

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ


Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS

HOA

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

ISSN 2219-8202



 **Репата**
(эволокумаб)

СПАСИТЕЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ, КОГДА РИСК ОЧЕНЬ ВЫСОК

Применение препарата Репата снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20% (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП на терапии статинами*

*Пациенты после ИМ, инсульта и с атеросклеротическими заболеваниями сосудов нижних конечностей исходно получали максимально переносимую дозу статинов ±эзетимиб.
ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности
Sabatine et al. 2017

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ РЕПАТА (ЭВОЛУКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), который избирательно соединяется с прототином конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), предотвращая PCSK9-опосредованный распад рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП). Было показано, что у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижал ХС-ЛПНП до 75%, а также общий холестерин (ОХ), аполипопротеин В (АпоВ), холестерин липопротеинов невысокой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, триглицериды и липопротеин (а), одновременно повышал холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеин А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1. Регресс коронарного атеросклероза отмечался у 64% пациентов, получавших препарат Репата. Кроме этого, было показано, что Репата значительно снижала риск сердечно-сосудистых событий (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ, инсульт, необходимость проведения процедуры коронарной реваскуляризации или госпитализации по причине нестабильной стенокардии) у взрослых с диагностированными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Относительный риск МАСЕ (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсульта) был достоверно снижен на 20%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 1) **Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей)** Репата назначается взрослым с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством снижения

концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска (в комбинации с максимально переносимой дозой статина, или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гиполипидемической терапией, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению); 2) **Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия** Репата назначается взрослым с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или со смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете (в комбинации со статином и другой гиполипидемической терапией у пациентов, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП при максимально переносимой дозе статина, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению); 3) **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС)** Репата назначается взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполипидемической терапией.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет при первичной гиперхолестеринемии и при смешанной дислипидемии (эффективность и безопасность не установлены); детский возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (эффективность и безопасность не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: тяжелые почечная и печеночная (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточность; беременность и период грудного вскармливания (неизвестно, выделяется ли эволокумаб 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.

Диагностированное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза или первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия у взрослых: рекомендуемая доза составляет 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц подкожно, обе дозы являются клинически эквивалентными. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия** взрослым и подросткам в возрасте от 12 лет: первоначальная доза составляет 420 мг раз в месяц подкожно. После 12 недель лечения частота дозирования может быть увеличена до 420 мг раз в 2 недели, если клинического ответа не наблюдается. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: К наиболее частым нежелательным реакциям в регистрационных исследованиях относились: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в спине, артралгия, грипп и реакции в месте инъекции. Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперхолестеринемией 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, нефротический синдром и гипотиреоз) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:

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

RU-P-145-0420-082897



Cardiovascular

www.noatero.ru

2020 № 3




ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,

ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ

Рег. Уд.: ЛП-002855
от 09.02.2015



ЛИВАЗО обеспечивает:

-  снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%¹
-  минимальный риск лекарственных взаимодействий²
-  низкий риск возникновения НЯ, в т.ч. СД 2 типа³⁻⁷

*НЯ – нежелательные явления

1. Taguchi I et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD). Circulation. 2018;137:1997–2009 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615; 2. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. Clin. Lipidol. 2012; 7 (3 Suppl.1): 3-9; 3. Choi JY et al. Am J Cardiol. 2018 Jun 27. pii: S0002-9149(18)31257-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.017; 4. Bocchi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl.1):11-16; 5. Yoshida S. ProgMed. 2007;27:1189; 6. Kawai Y et al. Drug Des Devel Ther. 2011;5283-97; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИВАЗО
Торговое наименование: Ливазо. **Международное непатентованное наименование:** питавастатин. **Состав на одну таблетку:** действующее вещество: питавастатин кальция, эквивалентно питавастатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинов); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет. **Побочное действие:** нарушение сна (бессонница), головная боль, запор, диарея, диспепсия, тошнота, миалгия, артралгия. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд., Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Плоаджа «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. **Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др.** - см. инструкцию по применению ЛП-002855.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению
 Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:
 ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
 Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com



ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ*,#



Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС#

*Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

#В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P. G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - № 2. - С. 103-112.

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. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, 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 липопротеина а (ЛПа) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): 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 переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60 %), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. 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 алирокумабу у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. 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. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



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

№ 3 (40) 2020

Главный редактор

В. В. Кухарчук (Москва)

Заместители главного редактора

Ю. П. Никитин (Новосибирск)

Г. Г. Арабидзе (Москва)

Научные редакторы

А. А. Лякишев (Москва)

Е. В. Меркулов (Москва)

А. Б. Сумароков (Москва)

Ответственный секретарь

Н. Б. Горнякова (Москва)

Редакционная коллегия

А. А. Аншелес (Москва)

О. И. Афанасьева (Москва)

С. А. Бойцов (Москва)

М. Г. Бубнова (Москва)

И. Е. Чазова (Москва)

М. В. Ежов (Москва)

Ю. А. Карпов (Москва)

Г. А. Коновалов (Москва)

В. О. Константинов

(Санкт-Петербург)

П. П. Малышев (Москва)

А. И. Мартынов (Москва)

С. Н. Покровский (Москва)

Д. И. Садыкова (Казань)

А. Н. Самко (Москва)

И. В. Сергиенко (Москва)

В. В. Скибицкий (Краснодар)

А. А. Ширяев (Москва)

Редакционный совет

А. А. Абдуллаев (Махачкала)

Ф. Бартер (Австралия)

М. Вrabлик (Чехия)

А. С. Галявич (Казань)

В. С. Гуревич (Санкт-Петербург)

И. В. Дворяшина (Архангельск)

А. А. Демидов (Астрахань)

О. М. Драпкина (Москва)

С. Я. Ерегин (Ярославль)

Н. Э. Закирова (Уфа)

Р. С. Карпов (Томск)

Н. А. Козиолова (Пермь)

П. Лансберг (Нидерланды)

И. В. Логачева (Ижевск)

Ю. М. Лопатин (Волгоград)

О. Ш. Ойроткинова (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»

**N° 3 (40) 2020****Editor-in-Chief****V. V. Kukharchuk** (Moscow)**Deputy Editors****Y. P. Nikitin** (Novosibirsk)**G. G. Arabidze** (Moscow)**Senior Editors****A. A. Lyakishev** (Moscow)**E. V. Merkulov** (Moscow)**A. B. Sumarokov** (Moscow)**Executive Secretary****N. B. Gornyakova** (Moscow)**Associate Editors****A. A. Ansheles** (Moscow)**O. I. Afanasyeva** (Moscow)**S. A. Boytsov** (Moscow)**M. G. Bubnova** (Moscow)**I. E. Chazova** (Moscow)**M. V. Ezhov** (Moscow)**Y. A. Karpov** (Moscow)**G. A. Konovalov** (Moscow)**V. O. Konstantinov**

(Saint Petersburg)

P. P. Malyshev (Moscow)**A. I. Martynov** (Moscow)**S. N. Pokrovskii** (Moscow)**D. I. Sadykova** (Kazan)**A. N. Samko** (Moscow)**I. V. Sergienko** (Moscow)**V. V. Skibitskii** (Krasnodar)**A. A. Shiryayev** (Moscow)**Editorial Board****A. A. Abdullaev** (Makhachkala)**P. Barter** (Australia)**A. A. Demidov** (Astrakhan)**O. M. Drapkina** (Moscow)**I. V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)**S. Ya. Eregin** (Yaroslavl)**A. S. Galyavich** (Kazan)**V. S. Gurevich** (Saint Petersburg)**K. Hovingh** (Netherlands)**R. S. Karpov** (Tomsk)**L. A. Khaisheva** (Rostov-on-Don)**N. A. Koziolova** (Perm)**P. J. Lansberg** (Netherlands)**I. V. Logacheva** (Izhevsk)**Y. M. Lopatin** (Volgograd)**O. Sh. Oinotkinova** (Moscow)**V. E. Oleynikov** (Penza)**A. I. Popugaev** (Vologda)**Y. M. Pozdnyakov** (Moscow region)**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

Передовая статья

- Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР»**
М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, И. А. Алексеева 5

Обзоры

- Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе**
Н.С. Курочкина, И.В. Сергиенко, А.Б. Попова, Д.Н. Нозадзе, П.П. Малышев 15

Оригинальные статьи

- Предикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство**
А. С. Драганова, Е. А. Полякова, О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, Е. В. Куликова, Т. Л. Каронова, О. А. Беркович, Е. В. Шляхто 30
- Роль белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-а в регуляции липидного спектра, женских половых гормонов и перекисного окисления липидов у здоровых женщин и больных гипертонической болезнью**
Е. С. Гусева, Б. И. Кузник, Ю. Н. Смоляков, С. О. Давыдов, Н. Н. Цыбиков, Е. В. Феллова, М. С. Максимиеня, П. П. Терешков 42
- Связь липопротеида(а) и пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) у молодых мужчин**
К. С. Бенимецкая, М. П. Ячменева, Л. В. Щербакова, Д. В. Денисова, Ю. И. Рагино 51
- Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии**
А. А. Аншелес, Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко 60

Клинический случай

- Роль липопротеида(а) в развитии мультифокального атеросклероза и аортального стеноза. Клинический случай и обзор литературы**
И.А. Алексеева, А.Л. Бурдейная, Н.А. Тмоян, М.В. Ежов 69

- Правила для авторов** 77

Contents

Editorial

- Pitavastatin (LIVAZO) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in russia. Russian programme "LEADER"**
M. V. Ezhov, I. V. Sergienko, I. A. Alekseeva 5

Reviews

- Physiological and pathological role of adipose tissue in atherosclerosis**
N. S. Kurochkina, I. V. Sergienko, A. B. Popova, D. N. Nozadze, P. P. Malishev 15

Original articles

- Predictors of prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation after percutaneous coronary intervention**
A. S. Draganova, E. A. Polyakova, O. D. Belyaeva, E. A. Bazhenova, E. V. Kulikova, T. L. Karonova, O. A. Berkovich,
E. V. Shlyakhto 30
- The role of proteins GDF11, GDF15, CCL11, JAM-a in the regulation of the lipid spectrum, female sex hormones and lipid peroxidation in healthy women and patients with essential hypertension**
E. S. Guseva, B. I. Kuznik, Y. N. Smolyakov, S. O. Davydov, N. N. Tsybikov, E. V. Fefelova, M. S. Maximenya, P. P. Tereshkov ... 42
- Association of lipoprotein(a) with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in young males**
K. S. Benimetskaya, M. P. Yachmeneva, L. V. Shcherbakova, D. V. Denisova, Yu. I. Ragino 51
- Early detection of myocardial perfusion impairments in cancer patients undergoing polychemotherapy**
A. A. Ansheles, Yu. A. Prus, I. V. Sergienko 60

Clinical case

- The role of lipoprotein (a) in the development of multisite atherosclerosis and aortic valve stenosis. Clinical case and review**
I. A. Alekseeva, A. L. Burdeynaya, N. A. Tmoyan, M. V. Ezhov 69

- Instructions for authors** 77

Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР»

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001

© М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, И. А. Алексеева,

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Марат Владиславович Ежов, Игорь Владимирович Сергиенко, Ирина Александровна Алексеева.

Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР».

Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 5–14. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001

Резюме

Цель. Изучить эффективность и приверженность терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Материал и методы. Исследование проводилось с января 2018г. по февраль 2019 г. в 135 исследовательских центрах Российской Федерации. Включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, с установленным диагнозом первичной гиперлипидемии, включая гетерозиготную семейную гиперлипидемию, высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В качестве методов контроля эффективности большинству пациентов исходно и на последующих визитах назначался биохимический анализ крови с оценкой уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ).

Результаты. В исследование было включено 656 пациентов (средний возраст – $59,9 \pm 10,3$ лет, 62,4 % женщин). У 92% участников, помимо нарушений липидного обмена, были заболевания: артериальная гипертония – у 80%, ишемическая болезнь сердца – у 25%, сахарный диабет 2 типа – у 8,4%. Стартовая доза питавастатина в 57,5 % случаев была 2 мг и терапия продолжалась $12,0 \pm 14,5$ недель. На следующем визите, через 12 недель, в 72,3% случаев доза не изменялась, в 25% случаев, – повышалась до 4 мг. Применение питавастатина в течение 6 месяцев наблюдения приводило к значимому снижению концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ, а также повышению содержания ХС ЛВП, при этом терапия хорошо переносилась и значимых побочных эффектов не было. Целевого уровня ХС ЛНП достигли 237 (56%) пациентов высокого риска и 30 (18%) пациентов очень высокого риска ССО.

Заключение. Питавастатин в течение 6 месяцев продемонстрировал высокую гиполипидемическую эффективность и безопасность среди пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и первичной гиперлипидемией.

Ключевые слова: гиперлипидемия, дислипидемия, питавастатин, целевой уровень, эффективность, безопасность, приверженность.

Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme "LEADER"

M. V. Ezhov, I. V. Sergienko, I. A. Alekseev

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

Abstract

Aim. To assess the effectiveness and adherence to therapy with pitavastatin (Livazo) in real clinical practice in Russia.

Materials and methods. The study was conducted between January 2018 and February 2019, in 135 leading and regional medical centers of Russia. Patients with primary hypercholesterolemia (and heterozygous familial hypercholesterolemia) with a high and very high risk level were included. Information on patients was recorded in the electronic medical system and contained data on the evaluation of the clinical status and risk factors of atherosclerosis, blood lipid parameters, including total cholesterol level (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol level at baseline and at follow-up of pitavastatin (Livazo) treatment.

Results. A total number of 656 patients (pts) were included (mean age 59.9 ± 10.3 years, 62.4 % females), 92% had concomitant diseases including arterial hypertension in 80%, coronary heart disease in 25%, diabetes mellitus 2 type in 8.4% of pts. Starting dose of pitavastatin in 57.5% of pts was 2 mg and therapy continued for 11.9 ± 14.5 weeks. At next visit, after 12 weeks, in 72.3% of pts the dose of pitavastatin was not changed, in 25%, – was titrated to 4 mg. Administration of pitavastatin (Livazo) during 6 month follow up led to significant lowering of TC, LDL-C, TG levels and raise of HDL-C level, and the therapy was well tolerated. There were no significant side effects. LDL-C target level was reached in 237 (56%) pts of high risk and 30 (18%) of pts of very high risk.

Conclusion. Pitavastatin for 6 months has demonstrated high lipid-lowering efficacy and safety among patients with high and very high cardiovascular risk and primary hyperlipidemia.

Key words: hypercholesterolemia, dyslipidemia, pitavastatin, target level, effectiveness, safety, adherence.

Введение

Гиперлипидемия (ГЛП), в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), – ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – основной причины смерти в большинстве экономически развитых стран, в том числе и в России [1]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), частота гиперхолестеринемии (ГХС) в нашей стране достигает 60% [2, 3]. Основной целью гиполипидемической терапии является снижение ХС ЛНП. В повседневной клинической практике целевой уровень ХС ЛНП зачастую не достигается, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4]. В соответствии с принципами доказательной медицины и согласно европейским и российским рекомендациям по лечению дислипидемии (ДЛП), основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений, а также замедляющих прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы фермента гидроксид-метил-глутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины [5–7]. На сегодняшний день именно статины широко и эффективно назначаются врачами всего мира. В настоящее время на фармацевтическом рынке в России доступны 6 препаратов – аторвастатин,

розувастатин, питавастантин, симвастатин, флувастатин и ловастатин. Проблемой применения статинов в клинической практике в мире, и, в частности, в России, является или полный отказ врачей от их использования в многокомпонентных схемах современного лечения, в том числе при возникновении минимальных побочных эффектов, или назначение их в низких дозах, по соображениям безопасности, а также недостаточная осведомленность о появлении новых препаратов этой группы. Хотя статины обычно обладают сходным эффектом на уровень ХС ЛНП, различия в химической структуре и фармакокинетическом профиле препарата могут выражаться в спектре плеiotропных эффектов, частоте побочных явлений и лекарственных взаимодействий статинов. Одним из новых эффективных и безопасных статинов в России является препарат Ливазо (питавастантин).

Ливазо (питавастантин) был зарегистрирован в России в 2015 году. Препарат впервые был одобрен к использованию в 2003 году в Японии для лечения первичной и смешанной ГЛП и с тех пор принят к применению в десятках стран Европы и мира. Питавастантин представляет собой синтетический липофильный статин, молекула которого содержит уникальную циклопропильную группу, что, в сравнении с другими статинами, обеспечивает ему ряд фармакологических преимуществ. К этим преимуществам относятся: ускоренная всасываемость при пероральном приеме; большая системная биодоступность; более мощное сродство к ГМГ-Ко-А-редуктазе, что выражается в высокой гиполипидемической эффективности в меньших,

в сравнении с другими статинами, дозировках, а также в способности достоверно увеличивать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [8]. Рекомендованные дозировки препарата Ливазо (питавастатин) равны 1; 2 или 4 мг в сутки.

