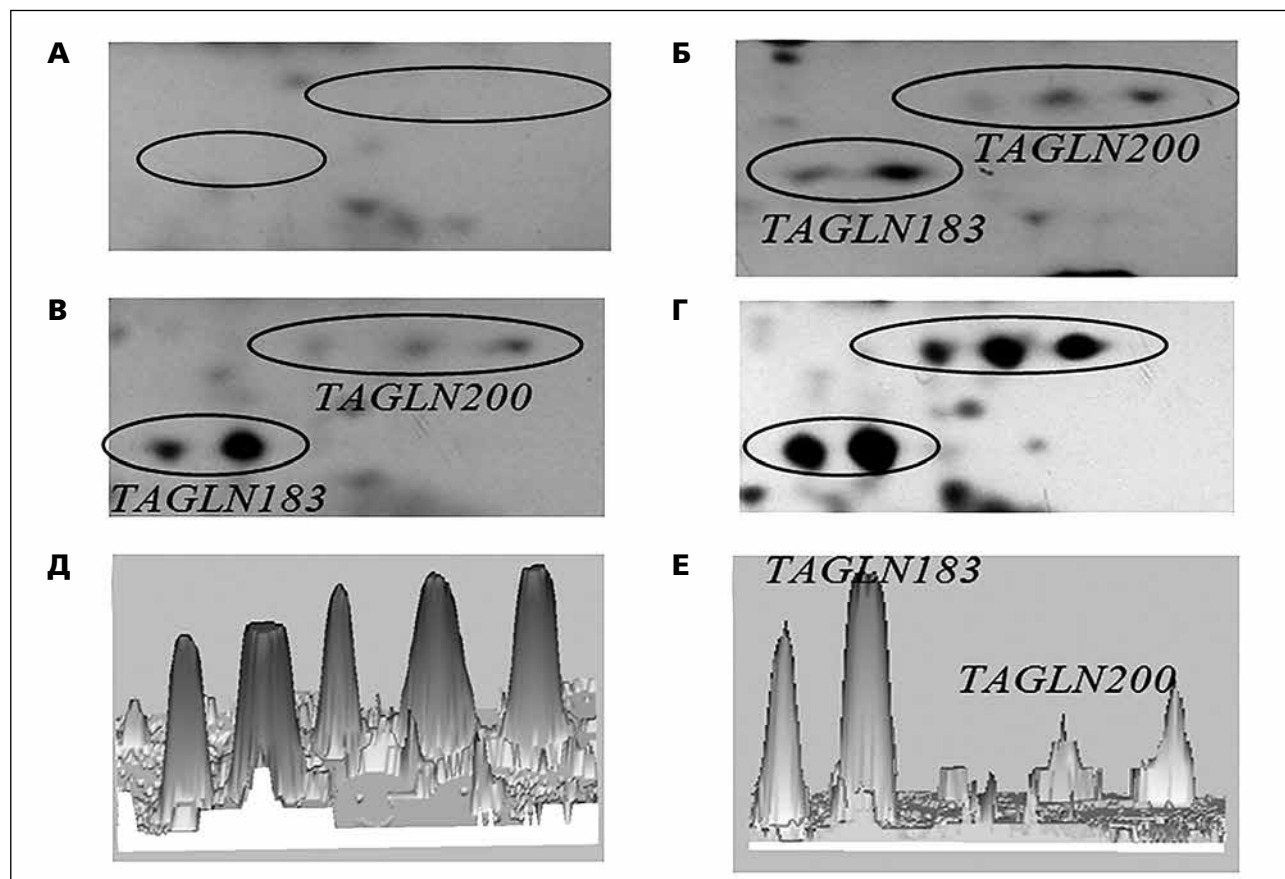
Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Российский кардиологический научно-практический комплекс» Минздрава России, протокол № 191 от 25.11.2013 г. Согласие на участие в исследовании подписано.

Результаты

В норме в ткани медиального слоя аорты содержатся продукты двух транскрипционных вариантов гена *TAGLN* (гладкомышечного трансгелина, трансгелина 1), обеспечивающих синтез одного и того же белка из 200 или 183 а.о. (аминокислотных

остатков), которые выявляются на двумерных электрофореграммах как 14 электрофоретических фракций гладкомышечного трансгелина, различающихся по молекулярной массе и изоэлектрической точке. Пять из них являются белком в 200 а.о., а 9 – 183 а.о. [26]. По результатам компьютерной денситометрии 5 фракций (3 в 200 а.о. и 2 в 183 а.о., рис. 1) содержат 90% суммарного количества трансгелина 1 в медиальном слое аорты. Их количественное соотношение (200/183) стабильно в ткани медиального слоя и составляет 1,0/0,7.

Во всех случаях количество *TAGLN* в интиме было меньше, чем в параллельных образцах медиального слоя. Более того, в тех случаях, где в интиме наблюдалось накопление гладкомышечных клеток, существенно менялось и соотношение количества

Рис. 1. Фрагменты зон трансгелинов изоэлектрофореграмм белков интимы

Примечание: А – зона ткани интимы в норме, Б – с увеличением количества фракций TAGLN в интиме нормы, В – TAGLN в интиме в зоне липофиброзных бляшек, Г – изменение содержания вариантов TAGLN в интиме в зоне липофиброзных бляшек (фракции TAGLN обозначены овалами), Д, Е – трехмерные модели результатов компьютерной денситометрии двух максимально различающихся случаев по пропорции TAGLN 200/183.

разных вариантов трансгелина. Преобладающей формой становились фракции TAGLN 183, особенно в области липофиброзных бляшек (рис. 1 Г). Их пропорция (200/183) доходила до 1,0/2,8, то есть количество более короткого варианта увеличилось в 4 раза.

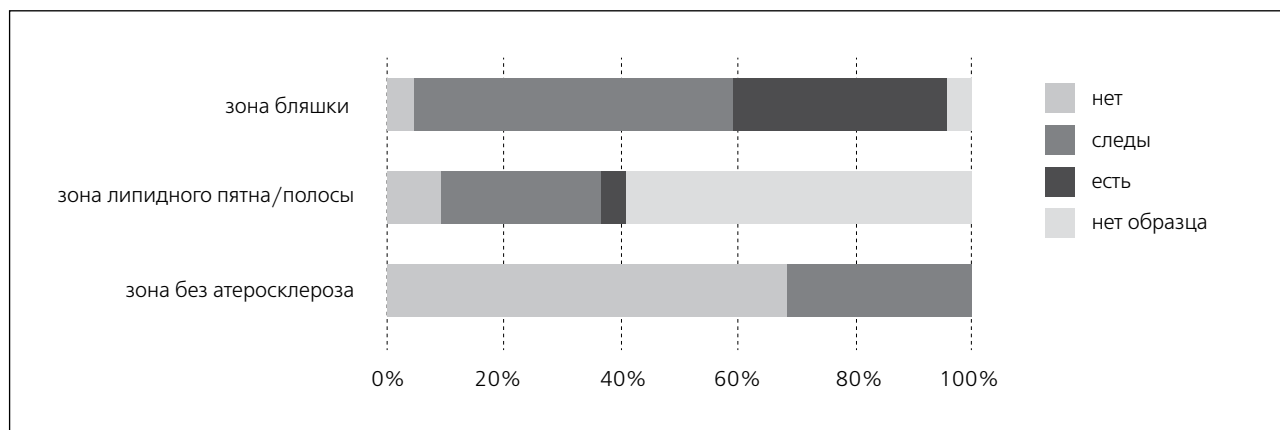
При изучении аутопсийных образцов в ряду нормальной ткани без атеросклероза – липидное пятно/полоса – атеросклеротическая бляшка было выявлено увеличение содержания фракции трансгелина в зависимости от усугубления атеросклеротического процесса. На рис. 2 представлены полученные данные. В образцах без атеросклероза фракции трансгелина не выявлялись в 68,2% случаев, а в 31,8% – обнаруживались в следовом количестве. При стадии липидное пятно/полоса четкое выявление белка регистрировалось в 4,5% случаев, а в области атеросклеротической бляшки количество изоформ увеличивалось еще больше и выявлялось в 36,4% случаев. Более того, обнаружены атипичные фракции TAGLN, некоторые были частично окисленные, что впервые выявлено для трансгелина.

Была отмечена серия кислородных пиков к пептиду m/z 2052 Да (m – масса иона, z – заряд иона,

Да – Дальтон). Спектры его фрагментации (рис. 4) и полученные результаты поиска подтверждают наличие такой модификации. Однако построить на всех спектрах фрагментации аминокислотную последовательность этого пептида с учетом окисления (программное обеспечение позволяет учесть только окисление цистеина) не удастся, что подразумевает окисление других аминокислотных остатков трансгелина и показывает необходимость разработки нового алгоритма поиска по результатам тандемной масс-спектрометрии в программе Mascot, учитывающей произвольное окисление а. о.

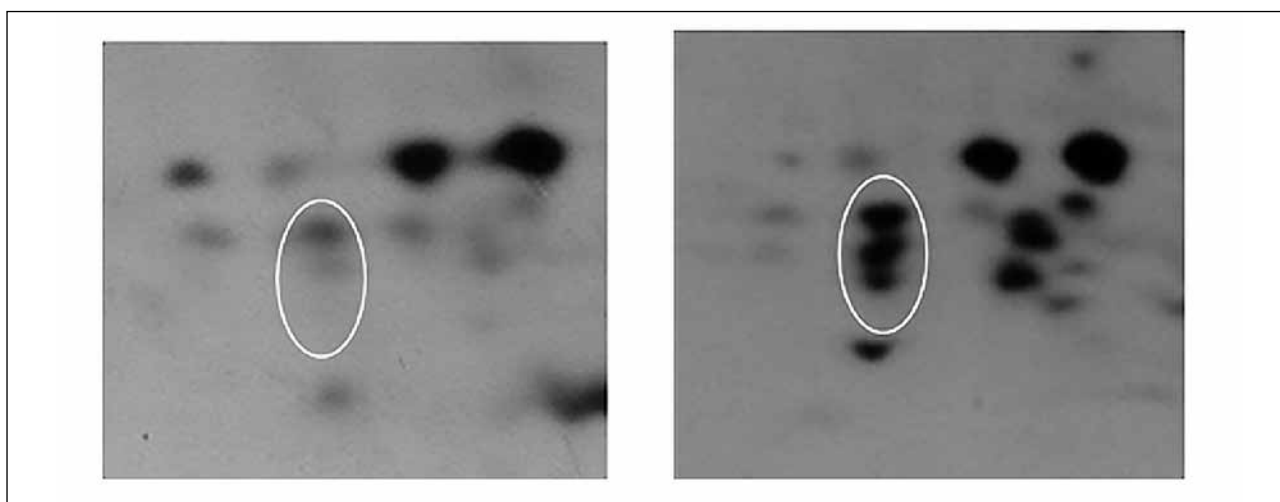
При проведении иммуноблотинга сыворотки крови больных с начальным атеросклерозом не показали иммунный ответ на трансгелин. Сыворотки крови больных с выраженным атеросклерозом более чем в 30% случаев был выявлен и положительный иммунный ответ на фракции трансгелина. На рис. 5 представлены примеры электрофореграмм с положительной иммунной реакцией на трансгелин сывороток крови.

Следует отметить, что обнаружена прямая корреляция между реакцией сывороток крови на трансгелин и уровнем моно-СРБ ($r=0,57$, $p<0,05$).

Рис. 2. Выявление белковых фракций трансгелина в зависимости от стадии атеросклероза**Таблица 3.** Результаты идентификации методом масс-спектрометрии фракций фрагментов гладкомышечного трансгелина

№	Название белка	Номер в NCBI protein	S/M**	C*	M _w /pI эксп.	M _w /pI теорет.
1	Transgelin (фрагмент 5–155)	48255905	328/26	62	18,3/7,40	22,6/8,87
2	Transgelin (фрагмент 5–155)	48255905	256/23	62	18,1/7,60	22,6/8,87
3	Transgelin (фрагмент 21–155)	48255905	232/21	58	17,8/7,50	22,6/8,87

Примечание: * Coverage – % покрытия полной аминокислотной последовательности белка выявленными пептидами.
 ** S/M – традиционные показатели идентификации, принятые в англоязычной литературе: Score – показатель соответствия, или «счет очков», Match peptides – количество совпавших пептидов, M_w – молекулярная масса, pI – изоэлектрическая точка.

Рис. 3. Фрагменты двумерных электрофореграмм зоны накопления фракций трансгелина

Примечание: слева – норма, справа – липофиброзная бляшка. Овалами выделена зона нахождения трех N-концевых фрагментов трансгелина.

Рис. 4. Вверху – спектр фрагментации иона m/z 2052 Да, иллюстрирующий наличие окисленных пиков, внизу – фрагмент итогового результата биоинформационного анализа «пептидного фингерпринта», полученного для верхней фракции фрагмента трансгелина с помощью программы Mascot

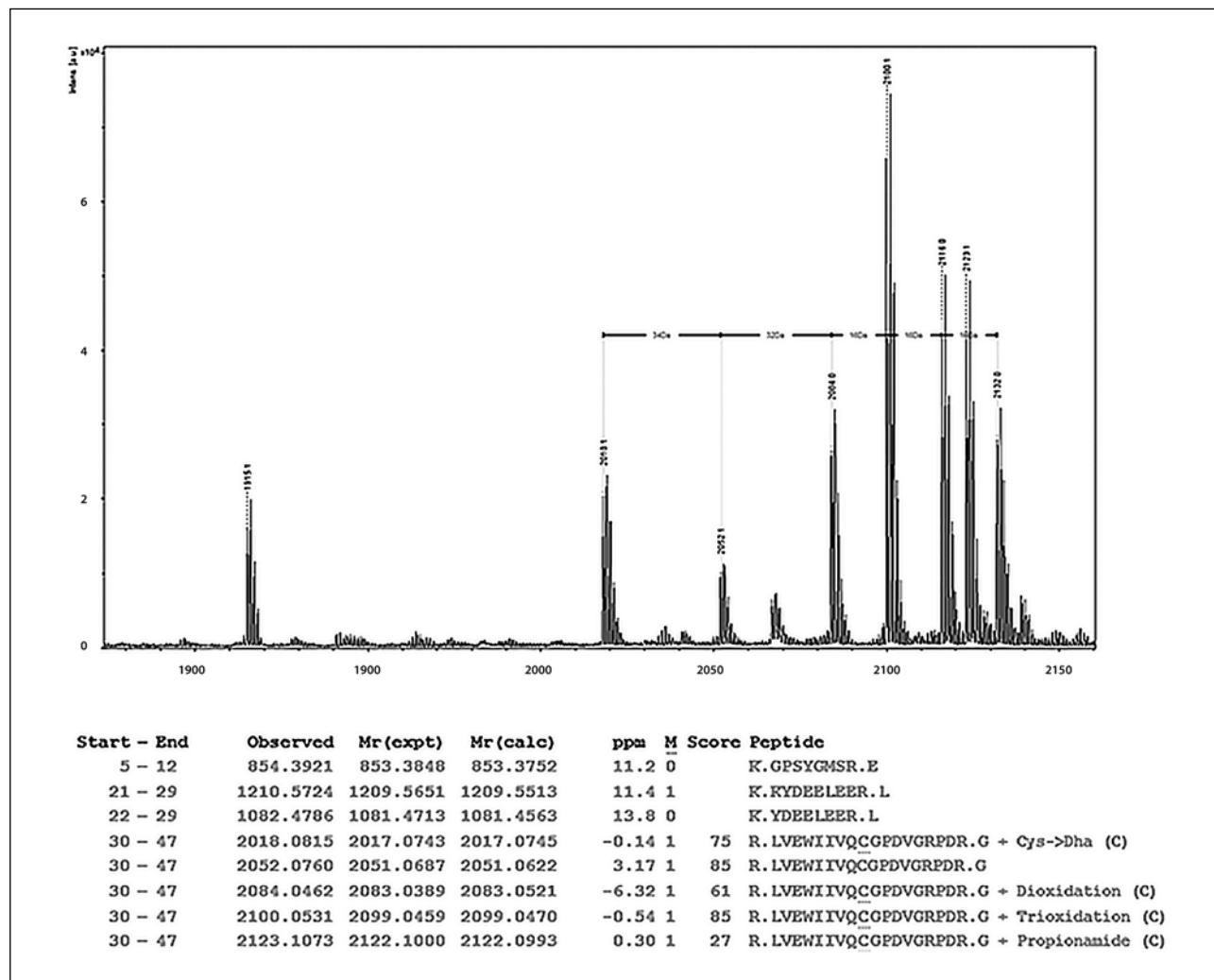
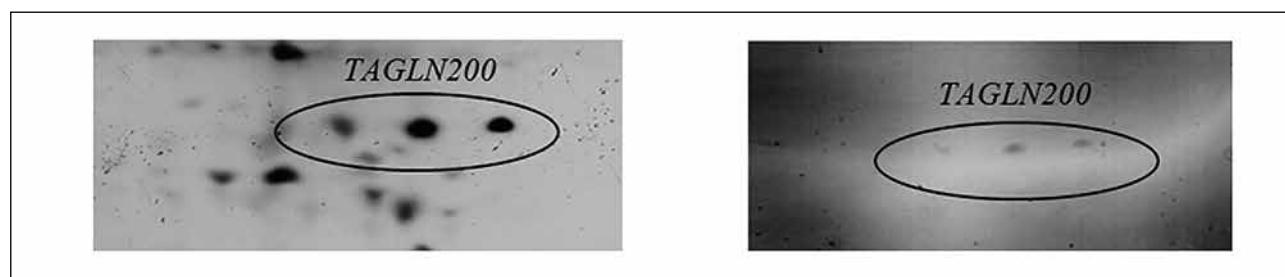


Рис. 5. Выявление аутоантигенов в ткани аорты



Примечание: слева – фрагмент двумерной электрофореграммы реплики белков аорты после электропереноса белков на нитроцеллюлозную мембрану, справа – иммуноблотинг с сывороткой крови больных. Овалами показаны фракции, давшие иммунный ответ фракции трансгелинов.

Не было выявлено достоверных корреляций между реакцией сывороток крови на трансгелин и уровнем СРБ, интерлейкина-6, холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов в крови.

Обсуждения

Данная работа является пилотной, однако полученные результаты показали, что гладкомышечный



трансгелин подвержен изменениям при атеросклеротическом процессе. Выявленные маркеры изменения цитоархитектоники гладкомышечных клеток в интимае и появление атипичных фрагментов окисленных изоформ гладкомышечного трансгелина могут сопровождаться развитием аутоиммунного ответа, что можно рассматривать как один из механизмов прогрессирования атеросклероза. Нарушение пропорции содержания в интимае разных транскрипционных вариантов трансгелина (мажорного актин-связывающего белка гладкой мышцы) явно отражает присутствие в зоне липофиброзных бляшек существенной части гладкомышечных клеток с измененной цитоархитектоникой, что может быть связано с изменением механизма пролиферации и образованием атипичных вариантов гладкомышечных клеток. Ранее было показано, что в липофиброзных бляшках обнаружены [5] иммунокомпетентные клетки, продуцирующие антитела к трансгелину. Мы проверили возможную роль трансгелина как аутоантигена при атеросклеротическом поражении сосудов. По результатам двумерного вестерн-блоттинга с сыворотками крови, полученным от больных с разной степенью выраженности атеросклероза, был зарегистрирован иммунный ответ на трансгелин сывороток крови с выраженным атеросклерозом, что подтвердило участие трансгелина и в аутоиммунном процессе при атеросклерозе.

Выводы

Полученные результаты показали, что гладкомышечный трансгелин участвует в патогенезе атеросклероза или его прогрессировании. Его возможная роль реализуется через миграцию гладкомышечных клеток в область липофиброзных бляшек в интимае, образование атипичных гладкомышечных клеток с их ускоренным дальнейшим распадом с образованием окисленных фрагментов трансгелина и формированием аутоиммунного ответа, утяжеляющего течение заболевания. Не менее важна выявленная взаимосвязь между иммунными и воспалительными звеньями патогенеза атеросклероза. Обнаруженные изменения являются одним из этапов патогенеза или отражают особенности течения заболевания, что является поводом для дальнейших исследований. Не вызывает сомнений, что данный белок можно рассматривать как перспективный маркер.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Fuster JJ, Castillo AI, Zaragoza C, Ibanez B, Andres V. *Animal models of atherosclerosis*. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012;105:1–23. DOI: 10.1016/B978-0-12-394596-9.00001-9.
2. Zaragoza C, Gomez-Guerrero C, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio L, Lavin B, Mallavia B. *Animal models of cardiovascular diseases*. *J Biomed Biotechnol*, 2011;497841. DOI: 10.1155/2011/497841. Epub 2011 Feb 16.
3. Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR. *Progress with gene-product mapping of the mollicutes: mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis* 1995;7:1090–4.
4. Zeidan A, Sward K, Nordstrom I, Ekblad E. *Ablation of SM22alpha decreases contractility and actin contents of mouse vascular smooth muscle*. *FEBS Lett*. 2004;562:141–6. DOI: 10.1016/S0014-5793(04)00220-0.
5. Canducci F, Saita D, Foglieni C, Piscopiello MR, Chiesa R. *Cross-reacting antibacterial auto-antibodies are produced within coronary atherosclerotic plaques of acute coronary syndrome patients*. *PLoS ONE*, 2012;7(8):e42283. DOI: 10.1371/journal.pone.0042283.
6. Gérard N, Chanson-Rollé A, Rock E, Brachet P. *Proteomic analysis identifies cytoskeleton-interacting proteins as major downstream targets of altered folate status in the aorta of adult rat*. *Mol. Nutr. Food Res*. 2014;58:2307–19. DOI: 10.1002/mnfr.201400317. Epub 2014 Nov 2.
7. Feil S, Hofmann F, Feil R. *SM22alpha modulates vascular smooth muscle cell phenotype during atherogenesis*. *Circ Res*. 2004;94:863–865. DOI: 10.1161/01.RES.0000126417.38728.F6.
8. Kositsky GI. *The prevalence of cardiovascular disease and lifestyle*. *Preventive cardiology*. M: Medicine, 1987:512. Russian (Косицкий ГИ. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и образ жизни. Превентивная кардиология. М: Медицина, 1987:512).
9. Vivanco F, Padial LR, Darde VM, de la Cuesta F, Alvarez-Llamas G, Diaz-Prieto N, Barderas MG. *Proteomic Biomarkers of Atherosclerosis*. *Biomarker Insights* 2008;3:101–13.
10. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. *Inflammation and the development of atherosclerosis*. *J. Atheroscler. Thromb*. 2011; 18(5):351–8. DOI: 10.5551/jat.7591.