Профиль эффективности и безопасности Ливазо был исследован в крупной программе ряда клинических исследований [9, 10]. Однако, наблюдательные исследования являются не менее важными, поскольку они дают ценную информацию об эффективности применения препарата и результатах лечения пациентов в повседневной клинической практике. Также, на настоящий момент нет достаточного количества данных о клинической характеристике пациентов, получающих терапию статинами (в том числе, Ливазо), и об эффективности и безопасности терапии данным препаратом в России, в связи с чем было спланировано настоящее исследование ЛИДЕР (пострегистрационное исследование эффективности и безопасности Ливазо в лечении пациентов с Дислипидемией в рутинной клинической практике в России). Данное исследование явилось многоцентровым, наблюдательным пострегистрационным, проспективным, исследованием у пациентов с ДЛП, которым был назначен препарат питавастатин в рамках повседневной клинической практики. Исследование было проведено в соответствии с принципами Надеждающей клинической практики и этическими нормами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе.

Использовался препарат Ливазо (питавастатин) в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (владелец РУ: Рекордати Ирландия Лтд.). Препарат применялся внутрь, согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению, дозировка и режим дозирования назначались врачом. Пациенты приглашались к участию в исследовании только после решения, принятого врачом, основанного на текущей медицинской практике о назначении препарата и до начала лечения. Для отражения вариативности практического применения препарата, исследовательские центры отбирались из всех географических регионов России, сведения собирались проспективно из амбулаторных карт пациентов, а также проспективно во время визитов исследования без каких-либо ограничений. Основной целью исследования был сбор информации о лечении Ливазо пациентов в рутинной клинической практике в Российской Федерации (клинические характеристики пациентов, наиболее часто употребляемые дозы лекарственного препарата, режим и длительность лечения). Вторичной целью являлась оценка профиля эффективности и безопасности Ливазо в реальной клинической практике

(эффективность – влияние на липидный профиль, безопасность, возможное сочетание с различными группами медикаментозных препаратов со сложным лекарственным взаимодействием).

Материал и методы

Исследование проводилось с начала января 2018г. по конец февраля 2019г. в 135 исследовательских центрах Российской Федерации. В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, с установленным диагнозом первичной ГЛП, включая гетерозиготную семейную ГХС, смешанную ГХС и гипертриглицеридемию (ГЛП IIa и IIb, а также IV типа по классификации Фредриксона), высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, лечащий врач которых принял решение о назначении Ливазо в рамках рутинной клинической практики и которые собираются начать лечение, а также подписавших информированное согласие. Не включались в исследование пациенты, уже принимающие Ливазо, или имевшие противопоказания к его назначению в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Пациент считался выбывшим из исследования: в случае отказа от дальнейшего участия на любом этапе исследования; в случае потери контакта с пациентом, отсутствия данных о последующих визитах, кроме исходного; если пациент не принимал препарат Ливазо, несмотря на назначения врача. У включенных в программу пациентов анализировались рутинные демографические данные, включая возраст, пол, рост, вес; данные медицинского анамнеза; диагноз основного заболевания и его длительность; сопутствующие заболевания и проводимая терапия; назначение ранее терапии статинами и ее переносимость. Исходно и в динамике анализировались основные показатели липидного профиля: ОХС, триглицериды (ТГ), ХС ЛВП, ХС ЛНП. Также исходно и в динамике определялись общепризнанные показатели оценки безопасности приема препарата: уровень трансаминаз (аспарагинаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)), а также уровень креатинфосфокиназы (КК). Также анализировались доза, режим и длительность терапии препаратом Ливазо, используемые методы контроля эффективности и безопасности терапии, число пациентов с нежелательными явлениями. Длительность лечения препаратом Ливазо определялась врачом.

Статистические методы.

Данные всех включенных в исследование пациентов заносились в электронную базу данных – проводилось заполнение электронной регистрационной карты. Анализ проводился в следующих популяциях: все включенные в исследование пациенты (все пациенты, подписавшие форму информированного согласия и в отношении которых было начато заполнение регистрационной

карты). Эта группа использовалась для описания участников исследования. Группа анализа безопасности включила всех пациентов, подписавших форму информированного согласия, принявших хотя бы одну дозу препарата Ливазо, и у которых есть данные хотя бы одного визита после визита исходной оценки. Группа с полным набором данных использовалась для анализа эффективности, методов контроля эффективности и безопасности терапии.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения R Project (<https://www.r-project.org/>) с применением адаптированной и валидированной версии (<https://www.r-project.org/doc/R-FDA.pdf>). Описательная статистика использовалась для обобщения всех собранных данных по оцениваемым переменным для пациентов, включенных в исследование. Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средней (M), стандартного отклонения (SD), и пр.), известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента или парный критерий Уилкоксона в зависимости от нормальности распределения показателя). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA).

Результаты

Всего в исследование было включено 656 пациентов в 135 исследовательских центрах в Российской Федерации. В популяцию всех включенных пациентов вошли 656 (100%) пациентов, в популяцию полного анализа – 633 (96,5%) пациентов, в популяцию безопасности – 655 (99,9%) пациентов. Завершили участие по протоколу 609 (93%) пациентов. Длительность наблюдения за пациентами составила до 6 месяцев. Основными причинами выбывания из исследования были отказ от дальнейшего участия в исследовании и не применение препарата Ливазо пациентами.

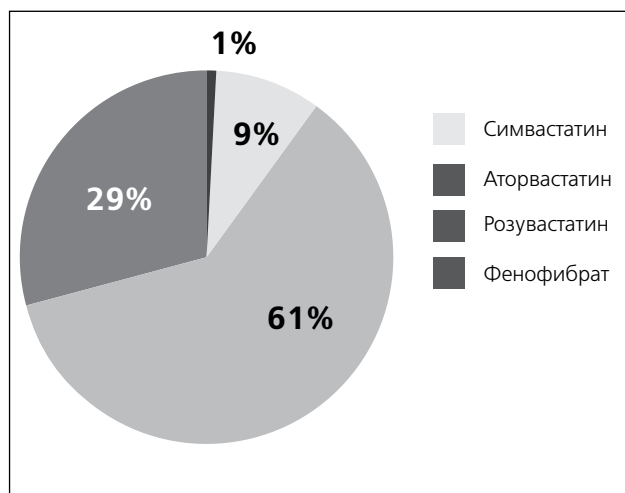
Характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всего в данный анализ включено 656 больных – 247 (37,7%) мужчин, 409 (62,4%) женщин, средний возраст около 60 лет. Средний индекс массы тела пациентов был равен $29,0 \pm 4,2$ кг/м², т.е. большинство участников были с избыточной массой тела. Среди включенных в исследование пациентов 79,6% никогда не курили, 10,4% курили на момент включения в исследование и 10% в прошлом. Также участники редко или совсем не употребляли алкоголь, при этом среднее потребление алкоголя составило $1,9 \pm 4,2$ единиц алкоголя в неделю (табл. 1).

Сопутствующие заболевания были у 92 % пациентов. В основном это были (почти 92%)

заболевания сердца и сосудов, среди которых на первом месте была артериальная гипертензия (у 80% пациентов). Из других ССЗ, наиболее часто встречалась ИБС (25%), в том числе – стенокардия (у 13% пациентов), инфаркт миокарда (у 10% пациентов), а также фибрилляция предсердий (7% пациентов), хроническая сердечная недостаточность (6,6% пациентов), перемежающаяся хромота – у 2%. У 8% был сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек – у 1%. Ранее 260 (40%) пациентов получали статины (рисунок 1).

Рис. 1. Частота применения различных гиполипидемических препаратов.



По поводу сопутствующих заболеваний около 92% пациентов принимали различные медикаментозные препараты. Наиболее часто при этом назначались препараты следующих групп: бета-адреноблокаторы – у 46 % пациентов, антитромботические средства – у 40 %; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – у 32 %, антагонисты ангиотензина II у 31% больных (табл.1).

Режимы назначаемого лечения питавастатином

В группе полного анализа (633 больных) на визите 1 в большинстве случаев – 364 (57,5%) пациентов была назначена стартовая доза 2 мг питавастатина, 144 (22,8%) пациентов – 1 мг и 125 (19,7%) пациентов – 4 мг питавастатина. Средняя длительность приема питавастатина на визите 1 составляла $12,0 \pm 14,5$ недель. Большинство больных (87,2%) принимали препарат вечером. На визите 2 у большинства (72%) пациентов доза не менялась, у 25% больных доза была увеличена, у 2,6% доза была уменьшена и у 1 пациента (0,2%) препарат был отменен (рис.2).

Основной причиной титрации дозы была недостаточная степень снижения показателей липидного профиля, в первую очередь ХС ЛНП (у 75,0%) пациентов, отмены препарата – наличие нежелательного явления НЯ у 1 пациента (0,6%). Таким

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметры	Значения
Участники – всего:	656 (100%)
– мужчины	247 (37,6%)
– женщины	409 (62,4%)
Возраст, годы	59,9 ± 10,2
Индекс массы тела, кг/м ²	29,0 ± 4,2
Статус курения:	
– никогда не курили	522 (79,6%)
– курит в настоящее время	68 (10,4%)
– бывший курильщик	66 (10,0%)
Среднее потребление алкоголя, единиц алкоголя в неделю	1,9 ± 4,2
Сопутствующие заболевания:	
– всего:	606 (92%)
ССЗ:	603 (91,9%)
– артериальная гипертония	527 (80%)
ИБС:	164 (25%)
– инфаркт миокарда	65 (10%)
– стенокардия	87 (13%)
– реваскуляризация миокарда	6 (1%)
– фибрилляция предсердий	48 (7%)
ХСН:	43 (6,6%)
– перемежающаяся хромота	11 (2%)
– сахарный диабет 2 типа	55 (8%)
– хроническая болезнь почек	6 (1%)
Сопутствующая терапия:	
– всего	600 (92%)
– бета-адреноблокаторы	302 (46%)
– иАПФ	207 (32%)
ААII	206 (31%)
– статины, из них:	260 (40%)
– аторвастатин	175 (27%)
– розувастатин	82 (12,5%)

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ААII – антагонисты ангиотензина II. Данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение и n (%).

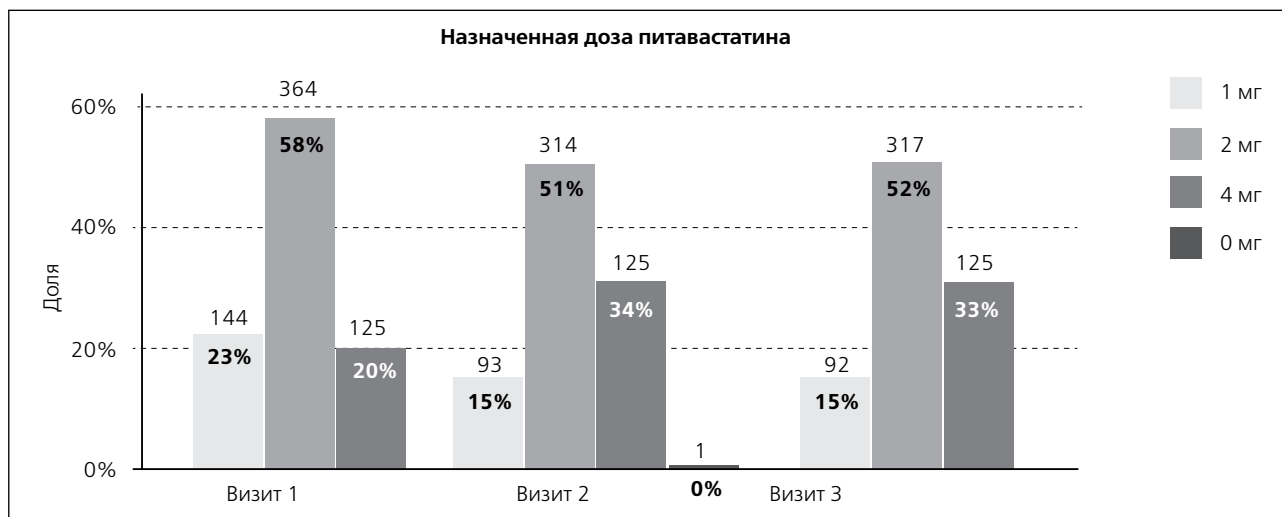
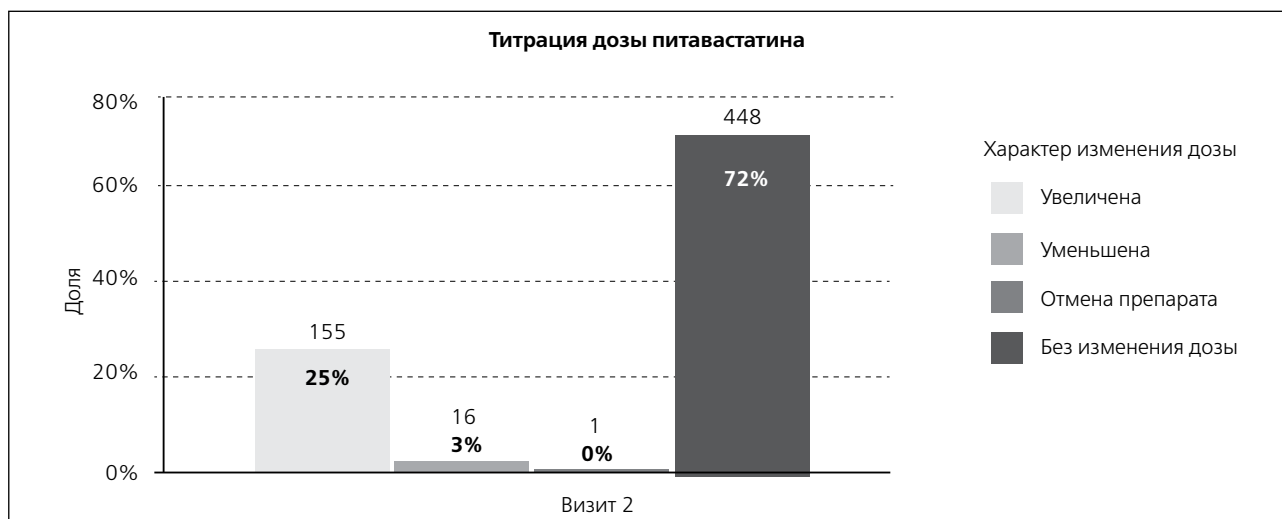
образом, на визите 2 доза 2 мг была назначена 50,7% пациентов, доза 4 мг – 34,2%, а доза 1 мг – 15,0% пациентов. Средняя длительность приема питавастатина на визите 2 составляла $16,5 \pm 11,7$ недель. При оценке приверженности терапии на визите 2 было отмечено, что 614 (99,2%) пациентов соблюдало режим назначенной терапии.

На визите 3 дозу 2 мг принимали 51,5% пациентов, дозу 4 мг – 33,5%, дозу 1 мг – 14,9%

пациентов. Средняя длительность приема питавастатина на визите 3 составляла $20,9 \pm 15,0$ недель (рис.3).

Контроль эффективности и безопасности терапии

На визите 1 в качестве контроля эффективности были назначены: оценка уровня ОХС – у 99,8%, ХС ЛНП – у 95,4%, ХС ЛВП – у 92,6%, ТГ – у 90,1%

Рис. 2. Частота назначения различных доз питавастатина (популяция FAS) – (группа полного анализа)**Рис. 3.** Частота титрации дозы питавастатина (популяция FAS) – (группа полного анализа)

пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: в большинстве случаев (97,8%) – определение уровня АСТ и АЛТ и КК – у 42,6% пациентов. На визите 2 были назначены: оценка уровня ОХС – 97,1%, ХС ЛНП – 94,5%, ХС ЛВП – 90,0%, ТГ – 85,59% пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: оценка уровня АСТ и АЛТ – 94,8% и КК – 46,5% пациентов. На визите 3 были назначены: оценка уровня ОХС – 98,4%, ХС ЛНП – 95,6%, ХС ЛВП – 93,2%, ТГ – 87,3% пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: оценка уровня АСТ и АЛТ – 96,3% и КК – 49,7% пациентов.

В качестве методов контроля безопасности большинству пациентов назначался биохимический анализ крови с оценкой концентрации АЛТ и АСТ, и менее чем в половине случаев в оценку включалась концентрация КК (Рис. 4). На визите 1 концентрация АСТ составила $23,8 \pm 10,3$ ед/л, концентрация АЛТ – $24,9 \pm 13,6$ ед/л, а концентрация КК составила $107,2 \pm 52,6$ ед/л. Различия средних значений кон-

центрации АСТ, АЛТ и КК на последующих визитах были статистически незначимы. Клинически значимых нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Эффективность терапии, популяция FAS – (группа полного анализа)

ОХС. Исходно средний уровень ОХС у пациентов составил $6,6 \pm 1,2$ ммоль/л, далее на фоне лечения препаратом Ливазо на визите 2 средний уровень ОХС достоверно снизился до $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), а на визите 3 – до $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), различия значений уровня ОХС на визитах статистически значимы ($p < 0,001$). При этом за период наблюдения среднее изменение уровня ОХС составило – $2,2 \pm 1,3$ ммоль/л (снижение на 33%).

ХС ЛНП. Исходно средний уровень ХС ЛНП у пациентов составил $4,1 \pm 1,1$ ммоль/л. На фоне лечения препаратом Ливазо на визите 2 средний уровень ХС ЛНП достоверно снизился

до $2,8 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), а на визите 3 – до $2,4 \pm 0,7$ ммоль/л (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Различия значений уровня ХС ЛНП на визитах статистически значимы (RM ANOVA, $p < 0,001$). За период наблюдения среднее изменение уровня ХС ЛНП составило $-1,8 \pm 1,1$ ммоль/л (снижение на 44%).

ХС ЛВП. Исходно средний уровень ХС ЛВП у пациентов составил $1,35 \pm 0,5$ ммоль/л. На визите 2 средний уровень ХС ЛВП достоверно повысился до $1,5 \pm 3,2$ ммоль/л ($p < 0,001$), а на визите 3 составил $1,43 \pm 0,37$ ммоль/л. За период наблюдения среднее изменение концентрации холестерина ЛПВП составило $0,1 \pm 0,5$ (увеличение на 7,4%) ммоль/л.

ТГ. Исходно средний уровень ТГ у пациентов составил $2,1 \pm 1,1$ ммоль/л. На визите 2 он достоверно снизился до $1,6 \pm 0,7$ ммоль/л, ($p < 0,001$). На визите 3 средний уровень ТГ составил $1,9 \pm 7,1$ ммоль/л. (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Различия средних значений концентрации ТГ на визитах статистически незначимы ($p = 0,358$). За период наблюдения среднее изменение уровня ТГ составило $-0,2 \pm 7,3$ (снижение на 9,5%) ммоль/л.

При оценке эффективности у всех пациентов было показано, что применение питавастатина в течение 6 месяцев наблюдения приводило к значимому снижению концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ и апоВ, а также повышению содержания ХС ЛВП.

Достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска ССО

Основная цель гиполипидемической терапии – снижение уровня ХС ЛНП. При анализе динамики показателя, при разделении пациентов на подгруппы высокого и очень высокого риска ССО, средний уровень ХС ЛНП в подгруппе высокого риска исходно составил $4,2 \pm 1,1$ ммоль/л, на визите 2 – достоверно снизился до $2,8 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), на визите 3 – составил $2,4 \pm 0,7$ ммоль/л (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 237 (56%) пациентов. Средний уровень ХС ЛНП в подгруппе очень высокого риска исходно составил $3,8 \pm 1,2$ ммоль/л, на визите 2 – достоверно снизился до $2,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), на заключительном визите составил $2,2 \pm 0,7$ ммоль/л (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Лишь 30 (18%) пациентов очень высокого риска достигли целевого уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л.

Обсуждение

Клиническая практика на сегодняшний день такова, что, несмотря на использование статинов, целевые уровни ХС ЛНП зачастую не достигаются.

Так, исследователи EUROASPIRE IV (24 европейских страны) и EUROASPIRE V (27 европейских стран) показали, что большинство пациентов с ИБС не достигают рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП, т. е. у 70–80% подобных пациентов уровень ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) [11,12]. Это может быть связано с применением статинов в неадекватных дозах, опасением возможных побочных эффектов препаратов, в том числе у коморбидных пациентов, принимающих многокомпонентные схемы препаратов с различным лекарственным взаимодействием. Также, определенной проблемой, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, является атерогенная ДЛП, включая повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП [13, 14]. Оптимальным ведением пациентов с ДЛП является применение препаратов, наиболее благоприятно воздействующих на повышенный уровень ХС ЛНП, ТГ и пониженный уровень ХС ЛВП. Безусловно, выбор препарата должен исходить из индивидуальных особенностей конкретного пациента. В настоящее время, помимо широко применяемых двух основных статинов с доказанной эффективностью и безопасностью, а именно, – аторвастатина и розувастатина, перспективным является применение относительного нового для России статина – питавастатина (Ливазо).

Исследования III и IV фазы, выполненные в странах Европы и Азии с применением питавастатина в дозировках 1, 2 и 4 мг однократно, продемонстрировали высокую эффективность препарата по снижению уровня ХС ЛНП на 34%, 42% и 47%, соответственно [15], с сохранением снижающей ХС ЛНП эффективности до 60 недель терапии препаратом [16]. В исследованиях, сравнивавших 4 мг питавастатина и 40 мг симвастатина была продемонстрирована схожая эффективность по снижению уровня ХС ЛНП. Снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛВП было более значительным в подгруппе питавастатина. В исследованиях, сравнивавших эффективность применения питавастатина 4 мг и аторвастатина в дозировках 20 и 40 мг, было показано, что препараты сопоставимы по своей эффективности и безопасности [17, 18].

Самым большим и длительным наблюдательным исследованием по оценке эффективности и переносимости питавастатина в реальной клинической практике стало исследование LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study), включившее 20000 пациентов и длившееся 104 недели [19]. За время исследования препарат продемонстрировал мощный и стабильный эффект по снижению уровня ХС ЛНП. Также у пациентов с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП исходно препарат снизил уровень ТГ и повысил уровень ХС ЛВП на 22,7% и 19,9%, соответственно; при этом существенных побочных эффектов в ходе исследования отмечено не было. В ходе дополнительного анализа

исследования LIVES было показано, что уровень ХС ЛВП повысился на 5,9% у всех пациентов и на 24,6% у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛВП (< 1 ммоль/л) ($p < 0,0001$). Терапия питавастатином именно у пациентов с исходно низким ХС ЛВП приводила к увеличению уровня ХС ЛВП на 14,0% и 24,9% на 12-й и 104-й неделе исследования, соответственно. Напротив, другие исследования показали противоречивый эффект в отношении уровня ХС ЛВП других статинов (повышение на 0%-12%) [10, 19]. Дальнейший анализ исследования LIVES у пациентов, длительно принимавших питавастатин, продемонстрировал улучшение гликемического статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и улучшение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек [10].

Проведенные клинические исследования показали высокую гиполипидемическую эффективность питавастатина в малых дозах, способность значительно повышать уровень ХС ЛВП и низкий риск лекарственных взаимодействий, наряду с благоприятным спектром переносимости. Кроме того, питавастатин доказал свою эффективность во вторичной профилактике ССО. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD питавастатин снижал относительный риск инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19% [20]. Эти качества делают препарат привлекательным для клинической практики и дают дополнительные возможности в терапии по снижению риска ССЗ и ССО. Питавастатин является хорошей альтернативой и новой возможностью лечения у больных с гиперхолестеринемией и комбинированной ДЛП, особенно при низком уровне ХС ЛВП и при повышенном риске лекарственных взаимодействий в случае необходимости назначения многокомпонентного лечения.

Исследование «ЛИДЕР» дало уникальную возможность оценить эффективность, безопасность, переносимость, а также приверженность терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в рутинной

клинической практике в различных медицинских центрах по всей России. В ходе исследования было показано, что препарат эффективно снижает и длительно (до 6 месяцев) поддерживает уровень ХС ЛНП. Приверженность терапии и переносимость была хорошей, клинически значимых побочных явлений отмечено не было. Исследование продемонстрировало достижение целевых уровней ХС ЛНП при применении Ливазо у пациентов высокого и очень высокого риска ССО в 56% и 18% случаев, соответственно, что является хорошим результатом, если сопоставить наши данные с результатами ранних исследований по оценке эффективности статинов в России в реальной клинической практике [21, 22]. По нашему мнению, результаты могли бы быть еще более впечатляющими, если бы практикующие врачи титровали дозу статина до достижения целевых значений ХС ЛНП. Исследование «ЛИДЕР» убедительно доказало, что оригинальный питавастатин (Ливазо), может безопасно использоваться в стартовой дозе 4 мг для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП. У тех больных, где монотерапии статином недостаточно, возможно применение комбинированной гиполипидемической терапии.

Заключение

Высокий профиль эффективности безопасности Ливазо позволяет использовать его в максимальной дозировке 4 мг у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики.

Конфликт интересов

Исследование выполнено при поддержке ООО «Русфик»

Список литературы

1. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291:2616–22. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.
2. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YuI, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zbernakova YuV, Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Sblyakbto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016; 19 (1): 15–23. Russian (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недозода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубочева ИА, Шлякбто ЕВ, Бойцов СА. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ2016; 2016;19 (1): 15–23). DOI:10.17116/profmed201619115–23).
3. Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YA, Kontsevaya AV, Deyev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB, Sblyakbto YeV, Boytsov SA. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study «Epidemiology of cardiovascular disease in different. *Journal of Cardiology* 2012;5:6–11. Russian. (Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА, Концевая АВ, Деев АД, Капустина АВ, Худяков МБ, Шлякбто ЕВ, Бойцов СА. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология Сердечно-сосудистые заболевания в разных регионах России». *Российский кардиологический журнал*, 2012;5:6–11). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-5-6-11>.
4. Alekseeva IA, Kolmakova TE, Ezbov MV. The fixed combination "rosuvastatin + ezetimibe" – convenience, safety and effectiveness. *Medical advice*. 2019;16:21–26. Russian. (Алексеева ИА, Колмакова ТЕ, Езов МВ. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Медицинский совет*. 2019;16:21–26). Doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings GS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, MT Cooney. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016; 37: 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakbonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Yeregin SYa, Zubareva MYu, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino YuI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukharechuk VV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Atherosclerosis i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(3):5–22. Russian. (Езов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахоннова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галевич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Дранкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиевирдзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VI пересмотр*, Москва, 2017 год. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(3):5–22).
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology*. 2012;7(3):3–9.
9. Hoy SM. Pitavastatin: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 ;17(2):157–68. doi: 10.1007/s40256-017-0213-8.
10. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl*. 2011;12:285–8. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
11. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydün L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cufkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagno M, Styrk S, Tokgozlu L, Vulic D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2016;23(6):636–48. doi: 10.1177/2047487315569401.
12. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner, Rydün L, Tokgozlu L, Wood D, De Bacquer D. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.

13. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, TybjaergHansen A, Watts GF: Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011, 32:1345-61.
14. Kontush A, Chapman MJ: Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006, 58:342-74.
15. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittelforschung* 2002;52:251-5.
16. Stender S, Budinski D, Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol* 2013;20:29-39. doi: 10.1177/2047487312437326.
17. Weng T-C, Kao Yang Y-H, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins 2010;35(2):139-51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
18. Chan P, Shao L, Tomlinson B, Zhang Y, Liu Z An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019;20:103-13, DOI: 10.1080/14656566.2018.1544243.
19. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(5):555-62. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(11\)70888-1](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(11)70888-1)
20. Taguchi I, Imuro S, Iwata H. et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation.* 2018;137:1997-2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
21. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Shuraev AY, Tkacheva AN, Lisbuta AS. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(2):147-53. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>. Russian (Ахмеджанов Н.М., Небиевридзе Д.В., Сафарян АС, Выгодин ВА, Шураев АЮ, Ткачева ОН, Лишута АС. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):147-53. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>).
22. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. The prevalence of hypercholesterolemia and the use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. ICEBERG study - diagnostics of patients with hypercholesterolemia in outpatient practice at an early stage in order to improve the cardiovascular prognosis. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;(4):5-18. Russian. (Ежов МВ, Близинок СА, Алексеева ИА, Выгодин ВА. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ - диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017;4:5-18).

Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0002

© Н.С. Курочкина, И.В. Сергиенко, А.Б. Попова, Д.Н. Нозадзе, П.П. Малышев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Наталья Сергеевна Курочкина, Игорь Владимирович Сергиенко, Анна Борисовна Попова, Диана Нодарьевна Нозадзе, Павел Прокопьевич Малышев. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 15-29.

DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0002

Абстракт

Эпидемиологические и экспериментальные исследования продемонстрировали четкую патофизиологическую взаимосвязь между ожирением и атеросклерозом. Формирование атеросклеротической бляшки начинается с повреждения эндотелия. Жировая ткань продуцирует ряд факторов, способствующих адгезии циркулирующих иммунных клеток, которые инициируют прогрессирование атеросклероза. Существует два основных типа жировой ткани: белая жировая ткань и бурая жировая ткань. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) – это тип жировой ткани, которая окружает кровеносные сосуды. По своим характеристикам ПВЖТ напоминает как бурую, так и белую жировую ткань, она рассматривается как активный компонент стенок кровеносных сосудов и вовлечена в сосудистый гомеостаз. Обзор посвящен жировой ткани (ПВЖТ) и ее связи с атеросклерозом.

Ключевые слова: атеросклероз, жировая ткань, периваскулярная жировая ткань.

Physiological and pathological role of adipose tissue in atherosclerosis

N.S. Kurochkina, I.V. Sergienko, A.B. Popova, D.N. Nozadze, P.P. Malishev

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Epidemiological and experimental studies have demonstrated a clear pathophysiological relationship between obesity and atherosclerosis. The formation of an atherosclerotic plaque begins with the endothelium damage. Adipose tissue produces a number of factors that promote the adhesion of circulating immune cells, which initiate damage of the vessel endothelium and contribute to the progression of atherosclerosis. There are two main types of adipose tissue: white adipose tissue and brown adipose tissue. Perivascular adipose tissue (PVAT) is a type of adipose tissue that surrounds blood vessels. According to its characteristics, PVAT resembles both brown and white adipose tissue. It is considered as an active component of the blood vessels walls and involved in vascular homeostasis. The review focuses on adipose tissue (PVAT) and its link with atherosclerosis.

Keywords: Atherosclerosis, adipose tissue, perivascular adipose tissue.

Жировая ткань необходима для защиты внутренних органов, так же она выполняет эндокринную функцию, вырабатывая большое количество адипокинов, таких как лептин, резистин, адипонектин и воспалительные цитокины. Существует два основных типа жировой ткани: белая жировая ткань и бурая жировая ткань. Избыточное накопление липидов в белой жировой ткани вызывает гипертрофию и дисфункцию адипоцитов, в результате чего повышается секреция проатерогенных адипокинов

и воспалительных цитокинов, что в последствии нарушает функцию эндотелия в кровеносных сосудах. В отличие от белой жировой ткани, бурая жировая ткань использует липиды для получения тепла путем окисления на митохондриальные цепи транспортировки электронов, которая способствует клиренсу липидов плазмы и предотвращает накопление липидов в белой жировой ткани и других органах. Дисфункциональная белая жировая ткань может быть связана с развитием атеросклероза,

тогда как активация бурой жировой ткани может обуславливать антиатерогенный эффект. Эта гипотеза подкрепляется данными о снижении степени гиперхолестеринемии и развития атеросклероза при активации бурой жировой ткани стимуляцией $\beta 3$ -адренорецепторов у гиперлипидемических мышей [1]. Ключевыми моментами в исследованиях бурой жировой ткани являются открытие активных участков и способность «обурения» белой жировой ткани на фоне гормональных изменений или на фоне низкой температуры. Обурение белой жировой ткани в настоящее время определяется как третий тип жировой ткани – бежевая жировая ткань, которая характеризуется высокой экспрессией маркерного белка-1 (UCP-1) расщепления бурых адипоцитов.

Жировые ткани также могут быть классифицированы в соответствии с их анатомическим расположением. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) – это тип жировой ткани, которая окружает кровеносные сосуды. В последнее время ПВЖТ по своим характеристикам напоминает как бурую, так и белую жировую ткань, она рассматривается как активный компонент стенок кровеносных сосудов и вовлечена в сосудистый гомеостаз. Существуют исследования относительно связи между ПВЖТ и атеросклерозом. ПВЖТ состоит из зрелых адипоцитов, преадипоцитов, стволовых и воспалительных клеток. При атеросклерозе нарушается перекрестное взаимодействие между периваскулярными адипоцитами и клетками стенки кровеносного сосуда, что нарушает функции кровеносных сосудов. Недавние открытия продвинули понимание роли периваскулярных адипоцитов в модуляции сосудистой функции. Однако их влияние на сердечно-сосудистые заболевания еще не полностью выяснено [2].

За последние несколько десятилетий распространенность ожирения удвоилась, что сопровождается повышением риска развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ожирением, часто связывают с сопутствующими факторами риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия. Степень воспаления жировой ткани, которая способствует инсулинорезистентности и системным метаболическим заболеваниям, по-видимому, создает риск ожирения; в этой связи внимание необходимо обратить на локальное воздействие ПВЖТ на сосудистые заболевания. Распространение ПВЖТ и продукция хемокинов вблизи адвентиции крупных артерий были обнаружены на ранних стадиях развития гиперлипидемии в экспериментальных моделях на животных, а также при исследовании артерий человека с имеющимся атеросклерозом. Это приводит к повышенному воспалению, которое, вероятно, играет фундаментальную роль в патогенезе ССЗ.

Исследования показывают, что как анатомически отделенная жировая ткань, она возникает из уникальных клеток-предшественников, которые

обладают отличительными функциональными характеристиками. Периваскулярная ткань, окружающая коронарные артерии, считается частью эпикардальной жировой ткани, так как нет четких анатомических границ, разделяющих их. Однако были описаны функциональные различия. Например, сообщалось, что дифференцированные *in vitro* коронарные периваскулярные адипоциты человека выделяют больше моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) по сравнению с эпикардальными адипоцитами, полученными от тех же здоровых людей. Хотя коронарная ПВЖТ человека имеет морфологию, сходную с белой жировой тканью, адипоциты меньше по размеру, гетерогенны по форме, менее дифференцированы и зрелые. В отличие от этого ПВЖТ, окружающая грудной отдел аорты худых, здоровых людей, демонстрирует морфологию, сходную с бурой жировой тканью; однако большинство исследований сообщают, что белые адипоциты преобладают в депо ПВЖТ человека [3].