11. Kim J, Jang SW, Park E, Ob M, Park S, Ko J. The role of heat shock protein 90 in migration and proliferation of vascular smooth muscle cells in the development of atherosclerosis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014;72:157–67. DOI: 10.1016/j.jmcc.2014.03.008.
12. Hou J, Xue X, Li J. Vasostatin-2 inhibits cell proliferation and adhesion in vascular smooth muscle cells, which are associated with the progression of atherosclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016;469(4):948–53. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.097.
13. Elsafadi M, Manikandan M, Dawud RA. Transgelin is a TGF β -inducible gene that regulates osteoblastic and adipogenic differentiation of human skeletal stem cells through actin cytoskeleton organization. *Cell Death Dis.* 2016;7(8):e2321. DOI: 10.1038/cddis.2016.196.
14. Assinder SJ, Stanton JA, Prasad PD. Transgelin: an actin-binding protein and tumour suppressor. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(3):482–6. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.02.011.
15. Zhang R, Shi L, Zhou L, Zhang G, Wu X, Shao F, Ma G, Ying K. Transgelin as a therapeutic target to prevent hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(6):L574–L583. DOI: 10.1152/ajplung.00327.2013.
16. Assinder SJ, Stanton JA, Prasad PD. Transgelin: an actin-binding protein and tumour suppressor. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(3):482–6. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.02.011.
17. Dos Remedios CG, Chhabra D, Kekic M, Dedova IM, Tsubakibara M, Berry DA. Actin binding proteins: regulation of cytoskeletal microfilaments. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 433–73. DOI: 10.1152/physrev.00026.2002.
18. Qi Y, Chiu JF, Wang L. Comparative proteomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma. *Proteomics.* 2005;5: 2960–3271. DOI: 10.1002/pmic.200401175.
19. Prasad PD, Stanton JA, Assinder SJ. Expression of the actin-associated protein transgelin (SM22) is decreased in prostate cancer. *Cell Tissue Res.* 2010;339(2):337–47. DOI: 10.1007/s00441-009-0902-y.
20. Zhang R, Zhou L, Li Q. Up-regulation of two actin-associated proteins prompts pulmonary artery smooth muscle cell migration under hypoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;41(4):467–75. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0333OC.
21. Huang L, Li L, Yang T, Li W, Song L, Meng X, Gu Q, Xiong C, He J. Transgelin as a potential target in the reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease. *J Cell Mol Med.* 2018 Dec;22(12):6249–61. DOI: 10.1111/jcmm.13912.
22. Zhetisheva RA, Kovaleva MA, Galakhov IE, Kamenikhina IA, Novikova LA, Shogenova MH, Karpov AM, Kovalev LI, Naumov VG. Study of the protein composition of the intima and copper of the thoracic aorta of patients with coronary artery disease with atherosclerotic lesions by proteomic technologies. *Cardiological Bulletin.* 2015;(2):44–50. Russian (Жетишева РА, Ковалева МА, Галахов ИЕ, Каменихина ИА, Новикова ЛА, Шогенова МХ, Карпов АМ, Ковалев ЛИ, Наумов ВГ. Исследование белкового состава интимы и меди грудного отдела аорты больных ИБС при атеросклеротическом поражении протеомными технологиями. *Кардиологический вестник.* 2015;(2):44–50).
23. Shevchenko A, Wilm M. Mass spectrometric sequencing of proteins silver-stained polyacrylamide gels. *Anal Chem.* 1996 Mar 1;68(5):850–8.
24. Govorun VM, Archakov AI. Proteomic technologies in modern biomedical science. *Biochemistry.* 2002;67(10):1341–1359. Russian (Говорун ВМ, Арчаков АИ. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке. *Биохимия.* 2002;67(10):1341–1359).
25. Glantz S. Biomedical statistics. M: Publishing house Practice, 1999:459. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика, 1999:459).
26. Kovaleva MA. Proteomic databases for the search of tissue-specific protein markers of muscle organs. Abstract. doct. diss. M, 2013:48. Russian (Ковалева МА. Протеомные базы данных для поиска тканеспецифичных белковых маркеров мышечных органов. Автореф. докт. дисс. М, 2013:48).



Результаты длительной комбинированной терапии статинами с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003

© Марина Юрьевна Зубарева¹, Игорь Владимирович Сергиенко¹, Наталья Бадриевна Горнякова¹, Алексей Аркадьевич Аншелес¹, Оксана Михайловна Драпкина²

¹ ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ, Москва

² ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Зубарева МЮ, Сергиенко ИВ, Горнякова НБ, Аншелес АА, Драпкина ОМ. Атеросклероз и дислипидемии. Результаты длительной комбинированной терапии статинов с фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией. 2019;4(37):27-35. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0003

Абстракт

В многоцентровое ретроспективное исследование были включены данные пациентов со смешанной дислипидемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Целью работы был анализ эффективности и безопасности комбинированной гиполипидемической терапии микронизированным фенофибратом (Трайкор®) с розувастатином у пациентов Москвы и Московской области. В анализ были включены данные амбулаторного наблюдения 150 больных со смешанной гиперлипидемией при уровне триглицеридов (ТГ) > 2,3 ммоль/л. Через 12 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии снижение от исходного уровня ТГ и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) плазмы крови составило 34,8% и 47,9 % соответственно. При этом доля пациентов с уровнем ТГ ≤ 2,3 ммоль/л и ≤ 1,7 ммоль/л составила 96,7% и 60,3% соответственно. Случаев прекращения приема препаратов по причине нежелательных явлений зарегистрировано не было. В целом комбинированная терапия розувастатина с фенофибратом характеризовалась эффективностью, хорошей переносимостью и приверженностью.

Ключевые слова: смешанная гиперлипидемия, сердечно-сосудистый риск, комбинированная терапия, фибраты.

Results from Long-term Combination Therapy Statins with Fenofibrate in Patients with Mixed Hyperlipidemia

Marina Yuryevna Zubareva¹, Igor Vladimirovich Sergienko¹, Natalya Badrievna Gornyakova¹, Alexey Arkadevich Ansheles¹, Oksana Mikhailovna Drapkina²

¹ FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

² FSBI National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Data from patients with mixed dyslipidemia and a high risk of cardiovascular disease (CVD) were included in the multicenter retrospective study. The purpose was to analyze the efficacy and safety of lipid-lowering therapy with micronized fenofibrate (Tricor®) in combination with rosuvastatin in patients from Moscow and Moscow region. The analysis included data from outpatient monitoring of 150 patients with mixed hyperlipidemia and triglyceride (TG) levels > 272.3 mmol/l. 12 months of combination lipid-lowering therapy resulted in a decrease from baseline TG and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) plasma levels by 34.8% and 47.9% from baseline, respectively. The percentages of patients with TG levels

≤ 2.3 mmol/l and ≤ 1.7 mmol/l were 96.7% and 60.3%, respectively. No cases of therapy discontinuation due to adverse events were reported. In general, combination therapy with rosuvastatin and fenofibrate was characterized by efficacy, good tolerability and adherence.

Keywords: mixed hyperlipidemia, cardiovascular risk, combination therapy, fibrates.

Введение

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови является значимым вкладом в модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и резидуального сосудистого риска (РСР) [1–4]. С учетом того, что рекомендованный уровень ТГ (Европейские рекомендации 2016 г.) должен быть менее 1,7 ммоль/л (< 150 мг/дл), примерно у одной трети взрослых людей этот показатель превышает нормальные значения [5, 6]. В исследованиях по распространенности дислипидемии у пациентов, принимающих статины, DYSIS (22 000 участников из 12 европейских стран и Канады) и DYSIS II (6794 пациента из 18 стран Европы, Среднего Востока и Азии), несмотря на постоянную терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в среднем от 30 до 40% пациентов имели повышенный уровень ТГ [7, 8]. Эти данные согласуются с результатами проспективного исследования «КРИСТАЛЛ» у больных «очень высокого риска», находящихся на терапии статинами ($n = 1500$). При анализе исходных данных этого отечественного наблюдательного исследования, проведенного в 2009–2013 гг., уровень ТГ был выше нормы ($\geq 1,7$ ммоль/л) у 32%, а гипо-альфа-липопротеинемия отмечена у 33% пациентов [9]. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, даже при медикаментозной нормализации уровней глюкозы, HbA1c, общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), часто сохраняется низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и высокий уровень ТГ. По данным исследования NHAMES, подобная ситуация отмечалась у 62% пациентов [10]. В крупномасштабном исследовании EUROASPIRE IV, проведенном в 24 европейских странах, была оценена распространенность повышенного уровня ТГ у пациентов с ИБС или с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Несмотря на гиполипидемическую терапию, результаты работы показали высокую встречаемость гипертриглицеридемии (ГТГ), как у пациентов с ИБС, так и с диагнозом СГХС, в 30% и 46,2% случаев соответственно [11]. Следовательно, при проведении медикаментозной терапии гиперлипидемии, направленной на достижение целевого уровня ХС-ЛНП, нередко требуются дополнительные лечебные мероприятия для снижения уровня ТГ.

С учетом доказательств того, что повышенный уровень ТГ – один из ведущих компонентов РСР, практическое отсутствие контроля смешанной

гиперлипидемии является актуальной проблемой современной терапии [12–14]. Улучшению ситуации может способствовать более активное применение дополнительной гиполипидемической терапии с препаратами из группы агонистов PPAR α (фибраты) [15–19]. Фенофибрат, как представитель дериватов фибровой кислоты, увеличивает синтез аполипопротеина A1 и A2, активность липопротеинлипаз, снижает синтез аполипопротеинов CIII, V100 и концентрацию малых плотных ЛНП. Соответственно, это ведет к увеличению уровня ХС-ЛВП, ускорению превращения хиломикрон в их ремнанты, к снижению синтеза ЛОНП [20].

Необходимо отметить, что в качестве препаратов выбора в комбинированной терапии с представителями группы статинов рекомендованы только фенофибраты (класс IIБ, уровень доказательства С) [5].

Однако, по сведениям из EUROASPIRE IV, в обычной клинической практике лишь 4,6% пациентов принимают в качестве гиполипидемической терапии препараты из группы агонистов PPAR α [21]. По данным исследований в РФ, количество пациентов, принимающих комбинированную терапию с фибратами, также невелико [9].

В рамках решения задачи по снижению риска сосудистых осложнений, связанного с ГТГ, в феврале 2018 г. было инициировано проведение ретроспективного исследования эффектов комбинированной терапии фенофибрата с розувастатином у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Целью этой программы была характеристика влияния комбинированной гиполипидемической терапии на динамику показателей липидного профиля и безопасности у пациентов с высоким риском ССЗ в амбулаторной практике.

Материал, методы, дизайн исследования

Согласно дизайну в ретроспективное исследование были отобраны 150 карт мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет с высоким риском ССЗ, наблюдающихся в липидном центре (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ или ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ) с диагнозом смешанная дислипидемия. Кроме того, критерием включения в исследование было наличие постоянной длительной (в течение 12 месяцев) комбинированной терапии фенофибратом (Трайкор®) с розувастатином. При этом показатели липидного профиля пациента до начала гиполипидемической терапии должны были соответствовать уровням: ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л или/и ХС-ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л и ТГ $> 2,3$ ммоль/л. Схема проведения исследования представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Схема исследования

Длительность комбинированной терапии	исходно	1–11 мес.	12 мес.
Показатели/Визиты	Визит 1	Промежуточные визиты	Визит 2
Показатели/Визиты	•		•
Медицинский анамнез	•		
Демографические данные	•	•	•
Оценка сопутствующей терапии	•	•	•
Индекс массы тела, окружность талии	•	•	•
Артериальное давление, ЧСС	•	•	
Критерии включения/исключения	•	•	•
Диетические рекомендации	•	•	•
Приверженность к лечению	•	•	•
Оценка побочных реакций	•	•	•
Липидный профиль (ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП)	•	•	•
АСТ, АЛТ, КК	•		•
Креатинин	•		•
Билирубин	•		•
Глюкоза	•		

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, КК – креатининкиназа.

Основной задачей работы была оценка динамики снижения уровня ТГ и ХС-ЛНП у пациентов со смешанной дислипидемией через 12 месяцев комбинированной терапии фенофибратом и розувастатином. Дополнительно была оценена безопасность и переносимость назначенной схемы лечения. При этом использовалась информация, зафиксированная в карте пациента, о побочных реакциях, жалобах, анализе клинически значимых отклонений лабораторных показателей: активности ферментов (АСТ, АЛТ, КК) и уровней креатинина, билирубина, глюкозы. Клинико-демографическая характеристика данной группы пациентов была проведена с учетом анамнеза и физикального осмотра по сведениям визита 1, при начале комбинированной гиполипидемической терапии. По материалам из амбулаторных карт следует отметить, что при недостижении больным на промежуточных визитах целевых уровней ХС-ЛНП проводилось титрование дозы розувастатина с 10 мг в сутки до максимальной разрешенной дозы 40 мг в сутки. Если в амбулаторной карте была запись о том, что пациент не соблюдает схему приема препарата (самостоятельное изменение дозы или кратности, отмена приема), пациент считался некомплаентным.

При статистическом анализе использовались методы определения необходимых объемов выборок при планировании исследования, проверка правильности распределения количественных признаков. В случае распределения, близкого к нормальному, количественные данные представлены в виде $M(s)$, в противном случае – в виде $Me(lq;hq)$. Для сравнения переменных использовали непараметрический критерий Вилкоксона (для внутригрупповых сравнений) в случае, когда отвергалась гипотеза о нормальном распределении переменной, и t -критерии для внутригрупповых сравнений – в случае, когда гипотеза о нормальном распределении переменной принималась. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05. Доля пропущенных значений составила 0,5%. Обработка данных выполнялась с использованием программных пакетов IBM SPSS 23 и MedCalc 15.8.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 2. Мужчины составляли более половины

(61%) из числа включенных пациентов. Медиана возраста больных была 51 (48; 60) год. Артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм рт. ст.) была установлена в анамнезе у 66 пациентов (44%). Наличие документированной ИБС или ее риск-эквивалентов (в том числе СД 2 типа) было примерно у трети пациентов. При этом 35 (23,3%) больных курили на момент начала комбинированной гиполипидемической терапии и 21 (14%) курили в прошлом (≥ 6 месяцев). По данным отобранных карт, недостаточная физическая активность (гиподинамия) была выявлена у 41% пациентов, а отягощенный семейный анамнез по ССЗ – у 31% из них.

Исходные (до назначения комбинированной терапии) данные биохимического анализа крови больных со смешанной дислипидемией ($n = 150$)

представлены в табл. 3. Средний уровень ХС-ЛНП и ОХС составил 5,6 (1,6) и 7,6 (1,7) ммоль/л соответственно. Медиана уровня ТГ на визите 1 была 2,6 (2,3; 3,3) ммоль/л.

По результатам обследования на визите 1 всем пациентам со смешанной дислипидемией ($n = 150$) была рекомендована комбинированная терапия розувастатином 10–20 мг/сут и микронизированным фенофибратом (препарат Трайкор®) в дозе 145 мг/сут.

Однако на промежуточных визитах (в течение 12 месяцев наблюдения) при недостижении целевого уровня показателей ХС-ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л для категории очень высокого риска или $< 2,5$ ммоль/л для категории высокого риска) доза розувастатина могла быть увеличена до 20 или 40 мг/сут. В итоге

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 150$)

Показатель	Значение, n
Возраст, лет	51 (48; 60)
Мужчины	92 (61%)
ИМТ, кг/м ²	27,2 (3,1)
Известная АГ	66 (44%)
Курят/курили ранее, %	35 (23,3%)/21 (14%)
Гиподинамия	61 (40,7%)
Отягощенный СА	46 (30,6%)
СД 2 типа	29 (19,3%)
Документированная ИБС	10 (15%)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СА – отягощенный семейный анамнез, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3. Данные биохимического анализа крови пациентов на визите 1 ($n = 150$)

Показатель	Значение: средние – M(s); медиана – Me(lq;hq)
ОХС, ммоль/л	7,6 (1,7)
ХС-ЛНП, ммоль/л	5,6 (1,6)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,3)
ТГ, ммоль/л	2,6 (2,3; 3,3)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (1,9)
АСТ, Ед/л	25 (16; 29)
АЛТ, Ед/л	28 (19; 34)
КК, Ед/л	110 (81; 182)
Общий билирубин, мкмоль/л	18,8 (1,1)
Креатинин, мкмоль/л	74,5 (2,9)

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, КК – креатининкиназа.

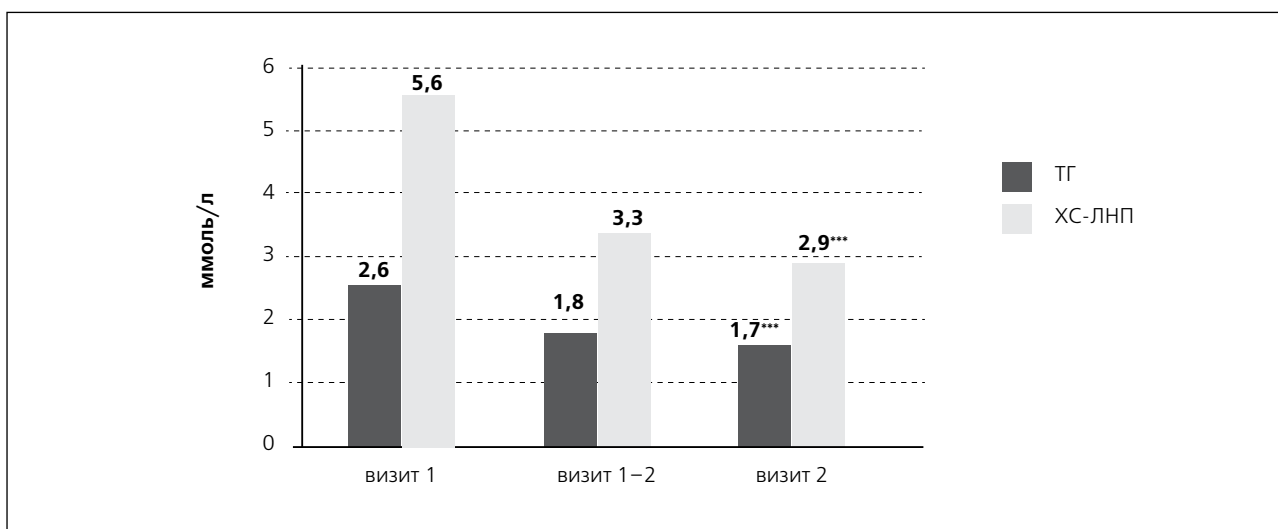
на заключительном визите только два пациента принимали суточную дозу розувастатина 10 мг в составе комбинированной терапии. Тогда как у 60% и 38% пациентов доза розувастатина была увеличена до 20 и 40 мг соответственно.

Эффекты комбинированной терапии розувастатин/микронизированный фенофибрат (Трайкор®) были оценены на последующих визитах в течение года. Приверженность лечению (комплаентность) просчитывали по стандартной формуле: (количество таблеток, принятых пациентом (розувастатин/фенофибрат)/кол-во таблеток, которое должен был принять пациент) × 100%. Допустимые пределы удовлетворительной комплаентности: 80–120%. По итогам анализа амбулаторных карт 120 из 150 пациентов (80%) были комплаентны в приеме назначенной схемы препаратов. Следует отметить, что данные 30 пациентов с неудовлетворительной комплаентностью (менее 80%) не были включены в анализ эффективности терапии. При этом нежелательные явления не являлись причиной низкой комплаентности к гиполипидемической терапии. Через 12 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии (n=120) снижение уровня ТГ составило 34,8% (в среднем на 0,9 (0,5; 1,2) ммоль/л), изменение высоко достоверно (p < 0,0001). Медиана уровня ТГ на промежуточном и заключительном визитах была 1,8 (1,5; 2,2) и 1,7 (1,5; 2,0) ммоль/л соответственно (см. рис. 1). Через 12 месяцев терапии доля пациентов с уровнем ТГ ≤ 2,3 ммоль/л составила 96,7%, с уровнем ТГ ≤ 1,7 ммоль/л – 60,3%. При этом средний уровень ХС-ЛНП был снижен на 47,9% от исходного до 2,9 (0,7) ммоль/л (p < 0,0001). Тогда как целевые уровни ХС-ЛНП были достигнуты только у 8% больных из категории очень высокого риска и 17% – из категории высокого риска ССЗ.

Такие параметры липидного профиля, как уровень ОХС и ХС-ЛВП, также показали положительную динамику в течение года наблюдения. На визите 2 среднее значение уровня ОХС составило 4,5 (1,1) ммоль/л, а уровня ХС-ЛВП – 1,3 (0,4) ммоль/л, при этом различия значений по сравнению с визитом 1 были достоверны (p < 0,05). Тогда как сравнение показателей безопасности терапии (активность ферментов АСТ, АЛТ, КК) и уровней глюкозы, креатинина, общего билирубина в плазме крови в течение всего периода наблюдения достоверной динамики не выявило. Также на фоне терапии и титрования дозы розувастатина не наблюдалось случаев повышения активности ферментов АСТ и АЛТ выше 3 верхних пределов нормы (ВПН), а активности КК – выше 5 ВПН.

В группе комбинированной гиполипидемической терапии с микронизированным фенофибратом не было зарегистрировано ни одного случая прекращения приема препаратов по причине нежелательных явлений (НЯ). Всего в течение срока наблюдения у 12 из 120 пациентов (10%) было отмечено 17 случаев возникновения НЯ. Данные случаи были легкой интенсивности, не требующие изменения терапии, были определены не связаны с приемом препаратов или увеличением дозы статина, появлялись эпизодически или однократно. Среди этих НЯ были головные боли, головокружение, ОРВИ, обострение хронического синусита и тонзиллита, бронхит, обострение шейного и поясничного остеохондроза, травма в результате падения (гематомы мягких тканей), обострение хронического гастрита, аллергическая реакция на укус насекомых (крапивница). В целом переносимость комбинированной гиполипидемической терапии была хорошей.

Рис. 1. Динамика средних уровней ТГ и ХС-ЛНП (ммоль/л) при комбинированной терапии розувастатином/фенофибратом в течение 1 года наблюдения (n = 120)



Примечание: *** Значение p < 0,0001 (различие визита 2 от визита 1).
Data of TG and LDL-C were collected at Visit 1, in period between Visit 1 and Visit 2 and at Visit 2.
Средние значения уровня ТГ представлены медианой, уровня ХС-ЛНП – средним значением.

Обсуждение

Согласно данным из масштабных наблюдательных исследований, у пациентов со смешанной гиперлипидемией часто встречаются другие факторы риска ССЗ, в том числе: СД 2 типа, семейный анамнез, отягощенный по ССЗ, избыточная масса тела, повышенный уровень артериального давления [6–8, 21]. Клиническая характеристика группы больных, включенных в наше исследование, подтверждает эти выводы. Длительный прием фенофибрат в составе комбинированной терапии может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска у данных пациентов. Этот препарат, как представитель группы агонистов PPAR α (производных фиброевой кислоты), оказывает значительное положительное воздействие на уровни ТГ и ХС-ЛВП при комбинированной терапии с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы и обладает хорошим профилем безопасности [18, 19]. Также следует отметить, что, по данным исследований, у пациентов с метаболическим синдромом прием фенофибрат способствовал снижению уровня мочевой кислоты в среднем до 25%, фибриногена – до 21% и С-реактивного белка – до 34% от исходного [20].

Известно, что применение фенофибрат позволяет снизить уровень ТГ более чем на 50% в зависимости от исходной выраженности ГТГ [20]. По результатам нашего наблюдения, длительная комбинированная терапия розувастатином/фенофибратом 145 мг в сутки способствовала снижению уровня ТГ в среднем на 34,8% ($p < 0,0001$). Среднюю эффективность фенофибрат в данном случае можно объяснить исходно умеренно выраженной ГТГ. Отметим, что при этом более 95% и 60% комплаентных пациентов достигли уровня ТГ $< 2,3$ ммоль/л и $\leq 1,7$ ммоль/л соответственно.

В течение многих лет непростой задачей для исследователей было определить, насколько эффективна терапия фибратами (и фенофибратом в частности) в снижении макрососудистого риска у пациентов с гиперлипидемией. В крупномасштабном проспективном исследовании у больных с СД 2 типа (FIELD) подведение первых итогов исследований не выявило положительного эффекта применения фенофибрат. Однако при проведении вторичного анализа данных этого исследования в подгруппе пациентов с атерогенной дислипидемией и метаболическим синдромом было подтверждено достоверное снижение общего количества сердечно-сосудистых событий [15]. В исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial было включено 5518 больных с СД 2 типа, которые принимали симвастатин (20–40 мг/сут). Пациенты были рандомизированы в группы фенофибрат 160 или 54 мг/сут (в зависимости от уровня креатинина плазмы) или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 лет [19]. При анализе данных статистически достоверных различий в частоте возникновения

первичных ССС (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, СС смерть) между группами фенофибрат и плацебо не было выявлено. При подгрупповом анализе у больных с атерогенной дислипидемией терапия фенофибратом по сравнению с плацебо способствовала тенденции к снижению макрососудистых событий ($p = 0,057$). В целом по итогам наблюдения у пациентов с атерогенной дислипидемией в группе фенофибрат сердечно-сосудистый риск был снижен на 31%. Однако следует отметить, что в исследовании ACCORD Lipid количество больных с ГТГ исходно составило не более 15%. Поэтому неудачи в выявлении характера влияния терапии фибратами на макрососудистый риск могли быть следствием недостаточно продуманных дизайнов исследований.