Являясь метаболически активной эндокринной тканью, ПВЖТ идеально подходит для непосредственного управления патофизиологией сосудов относительно других жировых депо [3]. У здоровых ПВЖТ играет защитную роль в регулировании метаболизма, воспаления и функции связанных кровеносных сосудов. В условиях хронического избытка калорий периваскулярные адипоциты подвергаются гипертрофии; тканевая гипоксия и механический стресс, возникающие в ПВЖТ, приводят к пагубному изменению секреторного профиля и способности накапливать липиды. Учитывая отсутствие соединительнотканного барьера между ПВЖТ и артериями, попадание цитокинов и жирных кислот в адвентицию сосудов способствует развитию артериального воспаления, в дальнейшем прогрессированию атеросклероза и повышает риск разрыва бляшек. Клинические исследования показывают, что развитие воспаленной и дисфункциональной коронарной ПВЖТ связано с нестабильностью атеросклеротической бляшки и риском смертности от ССЗ [3].

В физиологических условиях ПВЖТ обладает мощными антиатерогенными свойствами, обусловленными её способностью выделять различные биологически активные факторы, которые индуцируют термогенез и метаболизируют жирные кислоты. В отличие от этого, при патологических состояниях (преимущественно ожирении) ПВЖТ становится дисфункциональной, теряет свою термогенную способность и секретирует провоспалительные адипокины, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию и инфильтрацию воспалительных клеток, способствуя развитию атеросклероза. Поскольку ПВЖТ играет немаловажную роль в регуляции ключевых этапов развития атеросклероза, она может представлять собой новую терапевтическую мишень для профилактики и лечения атеросклероза [3].

В 1982 году Hausman и Richardson впервые описали гистохимические и ультраструктурные критерии преадипоцитов в периваскулярной локализации [4]. В 1984 году Souza [5] обнаружили, что стенки сосуда образованы сетями коллагеновых и эластических волокон. Периваскулярная область заполнена соединительной тканью, ограничивающей дольки жировой ткани. В 1991 году Soltis и Cassis определили ПВЖТ и её влияние на реакцию гладкой мускулатуры аорты крыс [6]. В 2001 году Okamoto [7] сообщили об инвазии лейкоцитов в периваскулярный жировой слой в ответ на повреждение коронарных артерий после ангиопластики, предполагая, что воспаление ПВЖТ может быть связано с ССЗ.

Современные отчеты показывают, что ПВЖТ в грудной аорте больше похожа на бурюю жировую ткань, в то время как ПВЖТ в брюшной аорте напоминает подобный, как белой, так бурой жировой ткани фенотипы, которая является промежуточной жировой тканью. Людей, коронарные артерии которых обильно окружены ПВЖТ, наиболее подвержены атеросклерозу [8].

Адипоциты в подкожной белой жировой ткани могут быть дифференцированы от мезенхимальных стволовых клеток (MSCs) в периваскулярных областях. Tang и коллеги [9] обнаружили, что большинство постнатальных белых адипоцитов происходит из пренатально экспрессирующих клеточных линий активированного пролифератором пероксисом рецептора- γ (PPAR- γ), которые расположены в стромальной васкуляризованной фракции (SVF). Профили экспрессии генов показали, что эти PPAR- γ экспрессирующие клеточные линии имеют уникальную молекулярную сигнатуру и фенотипически отличаются от адипоцитов и других стромальных клеток васкулатуры. В частности, стромальная васкуляризованная фракция экспрессирует PPAR- γ клетки, с экспрессией муральных клеточных маркеров гладкомышечного актина (SMA), рецептора тромбоцитарного фактора роста, β -полипептида (PDGFR β) и нейронного/глиального антигена 2 (NG2). Используя PDGFR β или SM22Cre-опосредованные исследования происхождения, Tang et al. [9] далее подтвердили, что PDGFR β -экспрессирующие, но не SM22-экспрессирующие муральные клетки обладают адипогенным потенциалом. Rodeheffer et al. [10] далее определили, что только CD29hi:CD34+ клетки в SVF (около 59% клеток в SVF) являются значимыми популяциями адипогенной дифференцировки. Lee [11] сообщили, что белые адипоциты и индуцированные β 3 агонистами бурые адипоциты в брюшной полости происходят из PDGFR α :CD34+Sca-1+ клеток. Эта же группа также подтвердила, что воздействие холода быстро индуцирует бурый адипогенез в классической бурой жировой ткани. Проследивание генетической линии показало, что новообразованные бурые адипоциты происходят от резидентных предшественников PDGFR α

[12]. Подобно классическим бурым адипоцитам, бежевые адипоциты экспрессируют UCP-1. Однако бурые и бежевые адипоциты могут иметь разное происхождение в процессе развития. Генетическая делеция PPAR- γ в сосудах гладкомышечных клетках (VSMCs) с помощью SM22a-Cre показала, что жировая ткань в мезентериальной области и периаортальной области полностью не развита. Однако белая и бурая жировая ткань в гонадных, подкожных, межлопаточных областях была интактной [13]. Позднее, чтобы рассмотреть клеточную гетерогенность различных типов жировой ткани, Long [14] продемонстрировали сходство и различия между бурыми и бежевыми адипоцитами у мышей, применив технологию очистки сродства к переводящим рибосомам. Согласно с сообщением Chang [13], Long [14] задокументировали сигнатуру экспрессии гладкомышечных генов (Acta2, Tagln, Myh11, Myl9 и Cnn1) в бежевых адипоцитах, но не в межлопаточных классических бурых адипоцитах. Подвергая мышей Myh11GFP/tomato воздействию холодной температуры в течение 2 недель, которая, как известно, индуцирует обурение белой жировой ткани, было продемонстрировано, что бежевые адипоциты возникают из предшественника Myh11+. Кроме того, UCP1-позитивные липидные капельки, содержащие адипоциты, были обнаружены в PRDM16-сверхэкспрессирующих зрелых VSMCs, подвергнутых последующей обработке трийодтиронином, росиглитазоном и инсулином, что указывает на то, что зрелые VSMCs могут давать начало адипоцитам с сигнатурой термогенной экспрессии [14]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, возникают ли термогенные адипоциты из SM22a+ или Myh11+ зрелых VSMCs или SMC-подобных стволовых клеток. Таким образом, эти отчеты указывают на то, что ПВЖТ отличается от жировой ткани, так как имеет другое происхождение.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ является активным компонентом стенки кровеносных сосудов и способствует сосудистому гомеостазу, производя ряд биологически активных молекул, включая адипокины (например, лептин, адипонектин, оментин, висфатин, резистин, апелин), цитокины/хемокины (например, интерлейкин-6, ИЛ-6; фактор некроза опухоли- α , ФНО- α ; моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, MCP-1), газообразные молекулы (напр. оксид азота, NO, и сероводород, H₂S), простаглицлин, ангиотензин-1-7 (Ang 1-7), Ang II, метилпальмитат и активные формы кислорода (АФК) [15]. Таким образом, биоактивные факторы, производные ПВЖТ, координированно способствуют регуляции сосудистого тонуса. ПВЖТ-производные релаксирующие факторы (PVRF), такие как адипонектин, NO, H₂S, простаглицлин, ангиотензин 1-7 и метилпальмитат могут способствовать расширению кровеносных сосудов путем воздействия на медиальный и эндотелиальный слой кровеносных сосудов, в то время

как сократительные факторы (PVCF), производные ПВЖТ, такие как Ангиотензин II, ROS могут вызвать сужение кровеносных сосудов [15]. Поэтому ПВЖТ активно участвует в регуляции артериального давления. Циркадный ритм является одним из основных физиологических регуляторов кровяного давления и контролируется супрахиазматическим ядром (SCN), где гены циркадных часов координированно экспрессируются в соответствии со световыми циклами. Недавно было сообщено, что гены циркадных часов экспрессируются в ПВЖТ, которые транскрипционно контролируют местную продукцию ангиотензина II, предполагая, что ПВЖТ участвует в циркадной регуляции кровяного давления [15].

Расположение ПВЖТ, примыкающей к близлежащей адвентиции кровеносных сосудов без физического анатомического барьера, облегчает ее способность управлять очаговой сосудистой средой через паракринные и вазокринные пути [3]. Традиционная модель патогенеза атеросклероза «изнутри наружу» сосредоточена на дисфункции эндотелиальных клеток, воспалении и образовании пенистых клеток интимы как основной причины атеросклеротического поражения сосудов. Однако большинство исследователей систематически удаляли ПВЖТ до проведения биохимических тестов, иммуноштейнинга или функциональных исследований, поскольку ПВЖТ считалась инертной, несосудистой тканью [16]. Например, у предрасположенных к атеросклерозу мышей с гиперлипидемией и дефицитом аполипопротеина E (апоE) основным местом накопления воспалительных клеток сосудов является скорее адвентиция, а не интима. В аорте человека, пораженной атеросклерозом, воспалительные клетки были обнаружены плотно сгруппированными в ПВЖТ на адвентициальном краю [3].

Интерес к биологии ПВЖТ был вызван в значительной степени исследованиями, изучающими фенотип ПВЖТ человека, полученной от пациентов, перенесших оперативные вмешательства. Эпикардальная жировая ткань, удаленная у пациентов при проведении операции аортокоронарного шунтирования, продемонстрировала достоверно более высокие уровни хемокинов (например, MCP-1) и воспалительных цитокинов (например, интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF)- α) по сравнению с подкожно-жировой клетчаткой, полученной от тех же больных [17]. Напротив, было обнаружено, что экспрессия противовоспалительного адипонектина была значительно ниже в образцах эпикардального жира у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом по сравнению с таковым без него, что свидетельствует о дисбалансе воспаления ПВЖТ при атеросклерозе. Кроме того, сообщалось о локализации и инфильтрации макрофагами в ПВЖТ человека с резистинном – адипокином, который, как было показано, увеличивает проницаемость эндотелиальных кле-

ток *in vitro*, проливая свет на многочисленные механизмы, посредством которых ПВЖТ может вносить вклад в патогенез атеросклероза [17].

Эпикардальная часть коронарных артерий человека богата ПВЖТ и особенно восприимчива к атеросклерозу. При исследовании фенотипа ПВЖТ и *invitro* дифференцированных адипоцитов, окружающих коронарные артерии здоровых людей. Дифференцированные перикоронарные, периваскулярные адипоциты выделяют значительно больше IL-8, IL-6 и MCP-1, чем адипоциты, полученные из других жировых депо, что позволяет предположить, что они необходимы для усиления адвентициального воспаления и рекрутирования воспалительных клеток. Более того, остеопротегерин, член семейства TNF, который коррелирует с прогрессированием атеросклероза и нестабильностью атеросклеротических бляшек, был сильно повышен в коронарных периваскулярных адипоцитах человека [3]. Эти и другие исследования показывают, что ПВЖТ может быть более восприимчивой к воспалению, чем другие региональные жировые депо. Действительно, трансплантация белой ПВЖТ брюшной аорты, полученной от мышей с высоким содержанием жира, способствовала развитию воспаления (повышенная экспрессия TNF- α и MCP-1), эндотелиальной дисфункции и атеросклероза в грудной аорте [3].

ПВЖТ также содержит эндогенные противовоспалительные пути, которые могут функционировать для ограничения степени местного воспаления. Белок-1, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1), является трансмембранным белковым рецептором типа 1, который повсеместно экспрессируется, особенно в жировой ткани, и играет роль в эндоцитарной и клеточной передаче сигнала [18]. Сообщалось, что дисфункция LRP1 в печени, гладкомышечных клетках (SMCs) и макрофагах усиливает атеросклероз [17]. При исследовании LRP1 в ПВЖТ, [18] обнаружено, что LRP1-дефицитная ПВЖТ проявляла провоспалительный фенотип и повышенную экспрессию резистина. Кроме того, трансплантация LRP1-дефицитной ПВЖТ в сонную артерию приводила к трехкратному увеличению развития атеросклероза по сравнению с контролем, связанному с увеличением рекрутирования макрофагов и экспрессии MCP-1, IL-6 и TNF- α . LRP1-дефицитная ПВЖТ показывала нарушение хранения липидов, предполагая увеличение свободных жирных кислот, которые могут усиливать липотоксичность и адвентициальную воспалительную сигнализацию.

Оксисленные липопротеины являются атерогенными и способствуют развитию сосудистого воспаления благодаря нескольким механизмам. При использовании иммуногистохимии, отмечается наличие окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в коронарной ПВЖТ человека. Это наблюдалось во всех коронарных образцах ПВЖТ,

независимо от выраженности коронарного поражения, что позволяет предположить, что накопление липопротеинов может происходить до образования атеросклеротических жировых полос. Тщательное изучение структуры отложения окисленных ЛНП привело к предположению, что макрофаги поглощают окисленные ЛНП в пределах коронарной ПВЖТ и мигрируют в интиму через интерстициальное пространство или через сосудистую стенку, в то время как окисленные частицы ЛВП, вероятно, поступают из ПВЖТ в интиму главным образом через сосудистую стенку. Эти данные позволяют предположить, что ПВЖТ может быть нераспознанным поставщиком окисленных липопротеинов в интиму сосудов.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) вносит важный вклад в воспаление сосудов и развитие атеросклероза. У мышей с апоЕ-дефицитом, которых кормили пищей с высоким содержанием холестерина, компоненты РАС [т.е. ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент и рецептор ангиотензина II типа 1а (АТ1а)] были специфически повышены в ПВЖТ в сочетании с повышенными маркерами макрофагов (например, CD68 и CD206); [19] трансплантация ПВЖТ от этих мышей мышам-реципиентам с дефицитом апоЕ приводила к поразительному увеличению развития атеросклероза. Интересно, что воспаление и прогрессирование атеросклероза были значительно снижены при лечении этих мышей блокатором рецепторов ангиотензина II или путем трансплантации ПВЖТ от мышей, не имеющих рецепторов АТ1, что предполагает АТ1-рецептор-зависимый механизм воспаления, регулирующий фенотип ПВЖТ в патогенезе атеросклероза.

Потенциальные атеропротективные эффекты ПВЖТ

В то время как большая часть интереса к биологии ПВЖТ сосредоточена на её способности стимулировать воспаление и атеросклероз при ожирении, то здоровая ПВЖТ может быть депо для иммунных клеток, которые ослабляют развитие атеросклероза. Показано, что В-1 клеточные IgM ослабляют продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами M1 в висцеральной жировой ткани [20]. У молодых мышей с апоЕ-дефицитом, В-1 клетки, обильно секретирующие IgM, присутствовали в более высоких количествах в ПВЖТ по сравнению с аортой, и соотношение В-1/В-2 ПВЖТ указывает на противовоспалительное влияние ПВЖТ. Кроме того, данные иммуногистохимии коронарной ПВЖТ человека показали, что В-клетки были найдены агрегированными в непосредственной близости к коронарной артерии в жир-ассоциированных лимфоидных кластерах. В частности, уровни IgM к окислительно-специфическим эпитопам ЛНП обратно ассоциировались с уровнями MCP-1 в плазме и развитием атеросклероза у людей [20].

Здоровая ПВЖТ также обладает антиконтрактильными свойствами, которые аннулируются при ожирении, вызывая тем самым повышенный артериальный тонус, который считается ключевым механизмом гипертензии, связанной с ожирением, и сосудистой дисфункции. Ожирение сопровождается значительным снижением количества резидентных эозинофилов в ПВЖТ, что может приводить к потере антиконтрактильной функции. Действительно, ПВЖТ от мышей с дефицитом эозинофилов утрачивала свой антиконтрактильный эффект, который был восстановлен после того, как очищенные эозинофилы были добавлены обратно в те сосуды с интактной ПВЖТ. Эти данные свидетельствуют о существовании эозинофильного растворимого антиконтрактильного фактора, высвобождаемого ПВЖТ. Механистически этот фактор был зависим от В3-адренорецепторов, что приводило к нисходящим путям сигнализации адипонектина и оксида азота, независимых от других иммунных клеток. Эти находки являются первыми, чтобы идентифицировать эозинофилы как новые терапевтические мишени для ожирения, связанного с ССЗ.

Дендритные клетки, антиген-презентирующие клетки, находятся на границе адвентиции и ПВЖТ, где они могут способствовать продукции провоспалительных цитокинов из Т-клеток, содержащихся в ПВЖТ. Увеличение артериального тонуса, обусловленного хроническим воспалением и сосудистой дисфункцией, связано с накоплением ДК в ПВЖТ в мышечной модели с сахарным диабетом 2 типа (Т2ДМ), а истощение ДК улучшало как сосудистую дисфункцию, так и провоспалительную среду, поддерживая критическую роль ДК в воспалении ПВЖТ, связанной с атеросклерозом. Экспрессия адипонектина, противовоспалительного адипокина, была снижена в ПВЖТ этих мышей, что предполагает возможную механистическую связь между адипокином в ПВЖТ и прогрессированием атеросклероза при Т2ДМ. Интересно, что воспаление ПВЖТ, но не системное воспаление, наблюдалось в преддиабетической модели крыс без ожирения и без гипертензии, которое было улучшено антидиабетическими препаратами, такими как метформин и пиоглитазон, также поддерживая потенциальную ассоциацию воспаления ПВЖТ и диабета [21].

ПВЖТ грудной аорты от здоровых мышей пересаживали в инфраренальную аорту мышей с апоЕ-дефицитом, что приводило к уменьшению атеросклероза в супраренальной аорте животных-реципиентов через системные эндокринные механизмы. Повышенная экспрессия мРНК трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1 и положительный TGF- β 1, локализующийся с M2-подобными макрофагами, были обнаружены в трансплантированной ПВЖТ. Этот отдаленный антиатерогенный эффект трансплантированной ПВЖТ был нейтрализован назначением инъекций TGF- β 1-антител, что согласуется с выводом о том, что

у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом наблюдается значительное снижение циркулирующего активного TGF- β 1. Кроме того, в пересаженной ПВЖТ наблюдалось накопление альтернативно активированных макрофагов в сочетании с увеличением процента эозинофилов и, в зависимости от времени, увеличением экспрессии противовоспалительного IL-4 после трансплантации. Следует отметить, что трансплантированная ПВЖТ в данном исследовании была фенотипически бурой, поэтому уместность к атеросклерозу у людей менее ясна.

Большинство опубликованных до сих пор исследований приписывают функцию ПВЖТ секретлируемым адипоцитокинам. Исследователи [22] выявили и подчеркнули важность мезенхимальных стволовых клеток (PV-ADSCs) ПВЖТ в ремоделировании сосудов. При проведении анализа РНК-секвенирования отдельной клетки были идентифицированы две уникальные популяции (кластеры) PV-ADSCs с различными сигнатурами экспрессии генов, сигнальными путями и метаболическими профилями. В кластере 1 сигнальные пути характеризовались активацией рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и активацией рецепторов пролифератора пероксисом (PPAR), которые необходимы для ангиогенеза, а в кластере 2 – связыванием тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и инсулиноподобного фактора роста (IGF), сигнализацией PI3K-Akt и сигнализацией TGF- β , которые необходимы для дифференцировки SMC. Используя PV-ADSCs, меченные красным флуоресцентным белком, исследователи продемонстрировали участие этих клеток в ремоделировании сосудов *in vivo* через миграцию из адвентиции через интиму. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали дифференцировку PV-ADSCs в SMCs после стимуляции TGF- β 1 [23].

Дифференцировка резидентных PV-ADSCs в SMCs сопровождается метаболическим перепрограммированием функции митохондрий и липидного обмена, которые, как полагают, стимулируют дифференцировку SMC [22]. Интересно, что это метаболическое перепрограммирование и дифференцировка PV-ADSC были обнаружены индуцированными микроРНК (miR) – 378a-3p. Исследования в литературе показали, что при атеросклерозе адвентициальные стволовые клетки перемещаются к местам повреждения эндотелия и дифференцируются в ответ на их соответствующие микроокружения; это исследование представляет первые данные, предполагающие, что PV-ADSCs могут участвовать в патофизиологии в интиме. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения роли PV-ADSCs в патогенезе атеросклероза, а также для изучения эффективности miR-378a-3p в качестве потенциальной терапевтической мишени для регуляции дифференцировки PV-ADSCs в SMCs.

ПВЖТ и адвентициальная vasa vasorum

Vasa vasorum – это сеть микрососудов, происходящих главным образом из адвентиции артерий, которая служит для доставки кислорода и питательных веществ к слоям артериальной стенки. Считают, что при атеросклерозе утолщение неоинтимы ограничивает люминальную диффузию кислорода, вызывая тем самым гипоксию более глубоких слоев сосудистой стенки, что, в свою очередь, стимулирует ангиогенез адвентициальной vasa vasorum. Действительно, исследования на животных предположили, что нарушение vasa vasorum могло способствовать медиальному некрозу и утолщению интимы, что привело к представлению о том, что vasa vasorum является атеропротективной [24]. Однако более поздние исследования бросили вызов этой догме. Во-первых, в модели гиперхолестеринемии у свиней пролиферация vasa vasorum была обнаружена в течение первых нескольких недель диеты с высоким содержанием жира, еще до начала эндотелиальной дисфункции, что позволяет предположить, что факторы, отличные от гипоксии интимы, ответственны за ее пролиферацию. Во-вторых, в той же модели профилактика пролиферации vasa vasorum с использованием фармакологического подхода ослабляла атеросклероз [25]. Кроме того, все чаще признается, что пролиферация vasa vasorum способствует прогрессированию атеросклеротического поражения у людей [26]. Посмертные ретроспективные исследования показали, что плотность vasa vasorum положительно коррелирует с прогрессирующим истончением фиброзной покрышки; эти хрупкие неососуды, возникающие на границах некротического ядра бляшки, могут пропускать макромолекулы, включая нагруженные холестерином эритроциты, которые поглощаются макрофагами, тем самым способствуя воспалению и быстрому росту бляшки [26]. Вместе взятые, эти исследования показывают, что пролиферация vasa vasorum способствует уязвимости бляшек; таким образом, понимание механизмов, которые способствуют пролиферации и функции vasa vasorum при атеросклерозе, имеет решающее значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению ишемической болезни сердца.

Использование модели трансплантации ПВЖТ в сонные артерии мышей, продемонстрировало значительное увеличение адвентициальной неоваскуляризации по сравнению с фиктивным контролем. Этот механизм был частично опосредован MCP-1, поскольку ПВЖТ от мышей с MCP-1 не демонстрировала таких же мощных ангиогенных свойств. Кроме того, в том же исследовании дифференцированные периваскулярные адипоциты человека демонстрировали большой ангиогенный потенциал по сравнению с подкожными и периренальными адипоцитами, полученными от тех же пациентов. Таким образом, в дополнение к усилению воспаления, периваскулярные адипоциты

могут быть готовы для того, чтобы стимулировать ангиогенез, приводя к пролиферации *vasa vasorum*.

От донорских мышей, получавших диету с высоким содержанием жира в течение 4 недель, трансплантировали ПВЖТ рядом с сонной артерией мышам с дефицитом апоЕ, склонных к атеросклерозу [27]. Трансплантированная ПВЖТ приводила к повышенной уязвимости бляшки с более высоким количеством внутрибляшечных макрофагов, увеличению размера липидного ядра, повышению экспрессии матриксной металлопептидазы.

Трансплантированная ПВЖТ способствовала внутрибляшечному ангиогенезу наряду с повышением ряда проангиогенных факторов, MCP-1, IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), а также антиангиогенного фактора 4. Большинство этих изменений было улучшено введением ингибитора стресса эндоплазматического ретикула (ER) в трансплантированную ПВЖТ, предполагая, что паракринный стресс ER может способствовать дисфункции ПВЖТ. Используя модели *in vitro*, представлено доказательство того, что индукция GM-CSF ER-стрессом в ПВЖТ может способствовать патогенезу уязвимых бляшек через ядерный фактор κB (NF- κB)-зависимый механизм. GM-CSF является провоспалительным, проангиогенетическим, кроветворным фактором роста, который может играть значительную роль в дестабилизации бляшек, способствуя апоптозу макрофагов и некрозу бляшек. В совокупности эти данные позволяют предположить, что стресс ER в ПВЖТ может способствовать дестабилизации атеросклеротических бляшек, а ингибитор стресса ER может служить перспективным терапевтическим средством для лечения атеросклеротических бляшек высокого риска.

В дополнение к стимулированию неоваскуляризации, VEGF, продуцируемый ПВЖТ, может увеличивать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (VSMC). ПВЖТ индуцировала пролиферацию VSMC через VEGF-зависимый механизм. Добавление олеиновой кислоты вызывало синергический пролиферативный ответ, который был значительно больше, чем при использовании кондиционированных сред из подкожной или висцеральной жировой ткани. ПВЖТ у тучных пациентов с сахарным диабетом 2 типа демонстрировала высокий уровень VEGF-секции, наряду с повышенной экспрессией VEGF-R1 и -2, а также сильное пролиферативное действие на VSMC. Специфичные к VEGF антитела только частично ослабляли пролиферацию VSMC, предполагая, что другие адипокины, такие как IL-6, IL-8 или MCP-1 также могут вносить свой вклад. Эти результаты показывают, что дисфункциональная ПВЖТ может играть особенно важную роль в продвижении атеросклероза у больных с ожирением и сахарным диабетом [28].

Антиатерогенные эффекты ПВЖТ

Атерогенез тесно связан с эндотелиальной дисфункцией, которая характеризуется сниженной биодоступностью оксида азота (NO). NO продуцируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), которая обладает множеством антиатерогенных свойств, включая контроль пролиферации гладкой мускулатуры сосудов и ингибирование агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и воспаления сосудов. Недавние исследования показали, что eNOS экспрессируется не только в эндотелии, но и в ПВЖТ [29]. Кроме того, ПВЖТ-производная NO может быть непосредственно визуализирована с помощью флуоресценции. У здоровых людей базальная продукция NO мелкими артериями снижается при удалении ПВЖТ, что позволяет предположить, что ПВЖТ способствует выработке сосудистой NO [30]. Кроме того, ПВЖТ может секретировать адипонектин, который, как известно, нормализует функцию эндотелия по механизму, включающему увеличение фосфорилирования eNOS. Другой механизм, с помощью которого ПВЖТ защищает от развития атеросклероза, включает термогенную способность приводить к клиренсу липидов плазмы из васкулатуры, что является еще одним критическим фактором в патогенезе атеросклероза [30].

В брюшной ПВЖТ больше белых адипоцитов, в то время как грудная ПВЖТ содержит больше бурых адипоцитов [31]. Интересно, что анализ микрочипов показал, что паттерны экспрессии генов в грудной ПВЖТ почти идентичны паттернам экспрессии генов в межлопаточной бурой жировой ткани у мышей. В отличие от BeAT, грудная ПВЖТ сохраняет буро-подобный фенотип при диете с высоким содержанием жиров [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что грудная ПВЖТ больше напоминает классическую бурую жировую ткань, чем промежуточную жировую ткань с точки зрения морфологии и функции. В физиологических условиях и белая, и бурая жировые ткани обладают общими антиатерогенными свойствами. Белая жировая ткань действует как липидное депо, предотвращая повышение уровня липидов в кровеносном русле, в то время как бурая жировая ткань потребляет большое количество жирных кислот через термогенез. Действительно, активация бурой жировой ткани у мышей защищает их от развития атеросклероза [1]. Хотя ПВЖТ в различных местах может демонстрировать различную морфологию и функцию, принято считать, что ПВЖТ ингибирует атеросклероз в физиологических условиях благодаря своим термогенным свойствам. Производные ПВЖТ, такие как адипонектин, могут подавлять образование бляшек и уменьшать воспаление, что указывает на то, что эндокринная функция ПВЖТ также обладает атеропротекторным действием. Кроме того, все больше данных указывает на то, что некоторые эндогенные биологически активные газообразные молекулы, такие как H₂S,

могут уменьшать атеросклероз [32]. Хотя ПВЖТ может секретировать такие антиатерогенные газообразные молекулы, необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли это быть еще одним механизмом, лежащим в основе антиатерогенных эффектов ПВЖТ. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что ПВЖТ обладает антиатерогенными свойствами, включающими улучшение функции эндотелия, метаболических и воспалительных реакций.

Проатерогенные эффекты ПВЖТ

Эпидемиологические исследования подтвердили, что атеросклероз начинается в детском возрасте. The Bogalusa Heart Study показало, что начальные атеросклеротические поражения были выявлены в артериях молодых людей в возрасте 6–30 лет [33]. Исследование PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) показало, что субклинический атеросклероз присутствует у 71% мужчин и 48% женщин в возрасте от 40 до 54 лет [8]. Эти популяционные исследования убедительно показывают, что атеросклеротические поражения начинаются в очень молодом возрасте. Бурая жировая ткань имеется у маленьких детей, и постепенно, с возрастом заменяется белой жировой тканью. Однако бурая жировая ткань присутствует у взрослых людей и может быть активирована при определенных условиях, таких как холодовые стимулы. Ketonen сообщали, что индуцированная ожирением эндотелиальная дисфункция у мышей C57BL/6 вызвана усиленной экспрессией воспалительных цитокинов и повышенным окислительным стрессом в ПВЖТ [34]. В соответствии с этим, Манка установлено, что трансплантация ПВЖТ от тучных мышей к мышам без ожирения усугубляла формирование поражения с усилением воспалительной клеточной инфильтрации и патологического ангиогенеза в адвентиции [35].

Воспаление в жировой ткани при ожирении тесно связано с развитием атеросклероза. Расширение белой и бурой жировых тканей вследствие ожирения приводит к повышению базального липолитического показателя, что приводит к усиленному высвобождению жирных кислот, сопровождающихся секрецией провоспалительных факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности (ИР) и воспаления. Кроме того, ИР приводит к снижению клиренса жирных кислот, которые эктопически откладываются в мышцах или печени, и усиливает в свою очередь инсулинорезистентность [36]. Кроме того, жирные кислоты могут активировать Toll-like receptor (TLR) 2 и TLR4, которые модулируют сигнальный путь NF- κ B в макрофагах, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза [36]. Индуцированная ожирением дисфункциональная бурая жировая ткань подвергается трансформации в белую жировую ткань, которая усугубляет

атерогенез, о чем свидетельствуют накопление липидов и митохондриальная дисфункция. При ожирении ПВЖТ, независимо от её фенотипа или анатомического расположения, также становится дисфункциональной и высвобождает повышенные уровни провоспалительных факторов, цитокинов и хемокинов непосредственно в сосудистую стенку, индуцируя эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Поскольку ожирение, вероятно, вызывает трансформацию буроподобной ПВЖТ в белую жировую ткань, термогенная емкость ПВЖТ снижается. Таким образом, вызванная ожирением дисфункция ПВЖТ может вызывать дисфункцию эндотелия, инфильтрацию иммунных клеток, миграцию и пролиферацию VSMCs, которые способствуют развитию атеросклероза. Поскольку ПВЖТ находится рядом с кровеносными сосудами, паракринные эффекты дисфункциональной ПВЖТ могут иметь более выраженные последствия для прогрессирования атеросклероза, чем жировые ткани в других депо [36].

Адипокины, производные ПВЖТ, и атеросклероз

Адипокины, полученные из адипоцитов, могут модулировать несколько физиологических функций, таких как метаболизм глюкозы и липидов, термогенез, нейроэндокринную функцию, кровяное давление и иммунитет. Дисфункциональные адипоциты в условиях избыточного веса/ожирения способствуют несбалансированному высвобождению адипокинов, что было предложено в качестве потенциальной связи между ПВЖТ и атеросклерозом. Прогрессирование атеросклероза тесно связано с эндотелиальной функцией, транспортом холестерина, воспалением и иммунным ответом. Известно, что адипонектин защищает от развития атеросклероза. Адипонектин может подавлять генерацию ROS, подавлять экспрессию молекул адгезии и ингибировать апоптоз. Кроме того, недавние данные подчеркивают, что адипонектин является негативным модулятором врожденного иммунного ответа и может подавлять высвобождение провоспалительных факторов, экспрессию TLR4 [37], способствовать оттоку холестерина из макрофагов и поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2. Последовательно, как агонист AMPK (AMPK-активированная протеинкиназа), адипонектин обладает антиатерогенными свойствами. Кроме того, васпин, апелин и оментин-1 оказывают протективное действие путем ингибирования образования ROS, усиления холестеринавого оттока и снижения активации воспалительных макрофагов. В отличие от адипонектина, вредные адипокины, такие как лептин, чемерин и резистин, были связаны с пролиферацией эндотелиальных клеток, ангиогенезом, образованием ROS и экспрессией молекул адгезии. В частности, было показано, что лептин способствует инфильтрации макрофагов, пролиферации

VSMCs и высвобождению TNF- α и IL-6. Кроме того, резистин способствует рекрутированию макрофагов в жировой ткани и атеросклеротической бляшке, в то время как рекрутирование лейкоцитов коррелирует с чемерином [38]. Клинические данные, указывающие на несбалансированный профиль адипокинов (снижение уровня адипонектина, апелина, оментина-1 в сыворотке крови и повышение концентрации лептина, резистина, чемерина в сыворотке крови) у больных коронарным атеросклерозом [39, 40], дополнительно подчеркивают важность адипокинов как биомаркеров атеросклероза

Адипокины, высвобождаемые ПВЖТ, включают адипонектин, лептин, резистин, висфатин, чемерин, липокалин-2 (LCN2), жирнокислотный связывающий белок (FABP), которые демонстрируют прямое влияние адипокинов на прогрессирование атеросклероза. Было показано, что адипонектин ингибирует атеросклероз, стимулируя аутофагию макрофагов через сигнальный путь Akt/FOXO3, и улучшает продукцию NO, активируя eNOS через фосфорилирование PI3/Akt. Напротив, лептин способствует тому, чтобы VSMC подвергались переходу в синтетический фенотип через p38 MAPK-зависимый путь, который может быть ингибирован антагонистом лептина. Было также показано, что лептин, высвобождаемый ПВЖТ, усиливает коронарную эндотелиальную дисфункцию через протеинкиназный путь C-beta [41]. Три недавно открытых адипокина: висфатин, LCN-2, FABP представляют собой еще одно звено между жировой тканью и атеросклерозом благодаря их способности активировать макрофаги и регулировать их фенотипы. Было продемонстрировано, что висфатин секретируется ПВЖТ и стимулирует пролиферацию VSMCs через внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERK) 1/2 и сигнальные пути p38 MAPK. FABP4, локально продуцируемый периваскулярным жиром, увеличивал экспрессию генов воспалительных маркеров и являлся независимым предиктором тяжести коронарного стеноза [42]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы показать, может ли ПВЖТ секретировать все те адипокины, которые имеют множественные функции во время процесса атеросклероза.