Этому выводу способствуют впервые опубликованные в ноябре 2018 г. данные из масштабного исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA Intervention Trial), проведенного в 473 центрах 11 стран со средним периодом наблюдения 4,9 лет [22]. Основной целью REDUCE-IT было доказать положительное влияние длительного приема эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) 2 г 2 раза в сутки на твердые конечные точки у пациентов с ГТГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Первичной конечной точкой являлись: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация или нестабильная стенокардия. Критериями включения пациентов в REDUCE-IT ($n = 8179$) были: мужчины или женщины в возрасте ≥ 45 лет с установленным ССЗ или в возрасте ≥ 50 лет с наличием СД 2 типа с дополнительными факторами риска ССЗ; достигнутый при постоянном приеме статинов целевой уровень ХС-ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л; исходный уровень ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и $< 5,6$ ммоль/л. Результаты исследования в группе терапии (высокоочищенный этиловый эфир ЭПК) продемонстрировали значимое снижение абсолютного риска в первичной конечной точке на 4,8% ($p < 0,001$). При этом в группе терапии относительный риск в первичной конечной точке был снижен на 25% (95% [ДИ], 32% – 17%; $p < 0,001$). Средний уровень ТГ к концу первого года наблюдения был снижен в группе ЭПК на 18,3% и повышен в группе плацебо на 2,2%. Средний уровень ХС-ЛНП к концу первого года наблюдения был повышен в группе ЭПК и плацебо на 3,1% и 10,2% соответственно. Соотношение пациентов с нежелательными явлениями в целом было сходным между группами терапии и плацебо, за исключением несколько большей частоты возникновения пароксизмов мерцательной аритмии в группе вмешательства. Дополнительное снижение риска в группе ЭПК с достигнутым при терапии статинами целевым уровнем ХС-ЛНП еще на 25% является впечатляющим успехом для профилактики в сердечно-сосудистой лекарственной терапии у больных с ГТГ.



У пациентов с высоким риском ССЗ, по данным нашего исследования, было выявлено несколько предпосылок сохранения значительного уровня высокой распространенности смешанной гиперлипидемии. Исследование подтвердило ограниченное представление больных о том, что «контроль уровня холестерина» включает снижение уровня ХС-ЛНП и ТГ и повышение уровня ХС-ЛВП. Это обстоятельство может быть одной из причин сохраняющихся в популяции пациентов с ГТГ и высоким риском ССЗ низкой приверженности к терапии и недостижению целевых уровней липидов. При этом комбинированная гиполипидемическая терапия при амбулаторном лечении практически не используется. Отметим, что, согласно данным 150 карт, включенных в анализ, ни один больной со смешанной гиперлипидемией не принимал ранее препараты из группы фибратов. Подобные проблемы практического здравоохранения сохраняются и в других странах. Так, по данным крупного наблюдательного исследования вторичной профилактики DYSIS II, не более 5% пациентов принимали комбинированную терапию статин/фибрат и не более 10% – статин/эзетимиб [23]. Другая важная причина небольшого количества больных с достигнутыми целевыми уровнями ХС-ЛНП в нашем исследовании – исходно высокие уровни этого показателя. При недостижении целевого уровня ХС-ЛНП при терапии статинами в максимально разрешенной

суточной дозе, в данном случае розувастатин 40 мг в сутки, следовало назначить комбинированную терапию с применением ингибиторов PCSK9. Однако данный вид гиполипидемической терапии недавно начал применяться в клинической практике и пока не получил широкого распространения ввиду высокой стоимости лечения.

В целом по итогам исследования была выявлена недостаточная диагностика смешанной гиперлипидемии как модифицируемого компонента у пациентов с высоким риском ССЗ в условиях обычной клинической практики. Отмечена высокая эффективность микронизированного фенофибрат в лечении умеренной ГТГ. Учитывая значимость повышенного уровня ТГ как модифицируемого фактора риска, широкое применение комбинированной гиполипидемической терапии с микронизированным фенофибратом открывает дополнительные возможности в снижении макро- и микрососудистых событий. Полученные данные о распространенности факторов риска ССЗ при смешанной дислипидемии в клинической практике должны способствовать разработке комплекса профилактических и медикаментозных мероприятий для их коррекции.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
2. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
3. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–9.
4. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ebret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mibailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shab S, Shungin D, Sidore C, Song C, Straubridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absber D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE,

- Eyolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruukonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stan áková A, Stirrups K, Swift AJ, Tirit L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferriures J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kub D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Altschuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2013;45(11):1345–52.
5. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, W Hoes A, Jennings C, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney M-T; ESC Scientific Document Group. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *European Heart Journal*. 2016;37:2999–3058.
 6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–37.
 7. High persistence of abnormal lipids in statin-treated patients from DYSIS American College of Cardiology Innovations in Intervention i2 Summit; Orlando, Florida: 28–31 March 2009.
 8. Gitt AK, Lautsch D, Ferriures J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Pob KK, Brudi P, Ambegaonkar B. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world. *Data Brief*. 2018 May 1;18:1937–40.
 9. Zubareva MYu, Rozhkova TA, Gornyakova NB, Solovieva EYu, Kukbarchuk VV, Amelyushkina VA, Kotkina TI, Titov VN, Susekov AV. Residual (residual) risk in very high-risk patients with atherogenic dyslipidemia who are on statin therapy. Prospective study "CRYSTAL" Part 1: Purpose, objectives, design and initial characteristics of the included patients. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2013;1:26–34. Russian (Зубарева МЮ, Рожкова ТА, Горнякова НБ, Соловьева ЕЮ, Кухарчук ВВ, Амелюшкина ВА, Коткина ТИ, Титов ВН, Сусеков АВ. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование «КРИСТАЛЛ». Часть 1: Цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;1:26–34).
 10. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am Heart J*. 2008;156(1):112–9.
 11. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K, Ray K, Reiner, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE Investigators. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):169–75.
 12. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz GB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Feb;21(2):366–71.
 13. Zubareva MYu, Gornyakova NB, Rozhkova TA, Susekov AV, Kukbarchuk VV. Residual risk of cardiovascular (SS) events in patients with a very high risk of heart disease and atherogenic dyslipidemia: the role of reduced HDL-C and elevated triglycerides. Abstracts of the anniversary All-Russian scientific-practical conference (on the 70th anniversary of the RKNPK, 55th annual session), Moscow, Russia. 2015:58–59. Russian (Зубарева МЮ, Горнякова НБ, Рожкова ТА, Сусеков АВ, Кухарчук ВВ. Резидуальный риск сердечно-сосудистых (СС) событий у больных с очень высоким риском СС заболеваний и атерогенными дислипидемиями: роль сниженного уровня ХС-ЛПВП и повышенного уровня триглицеридов. Сборник тезисов юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (к 70-летию РКНПК, 55-я ежегодная сессия), г. Москва, Россия. 2015:58–59).



14. Totb PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A RealWorld Administrative Claims Analysis of Statin Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(15).
15. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the meta-bolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes(FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–8.
16. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
17. Saba SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157–66.
18. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
19. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
20. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67(1):121–53.
21. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Milić D, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner, Vulic D, Wood D. On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Dec;23(18):2007–18.
22. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
23. Ferriuresa J, Lautschb D, Ambegaonkarc BM, De Ferrarid GM, Vyase A, Baxterf CA, Bashc LD, Velkovski-Rouyerg M, Horackb M, Almahmeedi W, Chiangk F-T, Pobl KK, Elisafm M, Brudic P, Gittn AK. Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study. *International Journal of Cardiology.* 2018;270:21–7.

**КРЕСТОР - первый и единственный статин*,
доказавший снижение общей смертности
в рамках первичной профилактики
сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³**



**КРЕСТОР®.
КРАТКАЯ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

Регистрационный номер: П N015644/01, ЛП-000226, Торговое название: Крестор®, Международное непатентованное название: розувастатин, Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанную гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **Противопоказания.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сыровоточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыровотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миопатических осложнений, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сыровоточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыровотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатическая реакция на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **С осторожностью.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные приступы. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные приступы. **Побочное действие.** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам ($>1/100$, $<1/10$) относятся: сахарный диабет 2-го типа, головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе, миалгия, астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться протенинурия. В большинстве случаев протенинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. * — Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Подробнее: 000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, Дата утверждения — 06.02.2018

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

AstraZeneca

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин — JUPITER [1], правастатин — WOSCOPS [2], аторвастатин — ASCOT-LLA [3])

1. Ridker P et al. N Engl J Med 2008;359: 2195-2207.

2. Simes J. et al. European Heart Journal 2002 23(3):207-215.

3. Sever PS, Dahlot B, Poulter NR, et al. Lancet.2003 Apr 5;361 (9364):1149-58.

000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

CRE-RU-4188 Дата одобрения: 02.07.2018 Дата истечения: 01.07.2020

КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения¹

Особенности гиполипидемической терапии и предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0004

© Близнюк Светлана Александровна, Рожкова Татьяна Алексеевна, Ежов Марат Владиславович, Попова Анна Борисовна, Малахов Владимир Владимирович, Трипотень Мария Ильинична, Погорелова Ольга Александровна, Чубыкина Ульяна Валериевна, Тмоян Нарек Арамаисович, Балахонова Татьяна Валентиновна, Афанасьева Марина Ильинична, Афанасьева Ольга Ильинична, Покровский Сергей Николаевич

ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Близнюк СА, Рожкова ТА, Ежов МВ, Попова АБ, Малахов ВВ, Трипотень МИ, Погорелова ОА, Чубыкина УВ, Тмоян НА, Балахонова ТВ, Афанасьева МИ, Афанасьева ОИ, Покровский СН. Атеросклероз и дислипидемии. Особенности гиполипидемической терапии и предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. 2019;4(37):36-45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0004

Абстракт

Цель исследования. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – распространенное наследственное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и преждевременным возникновением ишемической болезни сердца (ИБС). Целью исследования являлась оценка частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП и развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с гетерозиготной СГХС по данным регистра РЕНЕССАНС.

Материал и методы. В исследование включен 271 человек (медиана возраста [интерквартильный интервал] 55 [44; 63] лет; 40% – мужчины, медиана наблюдения – 27 мес.) с определенной и вероятной СГХС, включенный в регистр РЕНЕССАНС: 138 (64%) человек соответствовали категории высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) и 77 (36%) лиц – очень высокого ССР. На этапе включения в регистр всем больным проведено дуплексное сканирование сонных артерий с определением максимального стеноза. При повторном визите оценивали динамику липидных показателей крови и эффективность проводимой гиполипидемической терапии, исследована частота развития ССС, включая инфаркт миокарда, инсульт, операции реваскуляризации и госпитализации по поводу ИБС.

Результаты. При повторном визите 114 (53%) больных получали гиполипидемическую терапию. Целевого уровня ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л достигли 11 (23%) пациентов высокого риска, ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л – 4 (6%) больных очень высокого риска, из них 1 пациент достиг концентрации ХС ЛНП < 1,5 ммоль/л. С низкой приверженностью гиполипидемической терапии были связаны более молодой возраст, отсутствие ИБС, артериальной гипертензии, ксантом и отягощенной наследственности. Повторное обследование прошли 215 (80%) больных, с 31 (11%) человеком осуществлен телефонный контакт, 25 (9%) лиц были потеряны для наблюдения. ССС зарегистрированы у 12 (4,9%) больных. Регрессионный анализ Кокса показал, что наличие ИБС, максимальный стеноз сонной артерии 30% и более ассоциировались с увеличением относительного риска (ОР) развития ССС в 9 раз (ОР 9,01; 95% доверительный интервал – ДИ – 2,44–33,29; $p = 0,0001$ и ОР 9,37; 95% ДИ 3,01–29,17; $p = 0,008$ соответственно), а уровень липопротеида(а) 50 мг/дл и более был связан с увеличением риска ССС в 4 раза (ОР 4,02; 95% ДИ 1,96–13,39; $p = 0,013$).

Заключение. В рамках регистра РЕНЕССАНС у больных с гетерозиготной СГХС отмечена плохая приверженность гиполипидемической терапии и крайне низкая частота достижения целевого уровня ХС ЛНП. Наличие ИБС, максимальный стеноз сонной артерии 30% и более и уровень липопротеида(а) 50 мг/дл и более проявили независимую связь с риском развития ССС.

Ключевые слова: регистр, семейная гиперхолестеринемия, статины, холестерин липопротеидов низкой плотности, максимальный стеноз сонной артерии, липопротеид(а), сердечно-сосудистые события.

Lipid-lowering Therapy and Predictors of cardiovascular Outcomes in Patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia

Bliznyuk Svetlana Aleksandrovna, Rozhkova Tatyana Alekseevna, Ezhov Marat Vladislavovich, Popova Anna Borisovna, Malakhov Vladimir Vladimirovich, Tripoten Maria Ilyinichna, Pogorelova Olga Aleksandrovna, Chubykina Ulyana Valerievna, Tmoyan Narek Aramaisovich, Balakhonova Tatyana Valentinovna, Afanasyeva Marina Ilyinichna, Afanasyeva Olga Ilyinichna, Pokrovsky Sergey Nikolaevich
FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract

Introduction and purpose. Familial hypercholesterolemia (FH) – is a common genetic disorder characterized by increased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and premature ischemic heart disease (IHD). The purpose of the study was to evaluate the achievement of LDL-C treatment target and the frequency of cardiovascular events in patients with heterozygous FH according to RENAISSANCE registry.

Material and methods. The study included 271 people (median age [interquartile range] was 55 [44; 63] years; 40% were men, median follow-up 27 months) with definite and probable FH from RENAISSANCE registry: 138 (64%) subjects had a high risk of developing cardiovascular disease and 77 (36%) individuals had a very high risk. Duplex scans with evaluation of maximum stenosis was initially performed in all patients. At follow-up blood lipids profile was measured, therapeutic effectiveness of hypolipidemic agents was evaluated, frequency of cardiovascular events including myocardial infarction, stroke, revascularization procedures and IHD hospitalizations were investigated.

Results. At follow-up 114 (53%) patients were on hypolipidemic therapy. LDL-C treatment targets < 2.6 mmol/l was reached by 11 (23%) patients of high risk, 4 (6%) patients of very high risk had LDL-C < 1.8 mmol/l of those one had LDL-C < 1.5 mmol/l. Younger age, absence of IHD, arterial hypertension, xanthomas and family history of premature IHD were associated with low compliance with hypolipidemic therapy. Follow-up was obtained for 215 (80%) patients, 31 (11%) people were contacted by phone, 25 (9%) persons were lost to follow up. 12 (4.9%) patients experienced cardiovascular events. Cox regression analysis showed that patients with IHD and with maximum carotid stenosis more than 30% had relative risk (RR) for cardiovascular events nine times higher (RR 9.01; 95% confidence interval (CI) 2.44–33.29; $p = 0.0001$; RR 9.37; 95% CI 3.01–29.17; $p = 0.008$, respectively). Patients with lipoprotein(a) [Lp(a)] ≥ 50 mg/dl had RR 4.02 (95% CI 1.96–13.39; $p = 0.013$).

Conclusion. The RENAISSANCE registry showed that patients with heterozygous FH had poor adherence to hypolipidemic therapy and very rare achievement of LDL-C. IHD, maximum stenosis of carotid artery $\geq 30\%$ and Lp(a) level ≥ 50 mg/dl were independently associated with increasing relative risk of cardiovascular events.

Keywords: hypercholesterolemia, registry, familial hypercholesterolemia, statins, low-density lipoprotein cholesterol, maximum stenosis of carotid artery, lipoprotein(a), cardiovascular events.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное генетическое аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется значительным повышением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и преждевременным развитием атеросклероза. Результаты исследований с применением генетического анализа свидетельствуют о более высокой, чем ранее считалось,

распространенности гетерозиготной СГХС (геСГХС) [1, 2]. По данным метаанализа, включившего 2,5 млн лиц, у которых были применены клинические или генетические методы диагностики, распространенность геСГХС составила также 0,4% (1:250) [3]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, население Российской Федерации на 1 января 2019 г. составляет 146 793 744 человека, что предполагает наличие примерно 587 тыс. больных с геСГХС. Широкая

распространенность СГХС требует активных мероприятий по выявлению и адекватному лечению таких больных. В многочисленных исследованиях показано, что коррекция гиперлипидемии снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий (ССС) и улучшает прогноз больных с СГХС. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о неоптимальном лечении и низкой приверженности больных с СГХС к гиполипидемической терапии. На момент начала программы по выявлению больных с СГХС в Нидерландах из 2 тыс. лиц с верифицированным диагнозом СГХС только 39% получали гиполипидемическую терапию, однако через год уже 93% участников находились на лечении [4]. Нами выполнена работа по изучению проводимого лечения и его эффективности, а также оценка риска ССС в течение 2 лет наблюдения у больных с геСГХС.

Материал и методы

Исследование проведено на основании данных регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), который был преобразован из Российского регистра СГХС, созданного в декабре 2013 г. [5]. Регистр РЕНЕССАНС является открытым, национальным, наблюдательным исследованием и включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной геСГХС, диагностированной с использованием критериев Голландских липидных клиник и критериев Саймона Брума. В настоящей работе представлены результаты проспективного наблюдения больных, включенных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ кардиологии).

Всех пациентов посредством телефонного контакта ежегодно приглашали на контрольный визит в НМИЦ кардиологии, при невозможности визита проводили телефонное интервью для оценки принимаемой гиполипидемической терапии и развития ССС. Взятие образца венозной крови для проведения биохимического анализа производили из локтевой вены утром натощак, после 12 ч голодания. Биохимический анализ крови, включающий определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), был выполнен в лаборатории клинической биохимии и липидного обмена НМИЦ кардиологии. Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле

Фридвальда: $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$. Концентрацию липопротеида(а) – Лп(а) – в сыворотке определяли в лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии НМИЦ кардиологии методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека. Непереносимость статинов была определена как непереносимость не менее двух статинов, проявляющаяся развитием непереносимых побочных эффектов или значимым отклонением лабораторных показателей, а также их прекращением или уменьшением при отмене или снижении дозы статина. К высокоинтенсивному режиму был отнесен прием аторвастатина 40–80 мг или розувастатина 20–40 мг. Режиму средней интенсивности соответствовали: аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг, симвастатин 20–40 мг, правастатин 40–80 мг, ловастатин 40 мг, флувастатин 80 мг, питавастатин 2–4 мг. Низкоинтенсивной терапией считали прием симвастатина 10 мг, правастатина 10–20 мг, ловастатина 20 мг, флувастатина 20 мг, питавастатина 1 мг [6]. Максимальной комбинированной терапией соответствовал прием статинов в высокоинтенсивном режиме в сочетании с эзетимибом и/или ингибитором пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинного типа 9 (PCSK9). Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) подтверждалось выявленным при коронарной ангиографии атеросклеротическим поражением коронарных артерий со стенозированием более 50%, операциями стентирования или шунтирования коронарных артерий или миокардиальной ишемией по данным нагрузочного теста.

Исследование сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового аппарата iU22 (Phillips, Нидерланды) линейным датчиком. Исследование проводили в В-режиме сканирования с применением доплеровского картирования. Атеросклеротическую бляшку (АСБ) определяли как локальное утолщение внутренней стенки артерии, выступающее в просвет сосуда более чем на 50% в сравнении с прилегающими участками артерии или утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм. Наличие АСБ оценивали в 10 участках каротидного бассейна: в средней и дистальной трети и бифуркации обеих общих, во внутренних и наружных сонных артериях [7]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и определяли непосредственно в месте локализации АСБ согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). При наличии АСБ определяли процент стенозирования артерии, в соответствии с методом ECST в последующий анализ был включен максимальный процент стеноза внутренней или общей сонной артерии [8].

• ССС включали в себя фатальные и нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, операции реваскуляризации и госпитализации в связи с обострением ИБС.

• Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием компьютерной программы MedCalc 5.00.020 (MedCalc Software, Бельгия). Качественные переменные описаны абсолютными числами и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных параметров с построением четырехпольных таблиц, в зависимости от ожидаемых значений, применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса и точный критерий Фишера. Количественные переменные были представлены средним арифметическим значением с использованием стандартного отклонения. Распределение значений изучаемого признака к нормально распределенной совокупности проверяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость различий количественных переменных в независимых выборках оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения двух зависимых выборок применяли T-критерий Уилкоксона. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Анализ

выживаемости и влияющих на нее факторов риска был проведен по методу Каплана – Майера и с использованием регрессионного анализа Кокса.

Результаты

В период с 2014 по 2017 г. на базе отдела проблем атеросклероза НМИЦ кардиологии был обследован и включен в регистр РЕНЕССАНС 271 больной с определенной и вероятной СГХС. На повторный визит через 2 года наблюдения пришли 215 (79%) больных. По различным причинам 31 (11%) больной не явился на контрольный визит, но ответил на телефонный звонок, 25 (9%) пациентов были потеряны для наблюдения. Медиана наблюдения составила 27 мес. Был проведен сравнительный анализ характеристик пациентов с повторным и без повторного визита (табл. 1). Больные, пришедшие на повторный визит, чаще принимали статины и имели более низкий уровень ХС ЛНП. В остальном сравниваемые группы существенно не различались.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с и без повторного визита

Параметр	С повторным визитом, n = 215	Без повторного визита, n = 56	p
Мужчины	85 (40%)	17 (30%)	0,2
Возраст включения в регистр, годы	54 [45; 62]	55 [48; 62]	0,6
ИБС	60 (28%)	11 (20%)	0,2
Возраст возникновения ИБС, годы	46,5 ± 11	43,2 ± 11	0,3
Инфаркт миокарда	26 (12%)	2 (4%)	0,08
Коронарное стентирование	35 (16%)	3 (5%)	0,05
Коронарное шунтирование	10 (5%)	1 (2%)	0,1
ХСН	13 (6%)	–	–
Атеросклероз сонных артерий	195 (91%)	47 (84%)	0,1
Операция ревазуляризации артерий нижних конечностей	4 (2%)	1 (2%)	1
Ишемический инсульт	3 (1%)	–	–
Транзиторная ишемическая атака	3 (1%)	1 (2%)	1
Сахарный диабет 2-го типа	13 (6%)	2 (4%)	0,7
Курение в настоящем/прошлом	23 (11%) / 55 (26%)	6 (11%) / 16 (29%)	1 / 0,7
Артериальная гипертензия	123 (57%)	31 (55%)	0,9
Ожирение	43 (20%)	7 (12,5%)	0,2
Прием статинов	99 (46%)	15 (27%)	0,01
ОХС, ммоль/л	8,1 [7,5–9,1]	8,4 [7,8–9,7]	0,03
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,0–2,0]	1,6 [1,2–2,0]	0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1–1,6]	1,4 [1,2–1,6]	0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	5,9 [5,0–6,8]	6,1 [5,5–7,4]	0,03

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, медиана [интерквартильный интервал] и n (%).

До включения в регистр статины получали 99 (46%) больных (рис. 1). При повторном визите число пациентов, принимающих статины, увеличилось до 114 (53%) человек. При этом статины в высокоинтенсивном режиме получали 59 (51,5%) пациентов, умеренно интенсивного режима придерживались 52 (45,5%) больных, статины в низкоинтенсивном режиме принимали 3 (3%) человека. Комбинированную терапию получал 41 (36%) пациент, максимальную комбинированную – 27 (24%) больных, в числе которых 3 больных принимали ингибиторы PCSK9.