Вместе взятое, в физиологическом состоянии ПВЖТ оказывает антиатерогенные эффекты частично за счет уменьшения воспаления, которые в значительной степени опосредованы защитными адипокинами, такими как адипонектин. Однако в условиях ожирения, при котором воспалительные адипокины, такие как лептин, повышены, защитное действие ПВЖТ снижается. Таким образом, баланс между про – и анти – воспалительными адипокинами определяет влияние ПВЖТ на процессы ремоделирования сосудов.

Инициация поражения – эндотелиальная дисфункция

Эндотелий функционирует как селективный проницаемый барьер между кровью и окружающими тканями. Эндотелий также продуцирует эффекторные молекулы, которые регулируют ключевые процессы, такие как воспаление, сосудистый тонус, ремоделирование сосудов и тромбоз. Хорошо известно, что эндотелиальная дисфункция является отличительной чертой инициации атеросклероза. Поврежденный эндотелий способствует развитию атеросклероза за счет повышения адгезии лейкоцитов, проницаемости сосудов для липопротеидов, агрегации тромбоцитов и выработки цитокинов. Как упоминалось ранее, ПВЖТ высвобождает ряд защитных агентов в физиологических условиях, таких как NO, H2S и адипонектин. Они хорошо известны как защитные эндотелиальные факторы, обладающие антиатерогенными свойствами. Действительно, недостаток NO и H2S ускоряет прогрессирование атеросклероза. У животных с ожирением снижается содержание производных ПВЖТ NO, H2S и адипонектина, а гипертрофия адипоцитов в ПВЖТ способствует эндотелиальной дисфункции в связи с повышением окислительного стресса НАДФН-оксидазой и усилением воспаления [34]. Но в исследовании на людях их данные указывают на повышенную экспрессию адипонектина в периваскулярной ткани, что может служить компенсаторным механизмом для сохранения функции эндотелия у пациентов с ожирением [43].

Влияние ПВЖТ на развитие экспериментального атеросклеротического поражения было изучено менее широко. В гомеостатических условиях преобладают противовоспалительные эффекты ПВЖТ, а секреция провоспалительных паракринных агентов относительно низкая. В одном из немногих исследований, было показано, что адипонектин подавляет периваскулярное атеросклеротическое поражение сонных артерий у apoE мышей на диете с высоким содержанием жира за счет увеличения аутофагии макрофагов. Макрофаги накапливаются в сосудистой стенке и поглощают модифицированные липопротеины (в основном окисленные ЛНП) с образованием пенных клеток, что является отличительной чертой раннего атерогенеза. Эта модификация, предположительно, вовлекает ROS, секреторные фосфолипазы A2 (sPLA2), продуцируемые ECs и макрофагами [44]. Быстрое поглощение макрофагами высокомодифицированных частиц ЛНП связано со скэвнджер-рецепторами CD36, которое регулируется PPAR- γ . Как было выяснено выше, дисфункциональная ПВЖТ продуцирует воспалительные адипокины/цитокины, такие как лептин, ФНО- α и ИЛ-6, которые индуцируют продукцию эндотелием VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1, способствуя адгезии и миграции моноцитов в субэндотелиальный слой интимы [45]. Оказавшись внутри интимы, моноциты приобретают свойства

резидентных макрофагов и секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IFN- γ и TNF- α , усугубляя рекрутирование воспалительных клеток, повреждение эндотелия и окисление ЛНП, затем накопление модифицированных частиц ЛНП в этих макрофагах в конечном итоге превращает их в пенистые клетки. С другой стороны, наши предыдущие данные показали, что селективное истощение ПВЖТ у мышей с делецией PPAR- γ в SMCs было связано с эндотелиальной дисфункцией. Далее мы демонстрируем, что специфическая делеция PPAR- γ бурых адипоцитов ухудшает развитие ПВЖТ и усиливает атеросклероз у мышей, предполагая, что PPAR- γ может быть ключевым звеном между ПВЖТ и развитием атеросклеротического поражения [46]. Активированные макрофаги экспрессируют эффекторные молекулы, такие как матриксные металлопротеиназы, которые способствуют разрыву атеросклеротических бляшек. Повышенная экспрессия воспалительных адипокинов/цитокинов в дисфункциональной ПВЖТ усиливает эндотелиальную дисфункцию, приводя к рекрутированию макрофагов и активации, которые способствуют формированию и прогрессированию атеросклероза.

Окислительный стресс, воспаление и ИР играют ключевую роль в развитии атеросклероза, сахарного диабета и их осложнений. Клинической гипергликемии всегда предшествует многолетняя ИР, которая ассоциируется с ожирением. Действительно, значительная часть больных сахарным диабетом страдают ожирением. Жировая ткань является основным источником свободных жирных кислот (FFA) и провоспалительных молекул. Гипертрофия жировой ткани высвобождает обильные FFA, связывающие TLRs с фосфорилированием субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1), приводящее к понижению регуляции транспортера глюкозы-4 (GLUT-4). Внутриклеточное окисление накопленных свободных жирных кислот генерирует ROS, что приводит к воспалению сосудов, синтезу конечных продуктов гликирования (AGEs) и активации протеинкиназы C (PKC) [47]. Исходным триггером сосудистой функции при сахарном диабете является гипергликемия, связанная со снижением биодоступности NO и накоплением ROS, что приводит к эндотелиальной дисфункции. На самом деле, перепроизводство ROS митохондриями является причинно-следственной связью между высокой концентрацией глюкозы и биохимическими путями развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. Продукция ROS, индуцированная гипергликемией, запускает несколько клеточных механизмов, таких как активация PKC и NF- κ B-опосредованное воспаление [47]. PKC и его нижестоящие мишени играют важную роль в дисфункции сосудов. PKC не только запускают eNOS-связывание, но и повышают синтез эндотелина-1, способствуя вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов. Кроме того, накопление

супероксидного аниона также запускает сверхрегуляцию провоспалительных генов MCP1, VCAM-1 и ICAM-1 через активацию NF- κ B – сигнализации. Что еще интереснее, непереносимость глюкозы связана с пониженной регуляцией PPAR- γ в жировой ткани, что ухудшает развитие ПВЖТ и усиливает атеросклероз. Нормализация гликемии не уменьшает макрососудистых событий, предполагая, что медиаторы других факторов риска, кроме глюкозы участвуют в увеличении сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом. В связи с этим особое значение может иметь дисфункция жировой ткани, приводящая к aberrантному высвобождению адипокинов/цитокинов, окислительному стрессу, гипоксии и воспалению.

Дисфункциональная жировая ткань приводит к изменению секреторного профиля. Адипокины и цитокины связаны с ИР, окислительным стрессом, воспалением или иммунным ответом. Сообщалось, что адипонектин, высвобождаемый из ПВЖТ, влияет на чувствительность к инсулину, воспалительные реакции, аппетит, атеросклероз [48]. У тучных животных было обнаружено, что введение адипонектина улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровень глюкозы и жирных кислот в плазме. Увеличение жировой ткани сопровождается снижением экспрессии адипонектина и усилением высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6 [49]. В то же время другое исследование показало причинную связь между высоким уровнем адипонектина в сыворотке крови и увеличением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [50]. В другом исследовании экспрессия лептина была повышена в ПВЖТ, что приводило к воспалению и фиброзу у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования [51].

Эффекты лептина, приводящие к ИР, могут быть опосредованы мозгом, где он активирует симпатическую нервную систему. Уже описан другой адипокин, резистин, который увеличивает продукцию ФНО- α и ИЛ-6 [52]. В эндотелиальных клетках было обнаружено, что резистин увеличивает экспрессию VCAM-1 и ICAM-1 [53]. Ирисин, новый гормон, выделяемый жировой тканью, может быть вовлечен в проатерогенные эндотелиальные нарушения, сопровождающие ожирение. Было обнаружено, что оментин-1, новый адипоцитокин, главным образом экспрессирующийся в висцеральной жировой ткани, ингибирует воспалительную реакцию и улучшает инсулинорезистентность, а также другие расстройства, связанные с ожирением. В последнее время у пациентов с ИБС были снижены уровни циркулирующего и эпикардального оментина-1, производного эпикардальной жировой ткани. Кроме того, экспрессия оментина-1 у пациентов с ИБС была ниже в эпикардальной жировой ткани, прилегающей к коронарным артериям с гемодинамически значимыми стенотическими сегментами, чем

в нестенотических сегментах. Следует дополнительно уточнить, связана ли экспрессия оментина-1 с локальным коронарным атеросклерозом [54]. Воспалительные цитокины, такие как ФНО- α , могут быть связаны с ИР, связанной с ожирением. В совокупности жировая ткань является источником множества активных молекул, влияющих на общий патогенез атеросклероза и диабета. ПВЖТ привлекает больше внимания вследствие её уникального местоположения, но должны быть представлены более прямые доказательства, чтобы продемонстрировать его центральную функцию при метаболических заболеваниях и в сердечно-сосудистой системе.

Агонист PPAR- γ и адипонектин

PPAR- γ является важным регулятором функции адипоцитов, оказывающим разнообразное влияние на метаболизм глюкозы и липидов всего организма. Активация PPAR- γ в различных тканях, таких как печень и скелетные мышцы, улучшает инсулинорезистентность. Доказано, что потеря ПВЖТ при деляции PPAR- γ в гладкомышечных клетках нарушает внутрисосудистую терморегуляцию и усугубляет атеросклероз, что указывает на PPAR- γ как на ключевой медиатор между ПВЖТ и атеросклерозом. Тиазолидиндионы (ТЗД), включая росиглитазон и пиоглитазон, обладающие гипогликемическими свойствами, так же обладают антиатерогенным и противовоспалительным действием [55]. Что еще более важно, пиоглитазон может оказывать воздействие на всю сосудистую стенку, способствуя стабильности прогрессирующих атеросклеротических бляшек. Однако следует отметить, что применение ТЗД связано с риском задержки жидкости, которая может усугубить сердечную недостаточность. Это подчеркивает необходимость лучшего понимания тканеспецифических эффектов PPAR- γ , чтобы более эффективно воздействовать на его сигнализацию.

Выявлено множество противовоспалительных, инсулин-сенситизирующих и антиоксидантных функций адипонектина. Адипонектин ингибирует атеросклероз, усугубляя аутофагию макрофагов. Кроме того, адипонектин индуцирует поляризацию макрофагов M2, подавляя воспалительную инфильтрацию и снижая содержание липидов в жировой ткани. Фармацевтический адипонектин, который в настоящее время нацелен на его рецептор, и агонист рецептора адипонектина для перорального приема, как было показано, улучшают чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе у мышей [56], предполагая, что сигнализация адипонектина может быть полезной *in vivo*, но его значение при сосудистых заболеваниях еще предстоит оценить.

Агонисты рецепторов GLP-1 и ингибиторы DPP-4

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) являются антидиабетическими препаратами, которые оказывают благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Интересно, что жировая ткань также выделяет низкие уровни GLP-1, который уменьшает накопление липидов, увеличивает экспрессию адипонектина и способствует поляризации макрофагов M2. DPP-4 ферментативно модифицирует GLP-1, способствуя его деградации и уменьшая его биодоступность. Эффекты ингибиторов DPP4 на АТ и ССЗ будут вытекать из сопутствующего потенцирования действия GLP-1. Но недавние данные показывают, что влияние DPP-4 на жировую ткань и сосудистую систему выходит за рамки GLP-1. DPP-4 способна модулировать эндотелиальные клетки-предшественники, воспалительный путь и ишемический ответ [57]. Следовательно, ингибиторы DPP-4 оказывают свое антиатерогенное действие не только зависимым от GLP-1, но и независимым путем. Для специфической мишени на ПВЖТ тенелиглиптин, ингибитор DPP-4, ослаблял атерогенез с изменением воспалительного фенотипа в ПВЖТ. Таким образом, таргетирование DPP4 может быть решающим регулятором перекрестных помех между ПВЖТ и сосудистой стенкой.

«Обурение» белой жировой ткани

Альтернативным терапевтическим подходом является индуцирование образования бурых адипоцитов в ПВЖТ. Подобно классическим бурым адипоцитам, бежевые адипоциты могут также использовать триглицериды для термогенеза. Таким образом, обурение ПВЖТ, вероятно, будет способствовать снижению уровня триглицеридов в плазме и предотвращению атеросклероза. Низкая температура и катехоламиновая стимуляция являются хорошо известными подходами для индуцирования обурения белой жировой ткани. Кроме того, появляются многочисленные подходы/стимулы, способствующие формированию бурого-подобного фенотипа, в том числе активация β -адренорецепторов, активация АМПК, лактата, тиреоидных гормонов, факторов роста фибробластов 21, костный морфогенетический белок (BMP) 4 и BMP7. Кроме того, различные компоненты иммунной системы, включая макрофаги, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2), были вовлечены в процесс обурения [58].

Активируемая протеин киназа (АМПК)

АМПК – это серин/треонинпротеинкиназа, участвующая в регуляции метаболизма, таком как транспорт глюкозы, функция митохондрий,

окисление жирных кислот и воспаление. АМПК имеет важное значение для поддержания сердечно-сосудистого здоровья, и некоторые препараты, обычно используемые для лечения ССЗ и метаболических заболеваний, также могут работать через АМПК (например, статины, метформин и ТЗД). В ряде исследований была выявлена неопровержимая связь между АМПК, ожирением и воспалением [58]. Известно, что активация АМПК оказывает противовоспалительное действие через повышенную регуляцию Ил-10 и пониженную регуляцию ФНО- α и ИЛ-6. Аномальные липидные профили и липотоксичность, наблюдаемые при ожирении и Т2ДМ, предрасполагают людей к ССЗ. АМПК является основным регулятором липидного обмена через стимуляцию окисления липидов. Действительно, сообщалось, что ПВЖТ индуцирует сосудистую дисфункцию через дисрегуляцию пути АМПК у крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жира [59]. При лечении активаторами АМПК АICAR, салицилатом, метформинном, ресвератролом или диосгенином, происходит подавление экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, MCP-1) и усиливается выделение противовоспалительных факторов (адипонектин, PPAR- γ) в ПВЖТ, что ассоциируется с повышенным фосфорилированием eNOS и улучшением функции ПВЖТ. Таким образом, таргетирование АМПК в ПВЖТ может иметь антиатерогенный терапевтический потенциал.

Заключение

Атеросклероз – это мультифакторный процесс, включающий в себя как локальные, так и системные процессы. ПВЖТ играет ключевую тканеспецифическую роль в развитии атеросклероза. В физиологических условиях ПВЖТ способна накапливать и утилизировать липиды, выделять тепло и поглощать жирные кислоты из крови. ПВЖТ также высвобождает многочисленные вазоактивные молекулы, такие как NO, H₂S и адипонектин,

которые предотвращают развитие атеросклероза. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ может служить многообещающей мишенью для вмешательств и лечения атеросклероза. Например, нацеливание на провоспалительные адипокины, секретируемые ПВЖТ, может снизить частоту разрыва нестабильных бляшек, в то время как исследование различных способов усиления антиатерогенных адипокинов, таких как таргетная терапия TGF- β , может способствовать восстановлению сосудов. Между тем, усиление уникальных резидентных ПВЖТ-иммунных клеток, таких как эозинофилы или В-лимфоциты, может служить для подавления воспаления и укрепления сосудов. Кроме того, использование FAI ПВЖТ может помочь оценить эффективность новых терапевтических средств для ингибирования сосудистого воспаления и улучшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Исследования показывают, что физические упражнения и индукторы бурых адипоцитов, такие как холодовое воздействие и фармакологическая β -адренергическая стимуляция, могут усиливать защитные эффекты ПВЖТ на функцию сосудов ПВЖТ. При патофизиологических состояниях (например, ожирение, гиперлипидемия и диабет) ПВЖТ становится дисфункциональной. Наряду со снижением термоденной емкости дисфункциональная ПВЖТ высвобождает провоспалительные адипокины, которые способствуют эндотелиальной дисфункции, инфильтрации воспалительных клеток и миграции VSMC, впоследствии способствуя развитию атеросклероза. Таким образом, ПВЖТ обладает как антиатерогенными, так и проатерогенными эффектами при разных обстоятельствах.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Berbée JF, Boon MR, Kbedoe PP S, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A & Jung C. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nature communications*, 2015;6(1), 1–11.
2. Abmadieh S, Kim HW, Weintraub NL. Potential role of perivascular adipose tissue in modulating atherosclerosis. *Clinical Science*, 2020;134(1), 3–13.
3. Horimatsu T, Kim HW, Weintraub NL. The role of perivascular adipose tissue in non-atherosclerotic vascular disease. *Frontiers in physiology*, 2017;8, 969.
4. Hausman G. J., Richardson, L. R. Histochemical and ultrastructural analysis of developing adipocytes in the fetal pig. *Cells Tissues Organs*, 1982;114(3), 228–247.
5. De Souza, R. R., Ferraz, D. C. C., Merluzzi, F. T., & Andrade, V. J. Functional anatomy of the perivascular tissue in the adductor canal. *Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch*, 1984; 130(5), 733.
6. Soltis, E. E., & Cassis, L. A. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A: Theory and Practice*, 1991;13(2), 277–296.