На рис. 2 представлены показатели липидного спектра в момент включения и при по-

вторном визите у пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию. Различия между исходным (5,7 [3,8–6,9] ммоль/л (медиана [интерквартильный интервал])) и наблюдаемым через 2 года (3,3 [2,6–4,2]) содержанием ХС ЛНП были статистически значимы, $p < 0,001$. Уровень ХС ЛНП снизился на 37,5%, концентрация ОХС и ТГ – на 27,3 и 12,5% соответственно. Целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 11 (23%) из 47 пациентов, уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л имели 4 (6%) из 67 больных очень высокого риска, из них 1 пациент достиг концентрации ХС ЛНП $< 1,5$ ммоль/л. Результаты проспективного

Рис. 1. Структура пациентов в зависимости от приема гиполипидемической терапии исходно и при повторном визите

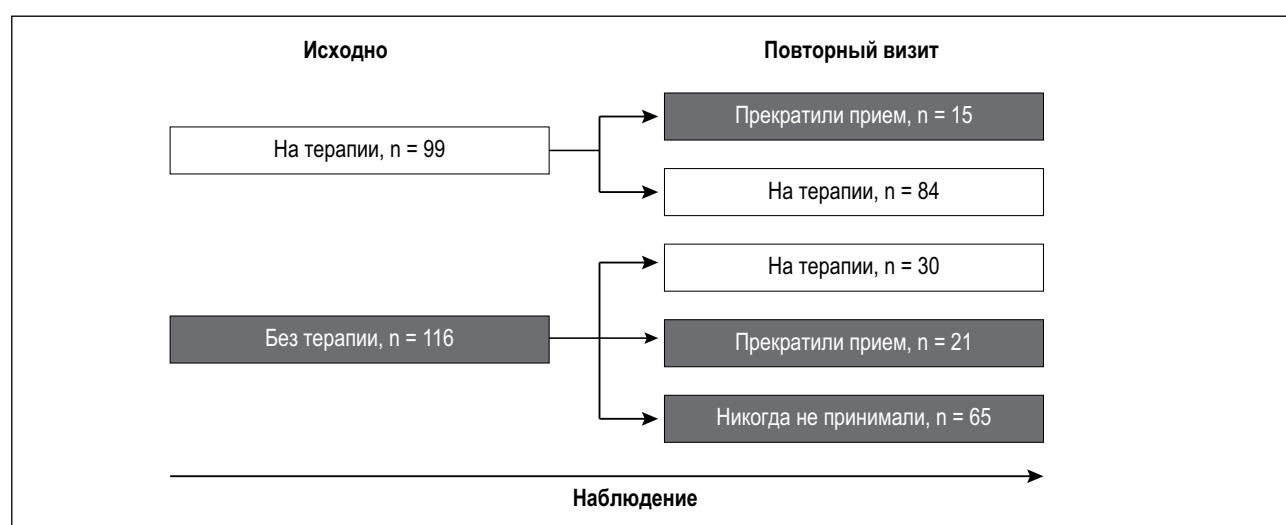
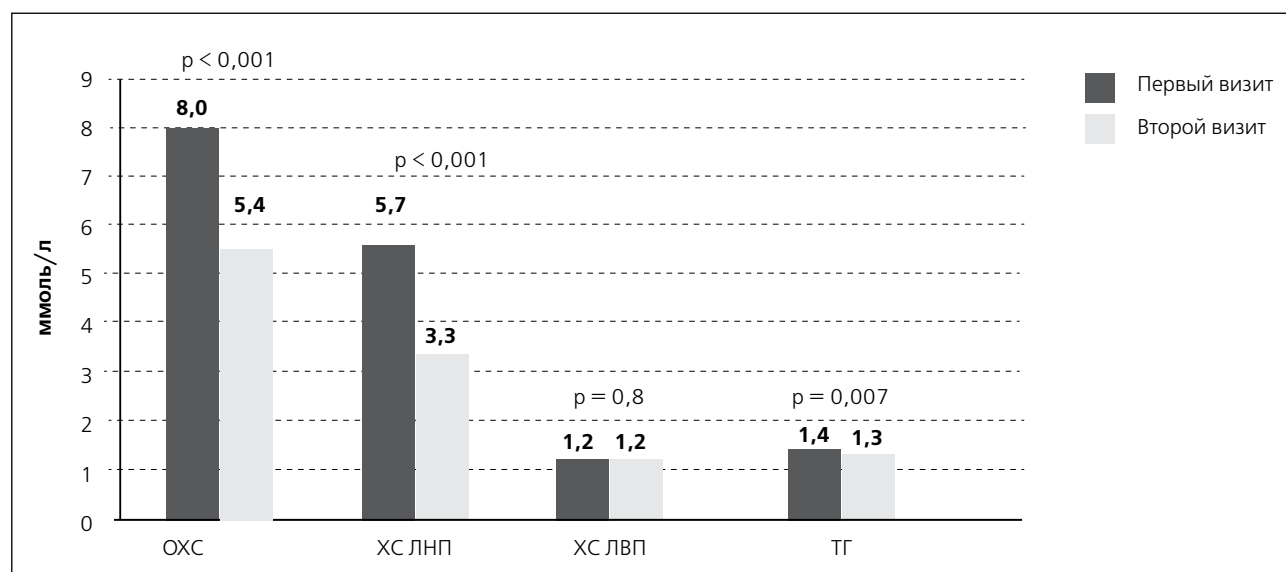


Рис. 2. Показатели липидного спектра исходно и при повторном визите у пациентов, получавших гиполипидемическую терапию (n = 114). Данные представлены в виде медианы



Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

наблюдения демонстрируют хорошую переносимость и безопасность гиполипидемической терапии. У 2 больных на фоне приема высоких доз розувастатина было отмечено клинически значимое повышение уровня АЛТ более 3 верхних границ нормы. В обоих случаях активность аминотрансфераз нормализовалась после снижения дозы статинов. У 1 (0,9%) больного на фоне приема статинов отмечено развитие мышечной слабости, не сопровождающееся повышением КФК. В период наблюдения не отмечено возникновения новых случаев сахарного диабета.

При повторном визите 101 (47%) человек не принимал статины. Среди причин превалировало нежелание принимать лекарство ($n = 67$; 66%), реже статины были отменены ($n = 18$; 18%), у 7 (7%) больных имелись противопоказания к приему статинов, у 7 (7%) лиц выявлена непереносимость и только 2 (2%) больных перестали принимать статины из-за появления побочных эффектов. Из 101 больного, не принимавшего статины, 65 лиц их никогда не принимали и 36 человек прекратили прием. Причинами прекращения явились: нежелание принимать препарат ($n = 23$; 64%), непереносимость статинов ($n = 7$; 19%), побочные эффекты в виде мышечной слабости, дисфории ($n = 2$; 6%), отмена врачом ($n = 1$; 2,5%), у 2 (6%) пациентов выявлены злокачественные новообразования, у 1 (2,5%) больного – ревматоидный артрит. Вместе с тем 5 пациентов, никогда не получавших статины, имели абсолютные противопоказания: планирование беременности, беременность и грудное вскармливание. Для изучения факторов, связанных с низкой приверженностью гиполипидемической терапии, был проведен сравнительный анализ характеристик больных, принимающих ($n = 114$) и отказавшихся ($n = 67$) от приема статинов (табл. 2). Среди больных, принимающих гиполипидемическую терапию, 67 (59%) пациентов соответствовали очень высокому риску, тогда как в группе пациентов, отказавшихся от приема статинов, лишь – 6 (9%) больных. Пациенты, принимающие статины, достоверно чаще имели диагностированную ИБС, ранее перенесенный инфаркт миокарда и операции реваскуляризации коронарных артерий, а также отягощенную наследственность по раннему развитию ИБС (25 и 9% соответственно, $p = 0,01$) и артериальную гипертензию (72% против 47%, $p < 0,001$). При проведении дуплексного сканирования у больных из группы принимающих статины достоверно чаще выявлен атеросклероз сонных артерий (у 97% против 69%, $p < 0,001$). С целью оценки влияния различных показателей на приверженность был проведен логистический регрессионный анализ, в качестве независимых переменных рассматривали возраст, наличие ИБС, инфаркт миокарда и операции реваскуляризации коронарных артерий в анамнезе, наличие атеросклероза сонных артерий, ксантомы, артериальную гипертензию

и отягощенную наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При логистическом регрессионном анализе независимыми предикторами низкой приверженности гиполипидемической терапии были более молодой возраст [отношение шансов (ОШ) 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,92–0,99; $p = 0,02$], отсутствие ИБС [ОШ 0,04; 95 ДИ 0,003–0,48; $p = 0,01$], артериальной гипертензии [ОШ 0,44; 95 ДИ 0,19–0,98; $p = 0,04$], ксантом [ОШ 0,26; 95 ДИ 0,07–0,97; $p = 0,046$] и отягощенной наследственности [ОШ 0,29; 95 ДИ 0,096–0,8; $p = 0,03$].

Повторное обследование прошли 215 больных, 31 человек был интервьюирован по телефону, 25 лиц были потеряны для наблюдения. ССС зарегистрированы у 12 (4,9%) из 247 пациентов: инфаркт миокарда перенесли 2 больных, операции реваскуляризации выполнены 5 больным: 2 операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий, 1 операция коронарного шунтирования, 1 каротидная эндартерэктомия и 1 операция реваскуляризации артерий нижних конечностей. Регрессионный анализ Кокса показал, что наличие ИБС, максимальный стеноз сонной артерии 30% и более ассоциировались с увеличением относительного риска ССС (относительный риск – ОР – 9,01; 95% ДИ 2,44–33,29; $p = 0,0001$ и ОР 9,37; 95% ДИ 3,01–29,17; $p = 0,008$) (рис. 3, А, Б). Уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл ассоциировался с увеличением риска развития ССС в 4 раза (ОР 4,02; 95% ДИ 1,96–13,39; $p = 0,013$) (рис. 3В).

Обсуждение

Выраженность гиперхолестеринемии является независимым фактором риска ССЗ как у пациентов с СГХС, так и в общей популяции [9]. Многочисленные исследования демонстрируют, что профилактическое назначение гиполипидемических препаратов в молодом возрасте способствует снижению риска возникновения атеросклеротических ССЗ [10–12]. Результаты регистра Саймона Брума показали, что при отсутствии лечения больные с СГХС имеют 100-кратное увеличение риска смерти от коронарных осложнений в возрасте 20–39 лет и 4-кратное в возрасте 40–59 лет [13]. Прием статинов значимо снижает риск развития ССС как в общей популяции, так и у больных с СГХС [14]. Но даже при терапии статинами у пациентов с СГХС сохраняется 2-кратное увеличение риска ИБС в сравнении с их здоровыми родственниками [15]. Снижение концентрации ХС ЛНП является основной целью при лечении больных с СГХС. В нашем исследовании только 11 (23%) больных, соответствующих категории высокого риска, достигли целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л и 4 (6%) пациента очень высокого риска добились снижения ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, 1 пациент достиг концентрации ХС ЛНП $< 1,5$ ммоль/л. Таким образом, только у 15 (13%) из 114 больных, принимающих

Таблица 2. Характеристики больных в зависимости от приема статинов (n = 181)

Показатель	Статины n = 114	Без статинов n = 67	p
Возраст, лет	57 [48; 65]	52 [42; 57]	0,0002
Мужчины	49 (43%)	25 (37%)	0,4
ИБС	59 (52%)	3 (5%)	< 0,001
– инфаркт миокарда	24 (21%)	1 (1%)	< 0,001
– реваскуляризация коронарных артерий	42 (37%)	1 (1%)	< 0,001
Атеросклероз сонных артерий	111 (97%)	46 (69%)	< 0,001
СГХС по Голландским критериям			
– определенный	36 (31%)	12 (18%)	0,04
– вероятный	44 (39%)	13 (19%)	0,008
– возможный	33 (29%)	34 (51%)	0,004
– маловероятный	1 (1%)	8 (12%)	< 0,001
СГХС по критериям Саймона Брума			
– определенный	40 (35%)	7 (10%)	< 0,001
– вероятный	64 (56%)	58 (87%)	< 0,001
– маловероятный	10 (9%)	2 (3%)	0,1
Ксантомы	35 (31%)	4 (6%)	< 0,001
Генетическая мутация	17 (15%)	3 (4%)	0,03
Артериальная гипертензия	82 (72%)	27 (47%)	< 0,001
Сахарный диабет	9 (8%)	2 (3%)	0,2
Отягощенная наследственность	28 (25%)	6 (9%)	0,01
Ожирение	27 (24%)	15 (22%)	0,8
Курение	14 (12%)	6 (9%)	0,5
Очень высокий риск	67 (59%)	6 (9%)	< 0,001
Высокий риск	47 (41%)	61 (91%)	< 0,001

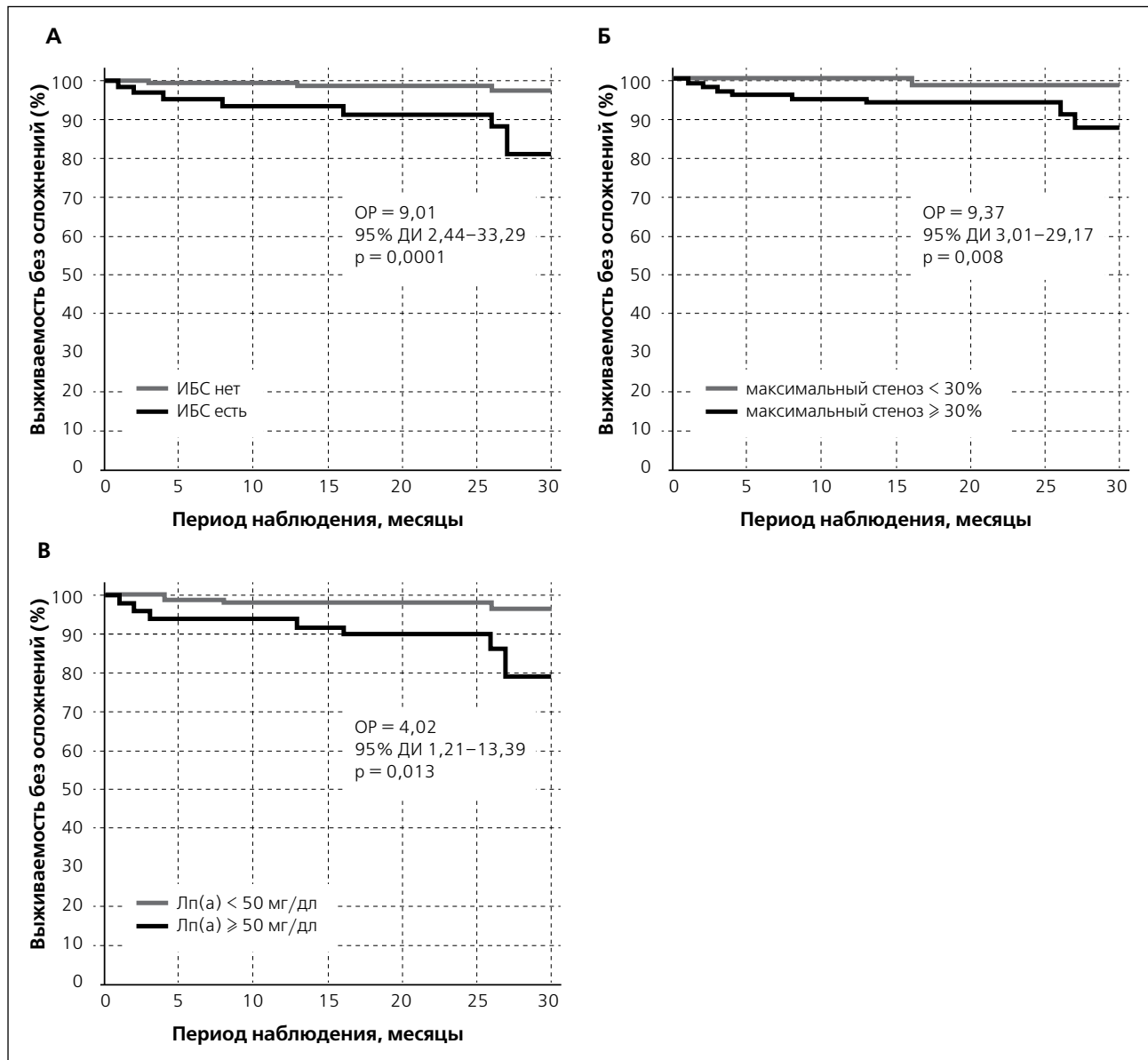
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

гиполипидемическую терапию, были достигнуты целевые значения ХС ЛНП.

Результаты нашего исследования показали, что причиной недостижения целевых уровней липидов отчасти является использование недостаточных доз статинов. Лишь около половины больных, принимающих статины, придерживалась высокоинтенсивного режима (n = 59; 52%), статины в режиме умеренной интенсивности принимали 52 (46%) больных, комбинированную терапию – 36% пациентов, включая 24% больных, получавших максимальную комбинированную гиполипидемическую терапию, в том числе 3 человека – ингибиторы PCSK9. Среди возможных причин низкой частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП следует отметить тот факт, что лишь 27 (24%) пациентов получали максимальную комбинированную гиполипидемическую терапию. В то же время имеет место и недостаточная эффективность терапии высокими дозами статинов у больных с геСГХС, диктующая необходимость присоединения ингибиторов PCSK9. По данным проспективного наблюдения пациентов регистра SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study), максимальную

гиполипидемическую терапию принимали 71,8% больных с СГХС и целевого уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) достигли только 11,2% пациентов [16]. По данным регистра CASCADE-FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia), высокоинтенсивного режима гиполипидемической терапии придерживались 42% больных, терапию низкой и умеренной интенсивности принимали 33% пациентов, 25% лиц не принимали гиполипидемическую терапию. Среди 1084 пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию, 25% достигли снижения уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и у 41% наблюдали снижение уровня ХС ЛНП на 50% меньше исходных значений. С достижением уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) были связаны более старший возраст, высокоинтенсивная терапия статинами и применение более одного гиполипидемического препарата [17]. В исследовании SAFEHART предикторами достижения целевого уровня ХС ЛНП являлось наличие сахарного диабета, мутаций, связанных с образованием функционально дефектных рецепторов ЛНП, и назначение эзетимиба [16]. Недавно были опубликованы результаты

Рис. 3. Кривые Каплана – Майера для сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия ИБС (А), степени стенозирования сонных артерий (Б) и уровня Лп(а) (В)



Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

проспективного наблюдения пациентов из регистра, включившего 1755 больных с геСГХС Чехии и Словакии. Гиполипидемическую терапию принимали 1578 (98%) больных, максимальную комбинированную терапию получали 199 (12,6%) больных и ингибиторы PCSK9 – 55 (3,5%) участников. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 267 (15,4%) пациентов: 184 (19,5%) больных высокого ССР достигли ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л и 83 (10,4%) пациента очень высокого ССР – ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л. Среди больных, которым были назначены ингибиторы PCSK9, 61,8% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП [18].

Риск развития ССС у больных с СГХС различен и у части больных может быть сравним с общей

популяцией [14, 19]. В исследовании SAFEHEART в результате 5-летнего проспективного наблюдения независимыми предикторами ССС были возраст, мужской пол, наличие атеросклеротического ССЗ, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, активное курение, повышение концентрации ХС ЛНП и Лп(а) ≥ 50 мг/дл. На риск развития ССС не оказывало влияние наличие сахарного диабета 2-го типа, тип мутации, режим и длительность гиполипидемической терапии [20]. В нашем исследовании пол, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и курение не ассоциировались с развитием неблагоприятных событий, что, по-видимому, обусловлено малым сроком наблюдения и малым количеством ССС.

В период проспективного наблюдения случаев возникновения ишемического инсульта не зарегистрировано. Полученные результаты согласуются с регистровым исследованием, проведенным в Великобритании, включавшем 2871 пациента с определенной и вероятной геСГХС, в котором не было выявлено повышенного риска возникновения фатального инсульта [21].

Заключение

Проспективное исследование больных с геСГХС, включенных в Российский регистр, свидетельствует о недостаточной приверженности гиполипидемической терапии, обусловленной, главным образом, боязнью побочного действия статинов, а также отсутствием симптомов. В ходе нашего исследования впервые для Российской Федерации были получены данные о прогнозе жизни и частоте развития ССС у больных с геСГХС. Наличие ИБС, максимального стеноза сонных артерий 30% и более, уровня Лп(а) ≥ 50 мг/дл ассоциировалось с увеличением относительного риска развития ССС. Для формирования окончательных выводов о влиянии факторов риска на риск возникновения ССС при геСГХС полученных данных недостаточно и необходимо проводить дополнительные исследования с более длительным наблюдением и большим числом больных.

Ограничения исследования

Отсутствие почтового адреса и дополнительного номера телефона не позволило связаться с частью больных на этапе проспективного наблюдения.

Вывод

Таким образом, на пути снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СГХС остаются препятствия в виде плохой приверженности гиполипидемической терапии, а при ее применении – недостижения целевого уровня ХС ЛНП. Данные проспективного наблюдения подтверждают необходимость раннего выявления ИБС, целесообразность использования дуплексного сканирования сонных артерий и измерения уровня Лп(а) для оценки прогноза больных геСГХС.

Исследование выполнено при поддержке компании «Амджен» и «Санофи». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Benn M., Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016;37:1384–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028>.
2. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, O'Dushlaine C, Leader JB, Lester Kirchner H, Lindbuchler DM, Barr ML, Giovanni MA, Ritchie MD, Overton JD, Reid JG, Metpally RP, Wardeh AH, Borecki IB, Yancopoulos GD, Baras A, Shuldiner AR, Gottesman O, Ledbetter DH, Carey DJ, Dewey FE, Murray MF. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016;354:aaf7000. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7000>.
3. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016461. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461>.
4. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357:165–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03587-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03587-X).
5. Safarova MS, Sergienko IV, Ezbov MV, Semenova AE, Kachkovskiy MA, Shaposhnik II, Gurevich VS, Voevoda MI, Nikitin VP, Kubarchuk VV, Karpov YuA. Russian research program for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia: Rationale and Design of the Russian FH Registry (RuFH). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;3:7–15. Russian (Сафарова МС, Сергиенко ИВ, Езов МВ, Семенова АЕ, Качковский МА, Шапошник ИИ, Гуревич ВС, Воевода МИ, Никитин ЮП, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РосГХС). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;3:7–15).
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC. Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC. Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):1–45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.

7. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–6. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
8. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337(8752):1235–43. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92916-P](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92916-P).
9. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>.
10. Braamskamp MJ, Kastelein JJ, Kusters DM, Hutten BA, Wiegman A. Statin initiation during childhood in patients with familial hypercholesterolemia: consequences for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:455–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.021>.
11. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Nigel Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J.* 2008;21:2625–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422>.
12. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2423. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2423>.
13. Betteridge DJ, K. Broome K, Durrington PN, Hawkins MM, Humphries SE, Mann JI, Miller JP, Neil HAW, Thompson GR, Thorogood M. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group – mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999;14:105–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422>.
14. Mundal L, Veierod MB, Halvorsen T, Holven KB, Ose L, Iversen PO, Tell GS, Leren TP, Retterstul K. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994–2009, a registry study. *Eur J Prevent Cardiol.* 2016;23:1962–9. <https://doi.org/10.1177/2047487316666371>.
15. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:252–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.054>.
16. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muciz O, Rubio-Marin P, Diaz-Diaz JL, Fuentes F, de Andrés R, Zambyn D, Galiana J, Piedecausa M, Aguado R, Mosquera D, Vidal JI, Ruiz E, Manjyn L, Mauri M, Padry T, Miramontes-González JP, Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2004–10. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307514>.
17. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB, Pokharel Y, Baum SJ, Hemphill LC, Hudgins LC, Ahmed CD, Gidding SS, Duffy D, Neal W, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Ballantyne CM, Linton MF, Duell PB, Shapero MD, Moriarty PM, Knowles JW. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:240–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001381>.
18. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, Blaha V, Satny M, Kyselak O, Vaclova M, Urbanek R, Maskova J, Soska V, Freiburger T. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis.* 2018;277:355–61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.008>.
19. Santos RD, Gidding S, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Haradasbiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Alrasidi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel: Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:850–61. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9).
20. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muciz O, Dhaz-Dhaz JL, Saltijeral A, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Zambyn D, Piedecausa M, Cepeda JM, Mauri M, Galiana J, Brea Á, Sanchez Mucoz-Torrero JF, Padry T, Argueso R, Miramontes-González JP, Badimyn L, Santos RD, Watts GF, Mata P. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017;135:2133–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>.
21. Huxley RR, Hawkins MH, Humphries SE, Karpe F, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke.* 2003;34:22–5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000047123.14312.3E>.

Окисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0005

© Ирина Александровна Умнягина, Татьяна Владимировна Блинова, Лариса Анатольевна Страхова, Вячеслав Владимирович Трошин, Василий Дмитриевич Федотов

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора, Нижегородская область, Нижний Новгород

Для цитирования: Умнягина ИА, Блинова ТВ, Страхова ЛА, Трошин ВВ, Федотов ВД. Окисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 4(37):46-53. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005

Абстракт

Цель. Выявление и оценка циркулирующих в крови окисленных липопротеидов низкой плотности (ox-LDL) при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ), установление связи ox-LDL с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Больные ХОБЛ ПЭ были разделены на 2 группы: группа 1 (n = 73, 42 мужчины и 31 женщина) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ, группа 2 (n = 35, 26 мужчин и 9 женщин) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС (стабильная стенокардия напряжения II или III функционального класса (ФК)). Группу 3 составили здоровые лица (n = 16). Количество ox-LDL в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL фирмы Biomedica gruppe (Австрия). Уровень высокочувствительного СРБ определяли методом ИФА с помощью набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию холестерина (Chol), липопротеидов низкой плотности (LDL-Chol), липопротеидов высокой плотности (HDL-Chol) и триглицеридов (TG) определяли с помощью наборов реагентов фирмы Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия).

Результаты и заключение. Исследования показали, что при ХОБЛ ПЭ стабильного течения в крови у 80% больных обнаруживаются ox-LDL. С утяжелением коморбидной сердечно-сосудистой патологии количество ox-LDL в сыворотке возрастает, превышая у 50% больных максимальный уровень, наблюдаемый у больных ХОБЛ ПЭ без сердечно-сосудистой патологии и в сочетании с ГБ I степени. ox-LDL могут быть использованы в качестве критерия мониторинга развития сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ ПЭ. Не исключено, что их увеличение в сыворотке крови больных ХОБЛ ПЭ может служить признаком осложненного течения коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, сердечно-сосудистая патология, окисленные липопротеиды низкой плотности.

Oxidized low-density lipoproteins as indicators of the development of chronic cardiovascular insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology

Irina Aleksandrovna Umnyagina, Tatyana Vladimirovna Blinova, Larisa Anatolyevna Strakhova, Vyacheslav Vladimirovich Troshin, Vasily Dmitrievich Fedotov

FBSI "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

Aim. Detection and evaluation of oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) circulating in the blood in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease (occupational COPD), establishment of ox-LDL communication with concomitant cardiovascular pathology.

Materials and methods. The patients with occupational COPD were divided into two groups: group 1 (n=73, 42 men and 31 women) – patients with occupational COPD and AH, group 2 (n=35, 26 men and 9 women) – patients with occupational COPD, AH and CHD (stable effort angina of the 2nd and 3rd grade). The comparison group consisted of healthy individuals (n=16). The amount of ox-LDL in serum was determined by the method of solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial reagent kit "MDA-oxLDL" from the company "Biomedica Gruppe" (Austria). The level of highly sensitive CRP was determined by ELISA using a set of reagents from the "Vector-Best" company (Russia). The concentrations of cholesterol (Chol), low-density lipoproteins (LDL-Chol), high-density lipoproteins (HDL-Chol) and triglycerides (TG) were determined using reagent kits of "Thermo Fisher Scientific Oy" (Finland).

Results and conclusion. The research has shown that the ox-LDL in the blood is found in 80% of patients in stable occupational COPD. With complication of comorbid cardiovascular pathology, the quantity of ox-LDL in serum increases, exceeding the maximum level in 50% of the observed patients with occupational COPD without cardiovascular pathology and in combination with HT of the 1st degree. Ox-LDL can be used as a criterion for monitoring the development of cardiovascular pathology in occupational COPD. It is possible that their increase in the serum of patients with occupational COPD may be a sign of a complicated course of comorbid cardiovascular diseases.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary, cardiovascular pathology, oxidized low-density lipoproteins.

Введение

В последние годы большую практическую значимость приобретает проблема коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, наличием и течением которых зачастую определяется прогноз основного заболевания. Данная проблема является актуальной и для больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ). При присоединении к ХОБЛ сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее значимой и часто встречающейся является кардиоваскулярная патология, в 2–5 раз выше риск развития ишемической болезни сердца, сердечных аритмий, сердечной недостаточности, гипертонической болезни, заболеваний артерий [1, 2]. Снижение оксигенации при ХОБЛ, гиперкапния, дислипидемия, легочная гипертензия, окислительный стресс, воспаление, изменения физиологии дыхания,

респираторные препараты при лечении ХОБЛ могут приводить к нарушению функции сердечной мышцы – диастолической дисфункции, изменению в размерах предсердий, гипертрофии левого желудочка, повышению аритмогенности миокарда [3]. Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, констатируемые у большей части больных ХОБЛ, утяжеляют развитие основного заболевания. Патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ ПЭ с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, изучены недостаточно. Между тем имеет значение как раннее выявление коморбидной сердечно-сосудистой патологии, так и прогнозирование ее течения с целью своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий, препятствующих развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, улучшающих качество жизни при ХОБЛ ПЭ и сохраняющих трудоспособность работающего.

В этом направлении следует обратить внимание на биохимические маркеры, свидетельствующие о неблагоприятном течении кардиоваскулярной патологии при ХОБЛ. В последние годы внимание исследователей обращено на роль окисленных липопротеидов низкой плотности (ox-LDL) в развитии сердечно-сосудистой патологии. Исследования ряда авторов позволили предположить, что ox-LDL играет важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Сформировалось мнение, что ox-LDL, в отличие от нативных LDL, могут накапливаться в макрофагах, проникать в интиму сосудов и способствовать образованию атеросклеротической бляшки. Данное положение было подтверждено в экспериментальных исследованиях на животных и *in vitro* [6, 7]. Имеются доказательства того, что ox-LDL обладают повышенной провоспалительной и проатерогенной активностью. Откладываясь в сосудистой стенке, они вызывают ее уплотнение, увеличивают жесткость сосудов и тем самым могут способствовать нарушению питания сердечной мышцы, развитию легочного сердца [8]. Если учесть, что системное воспаление является одним из патогенетических факторов неблагоприятного развития как ХОБЛ ПЭ, так и сердечно-сосудистой патологии, то нельзя исключить значимость ox-LDL для возникновения коморбидных кардиоваскулярных заболеваний при ХОБЛ ПЭ и для оценки ее течения. Все изложенное свидетельствует об актуальности углубленного исследования ox-LDL при легочной патологии с сопутствующими ей сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями.

Цель настоящей работы – выявление и оценка циркулирующих в крови ox-LDL при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии, установление связи ox-LDL с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись стажированные работники литейного производства, работавшие в ОАО «ГАЗ» (г. Нижний Новгород), которые завершили работу во вредных условиях труда и наблюдались в ФБУН «Нижегородский НИИГП» Роспотребнадзора с ХОБЛ ПЭ ($n = 108$; 68 мужчин и 40 женщин). Средний возраст пациентов составлял $65,1 \pm 8,3$ лет. Стаж работы в контакте с кремнеземосодержащей пылью – $23,9 \pm 7,0$ лет. Длительность заболевания ХОБЛ ПЭ – $15,9 \pm 8,1$ лет.

Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании общепринятых критериев, согласно рекомендациям Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD, 2017) [9]. Профессиональный характер заболевания был установлен согласно принципам, изложенным в Национальных рекомендациях по профессиональным заболеваниям

органов дыхания [10]. По тяжести ограничения воздушного потока больные были отнесены к умеренной и тяжелой степени (GOLD II, III). По комбинированной оценке тяжести симптомов и риска обострений заболевания обследованные были отнесены к группам В и D. Все больные находились в стабильной фазе заболевания. Артериальная гипертензия (АГ) I–II степени наблюдалась у большинства обследованных пациентов – 82,4% мужчин и 80,9% женщин, у 32,4% больных ХОБЛ была констатирована стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). У больных ХОБЛ и АГ средние значения систолического АД достигали $158,4 \pm 5,4$ мм рт. ст., диастолического АД – $90,0 \pm 4,8$ мм рт. ст. У больных ХОБЛ с АГ и ИБС средние значения систолического АД достигали $140,4 \pm 2,4$ мм рт. ст., диастолического АД – $74,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. ИБС определялась на основании данных анамнеза, указании диагноза в медицинской документации, типичных клинических проявлениях стенокардии, подтвержденной тестами с физической нагрузкой, суточным мониторингом по Холтеру.

Больные ХОБЛ ПЭ были разделены на 2 группы: группа 1 ($n = 73$, 42 мужчины и 31 женщина) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ, группа 2 ($n = 35$, 26 мужчин и 9 женщин) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС (стабильная стенокардия напряжения II или III функционального класса (ФК)). В исследование не включались пациенты в фазе обострения ХОБЛ ПЭ, с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, злокачественными новообразованиями. Были исключены больные после операции аортокоронарного шунтирования, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

В исследование были включены 16 человек, которые по роду своей деятельности не подвергались воздействию кремнеземосодержащей пыли. Данные субъекты по клинико-лабораторным и функциональным показателям были отнесены к здоровым лицам и составили группу сравнения. Все обследуемые данной группы были мужчины в возрасте $43,5 \pm 1,98$ года.

Все участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Всем пациентам с ХОБЛ ПЭ было проведено стандартное клиническое обследование.

Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра (Spirolab III OXY) с оценкой объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, %_{должн}).

Количество ox-LDL в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного

анализа (ИФА) при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL фирмы Biomedica Gruppe (Австрия). Дополнительно в сыворотке крови были исследованы следующие биохимические показатели: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) определяли методом ИФА с помощью набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия); концентрацию холестерина (Chol), липопротеидов низкой плотности (LDL-Chol), липопротеидов высокой плотности (HDL-Chol) и триглицеридов (TG) определяли с помощью наборов реагентов Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия) и анализатора биохимического Konelab 20 фирмы Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия).

Анализ повышения уровней Chol, LDL-Chol, HDL-Chol и TG у обследуемых лиц проводился с учетом степени риска развития сердечно-сосудистой патологии в соответствии с рекомендациями экспертов Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов / Европейского общества по лечению артериальной гипертензии (2018) [11].

Показатели оксидативного стресса (ОС) определяли с помощью набора реагентов PerOx (TOS/TOC) Kit фирмы Immundiagnostik (Германия). Уровень ОС оценивался количественно по наличию пероксидов в сыворотке крови и выражался в мкмоль/л перекиси, присутствующей в образце. Отбор проб крови у обследуемых осуществляли утром натощак путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотку получали стандартным методом и хранили до исследования при минус 70–80 °С.

Все количественные данные представлены как медиана (Me) и межквартильное расстояние (25–75%) – Me (Lq–Uq). Достоверность различий полученных данных оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни. При нормальном распределении признаков данные представлены

в виде средней и ошибки средней $M \pm m$, достоверность оценивали по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatsoftInc, США).

Результаты и обсуждения

Характеристика обследуемых лиц представлена в табл. 1.

Как следует из представленных результатов, первые две группы больных незначительно различались по возрастной характеристике, стажу курения и стажу работы во вредных условиях труда. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных ХОБЛ ПЭ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, осложненной ИБС, был существенно снижен относительно больных без ИБС и здоровых лиц ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{2-3} = 0,001$). Группу сравнения составили лица более молодого возраста с меньшим стажем работы относительно первых двух групп пациентов. Однако обращало на себя внимание значительное число курящих в данной группе с большим стажем курения – от 10 до 20 лет.

Уровень ox-LDL, частота их обнаружения, показатели липидограммы и частота их отклонений от рекомендуемых Российским кардиологическим обществом и Европейским обществом кардиологов в зависимости от степени риска развития сердечно-сосудистой патологии [11], уровни ОС и hsCRP представлены в таблицах 2 и 3.

Следует отметить, что во всех трех группах обследуемых лиц было выявлено наличие в сыворотке крови ox-LDL. При этом частота их обнаружения у больных ХОБЛ ПЭ обеих групп существенно не отличалась. Отличия были выявлены относительно группы здоровых лиц, среди которых ox-LDL

Таблица 1. Характеристика обследуемых лиц

Показатель	Группы обследуемых		
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)
Возраст (лет)	59,0 (55,0–64,0)	62,5 (58,0–71,5)	43,8 (35,0–54,0)
Число курящих (%)	21 (28,8%)	8 (23,5%)	14 (87,5%)
Стаж работы (лет)	23,0 ± 7,2	21,0 ± 5,5	13,2 ± 2,4
ОФВ ₁ (% от должного)	61,0 (50,5–69,0)	43,0 (28,0–55,0)	82,0 (75,8–100,9)

Примечание: данные представлены как медиана и квартили Me (Lq–Uq), средняя и ошибка средней $M \pm m$, абсолютное число обследуемых (% от общего числа).

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ; Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и стабильной ИБС;

ОФВ₁ (% от должного) – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 2. Показатели ox-LDL, липидного обмена, hsCRP и ОС у обследуемых лиц

Показатель	Группы обследуемых			p
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)	
ox-LDL, мкг/мл	0,63 (0,31–1,17)	3,06 (1,23–7,8)	0,98 (0,70–1,09)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,001$
Chol, ммоль/л ($\leq 5,5$)	5,60 (5,20–6,20)	5,05 (4,60–6,00)	4,10 (3,35–4,70)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,02$
LDL-Chol, ммоль/мл ($\leq 3,5$)	3,40 (2,84–3,90)	2,92 (2,42–3,72)	3,30 (2,95–3,75)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,30$ $p_{2-3} = 0,005$
HDL-Chol, ммоль/мл ($\geq 1,0$)	1,19 (0,93–1,45)	1,09 (0,87–1,50)	1,30 (1,10–1,63)	$p_{1-2} = 0,30$ $p_{1-3} = 0,20$ $p_{2-3} = 0,50$
TG, ммоль/мл ($\leq 1,7$)	1,50 (1,10–2,02)	1,38 (1,07 – 1,66)	1,05 (0,80–1,70)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0005$
hsCRP (до 8,0 мг/мл)	8,60 (4,80–18,00)	14,1 (6,80–19,80)	3,60 (1,51–5,26)	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0004$
ОС ($< 180,0$ ммоль/л)	523,9 (340,0–723,9)	423,0 (207,6–909,1)	214,0 (144,0–401,0)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$

Примечание: данные представлены как медиана и квартили Me (Lq–Uq).

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ;

Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и ИБС;

ox-LDL – окисленные липопротеиды низкой плотности; Chol – холестерол;

LDL-Chol – липопротеиды низкой плотности; HDL-Chol – липопротеиды высокой плотности; TG – триглицериды;

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок;

ОС – окислительный стресс.

p_{1-2} – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп обследуемых;

p_{1-3} – достоверность различий между показателями 1-й и 3-й групп обследуемых;

p_{2-3} – достоверность различий между показателями 2-й и 3-й групп обследуемых.

Таблица 3. Частота выявления ox-LDL и отклонений показателей липидограммы от рекомендуемых величин у обследуемых лиц, (%)

Показатель	Группы обследуемых		
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)
ox-LDL	77,4	82,8	30,0
Chol	87,2	73,3	22,7
LDL-Chol	85,7	79,1	22,7
HDL-Chol	30,2	48,0	27,2
TG	39,9	19,2	9,0

Примечание: данные представлены как % от общего числа.

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ;

Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и ИБС;

ox-LDL – окисленные липопротеиды низкой плотности; Chol – холестерол;

LDL-Chol – липопротеиды низкой плотности; HDL-Chol – липопротеиды высокой плотности; TG – триглицериды.

Таблица 4. Частота выявления различных концентраций ox-LDL у обследуемых лиц (%)

Интервалы концентраций ox-LDL (мкг/мл)	Группы обследуемых		
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)
	Частота выявления ox-LDL (%)		
0,06–0,31	21,1	14,3	19,1
0,32–0,64	18,3	8,6	32,9
0,65–1,17	19,7	8,6	35,5
1,18–3,26	40,8	17,1	12,5
Более 3,26	0	51,4	0

Примечание: данные представлены как % от общего числа.

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ; Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и ИБС;

ox-LDL – окисленные липопротеиды низкой плотности.

выявлялись только у 30% обследуемых. Более существенные различия были выявлены в количественном содержании ox-LDL. У больных ХОБЛ ПЭ без ИБС концентрация ox-LDL в сыворотке составляла 0,63 (0,31–1,17) мкг/мл. У больных ХОБЛ ПЭ с ИБС концентрация ox-LDL в сыворотке составила 3,06 (1,23–7,8) мкг/мл, что в 2,6–3,0 раза превышало их концентрацию в сыворотке первой группы пациентов ($p = 0,002$). В группе практически здоровых лиц концентрация ox-LDL достоверно не отличалась от больных 1-й группы ($p = 0,15$).

В табл. 4 показана частота выявления различных концентраций ox-LDL у обследуемых лиц. За основу распределения концентраций ox-LDL были взяты интервалы концентраций, соответствующие четырем квартилям показателей ox-LDL в группе больных ХОБЛ ПЭ без ИБС.

Как следует из результатов, представленных в табл. 4, при ХОБЛ ПЭ с сопутствующей ИБС у половины больных уровень ox-LDL был высоким, превышающим максимальный уровень ox-LDL при ХОБЛ ПЭ без ИБС, то есть более 3,26 мкг/мл. В группе здоровых лиц такой высокой концентрации ox-LDL выявлено не было.

Анализ липидограмм показал, что в обеих группах больных ХОБЛ ПЭ, независимо от наличия ИБС, наблюдалось превышение рекомендуемых уровней Chol, LDL-Chol, TG и снижение концентрации HDL-Chol. Различия касались количественных показателей Chol, LDL-Chol и TG, которые в группе больных ХОБЛ ПЭ с сопутствующей ИБС были ниже относительно данных показателей в 1-й группе пациентов ($p_{1-2 \text{ Chol}} = 0,018$; $p_{1-2 \text{ LDL-Chol}} = 0,002$; $p_{1-2 \text{ TG}} = 0,05$). При этом доля лиц с превышением данных показателей у пациентов 2-й группы была меньше относительно 1-й группы – на 14,0% для Chol, на 6,0% для LDL-Chol и на 20,0% для TG. Не было выявлено различий в концентрации HDL-Chol между группами 1 и 2. В группе здоровых лиц

отклонение уровней показателей липидного обмена от рекомендуемого наблюдалось у 22,7% для Chol и LDL-Chol, и у 27,2% лиц для HDL-Chol, а для TG – только у 9%.

Уровень hsCRP в группе больных ХОБЛ ПЭ с ИБС превышал таковой в группах больных ХОБЛ ПЭ без ИБС и здоровых лиц ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{1-3} = 0,0001$). Оксидативный стресс в обеих группах больных ХОБЛ ПЭ был высоким, различий в показателях оксидативного стресса не было выявлено ($p = 0,06$). Количество пероксидов в сыворотке крови больных в 2,1–2,4 раза превышало его количество у здоровых лиц.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что при ХОБЛ ПЭ стабильного течения в крови у 80% больных обнаруживаются ox-LDL. С утяжелением коморбидной сердечно-сосудистой патологии, приводящей к ИБС, количество ox-LDL в сыворотке возрастает, превышая у половины больных максимальный уровень, наблюдаемый при ХОБЛ ПЭ с неосложненной сердечно-сосудистой патологией. Обращает на себя внимание более низкий уровень Chol и LDL-Chol у больных ХОБЛ ПЭ с ИБС. Данный феномен требует последующих наблюдений. Возможно, что он непосредственно связан с процессом окисления нативных LDL-Chol. Можно предположить, что окисление нативных LDL-Chol у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС происходит более интенсивно, о чем свидетельствует факт присутствия в сыворотке циркулирующих ox-LDL в достаточно высокой концентрации. Очевидно, что в процесс окисления вовлекается и Chol, образуя окисленные формы и способствуя снижению нативного Chol. Следует отметить, что и количество пероксидов в сыворотке больных обеих групп было достаточно высоким, что свидетельствует о высоком уровне оксидативного стресса. Не исключено, что наличие в циркуляции избыточного количества свободных радикалов,

в частности малонового диальдегида, перекисей как источников высокоактивных радикалов, может привести к окислению LDL-Chol и Chol непосредственно в крови, тем самым нативные Chol и LDL-Chol могут замещаться окисленными формами, что способствует уменьшению первых и увеличению последних. Кроме того, свободные радикалы могут приводить к модификации рецепторов нативных LDL-Chol, нарушению процесса их усвоения тканями, а следовательно, сделать мишенями для окисления. Воспалительный процесс и нарушение легочной вентиляции, более выраженные у больных ХОБЛ ПЭ с ИБС, могут дополнительно способствовать окислению LDL-Chol до ox-LDL. Следует отметить, что ox-LDL, проникая в интиму сосудов, увеличивают жесткость сосуда и способствуют развитию атеросклеротических процессов. Данный процесс еще более усиливается липопротеидами низкой плотности, модифицированными в интиму в результате агрегации, гликирования, фрагментации. Модифицированные любым способом липопротеиды низкой плотности стимулируют синтез молекул адгезии, хемокинов, факторов роста и запускают тем самым иммунновоспалительные процессы в сосудистой стенке, способствуют развитию атеросклероза и утяжелению сердечно-сосудистой патологии [4]. Это, в свою очередь, способствует

необратимому характеру течения ХОБЛ ПЭ и затрудняет лечение данной профессиональной патологии. На основании полученных результатов циркулирующие ox-LDL могут быть рекомендованы в качестве дополнительного биомаркера развития атеросклероза и одного из критериев мониторинга развития ИБС при ХОБЛ ПЭ. Не исключено, что их увеличение в сыворотке крови больных ХОБЛ ПЭ может служить признаком осложненного течения коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Полученные результаты и сделанные выводы носят предварительный характер. Исследования в направлении изучения причинно-следственных отношений между эффектами циркулирующих окисленных липопротеидов низкой плотности и ХОБЛ ПЭ с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, ее течением и прогнозом должны быть продолжены.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Gao S, Zhao D, Wang M, Zhao F, Han X, Qi Y, Liu J. Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *Can J Cardiol*. 2017 Dec;33(12):1624–32.
2. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631–9.
3. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013 Mar;143(3):798–807.
4. Seregienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: contemporary aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *ООО "PatiSS". 2017:142. Russian (Сергиенко ИВ, Аншелев АА, Кухарчук ВВ. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. ООО «ПатиСС». 2017:142).*
5. Shogenova MH, Zhetisheva RA, Karpov AM, Dotsenko YV, Masenko VP, Naumov VG. The role of oxidized low-density lipoproteins and antibodies against oxidized low-density lipoproteins in the immune and inflammatory process in atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;2(19):17–21. *Russian (Шогенова МХ, Жетишьева РА, Карпов АМ, Доценко ЮВ, Масенко ВП, Наумов ВГ. Роль окисленных липопротеидов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;2(19):17–21).*
6. Le Master E, Huang RT, Zhang C, Bogachkov Y, Coles C, Shentu TP, Sheng Y, Fancher IS, Ng C, Christoforidis T, Subbaiah PV, Berdyshev E, Qain Z, Eddington DT, Lee J, Cho M, Fang Y, Minshall RD, Levitan I. Pro-atherogenic flow increases endothelial stiffness via enhanced CD36-mediated oxLDL uptake. *J. Arterioscler Thromb. Vasc Biol*. 2018 Jan;38(1):64–75.
7. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Inflammation and the development of atherosclerosis. *J. Atheroscler Thromb*. 2011;18(5):351–8.



8. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calm LA. The Role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *J. Mediators of Inflammation*. 2013;2013:714653.
 9. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. www.goldcopd.org. Accessed June 10, 2018.
 10. Occupational respiratory diseases. National guidance. Ed. NF Izmerov, AG Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2015:792. Russian (Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. НФ Измерова, АГ Чучалина. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015:792).
 11. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology / European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. Working group: Working group: Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. Committee of experts: Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Drapkina OM, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Ratova LG, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131-42. Russian (Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г. Рабочая группа: Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ. Комитет экспертов: Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОЛ, Виллевальде СВ, Галевич АС, Глезер МГ, Драпкина ОМ, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Недошивин АО, Остроумова ОД, Ратова ЛГ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):131-42).
-

Возможности ультразвукового метода исследования эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0006

© Екатерина Анатольевна Полякова^{1,2}, Сергей Евгеньевич Нифонтов¹, Мария Игоревна Бутомо¹, Ольга Александровна Беркович^{1,2}, Елена Ивановна Баранова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Полякова ЕА, Нифонтов СЕ, Бутомо МИ, Беркович ОА, Баранова ЕИ. Атеросклероз и дислипидемии. Возможности ультразвукового метода исследования эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий. 2019;4(37):54-63. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0006

Абстракт

Цель. Определить диагностические возможности ультразвукового метода исследования эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и оценить влияние толщины эпикардиального жира на степень поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Методы. В исследование включили 461 человека (средний возраст 52 года, $Q_1 = 44$; $Q_3 = 56$), из них – 182 больных ИБС (132 мужчины и 50 женщин) и 279 пациентов без ИБС (60 мужчин и 219 женщин). Количество ЭЖТ оценивали с помощью эхокардиографии (ЭХО-КГ) и компьютерной томографии (КТ) сердца. Всем больным ИБС, а также 35 обследованным без ИБС была выполнена селективная коронароангиография. Проведены измерения роста, веса, окружности талии (ОТ), рассчитан индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., США).