7. Okamoto, E. I., Couse, T., De Leon, H., Vinten-Jobansen, J., Goodman, R. B., Scott, N. A., & Wilcox, J. N. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation*, 2001;104(18), 2228–2235.
8. Fernández-Friera, L., Pecalvo, J. L., Fernández-Ortiz, A., Ibáñez, B., López-Melgar, B., Laclaustra, M., & García, L. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*, 2015;131(24), 2104–2113.
9. Tang, W., Zeve, D., Sub, J. M., Bosnakovski, D., Kyba, M., Hammer, R. E., & Graff, J. M. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science*, 2008; 322(5901), 583–586.
10. Rodebffer, M. S., Birsoy, K., & Friedman, J. M. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell*, 2008; 135(2), 240–249.
11. Lee, Y. H., Petkova, A. P., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell metabolism*, 2012;15(4), 480–491.
12. Lee, Y. H., Petkova, A. P., Konkar, A. A., & Granneman, J. G. Cellular origins of cold-induced brown adipocytes in adult mice. *The FASEB Journal*, 2015;29(1), 286–299.
13. Chang, L., Villacorta, L., Li, R., Hamblin, M., Xu, W., Dou, C., & Chen, Y. E. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*, 2012; 126(9), 1067–1078.
14. Long, J. Z., Svensson, K. J., Tsai, L., Zeng, X., Rob, H. C., Kong, X., & Castellot Jr, J. J. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell metabolism*, 2014;19(5), 810–820.
15. Chang, L., Xiong, W., Zhao, X., Fan, Y., Guo, Y., Garcia-Barrio, M., & Chen, Y. E. *Bmal1* in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen. *Circulation*, 2018; 138(1), 67–79.
16. Nava, E., & Llorens, S. The local regulation of vascular function: from an inside-outside to an outside-inside model. *Frontiers in physiology*, 2019;10, 729.
17. Ding, Y., Xian, X., Holland, W. L., Tsai, S., & Herz, J. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 protects against hepatic insulin resistance and hepatic steatosis. *EBioMedicine*, 2016, 7, 135–145.
18. Konaniab, E. S., Kubel, D. G., Basford, J. E., Weintraub, N. L., & Hui, D. Y. Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis—brief report. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2017; 37(6), 1046–1049.
19. Irie, D., Kawabito, H., Wakana, N., Kato, T., Kishida, S., Kikai, M., & Yamada, H. Transplantation of periaortic adipose tissue from angiotensin receptor blocker-treated mice markedly ameliorates atherosclerosis development in apoE^{-/-} mice. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2015;16(1), 67–78.
20. Harmon, D. B., Srikakulapu, P., Kaplan, J. L., Oldham, S. N., McSkimming, C., Garmey, J. C., & Hallowell, P. Protective role for B-1b B cells and IgM in obesity-associated inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016; 36(4), 682–691.
21. Elkhatib, M. A., Mroneh, A., Rafieh, R. W., Sleiman, F., Fouad, H., Saad, E. I., & Eid, A. A. Amelioration of perivascular adipose inflammation reverses vascular dysfunction in a model of nonobese prediabetic metabolic challenge: potential role of antidiabetic drugs. *Translational Research*, 2019; 214, 121–143.
22. Gu, W., Nowak, W. N., Xie, Y., Le Bras, A., Hu, Y., Deng, J., & Saxena, A. Single-cell RNA-sequencing and metabolomics analyses reveal the contribution of perivascular adipose tissue stem cells to vascular remodeling. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2019; 39(10), 2049–2066.
23. Abmadiab, S., Kim, H. W., & Weintraub, N. L. Potential role of perivascular adipose tissue in modulating atherosclerosis. *Clinical Science*, 2020;134(1), 3–13.
24. Heistad, D. D., Marcus, M. L., Larsen, G. E., & Armstrong, M. L. Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1981;240(5), H781–H787.
25. Herrmann, J., Lerman, L. O., Rodriguez-Porcel, M., Holmes Jr, D. R., Richardson, D. M., Ritman, E. L., & Lerman, A. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovascular research*, 2001;51(4), 762–766.
26. Kolodgie, F. D., Gold, H. K., Burke, A. P., Fowler, D. R., Kruth, H. S., Weber, D. K., & Narula, J. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *New England Journal of Medicine*, 2003;349(24), 2316–2325.
27. Ying, R., Li, S. W., Chen, J. Y., Zhang, H. F., Yang, Y., Gu, Z. J., & Wang, J. F. Endoplasmic reticulum stress in perivascular adipose tissue promotes destabilization of atherosclerotic plaque by regulating GM-CSF paracrine. *Journal of translational medicine*, 2018;16(1), 1–13.
28. Schlich, R., Willems, M., Greulich, S., Ruppe, F., Knoefel, W. T., Ouwens, D. M., & Sell, H. VEGF in the crosstalk between human adipocytes and smooth muscle cells: depot-specific release from visceral and perivascular adipose tissue. *Mediators of inflammation*, 2013.
29. Xia, N., Horke, S., Habermeier, A., Closs, E. I., Reifensberg, G., Gericke, A., & Li, H. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016;36(1), 78–85.

30. Viridis, A., Duranti, E., Rossi, C., Dell'Agnello, U., Santini, E., Anselmino, M., & Solini, A. Tumour necrosis factor- α participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *European heart journal*, 2015;36(13), 784-794.
31. Fitzgibbons, T. P., Kogan, S., Aouadi, M., Hendricks, G. M., Straubhaar, J., & Czech, M. P. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2011;301(4), H1425-H1437.
32. Vacek, T. P., Rehman, S., Neamtu, D., Yu, S., Givimani, S., & Tyagi, S. C. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vascular health and risk management*, 2015;11, 173.
33. Berenson, G. S., Wattigney, W. A., Tracy, R. E., Newman III, W. P., Srinivasan, S. R., Webber, L. S., & Strong, J. P. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *The American journal of cardiology*, 1992;70(9), 851-858.
34. Ketonen, J., Shi, J., Martonen, E., & Mervaala, E. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57Bl/6 mice. *Circulation Journal*, 2010;74(7), 1479-1487.
35. Manka, D., Chatterjee, T. K., Stoll, L. L., Basford, J. E., Konaniab, E. S., Srinivasan, R., & Weintraub, N. L. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury-induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein-1. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2014;34(8), 1723-1730.
36. Wueest, S., Lucchini, F. C., Cballa, T. D., Møller, W., Blöber, M., & Konrad, D. Mesenteric fat lipolysis mediates obesity-associated hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes*, 2016;65(1), 140-148.
37. Jenke, A., Wilk, S., Poller, W., Eriksson, U., Valaperti, A., Rauch, B. H., & Skurk, C. Adiponectin protects against Toll-like receptor 4-mediated cardiac inflammation and injury. *Cardiovascular research*, 2013;99(3), 422-431.
38. Dib, L. H., Ortega, M. T., Fleming, S. D., Chapes, S. K., & Melgarejo, T. Bone marrow leptin signaling mediates obesity-associated adipose tissue inflammation in male mice. *Endocrinology*, 2014;155(1), 40-46.
39. Liu, G., Ding, M., Chiwe, S. E., Rimm, E. B., Franks, P. W., Meigs, J. B., & Sun, Q. Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes: a 22-year prospective study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016;36(11), 2259-2267.
40. Bickel, C., Schnabel, R. B., Zeller, T., Lackner, K. J., Rupprecht, H. J., Blankenberg, S., & Westermann, D. Predictors of leptin concentration and association with cardiovascular risk in patients with coronary artery disease: results from the Athero Gene study. *Biomarkers*, 2017;22(3-4), 210-218.
41. Payne, G. A., Borbouse, L., Kumar, S., Neeb, Z., Alloosh, M., Sturek, M., & Tune, J. D. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C- β pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2010;30(9), 1711-1717.
42. Furuhashi, M., Fuseya, T., Murata, M., Hosbina, K., Ishimura, S., Mita, T., & Oikawa, T. Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016;36(5), 825-834.
43. Cybularz, M., Langbein, H., Zatschler, B., Brunssen, C., Deussen, A., Matschke, K., & Morawietz, H. Endothelial function and gene expression in perivascular adipose tissue from internal mammary arteries of obese patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis Supplements*, 2017;30, 149-158.
44. Jaross, W., Eckey, R., & Menschikowski, M. Biological effects of secretory phospholipase A2 group IIA on lipoproteins and in atherogenesis. *European journal of clinical investigation*, 2002;32(6), 383-393.
45. Brunetti, N. D., Salvemini, G., Cuculo, A., Ruggiero, A., De Gennaro, L., Gaglione, A., & Di Biase, M. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation. *Atherosclerosis*, 2014; 233(2), 636-640.
46. Xiong, W., Zhao, X., Villacorta, L., Rom, O., Garcia-Barrio, M. T., Guo, Y., & Chen, Y. E. Brown adipocyte-specific PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) deletion impairs perivascular adipose tissue development and enhances atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2018; 38(8), 1738-1747.
47. Giacco, F., & Brownlee, M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 2010;107(9), 1058-1070.
48. Tilg, H., & Moschen, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2006;6(10), 772-783.
49. Berg, A. H., Combs, T. P., & Scherer, P. E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2002;13(2), 84-89.
50. Moreno, L. O., Copetti, M., Fontana, A., De Bonis, C., Salvemini, L., Trischitta, V., & Menzaghi, C. Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 2016;15(1), 1-6.
51. Drosos, I., Chalikias, G., Pavlaki, M., Kareli, D., Epitropou, G., Bougioukas, G., & Münzel, T. Differences between perivascular adipose tissue surrounding the heart and the internal mammary artery: possible role for the leptin-inflammation-fibrosis-hypoxia axis. *Clinical Research in Cardiology*, 2016;105(11), 887-900.

52. Bokarewa, M., Nagaev, I., Dahlberg, L., Smith, U., & Tarkowski, A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *The Journal of Immunology*, 2005;174(9), 5789-5795.
 53. Park, H. K., & Abima, R. S. Resistin in rodents and humans. *Diabetes & metabolism journal*, 2013;37(6), 404-414.
 54. Du, Y., Ji, Q., Cai, L., Huang, F., Lai, Y., Liu, Y., & Zhou, Y. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular diabetology*, 2016;15(1), 90.
 55. Stocker, D. J., Taylor, A. J., Langley, R. W., Jezior, M. R., & Vigersky, R. A. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *American heart journal*, 2007;153(3), 445-e1.
 56. Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., Iwabu, M., Honma, T., Hamagami, K. I., Matsuda, K., & Ogata, H. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*, 2013;503(7477), 493-499.
 57. Fadini, G. P., & Avogaro, A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascular pharmacology*, 2011;55(1-3), 10-16.
 58. Gauthier, M. S., O'Brien, E. L., Bigornia, S., Mott, M., Cacicedo, J. M., Xu, X. J., & Ruderman, N. Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. *Biochemical and biophysical research communications*, 2011;404(1), 382-387.
 59. Ma, L., Ma, S., He, H., Yang, D., Chen, X., Luo, Z., & Zhu, Z. Perivascular fat-mediated vascular dysfunction and remodeling through the AMPK/mTOR pathway in high-fat diet-induced obese rats. *Hypertension Research*, 2010;33(5), 446-453.
-

Предикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0003

© А. С. Драганова^{1,2}, Е. А. Полякова^{1,2}, О. Д. Беляева^{1,2}, Е. А. Баженова^{1,2}, Е. В. Куликова¹, Т. Л. Каронова^{1,2}, О. А. Беркович^{1,2}, Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Анна Сергеевна Драганова, Екатерина Анатольевна Полякова, Ольга Дмитриевна Беляева, Елена Анатольевна Баженова, Евгения Васильевна Куликова, Татьяна Леонидовна Каронова, Ольга Александровна Беркович, Евгений Владимирович Шляхто. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 30–41. DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0003

Резюме

Цель исследования – выявить предикторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбПST), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. В проспективное наблюдение продолжительностью 12 месяцев для оценки возникновения комбинированной конечной точки (ККТ) было включено 104 больных ОКСбПST, перенесших ЧКВ. Средний возраст больных – 64 (58–70) года. Определяли концентрацию глюкозы, инсулина, оментина-1, лептина (ЛН), показатели липидного спектра, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР, уровень тканевого белка оментина-1 и ЛН в подкожной жировой ткани, толщину эпикардимальной (трансторакальное эхокардиографическое исследование) и подкожной (ультразвуковое исследование) жировой ткани.

Результаты. В течение 12 месяцев у 39 больных (37,5%) наступила ККТ. При проведении однофакторного анализа потенциальное влияние на риск возникновения ККТ у больных ОКСбПST, перенесших ЧКВ, оказывали: концентрация ЛН в крови более или равная 12,71 нг/мл ($p = 0,022$), гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (ССЛКА) ($p = 0,024$), неполная реваскуляризации миокарда ($p = 0,040$), наличие сахарного диабета 2 типа ($p = 0,044$), а наибольший предсказательный потенциал из них имели концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл ($p = 0,007$) и наличие гемодинамически значимого ССЛКА ($p = 0,002$).

Заключение. У больных ОКСбПST, перенесших ЧКВ, наиболее значимыми факторами, определяющими неблагоприятное течение ИБС в течение первых 12 месяцев являются гемодинамически значимый ССЛКА и концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл.

Ключевые слова: лептин, оментин-1, микроРНК-27а, уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани, острый коронарный синдром.

Predictors of prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation after percutaneous coronary intervention

A.S. Draganova^{1,2}, E.A. Polyakova^{1,2}, O.D. Belyaeva^{1,2}, E.A. Bazhenova^{1,2}, E. V. Kulikova¹, T. L. Karonova^{1,2}, O.A. Berkovich^{1,2}, E.V. Shlyakhto^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Abstract

The aim of the study was to identify predictors of cardiovascular prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation (nSTE-ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. A 12-month prospective follow-up to assess the occurrence of the combined endpoint (CCT) included 104 nSTE-ACS patients who underwent PCI. The average age of patients is 64 (58–70) years. The concentration of serum glucose, insulin, omentin-1, leptin (LN), lipid spectrum, the level of expression of microRNA-27a, the index of insulin resistance HOMA-IR, the level of tissue protein omentin-1 and LN in the subcutaneous adipose tissue, the thickness of the epicardial (transthoracic echocardiography) and subcutaneous (ultrasound) adipose tissue.

Results. Within 12 months, 39 patients (37,5%) had CCT. When conducting univariate analysis, the potential impact on the risk of CCT in nSTE-ACS patients who underwent PCI was: serum LN concentration more than or equal to 12,71 ng / ml ($p = 0,022$), hemodynamically significant stenosis of the left coronary artery (LCA) ($p = 0,024$), incomplete myocardial revascularization ($p = 0,040$), the presence of type 2 diabetes mellitus ($p = 0,044$), and the serum LN concentration had the highest predictive potential of more than or equal to 12,71 ng / ml ($p = 0,007$) and the presence of a hemodynamically significant stenosis of LCA ($p = 0,002$).

Conclusion. During the first 12 months in nSTE-ACS patients who underwent PCI the most significant factors of unfavorable prognosis are hemodynamically significant stenosis of LCA and the serum LN concentration more than or equal to 12,71 ng / ml.

Keywords: leptin, omentin-1, microRNA-27a, the level of tissue protein omentin-1 and leptin in subcutaneous adipose tissue, acute coronary syndrome.

Список сокращений:

АД – артериальное давление, АО – абдоминальное ожирение, АЦ – адипоцитокينات, ЖТ – жировая ткань, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ККТ – комбинированная конечная точка, ЛН – лептин, микроРНК – микрорибонуклеиновая кислота, МС – метаболический синдром, ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОМ-1 – оментин-1, ОТ – окружность талии, ПЖТ – подкожная жировая ткань, СД – сахарный диабет, ССЛКА – стеноз ствола левой коронарной артерии, ТБ – тканевой белок, УЕЭ – условные единицы экспрессии, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

Введение

Известно, что применение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) является малоинвазивным и эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС), и в том числе при остром коронарном синдроме (ОКС). Несмотря на это, остается актуальной проблема неблагоприятных исходов после ЧКВ, среди которых возобновление клинических проявлений стенокардии напряжения, повторные инфаркты миокарда (ИМ), рестенозы и тромбозы стентов, острое нарушение мозгового кровообращения, летальный исход и ряд других [1].

Многие исследователи считают, что биологически активные молекулы, выделяемые жировой тканью (ЖТ) – адипоцитокينات (АЦ), могут влиять на возникновение и прогрессирование дислипидемии, ИБС и прогноз данного заболевания [2, 3].

В настоящее время, среди АЦ активно изучается роль оментина-1 (ОМ-1) и лептина (ЛН) в процессах формирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и их влияния на прогноз у больных ИБС. Однако результаты опубликованных исследований в данной области не вполне однозначны. Так, в ряде работ была выявлена ассоциация между низким уровнем ОМ-1 и высоким уровнем ЛН в крови и неблагоприятным прогнозом у больных, перенесших ЧКВ [4, 5]. Вместе с тем, в других работах было установлено, что повышенный уровень ЛН является благоприятным прогностическим фактором у больных с ИБС, в том числе при ОКС [6], а сниженный уровень ОМ-1 ассоциируется с более низким кардиоваскулярным риском у больных ИБС [2]. Кроме этого в исследовании Michalski было установлено, что у больных с инфарктом миокарда (ИМ) без метаболического синдрома (МС), которые перенесли ЧКВ, уровень ЛН в крови более 52,18 пг/мл показал себя как благоприятный прогностический маркер [7]. У этих пациентов отмечалось повышение фракции выброса левого желудочка более чем на 5%, при этом у больных МС влияния уровня ЛН в крови на прогноз выявлено не было.