Результаты. У пациентов с ИБС объем ЭЖТ, по данным КТ, был значительно больше, чем у пациентов без ИБС. По результатам множественного линейного регрессионного анализа было выявлено, что у больных ИБС увеличение возраста на 1 год ассоциируется с увеличением объема ЭЖТ на $1,4 \text{ см}^3$, а также у пациентов с ИБС объем ЭЖТ в среднем на $56,7 \text{ см}^3$ больше, чем у пациентов без коронарной патологии. Толщина ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (по данным ЭХО-КГ) в наибольшей степени соответствует объему ЭЖТ (по данным КТ сердца). Связи между количеством коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, и значениями изучаемых показателей, характеризующих количество ЭЖТ, выявлено не было.

Заключение. Толщина эпикардиальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде, измеренная ультразвуковым методом, в наибольшей степени коррелирует с объемом эпикардиального жира, оцененного методом компьютерной томографии сердца. Объем эпикардиальной жировой ткани у больных ИБС, измеренный при компьютерной томографии сердца, больше, чем у обследованных без ИБС. Объем эпикардиальной жировой ткани у больных ИБС, измеренный при компьютерной томографии сердца, увеличивается с возрастом. Число пораженных атеросклерозом коронарных артерий у больных ИБС не зависит от толщины и объема эпикардиальной жировой ткани.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, эпикардиальная жировая ткань, эхокардиография.

Echocardiographic assessment of the epicardial fat layer in patients with various stages of coronary artery disease

Ekaterina Anatolievna Polyakova^{1,2}, Sergey Evgenyevich Nifontov¹, Maria Igorevna Butomo, Olga Alexandrovna Berkovich^{1,2}, Elena Ivanovna Baranova^{1,2}

¹First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Summary

Objective. To assess the diagnostic capabilities of the ultrasound method for estimation of the epicardial adipose tissue (EAT) and evaluate the effect of the thickness of epicardial fat on the extent of coronary atherosclerosis in coronary artery disease (CAD) patients.

Methods. 461 people (mean age 52 years, $Q_1 = 44$; $Q_3 = 56$) were examined: 182 patients with CAD (132 men and 50 women), 279 – without CAD (60 men and 219 women). Coronary angiography, heart computed tomography (CT), echocardiography (ECHO-KG) were estimate. Measurements of height, weight, waist circumference were carried out, body mass indices were calculated (BMI, kg/m²). Statistical data analysis was performed using the statistical software package SPSS, version 17.0 (SPSS Inc., USA).

Results. In CAD patients the volume of EAT (according to CT) was significantly higher than in patients without CAD. According to multiple linear regression analysis, it was found that in patients with CAD, an increase in age of 1 year is associated with an increase in the volume of EAT by 1.4 cm³, and also, in patients with CAD, the volume of EAT is on average 56.7 cm³ more than in patients without coronary atherosclerosis. The thickness of EAT in the atrioventricular sulcus (according to the ECHO-KG) most closely corresponds to the volume of EAT (according to cardiac CT). The relationship between the number of coronary arteries affected by atherosclerosis and the values of the studied parameters characterizing the of EAT was not revealed.

Conclusions. The thickness of EAT in the atrioventricular sulcus, measured by the ECHO-KG, is most correlated with the volume of EAT, assessed by CT of the heart. The volume of EAT in patients with coronary artery disease, as measured by CT of the heart, is greater than that of those examined without coronary artery disease. The volume of EAT in patients with CAD, as measured by CT of the heart, increases with age. The number of coronary arteries affected by atherosclerosis in CAD patients does not depend on the thickness and volume of EAT.

Keywords: coronary artery atherosclerosis, coronary artery disease, epicardial adipose tissue, echocardiography.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из основных проблем современного здравоохранения. В течение последних десятилетий атеросклероз и ишемическая болезнь сердца являются ведущими причинами смертности населения [1]. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 миллиона человек, то есть примерно 700 человек на 100 тысяч населения [2]. По данным многочисленных исследований, ожирение – фактор риска развития ИБС [1, 3].

Жировая ткань – эндокринный и паракринный орган, синтезирующий большое количество активных субстанций, играющих роль в развитии и прогрессировании ожирения, метаболического синдрома, ИБС [4]. Не вызывает сомнений тот факт, что ожирение и свойственные его абдоминальному варианту инсулинорезистентность и гиперинсулинемия имеют большое значение для

развития сердечно-сосудистого континуума. Вместе с тем в настоящее время все большее внимание уделяется не только изучению влияния избыточного количества жировой ткани, но и механизмам, приводящим к перераспределению этой ткани в организме и повышающим риск развития атеросклероза [5].

Известно, что на состояние сердечно-сосудистой системы, помимо системного ожирения, оказывает влияние и локальное отложение жировой ткани, ограниченное висцеральным листком перикарда, – эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) [6]. ЭЖТ непосредственно прилежит к миокарду и окружает коронарные артерии. Между ЭЖТ и миокардом не существует анатомических образований – жировая ткань непосредственно прилежит к миокарду и пронизывает толщу сердечной мышцы, оказывая паракринное и вазокринное воздействия [6, 9]. Эпикардальные жировые отложения обладают метаболической активностью.

G. Iacobellis с соавторами (2016) выдвинули гипотезу о местном провоспалительном воздействии ЭЖТ на близлежащие структуры сердца [7]. В ряде исследований было установлено, что увеличение объема ЭЖТ, измеренного при помощи таких точных методов диагностики, как компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография, ассоциировано с ИБС, фибрилляцией предсердий, а также с неблагоприятным течением заболеваний сердечно-сосудистой системы [8].

Несмотря на развитие представлений о роли ЭЖТ в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, остается нерешенной проблема – существует ли связь эпикардиального жира с риском развития и прогрессирования ИБС, учитывая влияние ряда факторов, потенциально ассоциированных с накоплением эпикардиального жира, таких как пол, возраст, наличие системного избытка жировой ткани. Кроме того, большое значение имеет способ измерения параметров жировой ткани [8].

Цель настоящего исследования – определить диагностические возможности ультразвукового метода исследования эпикардиальной жировой ткани и оценить влияние толщины эпикардиального жира на степень поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование, в рамках которого было оценено количество ЭЖТ у пациентов с ИБС и у обследованных без ИБС с помощью эхокардиографии и компьютерной томографии сердца.

Исследуемая выборка

В исследование был включен 461 человек, средний возраст которых составил 52 года ($Q_1 = 44$; $Q_3 = 56$). Основную группу составили 182 больных ИБС (132 мужчины и 50 женщин), средний возраст которых составил 63 года ($Q_1 = 57$; $Q_3 = 69$). В группу сравнения вошли 279 пациентов без ИБС (60 мужчин и 219 женщин), их средний возраст составил 49 лет ($Q_1 = 41$; $Q_3 = 54$), которые проходили обследование сердечно-сосудистой системы по иным причинам. Больные ИБС были старше обследованных без ИБС ($p < 0,001$).

Диагноз ИБС был доказан клинически и подтвержден тестами с физической нагрузкой и коронароангиографическим методом в соответствии с критериями European Society of Cardiology (ESC)

and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), 2014 [10]. Критерием включения больных ИБС в исследование также было наличие значимого поражения одной и более коронарных артерий, которое характеризовалось степенью стеноза более 60% для ствола левой коронарной артерии и более 70% – для других коронарных артерий [10]. Пациенты с ИБС имели гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронароангиографии, требующие реваскуляризации миокарда (ангиопластика со стентированием или коронарное шунтирование), EACTS, 2014 [10].

Критерии невключения в исследование были следующими: вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование в анамнезе, хроническая болезнь почек, тяжелая патология печени, системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, гипо- и гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания.

Все пациенты с ИБС регулярно получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [11]. Анализ влияния лекарственной терапии на изучаемые показатели в данном исследовании не проводился. Между исследуемыми группами различий по частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлено не было.

Методы обследования

Количество ЭЖТ оценивали с помощью двух визуализирующих методов диагностики – эхокардиографического (ЭХО-КГ) исследования и компьютерной томографии (КТ) сердца.

Двухмерная эхокардиография (ЭХО-КГ) была выполнена всем пациентам на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension (GE, США). Основные эхокардиографические показатели регистрировали фазированным матричным секторным датчиком M4S. Толщину ЭЖТ оценивали в миллиметрах, проводя измерения в конце систолы в трех точках: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в предсердно-желудочковой борозде.

Компьютерная томография (КТ) сердца без введения контраста выполнена на компьютерном томографе Optima CT660 (GE, США). КТ выполняли в момент задержки дыхания на участке от бифуркации трахеи до диафрагмы, в кранио-каудальном направлении. Верхней границей сердца был отмечен срез, соответствующий

месту среза легочной артерии. Анатомическим ориентиром нижней границы сердца, как правило, выбирали последний срез миокарда или самый последний срез с участком задней нисходящей артерии. Изображения создавали посредством спирального КТ-сканирования с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией. Поскольку ЭЖТ является сжимаемой структурой, то для построения изображения использовали срезы, полученные в конце систолы, что позволило избежать искусственного уменьшения толщины эпикардального жира в момент диастолы за счет его компрессии тканями сердца [7, 8].

При анализе данных КТ сердца измерения ЭЖТ в миллиметрах проводили в трех точках: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в предсердно-желудочковой борозде, а также оценивали объем эпикардального жира в см³. Наиболее валидный показатель, отражающий количество эпикардального жира, – объем ЭЖТ, измеренный при КТ сердца [8], – именно с этим показателем в нашей работе сравнивали значения остальных количественных параметров ЭЖТ. Трудности оценки эпикардального жира методом КТ были связаны с высокой стоимостью исследования и ограниченным количеством показаний к этому исследованию, поэтому число наблюдений, где использовался данный метод измерения ЭЖТ, составило 76 случаев (41 – с ИБС и 35 – без ИБС).

Коронароангиография. Всем больным ИБС, а также 35 обследованным без ИБС, которые проходили обследование сердечно-сосудистой системы по причине клапанных пороков сердца, была выполнена селективная коронароангиография на аппарате GE Innova 2100 (GE, США). При необходимости интракоронарно вводился Sol. Nitroglycerini 1% 5 мл в дозе до 0,6 мг для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий.

Антропометрия. Всем обследованным для оценки антропометрических данных, косвенно характеризующих количество жировой ткани и наличие ожирения, проведены измерения роста,

веса, окружности талии (ОТ), рассчитан индексы массы тела (ИМТ, кг/м²).

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., США).

Для количественных показателей проверка вида распределения проводилась путем построения гистограмм распределения и с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Так как подавляющее большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального, при их описании использовались медиана и квартили (Me (Q₁; Q₃)). Для графического представления переменных использовались квартильные диаграммы («боксплоты») [12].

Сравнение несвязанных количественных переменных проводилось с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскала–Уоллиса, сравнение связанных (парных) количественных переменных проводилось с использованием парного критерия Вилкоксона. Для статистического сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона [12].

Корреляция между изучаемыми параметрами и показателями ЭЖТ проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена [13]. Для оценки связи количества ЭЖТ и ИБС с учетом влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров) был использован множественный линейный регрессионный анализ, все независимые переменные включались в модель методом форсированного ввода [14].

Результаты

Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Для определения возможного влияния общего содержания жировой ткани на количество ЭЖТ были проанализированы антропометрические показатели, характеризующие наличие ожирения. В нашем исследовании у женщин без ИБС ОТ и ИМТ были больше, чем у женщин с ИБС. У мужчин

Таблица 1. Характеристика обследованных

Характеристика		ИБС (+) n=182	ИБС (–) n=279	Значение критерия	p
Возраст, лет Me (Q ₁ ; Q ₃)		63,0 (57,0; 69,0)	49,0 (41,0; 54,0)	$z = -11,41$	< 0,001
Пол, n (%)	Мужчины	132 (72,5)	60 (21,5)	$\chi^2 = 63,768$	< 0,001
	Женщины	50 (27,5)	219 (78,5)		
ИМТ, кг/м ²	Мужчины	28,3 (25,7; 31,4)	31,4 (28,6; 34,1)	$z = -4,193$	< 0,001
	Женщины	28,3 (25,8; 33,0)	32,0 (29,6; 35,4)	$z = -3,378$	0,01
ОТ, см	Мужчины	102,0 (95,0; 108,0)	101,0 (90,0; 110,0)	$z = -0,880$	0,38
	Женщины	94,0 (85,0; 104,0)	100,0 (91,0; 107,0)	$z = -2,356$	0,02

Примечание: ИБС (+) – больные ИБС; ИБС (–) – больные без ИБС; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии.

выявлена аналогичная закономерность, но только в отношении ИМТ (табл. 1).

Данные анализа корреляционных связей между объемом ЭЖТ и антропометрическими показателями, характеризующими наличие ожирения, представлены в табл. 2.

Таким образом, объем ЭЖТ, оцененный методом КТ, был ассоциирован с ОТ и с ИМТ у обследованных без ИБС, в то время как у пациентов с ИБС связь выявлена только между объемом ЭЖТ и ИМТ.

При анализе параметров ЭЖТ, оцененной с помощью КТ сердца, у пациентов с ИБС медиана объема эпикардального жира составила 167,0 см³ (128,9; 167,1), а у пациентов без ИБС – 89,1 см³ (62,7; 102,7), $z = -7,060$, $p < 0,001$. Таким образом, у пациентов с ИБС объем ЭЖТ, по данным КТ, был значительно больше, чем у пациентов без ИБС.

Как следует из описания демографических характеристик, между группами пациентов с ИБС и без ИБС были выявлены статистически значимые различия по возрастному составу, поэтому корреляционный анализ объема ЭЖТ был проведен с учетом возраста и пола пациентов. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 3.

Из представленных данных следует, что объем ЭЖТ (по данным КТ) статистически значимо связан с возрастом пациентов, в том числе в подгруппах пациентов с ИБС и без ИБС и в подгруппах мужчин и женщин, причем сила связи была наибольшей у женщин и у больных ИБС.

С целью учета данных различий был проведен множественный линейный регрессионный анализ. В регрессионной модели зависимой переменной

являлся объем ЭЖТ (поданным КТ сердца), а независимыми переменными в модели являлись наличие у пациента ИБС (переменная-предиктор), а также возраст и пол пациента (переменные-конфаундеры).

Результаты множественного линейного регрессионного анализа показали, что у больных ИБС увеличение возраста на 1 год ассоциируется с увеличением объема ЭЖТ на 1,4 см³ (95% ДИ от 1,0 см³ до 1,9 см³). У обследованных без ИБС такой закономерности не выявлено.

Многофакторная модель была статистически значимой, объясняла 74% вариабельности объема ЭЖТ ($R^2 = 0,743$). Также по результатам множественного линейного регрессионного анализа было выявлено, что у пациентов с ИБС объем ЭЖТ в среднем на 56,7 см³ (95% ДИ от 46,6 см³ до 66,8 см³) больше, чем у пациентов без коронарной патологии.

Количество пациентов с ИБС, у которых объем ЭЖТ измерялся методом КТ сердца, было ограниченным, так как рутинное выполнение КТ грудной клетки для оценки объема ЭЖТ у данной категории пациентов не проводится. В связи с этим был выполнен поиск показателей ЭХО-КГ, которые могли бы быть использованы как альтернатива КТ и имели бы сходную, с оценкой объема ЭЖТ, диагностическую ценность.

Связи с этим у больных ИБС и обследованных без ИБС проведено сравнение толщины ЭЖТ в трех точках, оцененной методом КТ со значениями, полученными при ЭХО-КГ (табл. 4).

Таким образом, при использовании метода ЭХО-КГ значения толщины ЭЖТ во всех трех точках измерения оказались статистически значимо ниже,

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа связи объема эпикардальной жировой ткани по данным компьютерной томографии и антропометрических показателей, характеризующих наличие ожирения

		n	p	p
ОТ	ИБС (+)	41	0,276	0,08
	ИБС (–)	35	0,397	0,02
ИМТ	ИБС (+)	41	0,396	0,01
	ИБС (–)	35	0,598	< 0,001

Примечание: ИБС (+) – больные ИБС; ИБС (–) – больные без ИБС; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа связи объема эпикардальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца и возраста пациентов

		n	p	p
Без учета пола и наличия ИБС		76	0,482	< 0,001
С учетом пола	Мужчины	52	0,376	0,006
	Женщины	24	0,579	0,003
С учетом наличия ИБС	ИБС (+)	41	0,697	< 0,001
	ИБС (–)	35	0,340	0,046

Примечание: ИБС (+) – больные ИБС; ИБС (–) – больные без ИБС.

Таблица 4. Толщина эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии и эхокардиографии в обследованных группах

Наличие ИБС	Толщина ЭЖТ	Метод измерения	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Z	P
ИБС (+) n = 41	Над верхушкой сердца	КТ	6,0 (5,0; 7,0)	-4,553	< 0,001
		ЭХО-КГ	2,9 (2,0; 3,6)		
	Над ПЖ	КТ	6,0 (5,0; 7,0)	-2,511	0,01
		ЭХО-КГ	4,9 (3,8; 6,5)		
	Над ПЖБ	КТ	12,0 (9,0; 15,0)	-4,586	< 0,001
		ЭХО-КГ	7,6 (5,5; 9,7)		
ИБС (-) n = 35	Над верхушкой сердца	КТ	6,3 (5,0; 7,0)	-3,850	< 0,001
		ЭХО-КГ	2,0 (1,5; 2,9)		
	Над ПЖ	КТ	6,0 (5,0; 6,5)	-3,605	< 0,001
		ЭХО-КГ	2,6 (1,9; 3,0)		
	Над ПЖБ	КТ	9,5 (7,3; 13,4)	-3,473	0,001
		ЭХО-КГ	3,5 (2,1; 4,0)		

Примечание: ИБС (+) – больные ИБС, ИБС (-) – больные без ИБС, КТ – компьютерная томография, ПЖ – правый желудок, ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ЭХО-КГ – эхокардиография.

Таблица 5. Объем эпикардиальной жировой ткани (по данным компьютерной томографии сердца) и толщина эпикардиальной жировой ткани (по данным эхокардиографии) у больных ИБС со значимыми стенозами коронарных артерий

Количество пораженных КА	Me (Q ₁ ; Q ₃)			
	N	Объем ЭЖТ (КТ сердца), см ³	n	Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм
1	11	137,9 (128,1; 158,4)	25	9,2 (5,1; 10,8)
2	6	143,3 (134,7; 174,5)	20	9,0 (6,9; 10,2)
3	13	138,5 (127,7; 167,4)	25	7,4 (5,6; 9,7)
4 и более	11	158,4 (136,7; 179,7)	27	9,0 (5,6; 10,2)
χ^2		1,460		1,815
P		0,69		0,61

Примечание: КА – коронарные артерии, КТ – компьютерная томография, ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ЭХО-КГ – эхокардиография.

чем по данным КТ, независимо от наличия или отсутствия ИБС.

В связи с тем, что большинство исследований, представленных в литературе, основано на анализе измерения толщины ЭЖТ над свободной стенкой правого желудочка, нами были изучены значения этого показателя в других анатомических зонах сердца, из которых наибольший интерес у больных ИБС представляет анализ толщины ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой, в которой проходит коронарная артерия (табл. 5). У больных ИБС толщина ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой оказалась значимо больше, чем над свободной стенкой правого желудочка, как по данным КТ ($p = 0,006$), так и по данным ЭХО-КГ ($p = 0,02$).

У обследованных без ИБС различие также было значимым, но только при использовании метода КТ ($p = 0,009$). Значение толщины ЭЖТ над верхушкой сердца по данным КТ не отличалось от значения этого показателя над свободной стенкой правого желудочка и не зависело от наличия ИБС (у больных ИБС $p = 1,12$; у обследованных без ИБС $p = 1,06$). Толщина ЭЖТ над верхушкой сердца была значимо меньше, чем в предсердно-желудочковой борозде в обеих исследуемых группах как по данным КТ (ИБС – $p = 0,003$; без ИБС – $p = 0,04$), так и ЭХО-КГ (ИБС – $p = 0,01$; без ИБС – $p = 0,04$).

Проведен корреляционный анализ связей между показателями ЭЖТ по данным КТ сердца и ЭХО-КГ. Наибольшая степень корреляции между

объемом ЭЖТ (по данным КТ) выявлена с толщиной ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (по данным ЭХО-КГ) ($p = 0,631$, $p < 0,001$). Также значимой, но менее сильной была связь между объемом ЭЖТ (по данным КТ) и данными измерения толщины ЭЖТ в двух других точках при ЭХО-КГ: толщиной ЭЖТ над свободной стенкой правого желудочка ($p = 0,602$, $p = 0,008$) и над верхушкой сердца ($p = 0,332$, $p < 0,04$).

Таким образом, среди показателей ЭЖТ, оцененных методом ЭХО-КГ, толщину ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде следует рассматривать как показатель, в наибольшей степени соответствующий объему ЭЖТ (по данным КТ сердца). При дальнейшем анализе данных в нашей работе был использован показатель толщины ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой, оцененный по данным ЭХО-КГ.

Противоречивость литературных данных о роли ЭЖТ при ИБС диктует необходимость изучения связи между показателями ЭЖТ и тяжестью поражения коронарных артерий атеросклерозом. Поэтому нами был проведен анализ показателей ЭЖТ у больных с различным числом коронарных артерий со значимым атеросклеротическим поражением (табл. 5).

Таким образом, в результате проведенного анализа не было выявлено связи между количеством коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, и значениями изучаемых показателей, характеризующих количество ЭЖТ.

Обсуждение

Ожирение – фактор риска развития заболеваний атеросклеротического генеза, в том числе ИБС. Известны патогенетические механизмы, способствующие развитию и прогрессированию ИБС, – это повышенная активность симпатической нервной системы, снижение чувствительности к инсулину, повышение уровня свободных жирных кислот, гиперкоагуляция, наличие системного воспаления [3]. Регистры пациентов, которым была выполнена реваскуляризация миокарда, показывают, что большинство случаев коронарной реваскуляризации было проведено у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, соответственно 43% и 24% [15].

Вместе с тем данные эпидемиологических исследований последних 10 лет свидетельствуют о том, что, несмотря на потенциально негативное воздействие избыточной массы тела и ожирения, люди с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и ожирением I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) имеют более высокую продолжительность жизни, чем лица с нормальным весом [16]. В частности, данные Шотландского регистра Scottish Coronary Revascularisation Register, в рамках которого оценивалось влияние ИМТ на долгосрочный прогноз у пациентов с ИБС после баллонной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий,

свидетельствуют о том, что среди больных ИБС, перенесших чрескожное вмешательство, выживаемость в ближайшие 5 лет была выше у пациентов с умеренно увеличенным ИМТ [17].

В исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) была изучена взаимосвязь между ИМТ и выживаемостью пациентов с ИБС в зависимости от вида лечения. 31 021 пациент был распределен в группы по уровню ИМТ и способу лечения: медикаментозная терапия, стентирование коронарных артерий и коронарное шунтирование. Согласно полученным результатам у пациентов с ИМТ 25,0–34,9 кг/м², то есть с избыточной массой тела или с ожирением не выше II степени, смертность была ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ [18].

Результаты нашего исследования показали, что у мужчин и женщин, не страдающих ИБС, ИМТ был выше, чем у больных ИБС. У женщин подобная закономерность прослеживалась и в отношении такого показателя, как ОТ. Вместе с тем сравнительно небольшая выборка требует дальнейшего изучения парадокса ожирения при значительно большем числе наблюдений.

Жировая ткань не является гомогенной структурой, а подразделяется на подкожную и висцеральную жировую ткань, имеющие различный секреторный потенциал. Кроме того, в разных типах жировой ткани выявлен дисбаланс синтеза адипоцитокинов и изменение их секреции [3, 6, 7]. В литературе обсуждается роль локальных жировых депо, в частности, депо ЭЖТ в формировании и прогрессировании ИБС [9]. Вместе с тем методика измерения толщины эпикардальной жировой ткани ультразвуковым методом требует уточнения, так как существует мнение, что наибольшее прогностическое значение для коронарного атеросклероза имеет толщина жира над коронарными артериями, то есть в предсердно-желудочковой борозде [9], а стандартное определение толщины ЭЖТ проводится над свободной поверхностью правого желудочка. Кроме того, механизмы патогенетической связи между толщиной ЭЖТ и формированием атеросклероза не вполне определены. В связи с этим целесообразно продолжать исследования по изучению роли ЭЖТ при ИБС.

«Золотым стандартом» оценки параметров ЭЖТ является компьютерная томография сердца [8]. Исходя из этого, был выполнен анализ параметров толщины ЭЖТ, измеренной ультразвуковым методом в трех точках, в том числе в предсердно-желудочковой борозде, и проведено сопоставление этих значений с объемом эпикардального жира, измеренного методом компьютерной томографии. В проведенном нами исследовании было установлено, что толщина ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде, измеренная доступным ультразвуковым методом, в наибольшей степени коррелирует с объемом эпикардального жира, полученным при КТ сердца.



Объем эпикардиальной жировой ткани, определенный методом компьютерной томографии, наиболее точно характеризует локальное отложение жира на поверхности сердца [8]. У больных с сердечно-сосудистой патологией выявлен дисбаланс распределения жировой ткани в организме: преобладание висцерального жира над подкожным [3].

По нашим данным, объем ЭЖТ (по результатам КТ сердца) у пациентов с ИБС был значительно больше, чем у обследованных без ИБС. Результаты множественного линейного регрессионного анализа показали, что у пациентов с ИБС объем ЭЖТ был в среднем на 56,7 см³ больше, чем у пациентов без коронарной патологии. Таким образом, полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что количество ЭЖТ при ИБС увеличено [9].

Известно, что количество ЭЖТ у больных ИБС и метаболическим синдромом увеличивается с возрастом [21]. По результатам нашей работы было определено значение объема ЭЖТ, на которое с каждым годом происходит увеличение ЭЖТ у больных ИБС, – это 1,4 см³.

Особый интерес вызывает изучение потенциальной связи между количеством ЭЖТ и степенью поражения коронарных артерий атеросклерозом. Исследование S. Faroque с соавторами (2018), включавшее меньшее число обследованных, чем в нашей работе (67 больных ИБС и 20 – без ИБС), выявило большую толщину эпикардиального жира (ЭХО-КГ) у больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с обследованными без ИБС. Кроме того, авторы установили, что толщина ЭЖТ была больше у больных с многососудистым поражением коронарных артерий, чем с однососудистым и без коронарного атеросклероза [20]. Вместе с тем результаты проведенного нами анализа не показали наличия связей между числом коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, и объемом (КТ сердца), а также с толщиной (ЭХО-КГ) эпикардиальной жировой ткани. Подобные результаты об отсутствии у пациентов с документированной ИБС независимой ассоциации между толщиной ЭЖТ (ЭХО-КГ) и степенью поражения коронарных артерий были показаны в опубликованной в 2019 году работе О. А. Кошельской с соавторами [22]. Однако в исследовании этих авторов ЭЖТ была оценена только ультразвуковым методом.

Большой разброс данных по толщине ЭЖТ, оцененной методом ЭХО-КГ, описанный в работах разных авторов, связан с отсутствием общепринятого протокола измерения. Во-первых, ряд авторов проводят оценку толщины ЭЖТ в систолу, есть работы, где измерения выполнены в диастолу. Во-вторых, для оценки используются различные точки и анатомические ориентиры сердца. В-третьих, причиной завышенных значений толщины ЭЖТ при ЭХО-КГ является неточное разграничение эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани.

Заключение

В представленной работе установлена диагностическая значимость доступного ультразвукового метода в определении толщины эпикардиальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде. Доказано, что толщина эпикардиального жира в предсердно-желудочковой борозде коррелирует с объемом эпикардиальной жировой ткани, измеренным методом компьютерной томографии. С помощью методов компьютерной томографии и эхокардиографии установлено, что толщина эпикардиального жира у больных ИБС больше, чем у обследованных без атеросклероза коронарных артерий.

Полученные результаты согласуются с гипотезой о локальном патогенетическом влиянии эпикардиального жира на риск возникновения атеросклероза коронарных артерий. Для уточнения роли эпикардиальной жировой ткани в патогенезе атеросклероза и развитии его осложнений, а также для совершенствования терапевтических подходов к лечению больных ИБС необходимо дальнейшее проведение фундаментальных и клинических исследований.

Выводы

1. Толщина эпикардиальной жировой ткани, измеренная методом компьютерной томографии, больше, чем при оценке ультразвуковым методом.
2. Толщина эпикардиальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде по данным компьютерной томографии больше, чем над свободной стенкой правого желудочка, как у больных ИБС, так и у обследованных без ИБС.
3. Толщина эпикардиальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде, измеренная ультразвуковым методом, в наибольшей степени коррелирует с объемом эпикардиального жира, оцененного методом компьютерной томографии сердца.
4. Объем эпикардиальной жировой ткани у больных ИБС, измеренный при компьютерной томографии сердца, больше, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий.
5. Объем эпикардиальной жировой ткани у больных ИБС, измеренный при компьютерной томографии сердца, увеличивается с возрастом.
6. Число пораженных атеросклерозом коронарных артерий у больных ИБС не зависит от толщины и объема эпикардиальной жировой ткани.

Благодарности

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»: Ляпиной Елене Николаевне, врачу-радиологу отделения лучевой диагностики; Бирюкову Алексею Владимировичу, к.м.н., заведующему отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Список литературы

1. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*, 2019, Mar 4;21(4):21.
2. The concept of development of the health care system in the Russian Federation until 2020, Russian (Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.), <https://www.rosminzdrav.ru>.
3. Amare AT, Schubert KO, Tekola-Ayele F, Hsu YH, Sangkuhl K, Jenkins G, Whaley RM, Barman P, Batzler A, Altman RB, Arolt V, Brockmüller J, Chen CH, Domschke K, Hall-Flavin DK, Hong CJ, Illi A, Ji Y, Kampman O, Kinoshita T, Leinonen E, Liou YJ, Musbiroda T, Nonen S, Skime MK, Wang L, Kato M, Liu YL, Prapthapboj V, Stingl JC, Bobo WV, Tsai SJ, Kubo M, Klein TE, Weinsilboum RM, Biernacka JM, Baune BT. The association of obesity and coronary artery disease genes with response to SSRIs treatment in major depression. *Journal of Neural Transmission*, 2019, Jan, 126(1):35–45.
4. White U, Ravussin E. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease. *Diabetologia*, 2019, Jan, 62(1):17–23.
5. Glastonbury CA, Alves AC, Moustafa JE, Small KS. Cell-type heterogeneity in adipose tissue is associated with complex traits and reveals disease-relevant cell-specific eQTLs. *Am J Hum Genet.*, 2019, Jun, 6;104(6):1013–1024.
6. Liu Z, Wang S, Wang Y, Zhou N, Shu J, Stamm C, Jiang M, Luo F. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2019, May, 284:230–236.
7. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol.*, 2016, Apr, 27:13–8.
8. Marwan M. The Many Uses of Epicardial Fat Measurements. In: Schoepf U. (eds) *CT of the Heart. Contemporary Medical Imaging. Humana*, Totowa, NJ, 2019, 285–294.
9. Polyakova EA, Draganova AS, Kolodina DA, Nifontov SE, Alekseeva GV, Kolesnik OS, Miroshnikova VV, Panteleeva AA, Pobozheva IA, Razgildina ND, Nemkov AS, Maslevtsov DV, Gavrilencov VI, Galkina OV, Belyaeva OD, Pchelina SN, Berkovich OA, Baranova EI. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2017;23(6):488–497. Russian (Полякова ЕА, Драганова АС, Колодина ДА, Нифонтов СЕ, Алексеева ГВ, Колесник ОС, Мирошников ВВ, Пантелеева АА, Побожьева ИА, Разгильдина НД, Новиков ВК, Немков АС, Маслевцов ДВ, Гавриленков ВИ, Галкина ОВ, Беляева ОД, Пчелина СН, Беркович ОА, Баранова ЕИ. Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):488–497).
10. Costa F, Ariotti S, Valgimigli M, Kolb P, Windecker S. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Perspectives on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: Fifty Years of Revascularization: Where Are We and Where Are We Heading? *J Cardiovasc Transl Res.*, 2015;8(4):211–20.
11. Bokeriya LA, Aronov DM, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*, 2016;7(3–4):5–71. Russian (Бокерия ЛА, Аронов ДМ и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. Кардиосоматика, 2016;7(3–4):5–71).
12. Grjibovski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Descriptive statistics using Statistica and SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*, 2016;1:7–23. Russian (Гржибовский АМ, Иванов СВ, Горбатова МА. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS. Наука и здравоохранение, 2016;1:7–23).
13. Grjibovski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software. *Nauka and Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*, 2017;1:7–36. Russian (Гржибовский АМ, Иванов СВ, Горбатова МА. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. Наука и здравоохранение, 2017;1:7–36).
14. Sharasbova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grjibovski AM. Application of the multivariable linear regression analysis in healthcare using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*, 2017;3:5–31. Russian (Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и здравоохранение, 2017;3:5–31).

15. Uskela S, Kärkkäinen JM, Eränen J, Siljander A, Mäntylä P, Mustonen J, Rissanen TT. Percutaneous coronary intervention with drug-coated balloon-only strategy in stable coronary artery disease and in acute coronary syndromes: An all-comers registry study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2018;93(5):1–8.
16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 2016, Apr 2;387(10026):1377–1396.
17. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, Graham C, Wild SH, Slack R, Pell JP, Newby DE. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. Scottish Coronary Revascularisation Register Steering Committee. *Circ Cardiovasc Interv.*, 2010;3(3):236–242.
18. Gbali WA, Quan H, Brant R, van Melle G, Norris CM, Faris PD, Galbraith PD, Knudtson ML; APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) Investigators. Comparison of 2 methods for calculating adjusted survival curves from proportional hazards models. *JAMA*, 2001;286:1494–7.
19. Omar A, Chatterjee TK, Tang Y, Hui DY, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2014, Aug;34(8):1631–6.
20. Faroque SMO, Chowdhury AW, Ahmed M, Sabab KMN, Siddiqui MKR, Khuda CMKE, Karmaker P. Correlation between Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Angiographic Severity of Coronary Artery Disease. *Bangladesh Heart Journal*, 2018;33(1):47.
21. Korneva VA, Kuznetsova TY. Epicardial fat thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of Biomedical Technologies*. 2015;1:16–22. Russian (Корнева ВА, Кузнецова ТЮ. Оценка толщины эпикардального жира у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Journal of Biomedical Technologies*, 2015;1:16–22).
22. Kosbelskaya OA, Suslova TE, Kologrivova IV, Margolis NY, Zhuravleva OA, Kharitonova OA, Kravchenko ES, Vinnitskaya IV, Karpov RS. Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):20–6. Russian (Кошельская ОА, Суслова ТЕ, Кологривова ИВ, Марголис НЮ, Журавлева ОА, Харитоновна ОА, Кравченко ЕС, Винницкая ИВ, Карпов РС. Толщина эпикардальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):20–6).

Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротической бляшке у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0007

© Михаил Михайлович Алишибая¹, Мария Вадимовна Витович², Елена Николаевна Николаева², Виктор Николаевич Царев²

¹ Институт коронарной и сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва

² НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Алишибая ММ, Витович МВ, Николаева ЕН, Царев ВН. Атеросклероз и дислипидемии.

Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротической бляшке у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. 2019; 4(37):64-68. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0007

Абстракт

В настоящее время имеется множество гипотез патогенеза и этиологии атеросклероза, но сводятся они к двум основным точкам зрения: липидная инфильтрация и «ответ на повреждение эндотелия, в котором происходит воспалительный процесс». За счет чего воспаление поддерживается – до сих пор не ясно. В настоящей статье описан клинический случай обнаружения пародонтопатогенных маркеров в атеросклеротической бляшке пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. Предполагаем, что микробиом полости рта может оказывать влияние на хроническое воспаление и атеросклероз.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, герпесвирусы, пародонтопатогены.

A parodontopathogenic microflora in atherosclerotic plaque in patient with cardiovascular disease

Mikhail Mikhailovich Alshibaya¹, Maria Vadimovna Vitovich², Elena Nikolaevna Nikolaeva², Victor Nikolaevich Tsarev²

¹ A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Institute of coronal and vascular surgery, Moscow, Russia

² Federal State Educational Institution of Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSMSU) n.a. A. I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Abstract

Currently, there are many hypotheses of the pathogenesis and etiology of atherosclerosis, but splits into two main points of view: lipid infiltration and “the response to endothelial damage in which the inflammatory process occurs”, however it is still not clear based on what inflammation is maintained. This article describes a clinical case of detection of periodontopathogenic markers in the atherosclerotic plaque of a patient with a cardiovascular disease. It is assumed that the microbiome of the oral cavity may result in chronic inflammation and atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, ischemic heart disease, periodontal pathogens, herpesviruses.

Введение

Атеросклероз – это патологическое состояние, при котором происходит накопление холестерина в стенках артерий, приводящее к снижению эластич-

ности стенки сосуда и последующему затруднению кровотока. Иммунное воспаление в стенке артерии рассматривают как ключевое патогенетическое событие атеросклероза. В развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), а также



сопряженных с ними заболеваний периферических сосудов, в числе прочих, играют важную роль факторы инфекционного порядка – вирусные агенты, некоторые резидентные бактерии, эндотоксины бактерий, колонизирующих слизистые оболочки в норме и при сопутствующей соматической патологии [1]. Незнание истинных причин возникновения привело к созданию учения о факторах риска. По мнению Д.С. Саркисова, «атеросклероз является непрерывно прогрессирующим процессом не потому, что атеросклеротические бляшки с некоторого момента увеличиваются уже сами по себе, а вследствие того, что непрерывно действует тот фактор(ы), который приводит к известным нарушениям гомеостаза в сфере обмена веществ вообще и липидов, в частности». Несмотря на пристальное внимание исследователей, детали патогенеза атеросклероза остаются не до конца изученными, а данные об этиологических факторах развития атеросклероза – неоднозначными и порой противоречивыми.

Существует мнение, что патогенные виды бактерий полости рта являются этиологическими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Нами проведено исследование генетических маркеров микробиоты в атеросклеротической бляшке стенки крупного сосуда и ротовой жидкости (или смешанной слюны – состоит из секрета слюнных желез и десневой жидкости, играющих важную роль в поддержании нормального состояния тканей пародонта) у мужчины, находившегося на хирургическом лечении в Институте коронарной и сосудистой хирургии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева.

Материал и методы исследования

Проведены инструментальные, клинко-лабораторное и стоматологическое обследования. Определение молекулярно-генетических маркеров микробиоты проводили в лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ МГМСУ. Фрагменты сосудов забирали во время проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). После операции получали смывы ротовой жидкости. Пациент дал письменное информированное согласие на выполнение всех методов исследований.

Клинический случай

Пациенту 58 лет, с диагнозом до операции: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения 3–4 ФК, нарушения ритма по типу пароксизмальной фибрилляции предсердий, вентрикулярной экстрасистолии, митрально-папиллярная дисфункция, НК 2А, артериальная гипертензия 3 степени, риск высокий; хроническая инфекция мочевой системы, хронический гастрит – проведено АКШ, связанное с атеросклеротическим поражением.

Показатели общего и биохимического анализа крови, относящиеся к факторам риска атеросклероза, были на уровне верхних границ нормальных значений, что можно объяснить влиянием медикаментозного лечения, получаемого пациентом по поводу основного заболевания.

Состояние гигиены полости рта (табл. 1), оцененное с помощью индекса зубного налета ОНI-S, соответствовало удовлетворительному уровню, но было в 1,3 раза выше референсных значений.

Таблица 1. Индексные стоматологические показатели

Индекс	Сокращенное название	Значение	Уровень интенсивности	Референсные значения (ХП без ИБС)
Гигиенического состояния полости рта	ОНИ-S	1,56 балла	удовлетворительный	$1,22 \pm 0,23$ (0,99–1,45)
Кровоточивости при зондировании	PBI	1,69 балла	в 9,4 раза выше РЗ	$0,18 \pm 0,04$ (0,14–0,22)
Болезней тканей пародонта	PDI	6,97 балла	в 13 раз выше РЗ	$0,53 \pm 0,05$ (0,48 – 0,58)
Глубина пародонтального кармана	ГПК	5,62 мм	средней степени	$3,30 \pm 0,26$ (3,04–3,56)
Сумма кариозных зубов	К	4		
Сумма пломбированных зубов	П	4		
Количество удаленных зубов	У	9		
Интенсивности кариеса постоянных зубов у одного индивидуума	КПУ(з)	17	Очень высокий	$20,03 \pm 4,04$ (15,99–24,07)

Примечание: РЗ – референсные значения; индекс КПУ отражает интенсивность поражения зубов кариесом. К – количество кариозных зубов, П – количество пломбированных зубов, У – количество удаленных или подлежащих удалению зубов.

Индекс кровоточивости десен PBI, характеризующий распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний тканей пародонта, был в 9 раз выше, а индекс болезни пародонта PDI, характеризующий состояние десны и пародонта, – в 13 раз выше референсных значений, описанных ранее [3, 4]. Интенсивность кариеса зубов была очень высокой, почти в 2 раза выше нормы [4, 5]. Глубина пяти пародонтальных карманов выше 5 мм. Диагноз – хронический генерализованный пародонтит средней степени.

С помощью ПЦР в ротовой жидкости выявлены ДНК одного из наиболее вирулентных видов пародонтопатогенных бактерий *Tannerella forsythia* и менее вирулентных *Parvimonas micra* (*Peptostreptococcus micros*), *Fusobacterium nucleatum* / *periodonticum* и *Campylobacter rectus*, а также *Epstein-Barr virus* (EBV). В материале из атеросклеротической бляшки были выявлены ДНК *T. forsythia*, *P. micra* и *F. nucleatum*, а также трех видов вирусов семейства *Herpesviridae* – HSV1, CMV и EBV (табл. 2).

Таблица 2. Виды микробов, ассоциированные с воспалительными заболеваниями тканей пародонта

N п/п	Вид микроба	Исследуемый материал	
		Ротовая жидкость	Атеросклеротическая бляшка
Пародонтопатогены I порядка			
1	<i>Tannerella forsythia</i>	+	+
2	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	–	–
3	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	–	–
Пародонтопатогены II порядка			
4	<i>Prevotella intermedia</i>	–	–
5	<i>Treponema denticola</i>	–	–
6	<i>Parvimonas micra</i> (<i>Peptostreptococcus micros</i>)	+	+
7	<i>Fusobacterium nucleatum/periodonticum</i>	+	+
8	<i>Campylobacter rectus</i>	+	–
9	<i>Eubacterium nodatum</i>	–	–
10	<i>Eikenella corrodens</i>	–	–
11	<i>Capnocytophaga</i> spp. (<i>S. gingivalis</i> , <i>C. ochracea</i> , <i>C. sputigena</i>)	–	–
12	<i>Prevotella</i> spp.	–	–
Вирусы семейства Herpesviridae			
13	<i>Herpes Simplex Virus 1</i> (HSV1)	–	+
14	<i>Cytomegalovirus</i> (CMV)	–	+
15	<i>Epstein-Barr virus</i> (EBV)	+	+

Обсуждение результатов

Атеросклероз является наиболее распространенной причиной сердечных приступов и инсульта. Чаще всего он развивается в результате диабета, генетических факторов риска, высокого артериального давления, диеты с высоким содержанием жиров, ожирения, высокого уровня холестерина в крови и курения. Однако значительное число пациентов, страдающих атеросклерозом, не имеют классических факторов риска. Предполагается, что текущие инфекции, такие как пародонтит, играют определенную роль в этих процессах [6, 7, 8].

Полученные нами данные соответствуют многим исследованиям, выявивших определенные ассоциации микробов полости рта и ССЗ.

Возможны следующие объяснения этих ассоциаций:

1) Роль местного воспаления в тканях пародонта в индукции системного воспаления.

В слюне пациентов со стабильной ИБС выявляют значительно более высокие уровни *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythia* по сравнению с субъектами, у которых не обнаружены патологические изменения при коронарной ангиографии. Высокие уровни пародонтальных бактерий и их системное воздействие связаны с повышенным риском ИБС. Они могут быть непосредственно вовлечены в атерогенез или косвенно, путем увеличения циркулирующих цитокинов и воспалительных медиаторов [9, 10].

2) Бактериальная инвазия эндотелиальных клеток

После стоматологических процедур бактерии могут мигрировать из зубодесневых участков через кровоток в сосудистую стенку и оказывать повреждающий эффект на эндотелий с помощью факторов вирулентности (гингипаинов, протеиназ, фимбрий и/или липополисахаридов [11]. Способность пародонтопатогенов, особенно *T. forsythia*, индуцировать рекрутинг лейкоцитов может усиливать эти биологические процессы.

3) Влияние пародонтопатогенов на липидный профиль

Наличие некоторых видов бактерий в образцах атеросклеротических бляшек коррелирует с такими клиническими параметрами, как общий холестерин, аланинаминотрансферазы и фибриноген [12].

Бактериальная нагрузка в пародонте является независимым фактором снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови больных пародонтитом, а определение состава бактерий в полости рта может быть полезным подходом для прогнозирования риска дисрегуляции метаболизма ЛПВП.

4) Негативные последствия инфекции герпесвирусами

Факторы, ассоциированные с атеросклерозом, от молекулярно-биологических до моделей на животных, показали взаимосвязь между атеросклерозом и герпесвирусами (ГВ). Развитие атеросклероза тесно связано с воспалительными реакциями и иммунным ответом, повреждением эндотелия, осаждением липидов, нарушением метаболизма гладкомышечных клеток сосудов и коагуляционным тромбозом. Атеросклероз сосудов, индуцированный ГВ, начинается с воспалительного ответа, особенно у пациентов с иммунодефицитом. Например, *CMV* может влиять на неспецифический иммунитет и адаптивный иммунный контроль у здоровых хозяев, но этот вирус способен длительно персистировать, действуя на организм хозяина в любое время. В случаях слабого иммунитета активация *CMV* вызывает серию воспалительных реакций [13].

Наличие у обследованного пациента ДНК *EBV* в области зубодесневой борозды и трех типов вирусов в атеросклеротической бляшке указывает на реактивацию герпесвирусной инфекции. Это может ухудшить состояние организма пациента, обусловленное как воспалительными заболеваниями полости рта, так и атеросклерозом. Следует отметить, что микстинфекция ГВ редко встречается при обоих типах заболеваний.

5) Влияние медикаментозного лечения на исход заболеваний атеросклеротического генеза

Инфекционно-воспалительная гипотеза атеросклероза выдвинута еще в 19 столетии и получила много подтверждений. Многие специалисты полагали, что применение антибиотиков могло оказать положительное влияние на регрессию атеросклероза. Поскольку лечение антибиотиками не привело к улучшению клинических показателей, это могло спровоцировать ошибочный скептицизм относительно бактерий, участвующих в патогенезе атеросклероза.

Тем не менее терапия пародонтита снижает уровни фибриногена, лейкоцитов, С-реактивного белка и других провоспалительных биомаркеров у пациентов с ИБС [14].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что персонифицированная программа поддержания здоровья полости рта с применением гигиенических, антибактериальных и противовирусных средств, разработанная стоматологами совместно с кардиологами и терапевтами, может оказать положительное влияние на стабильность и степень тяжести ИБС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Papanou PN. Connection of parodontitis and atherosclerosis of the vessels: urgent given and significance for the specialists and society. *LechaschiiVrach Journal*. 2013;7:44–8. Russian (Папанов ПН. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества. *Лечащий врач*. 2013;7:44–48).
2. Tsarev VN, Nosik AS, Gorelova LA, Ippolitov EV. Microbiocenosis and the study of biofilms. Moscow. MSMSU. 2014:70. Russian (Царев ВН, Носик АС, Горелова ЛА, Ипполитов ЕВ. Микробиоценоз и учение о биопленках. Москва. МГМСУ. 2014:70).
3. Kuzmina EM. Dental morbidity of the population of Russia. *Medicine*. 2009;236. Russian (Кузьмина ЭМ. Стоматологическая заболеваемость населения России. *Медицина*. 2009:236).
4. Pimenova MP, Arutyunov SD. Peculiarities of chronic inflammatory periodontal disease patients acute myocardial infarction. *Russian Dental Journal*. 2014;3:42–6. Russian (Пименова МП, Арутюнов СД. Особенности течения хронических заболеваний тканей пародонта у больных острым инфарктом миокарда. *Российский стоматологический журнал*. 2014;3:42–46).
5. Hyvärinen K, Mäntylä P, Bublin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):478–84.
6. Bockeria LA, Muratov RM, Shamsiev GA, Tsarev VN, Sarkisyan MA, Lukina GI, Nikolaeva EN. Development of molecular genetic methods for the diagnosis and antibacterial prophylaxis of odontogenic infective endocarditis. *DentalForum*. 2011;1(37):6–9. Russian (Бокерия ЛА, Муратов РМ, Шамсиев ГА, Царев ВН, Саркисян МА, Лукина ГИ, Николаева ЕН. Разработка молекулярно-генетических методов диагностики и антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита одонтогенной природы. *Dental Forum* 2011;1(37):6–9).
7. Tsarev VN, Nikolaeva EN, Sarkisyan MA. Detection of periodontopathogenic bacterial markers in patients with infective endocarditis. *Russian Dental Journal*. 2009;2:32–4. Russian (Царев ВН, Николаева ЕН, Саркисян МА. Выявление маркеров пародонтопатогенных бактерий у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Российский стоматологический журнал*. 2009;2:32–34).
8. Bartova J, Sommerova P, Lyu-Ya-MiY, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, Janatova T, Podzimek S. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2014;2014:636893. DOI: 10.1155/2014/636893
9. Chukkapalli SS, Rivera MF, Velsko IM, Lee JY, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, Lucas AR, Kesavalu L. Invasion of oral and aortic tissues by oral spirochete *Treponemadenticola* in ApoE(-/-) mice causally links periodontal disease and atherosclerosis. *ASM Journals*. 2014;82(5):1959–67.
10. Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera MF, Lee JY, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, Gangula PR, Lucas AR, Kesavalu L. Active invasion of oral and aortic tissues by *Porphyromonas gingivalis* in mice causally links periodontitis and atherosclerosis. *PLoS One*. 2014;9(5):e97811.
11. Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiology*. 2012;8(1):123–38.
12. Zigansbina EE, Sharifullina DM, Lozhkin AP, Khayrullin RN, Ignatyev IM, Ziganshin AM. Bacterial Communities Associated with Atherosclerotic Plaques from Russian Individuals with Atherosclerosis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164836.
13. Du Y, Zhang G, Liu Z. Human cytomegalovirus infection and coronary heart disease: a systematic review. *Virology Journal*. 2018;15(1):31.
14. Saffi MA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, Rabelo-Silva ER, Polanczyk CA, Rosing CK, Haas AN. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:283.



Статины: кому и в каких случаях они показаны?

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0008

© Павел Прокопьевич Малышев, Юлия Андреевна Шувалова, Александр Иванович Каминный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Малышев ПП, Шувалова ЮА, Каминный АИ. Атеросклероз и дислипидемии. Статины: кому и в каких случаях они показаны? 2019;4(37):69-73. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0008

Абстракт

Хотя этиология атеросклероза на сегодняшний день недостаточно ясна, однако известны факторы риска (ФР), значительно повышающие вероятность его развития, при этом почти половина из основных ФР развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляют собой нарушения липидного обмена. Многочисленные клинические исследования, в которых основным вмешательством были статины, показали, что более низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) ассоциирован со снижением случаев сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных. В настоящей статье, с учетом недавно опубликованных рекомендаций Европейского общества кардиологии и Европейского общества атеросклероза, на конкретных примерах рассматриваются показания для назначения статинов пациентам разных категорий сердечно-сосудистого риска в зависимости от базальных уровней ХС ЛНП. Особое внимание уделяется показаниям для назначения статинов у пациентов умеренного и низкого сердечно-сосудистого риска, определению исходного риска у пациентов, уже находящихся на лекарственной терапии, а также назначению статинов при различных сопутствующих клинических состояниях. Эти вопросы наиболее актуальны для практикующих врачей, поскольку статины являются основными средствами для коррекции гиперхолестеринемии и своевременное их назначение позволяет снизить сердечно-сосудистую и общую смертность в популяции.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, факторы риска, статины.

Statins: to whom and in what cases are they indicated?

PP Malyshev, JA Shuvalova, AI Kaminny

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Although the etiology of atherosclerosis is not sufficiently clear to date, however, there are known risk factors (RF) that significantly increase the likelihood of its development, with almost half of the main RF of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) are lipid metabolism disorders. Numerous clinical studies in which statins were the main intervention have shown that lower levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol are associated with a decrease in cardiovascular complications, including fatal ones. In this article, taking into account the recently published recommendations of the European society of cardiology and the European society of atherosclerosis, indications are considered for the prescribing of statins in patients of different categories of cardiovascular risk, depending on the basal levels of LDL. Particular attention is paid to the indications for the administration of statins in patients with moderate and low cardiovascular risk, the determination of the initial risk in patients already on drug therapy, as well as the prescribing of statins in various comorbid clinical conditions. These issues are most relevant for practitioners, as statins are the main means for the correction of hypercholesterolemia, and their timely administration can reduce cardiovascular and mortality in the population.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular risk, risk factors, statins.

К настоящему времени идентифицирован целый ряд факторов риска (ФР) атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди них выделяют основные, дополнительные и нетрадиционные ФР; к основным относят пожилой возраст, повышение уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов, не относящихся к липопротеинам высокой плотности (ХС не-ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), снижение уровней ХС ЛВП, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), хроническую болезнь почек (ХБП), курение и семейный анамнез атеросклеротических ССЗ [1]. Таким образом, по меньшей мере четыре из них относятся к липидному профилю. Риск ССЗ особенно возрастает при наличии у пациента нескольких ФР. Так, относительно 40-летнего некурящего мужчины с уровнем систолического артериального давления (САД) 120 мм рт. ст., с уровнем общего ХС 4,8 ммоль/л, без признаков нарушения углеводного обмена и гипертрофии левого желудочка риск при наличии одного из 3 ФР (курения, гиперхолестеринемии (ГХС), АГ) возрастает в 1,5–2,5 раза, при сочетании двух факторов – в 2,5–4 раза, а при сочетании трех факторов – почти в 6 раз [2]. Устранение имеющихся у пациента ФР и составляет основу профилактики и лечения атеросклеротических ССЗ в настоящее время.

В мероприятиях по коррекции ФР снижение ХС плазмы является первоочередной задачей для профилактики атеросклероза. Как показали многочисленные клинические исследования со статинами, более низкий уровень ХС ЛНП ассоциировался со снижением случаев сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных [3]. Однако вопрос заключается в следующем: кто из пациентов получит наибольшую пользу от назначения статинов? Тут не обойтись без определения понятия «сердечно-сосудистого риска», под которым понимают вероятность развития у пациента фатального или нефатального атеросклеротического сердечно-сосудистого осложнения (события) за определенный период времени.

Европейское общество атеросклероза выделяет четыре категории сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. Категорию «очень высокого риска» составляют: 1) больные с документированным атеросклеротическим ССЗ, 2) пациенты с СД с признаками поражения органов-мишеней или наличием по крайней мере трех основных ФР или пациенты с ранним началом длительно текущего (> 20 лет) СД 1 типа, 3) больные с тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²), 4) лица с рассчитанным показателем SCORE $\geq 10\%$, 5) пациенты с семейной ГХС с атеросклеротическим ССЗ/основным ФР.

Что же такое оценка риска по SCORE? Сейчас доступны разные системы оценки ССР. С 2003 г. европейские медицинские сообщества рекомендуют пользоваться системой SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), которая оценивает 10-летний риск фатального атеросклеротического «события». Риск

оценивают по 5 основным ФР: полу, возрасту, статусу курения, уровням САД и общего ХС. Необходимо подчеркнуть, что система SCORE предназначена для лиц, не страдающих атеросклеротическими ССЗ.

Что такое «очень высокий» ССР? Согласно SCORE, очень высокий риск – это наступление смерти от атеросклеротического ССЗ в течение ближайших 10 лет с вероятностью $\geq 10\%$.

К категории «высокого риска» относят: 1) лиц со значительно выраженными изолированными ФР, в частности, с уровнем общего ХС > 8 ммоль/л, ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст., 2) пациентов с семейной ГХС без других основных ФР, 3) больных с СД без поражения органов-мишеней, с длительностью СД > 10 лет или еще одним дополнительным ФР, 4) пациентов с умеренной степенью поражения почек (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²), 5) лиц с рассчитанным показателем SCORE $\geq 5\%$ и < 10%.

К категории «умеренного» риска относят: 1) пациентов с СД (1 типа – в возрасте < 35 лет, 2 типа – в возрасте < 50 лет) с длительностью заболевания < 10 лет, без других ФР, 2) лиц с рассчитанным показателем SCORE < 5%.

К категории «низкого» риска относят лиц с показателями SCORE < 1%.

Кому из них показаны статины? Остановимся на конкретных примерах. Допустим, перед нами пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесший инфаркт миокарда, с уровнем ХС ЛНП 3,6 ммоль/л; другая пациентка, перенесшая каротидную эндартерэктомию с уровнем ХС ЛНП 3,8 ммоль/л; еще пациент с аневризмой брюшной аорты с уровнем ХС ЛНП 4,7 ммоль/л. Разные больные, но что их всех объединяет? Объединяет их то, что они страдают ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз, но только разных сосудистых бассейнов. Показано ли им лечение статинами и почему? Ответ – «да», так как это больные с установленным заболеванием с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Теперь другая категория пациентов. Допустим, перед нами пациентка с СД и диабетической полинейропатией. Затем – пациент с ХБП, со значительным снижением СКФ, что соответствует 4 стадии почечной дисфункции. Далее – пациент без диабета и ХБП, но с наличием множества ФР, таких как возраст (69 лет), повышенные уровни общего ХС и ХС ЛНП (6,8 и 4,8 ммоль/л соответственно), АГ (САД – 155 мм рт. ст.), курение и ожирение I ст. Итак, представлены совершенно различные пациенты, но что их всех объединяет? Их объединяет отсутствие атеросклеротического ССЗ. Показано ли им лечение статинами и почему? Ответ – «да», поскольку у этих больных имеются заболевания, эквивалентные по своему риску ССЗ атеросклеротического генеза. Таким образом, хотя у этих пациентов еще нет сосудистого заболевания, но риск фатальных осложнений такой же высокий, как и при наличии этих заболеваний.

Следующая группа пациентов: больная с тяжелой АГ (уровень САД – 180 мм рт. ст.); пациент 27 лет с выраженной ГХС (общий ХС – 8,9 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,23 ммоль/л), вероятно, с семейной ГХС; больная с легкой формой СД и АГ; пациент с ХБП, с умеренно выраженной дисфункцией (показатель СКФ соответствует стадии 3а). У всех этих лиц нет признаков атеросклеротического заболевания. Показано ли им лечение статинами и почему? Ответ будет неоднозначным: «да» – у большинства перечисленных лиц вследствие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и «нет» – у меньшинства (при наличии низких уровней ХС ЛНП, о чем речь пойдет ниже).

Наиболее сложной категорией в отношении показаний к назначению статинов для практического врача являются пациенты с умеренным ССР, другими словами, чем определяется необходимость назначения статинов у лиц при отсутствии заболевания атеросклеротического генеза?

Допустим, перед нами – практически здоровая женщина 30 лет, с исходно низким риском по шкале SCORE (< 1%). Показано ли ей лечение статинами? С учетом ее категории риска («низкая») и уровня ХС ЛНП (2,8 ммоль/л) статины ей не показаны (таблица 1). Пациентке рекомендуется продолжать придерживаться здорового образа жизни. Другой пример: практически здоровый мужчина 40 лет, с исходно умеренным ССР по SCORE (4%). Показано ли ему лечение статинами и почему? С учетом того, что он относится к категории «умеренного риска» и уровень его ХС ЛНП составляет 4,4 ммоль/л, назначение статинов будет оправданно лишь в том случае, если изменение образа жизни (соблюдение диеты, увеличение физической активности) не приведет к достижению целевого уровня ХС ЛНП, который, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии 2019 года, у лиц умеренного риска должен быть менее 2,6 ммоль/л.

Врач должен следовать правилу: чем выше риск, тем ниже пороговое значение ХС ЛНП для начала терапии статинами. Так, если в категории низкого риска пороговое значение для назначения статинов (при неэффективности немедикаментозных мер) – это уровень ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, то в категории умеренного риска пороговый уровень ХС ЛНП будет составлять $\geq 2,6$ ммоль/л. Если в категории высокого риска статины (при неэффективности немедикаментозных мер) будут показаны при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, то в категории очень высокого риска они будут необходимы при уровне ХС ЛНП $\geq 1,4$ ммоль/л.

Можно ли с помощью таблицы SCORE, которая определяет вероятность фатального сердечно-сосудистого «события» за 10-летний период, оценить вероятность не только фатальных, но и нефатальных осложнений, или, другими словами, определить суммарный (совокупный) сосудистый риск? Такой риск оценить можно: суммарный риск осложнений

у мужчин – втрое, а у женщин – вчетверо выше, чем фатальных, следовательно, полученное значение надо умножить на 3 для мужчин и на 4 – для женщин. При использовании электронной версии SCORE возможен автоматический расчет риска.

Несмотря на практичность, система SCORE является недостаточно точной оценкой ССР, поскольку она не учитывает других важных ФР, кроме перечисленных. Можно ли как-то усилить оценку риска по шкале SCORE? Известно, что важным модификатором риска является ХС ЛВП. Его уровень особенно важно учитывать у лиц умеренного риска. Допустим, у некурящего мужчины в возрасте 60 лет 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (без учета ХС ЛВП) составляет 4,4%, и, таким образом, пациент относится к категории «умеренного риска». Однако с учетом ХС ЛВП у данного больного, сниженного до 0,8 ммоль/л, пациент перемещается в категорию «высокого риска» (SCORE 5,6%), что обычно требует более интенсивных мероприятий по коррекции риска и назначения статинов.

Можно ли оценить исходный риск у пациентов, уже получающих терапию? Допустим, у больной с АГ, получающей антигипертензивные препараты, риск по SCORE составляет 2%, а у пациента, уже получающего аторвастатин, – 4%. Каким был их исходный риск? Установлено, что на лечении снижение ССР составит не более $\frac{1}{3}$ от исходного; таким образом, в нашем примере исходно риск в первом случае составлял 3%, а во втором – 6%.

Говоря о показаниях к назначению статинов в различных клинических ситуациях, необходимо подчеркнуть следующее. Больные с семейной ГХС даже без клинических проявлений атеросклероза относятся к категории «высокого риска», поэтому, во всяком случае этим больным, мы должны назначать статины в высоких дозах. Особенности назначения статинов у пациентов других групп (женщины, пожилые, больные с периферическим атеросклерозом, ХБП) зависят от конкретной клинической ситуации. Так, в рамках первичной профилактики ССЗ лечение статинами будет показано только лицам высокого и очень высокого риска, а в рамках вторичной профилактики – всем больным. Польза от назначения статинов (снижение ССР) была убедительно показана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [5].

Неоднозначные данные по назначению статинов существуют у больных с ХБП. Больные с ХБП 3–5 стадий – это пациенты высокого и очень высокого ССР. Им показана монотерапия статинами или их комбинация с эзетимибом. Однако у пациентов на гемодиализе подход к назначению статинов отличается. Так, в исследовании 4D, включавшем пациентов на гемодиализе, которые получали аторвастатин в дозе 20 мг/сут, были получены противоречивые результаты: с одной стороны, отмечено достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, с другой – достоверное

Таблица 1. Показания к терапии статинами в зависимости от ССР и уровня ХС ЛНП [адаптировано из 4]

Суммарный сердечно-сосудистый риск (SCORE), %	Уровни ХС ЛНП					
	< 1,4 ммоль/л	1,4 – < 1,8 ммоль/л	1,8 – < 2,6 ммоль/л	2,6 – < 3,0 ммоль/л	3,0 – < 4,9 ммоль/л	≥ 4,9 ммоль/л
< 1 (низкий)	1	1	1	1	2	3
Класс*/уровень**	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
≥ 1 – < 5 (умеренный)	1	1	1	2	2	3
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
≥ 5 – < 10 (высокий)	1	1	2	3	3	3
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
≥ 10 (очень высокий)	1	2	3	3	3	3
Класс/уровень	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: 1 – рекомендации по модификации образа жизни; 2 – рекомендации по модификации образа жизни, возможно назначение лекарства в случае неэффективности немедикаментозного вмешательства; 3 – рекомендации по модификации образа жизни и лекарственная терапия; * класс рекомендаций; ** уровень доказательности.

увеличение случаев фатального инсульта [6]. Далее, в исследовании AURORA с использованием розувастатина 10 мг/сут у больных, находившихся на гемодиализе, обнаружено достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и показателя общей смертности [7]. В исследовании SHARP, включавшем как больных на гемодиализе, так и без него и получавших комбинацию симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг в сутки, было отмечено достоверное уменьшение ССР [8]. Однако при дальнейшем анализе результаты у больных, находившихся на гемодиализе, оказались статистически недостоверными. Поэтому в настоящее время для больных на гемодиализе рекомендации звучат следующим образом: начинать терапию статинами у пациентов без ССЗ не следует, однако, если эти больные на момент начала гемодиализа уже получают статины и/или эзетимиб, следует продолжить прием этих препаратов.

В заключение хотелось бы сказать, что сейчас статины остаются основными средствами профилактики атеросклеротических ССЗ и их осложнений; снижение с их помощью ХС ЛНП плазмы всего лишь на 1 ммоль/л позволяет снизить показатели общей смертности на 10%, сердечно-сосудистой смертности – на 20%, риск ИБС – на 23% и риск ишемического инсульта – на 17% [3]. Вот почему так важно назначать статины по показаниям и своевременно.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.



Список литературы

1. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease – Executive. *Endocr Pract.* 2017;23(4):479–97.
2. Kannel WB. In: Genest J, Koiw E, Kuchel O, editors. *Hypertension: Physiopathology and Treatment*. New York, NY: McGraw Hill, Inc; 1977:888–910.
3. Mills EJ, Wu P, Chong G, Gbement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104(2):109–24.
4. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2019;00:1–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23–31.
6. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
7. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönbagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMabon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönbagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.



К 70-летию Игоря Иосифовича Шапошника

Celebrating the 70th birth anniversary of Igor Iosifovich Shaposhnik

1 ноября 2019 г. исполнилось 70 лет со дня рождения заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск) Игоря Иосифовича Шапошника.

В 1972 г. И. И. Шапошник окончил с отличием Челябинский медицинский институт, являлся Ленинским стипендиатом. В дальнейшем вся его профессиональная, научная и педагогическая деятельность связана с кафедрой пропедевтики внутренних болезней и Челябинской городской клинической больницей №1, на базе которой находится кафедра. Последовательно он окончил клиническую ординатуру по внутренним болезням (1974 г.) и заочную аспирантуру по кардиологии (1979 г.), являясь одновременно ординатором и затем заведующим кардиологическим отделением ЧГКБ №1. В 1979 г. в ВКНЦ Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова он защитил кандидатскую диссертацию, посвященную диагностическому значению электрокардиографии при остром инфаркте миокарда под руководством своего учителя – профессора П. Л. Гладышева. В 1994 г. при научной консультации чл.-корр. АМН СССР профессора Н. М. Мухарлямова и академика Ю. Н. Беленкова – докторскую диссертацию по проблеме кардиомиопатии. С 1979 г. И. И. Шапошник работает на кафедре пропедевтики внутренних болезней, занимая должности ассистента, доцента (1987 г.) и заведующего кафедрой (с 1992 г.)

В течение 30 лет (1988–2018 гг.) И. И. Шапошник являлся главным нештатным кардиологом Управления здравоохранения г. Челябинска. За эти годы при его непосредственном участии в лечебных учреждениях был внедрен ряд новых методов диагностики и лечения.

Игорь Иосифович является автором 326 научных работ. Под руководством И. И. Шапошника защищены 5 докторских и 32 кандидатские диссертации. Вместе со своими учениками он опубликовал на федеральном уровне 3 монографии: «Гипертрофическая кардиомиопатия» (2008), «Артериальная гипертензия в молодом возрасте» (2011) и «Терапевтические аспекты атеросклеротического поражения периферических артерий» (2019). В последние годы И. И. Шапошник уделяет особое внимание изучению мультифокального атеросклероза.

И. И. Шапошник – член правлений Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Общества специалистов по сердечной недостаточности, член Европейского общества кардиологов. Он избран академиком Российской академии гуманитарных наук и Нью-Йоркской академии наук. И. И. Шапошник – член редакционного совета журнала «Терапия» и редколлегии «Уральского кардиологического журнала». Постоянно выступает с докладами на российских, международных и региональных научных форумах. В 2018 г. на конгрессе РКО был назван среди лучших лекторов образовательных программ общества.

Указом Президента РФ в 2014 г. награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Поздравляем Игоря Иосифовича со знаменательным юбилеем и желаем ему сохранить на долгие годы высокую жизненную и творческую активность.

Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней ЮУГМУ и редакция журнала «Атеросклероз и дислипидемии» поздравляют Игоря Иосифовича и желают ему доброго здоровья и новых научных достижений.



Памяти профессора Николая Андреевича Грацианского

(12.08.1942–23.10.2019)

In the memory of N. A. Gracianskiy

Ушел из жизни профессор Николай Андреевич Грацианский, крупный ученый, потомственный врач, создатель современной научной школы кардиологов.

Творческий и жизненный путь Николая Андреевича был связан с работой в крупнейших медицинских учреждениях Советского Союза и России: это и Госпитальная кафедра терапии 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, где происходило его становление как врача и ученого под руководством академика П.Е. Лукомского, это и Всесоюзный кардиологический научный центр, отдел неотложной кардиологии, где им проводились фундаментальные исследования по новым подходам к лечению острого инфаркта миокарда и, наконец, отдел клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины, где, вместе с многочисленными учениками, Николай Андреевич продолжал успешно развивать различные направления кардиологии. Круг его научных и профессиональных интересов был чрезвычайно широк. Помимо того, что Николай Андреевич проявил себя как высокий профессионал в области неотложной кардиологии, антитромботической, фибринолитической, интервенционной терапии, он глубоко вник и в такую консервативную проблему, как атеросклероз: вопросы оптимальной гиполипидемической терапии, в том числе у больных с острым инфарктом миокарда, глубокий анализ многоцентровых исследований по терапии, профилактике атеросклероза всегда привлекали его внимание. У всех нас останутся в памяти его яркие выступления на заседаниях Московского городского кардиологического общества

им. А.Л. Мясникова, посвященные анализу научных достижений в области атеросклероза. В каждом номере журнала «Атеротромбоз», главным редактором которого со дня основания был Николай Андреевич, публиковались его исключительно интересные комментарии ко всем статьям.

Николай Андреевич был великолепным наставником и учителем, ему всегда удавалось объединить вокруг себя единомышленников – молодых талантливых ученых-врачей, имена которых сегодня хорошо известны – это профессора Е.П. Панченко, И.С. Явелов, О.В. Аверков, Д.А. Затейщиков, А.Д. Эрлих, Н.А. Ваулин, И.Р. Трифонов и многие другие, которые продолжают дело своего учителя.

Николая Андреевича отличала высочайшая культура, он очень хорошо разбирался в живописи, архитектуре, музыке, литературе. Никогда не упускал возможности, будучи на международных конгрессах, посетить музеи, театры и потом очень ярко и образно рассказать об этом своим коллегам.

Николай Андреевич был скромным, доброжелательным, но вместе с тем чрезвычайно требовательным и строгим во всем, что касалось отношения к профессии и научной работе. Он не терпел никаких поверхностных суждений, необязательности. У него была мгновенная реакция на фальшь, неискренность в отношении к людям и профессии врача, и, когда надо, он был строг, иногда и резок, но справедлив в своих оценках и требованиях к людям и коллегам.

Печально, что такие люди уходят из жизни, это для нас невосполнимая утрата.

Весь коллектив редакции журнала «Атеросклероз и дислипидемии» глубоко скорбит в связи с кончиной профессора Н.А. Грацианского и выражает глубокие и искренние соболезнования родным и близким покойного.

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 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).
- 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). 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).

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».