Определенный интерес представляет изучение уровня АЦ не только в крови, но и в различных образцах ЖТ (висцеральной и подкожной (ПЖТ)) и их влияния на течение ИБС [8, 9]. Так, в исследовании Груздевой было установлено, что у больных ИБС и ожирением был повышен уровень соотношения ЛН/адипонектин в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), однако в ПЖТ данная закономерность не выявлена [10]. В исследовании Jialal было установлено, что при МС определяется снижение уровня тканевого белка ОМ-1 (ТБОМ-1) в ПЖТ [11]. Авторы данной работы подчеркивают, что нарушения метаболической активности ПЖТ могут быть связаны не только с МС, но и с ассоциированными с ним состояниями, в том числе ИБС.

В качестве детерминант течения ИБС, в настоящее время также рассматриваются различные эпигенетические факторы, среди которых уровень циркулирующих в крови микроРибонуклеиновых кислот (микроРНК) – молекул, регулирующих экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровне путём РНК-интерференции. Одна из них – активно изучаемая в последние годы и ассоциированная с ИБС – микроРНК-27а. В ряде работ установлено, что повышение уровня микроРНК-27а может рассматриваться как неблагоприятный прогностический маркер при атеросклерозе, так как эта микроРНК может принимать участие в ангиогенезе, адипогенезе, воспалении, липидном обмене, окислительном стрессе, повышении инсулинорезистентности, активации гипертрофии левого желудочка [12, 13].

Таким образом, в настоящее время сохраняется необходимость дальнейшего изучения потенциально возможных предикторов неблагоприятного течения ИБС у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ.

В связи с этим, цель данного исследования – выявить предикторы неблагоприятного прогноза у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В проспективное исследование на протяжении 12 месяцев с целью выявления комбинированной конечной точки (ККТ) было включено 104 пациента (72 мужчины и 32 женщины), перенесших ОКСБПСТ и ЧКВ со стентированием, с высокой приверженностью к последующему лечению. Средний возраст больных ОКСБПСТ составил 64 (58–70) года. За ККТ принимали возникновение любого из следующих исходов:

- нестабильная стенокардия/ИМ;
- тромбоз стента или функционально значимый рестеноз стента;
- острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- летальный исход.

В течение указанного срока с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты (на предмет выявления ККТ, возникшей ранее, чем через 12 месяцев, и оценки приверженности к терапии).

Критериями не включения в исследование были перенесенное ранее коронарное шунтирование и ЧКВ со стентированием, вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование, хроническая болезнь почек, патология печени, системное заболевание соединительной ткани, хроническая ревматическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит, гипо/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания и другие значимые сопутствующие заболевания.

У всех больных исходно были собраны данные анамнеза, определяли уровень артериального давления (АД), антропометрические показатели, рост, вес, окружность талии (ОТ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) в кг/м². Забор венозной крови в объеме 10 мл проводился не более чем через 48 часов от начала ОКСБПСТ. В сыворотке крови определяли показатели липидного спектра (ферментативным методом). Уровень глюкозы сыворотки крови определяли энзиматическим глюкозооксидативным методом, уровень инсулина сыворотки крови – методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (фирма DRG (США)). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – HOMA) с определением показателя HOMA-ИР.

Концентрацию ЛН и ОМ-1 в сыворотке крови, уровни ТБЛН и ТБОМ-1 в ПЖТ с предварительной аспирационной биопсией ПЖТ в параумбиликальной области, определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) (DRG, США).

Для определения уровня микроРНК-27а в сыворотке крови выделяли тотальную РНК стандартным фенол-хлороформным методом с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Москва). Далее проводили обратную транскрипцию по технологии StemLoop с праймерами, специфичными для микроРНК-27а и референц малой РНК U6. Все праймеры синтезированы на фирме «Синтол» (Москва) (табл. 1).

После этого выполняли ПЦР в реальном времени на приборе ДТЛайт («ДНК-Технология», Москва) с использованием набора «2,5х Реакционная смесь для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя EVA Green» по протоколам производителя («Синтол», Москва).

Таблица 1. Праймеры и нуклеотидные последовательности

Праймер	Нуклеотидная последовательность
Для получения комплементарной ДНК	
микроРНК-27а	Gtcgtatccagtgccagggtccgaggtattcgactggatacgcgcgga
У6	Gtcgtatccagtgccagggtccgaggtattcgactggatacgcacaaaatag
Для полимеразной цепной реакции	
микроРНК-27а «прямой»	Gcccgcttcacagtggctaagtt
У6 «прямой»	Gcgcgctcgtgaagcgttc
Общий «обратный»	Gtcagggtccgaggt

Полуколичественную оценку уровня микроРНК-27а в сыворотке крови осуществляли в условных единицах экспрессии (УЕЭ) по методу 2- $\Delta\Delta C_t$, применяя для нормализации уровень экспрессии малой РНК У6.

Всем пациентам проводили стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование с определением толщины ЭЖТ и ультразвуковое исследование с определением толщины ПЖТ. Двухмерная эхокардиография была выполнена всем пациентам на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension (GE, США). Толщину ЭЖТ оценивали в миллиметрах, проводя измерения в конце систолы над свободной стенкой правого желудочка в трех сердечных циклах с вычислением среднего значения между ними. Толщина ПЖТ определялась как эхонегативное пространство между структурами кожи и наружной фасцией прямой мышцы живота на расстоянии 2 см латеральнее пупка.

Селективная коронароангиография на момент ОКСБПСТ была выполнена 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.

Через 12 месяцев пациенты были повторно обследованы (клиническое обследование, которое включало оценку антропометрических показателей и уровня АД; был выполнен повторный забор крови и определены показатели липидного спектра, уровень глюкозы и инсулина сыворотки крови, рассчитан индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР).

При проведении коронароангиографии у больных ОКСБПСТ были выявлены гемодинамически значимые поражения коронарных артерий: ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у 12 (11,5%) больных, передней межжелудочковой ветви ЛКА – 71 (68,2%), огибающей артерии – 36 (34,6%), ствола правой коронарной артерии у 58 (55,7%) больных. У 26,9% (n=28) больных ОКСБПСТ имелось однососудистое поражение коронарных артерий, двухсосудистое поражение у 24,1% (n=25), трехсосудистое поражение у 24,9% (n=26),

а 24,1% (n=25) больных имели поражение более трех коронарных артерий. Всем больным, со стенозом ствола ЛКА (ССЛКА) были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. ЧКВ было выполнено всем больным ОКСБПСТ. 95 (91,6%) больным были имплантированы стент/стенты с лекарственным покрытием, а 9 (8,4%) больным – без лекарственного покрытия. В результате выполненного ЧКВ полная (оптимальная) реваскуляризация была достигнута у 35 (33,6%) больных, неполную реваскуляризацию имели 69 (66,4%) пациентов.

Все пациенты с ОКСБПСТ после ЧКВ получали терапию, в соответствии с рекомендациями по ведению больных с ОКС (двойная антиагрегантная терапия, бета-блокаторы, ингибиторы ГМГ-Коаредуктазы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II).

Согласно критериям ВОЗ, нормальный ИМТ был выявлен у 26 (24,9%) больных, избыточная масса тела – у 34 (32,7%), ожирение 1 степени – у 27 (25,9%), ожирение 2 степени – у 14 (13,6%), а ожирение 3 степени – у 3 (2,9%) пациентов. Абдоминальное ожирение (АО) (IDF, 2005) диагностировалось при ОТ у мужчин более или равной 94 см, у женщин – более или равной 80 см. АО, согласно используемым критериям, было верифицировано у 89 (85,6%) больных ОКСБПСТ (57,7% мужчин и 27,9% женщин). 25 (24,1%) больных ОКСБПСТ имели сахарный диабет (СД) 2 типа.

Через 12 месяцев проспективного наблюдения уровни АД, изучаемые антропометрические данные, показатели липидного спектра и метаболизма глюкоза не изменились по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Статистический анализ данных выполняли с помощью прикладного пакета программ SPSS 21 (IBM SPSS Statistics Inc., США). С учетом асимметричного распределения переменные выражались через медиану (Me) и квартили (Q1; Q3). Для оценки межгрупповых различий использовали критерии Вилкоксона–Манна–Уитни, парный критерий Вилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ Фишера, либо Краскела–Уоллиса для

Таблица 2. Основные характеристики исследованной группы пациентов до и через 12 месяцев

Показатель	Исходно, n=104	Через 12 месяцев, n= 103	p
ОТ, см			
Женщины	94,00 (89,00–100,00)	96,00 (91,00–103,00)	> 0,05
Мужчины	101,00 (96,00–112,00)	106,00 (101,85–118,50)	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	28,37 (24,80–32,20)	29,95 (26,30–34,40)	> 0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (116,00–150,00)	125,00 (112,00–140,00)	> 0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00–90,00)	79,00 (71,00–88,00)	> 0,05
ОХС, ммоль/л	4,10 (3,88–4,43)	3,70 (3,43–4,05)	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,06 (1,51–2,35)	1,65 (1,34–1,87)	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 (1,03–1,45)	1,35 (1,12–1,57)	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,15–2,11)	1,30 (0,98–1,76)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,86 (5,50–6,78)	5,97 (5,60–7,03)	> 0,05
Инсулин, мкЕД/мл	7,80 (4,25–10,80)	7,95 (4,46–11,04)	> 0,05
НОМА-ИР	1,95 (1,48–3,97)	2,09 (1,52–4,01)	> 0,05

Примечание: ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды. НОМА-ИР – малая модель гомеостаза с определением индекса резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment – НОМА).

количественных признаков и χ^2 критерия Пирсона или точный метод Фишера для номинальных признаков. Для выявления факторов, определяющих неблагоприятный прогноз, применяли регрессионную модель пропорционального риска Кокса. Для анализа времени наступления ККТ строили кривые Каплана-Мейера и сравнивали их с помощью лог-рангового теста. Для всех видов статистического анализа получаемые результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За время проспективного наблюдения у 39 (37,5%) больных (27 мужчин (26,0%), 12 (11,5%) женщин) ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, была выявлена ККТ. Медиана времени наблюдения до возникновения ККТ составила 6 (2,75–9,50) месяцев. Среди всех ККТ наиболее часто встречалась нестабильная стенокардия, которая была диагностирована у 27 (69,2%) больных, у 3 (7,7%) человек был зарегистрирован ИМ. У 15 больных в периоде наблюдения выявлен повторный ОКС, из них у 8 больных (20,5%) – тромбоз стента/функционально значимый рестеноз стента, у 7 больных выявлен гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии, ранее не подвергшейся ЧКВ. Таким образом, этой группе больных (15 человек) были определены показания к повторному ЧКВ. Среди всех наблюдений был один случай внезапной сердечной смерти через 5 месяцев наблюдения. В ходе

проспективного наблюдения такая ККТ, как острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, не была зарегистрирована.

Все больные были разделены на 2 группы: пациенты с возникшей ККТ (с неблагоприятным течением ИБС) и без ККТ (с благоприятным течением ИБС). Больные в данных группах были сопоставимы по возрасту, уровню АД, антропометрическим показателям, показателям липидного спектра и метаболизма глюкозы, толщине ЭЖТ и ПЖТ (табл. 3). Были оценены концентрация ОМ-1, ЛН в сыворотке крови, уровень ТБОМ-1 и ТБЛН в ПЖТ и уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС. Достоверных различий по данным показателям в этих группах больных выявлено не было (табл. 3).

Для установления факторов, определяющих риск развития ККТ у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, оценивали совокупность тех или иных комбинаций изучаемых показателей. Вначале применяли однофакторный анализ Кокса (табл. 4).

Оказалось, что среди факторов, потенциально влияющих на риск возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ статистическую значимость имели: концентрация ЛН в сыворотке крови (2 и 3 тертили), то есть более или равная 12,71 нг/мл, гемодинамически значимый ССЛКА, неполная реваскуляризации миокарда, наличие сопутствующей патологии в виде СД 2 типа. Далее строилась модель, включающая факторы с наивысшим предсказательным потенциалом. Учитывая отсутствие роли гендерного

Таблица 3. Основные характеристики исследованных групп пациентов с возникшей комбинированной конечной точкой и без комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных		p
	Конечная точка (-) n=65 (62%)	Конечная точка (+) n=39 (38%)	
Возраст, лет	63,00 (57,00–70,00)	65,00 (61,00–70,00)	> 0,05
ОТ, см			
Женщины	96,00 (91,75–101,75)	94,25 (90,35–105,50)	> 0,05
Мужчины	102,00 (94,75–113,75)	100,00 (93,00–111,75)	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	27,76 (24,73–31,90)	29,85 (25,80–33,63)	> 0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (116,00–147,50)	130,00 (113,75–150,00)	> 0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00–90,00)	80,00 (75,00–90,00)	> 0,05
ОХС, ммоль/л	4,30 (3,89–4,76)	4,28 (3,85–5,00)	> 0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	2,24 (1,73–2,57)	2,43 (1,75–3,16)	> 0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,20 (0,98–1,46)	1,24 (1,10–1,43)	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,60 (1,14–2,19)	1,49 (1,19–1,88)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,86 (5,55–6,78)	5,86 (5,49–6,83)	> 0,05
Инсулин, мкЕД/мл	7,95 (6,40–15,35)	7,50 (3,45–12,05)	> 0,05
НОМА-ИР	1,95 (1,48–3,97)	2,09 (1,52–4,01)	> 0,05
Толщина ЭЖТ, мм	5,00 (4,30–6,20)	5,40 (4,80–5,90)	> 0,05
Толщина ПЖТ, мм	31,55 (18,60–37,38)	26,40 (23,90–42,90)	> 0,05
Оментин-1 сыворотки крови, нг/мл			
Женщины	18,30 (9,18–19,87)	11,08 (7,54–19,33)	> 0,05
Мужчины	4,10 (1,80–6,61)	5,12 (2,66–8,67)	> 0,05
Лептин сыворотки крови, нг/мл			
Женщины	24,61 (14,93–47,27)	31,68 (22,29–47,48)	> 0,05
Мужчины	16,64 (12,30–25,10)	18,96 (11,12–39,85)	> 0,05
Тканевой белок оментина-1, нг/мл	4,22 (0,89–10,92)	6,21 (1,79–37,53)	> 0,05
Тканевой белок лептина, нг/мл	5,32 (2,88–13,76)	4,34 (1,94–12,87)	> 0,05
Микро-РНК27а, УЕЭ	3,03 (1,23–5,66)	3,25 (2,08–6,37)	> 0,05

Примечание: ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, НОМА-ИР – малая модель гомеостаза с определением индекса резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment – НОМА).

фактора в наступление ККТ при дальнейшем анализе пол пациентов не учитывался. При применении многомерной регрессионной модели Кокса наибольший предсказательный потенциал из указанных предикторов ККТ был подтвержден для концентрации ЛН в сыворотке крови более или равной 12,71 нг/мл и гемодинамически значимого

ССЛКА (табл. 5).

Следует отметить, что у больных с более высоким – более 12,71 нг/мл – значением концентрации ЛН в сыворотке крови и у больных с гемодинамически значимым ССЛКА ККТ наступала раньше (рис. 1А рис.1 Б, табл. 6).

Другие исследуемые показатели, а также фак-

Таблица 4. Относительный риск возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСБПСТ (одномерная регрессионная модель Кокса)

Потенциальные предикторы	Уровни предиктора	Exp(b), ОР (95%ДИ)	p
Пол	Мужской / Женский	0,86 (0,42–1,75)	0,680
ОМ-1 сыворотки крови, нг/мл	Увеличение на 1	0,97 (0,91–1,03)	0,281
ЛН сыворотки крови, нг/мл (количественно)	Увеличение на 1	1,05 (1,02–1,07)	< 0,001
ЛН сыворотки крови, нг/мл (качественно)	1 тертиль < 12,71	1	–
	2 тертиль 12,71–23,69	3,46 (1,19–10,05)	0,022
	3 тертиль > 23,69	6,65 (2,14–20,66)	0,001
ТБОМ-1, нг/мл	Увеличение на 1	0,91 (0,60–1,38)	0,655
ТБЛН, нг/мл	Увеличение на 1	1,00 (0,99–1,01)	0,796
МикроРНК-27а, УЕЭ (количественно)	Увеличение на 1	1,01 (0,95–1,07)	0,777
МикроРНК-27а, УЕЭ (качественно)	1 тертиль < 1,8	1	–
	2 тертиль 1,8–4,91	5,17 (1,16–23,10)	0,031
	3 тертиль > 4,91	1,11 (0,25–5,00)	0,890
ОТ, см	Увеличение на 1	1,02 (1,00–1,05)	0,073
ИМТ, кг/м ²	Увеличение на 1	1,03 (0,97–1,09)	0,336
Толщина ПЖТ, мм	Увеличение на 1	1,02 (0,99–1,05)	0,209
Толщина ЭЖТ, мм	Увеличение на 1	1,07 (0,96–1,19)	0,252
Сахарный диабет 2 типа	Да/Нет	2,16 (1,02–4,58)	0,044
ОХС, ммоль/л	Увеличение на 1	1,12 (0,79–1,60)	0,520
ХС ЛПНП, ммоль/л	Увеличение на 1	1,05 (0,68–1,61)	0,835
ХС ЛПВП, ммоль/л	Увеличение на 1	1,29 (0,39–4,24)	0,679
ТГ, ммоль/л	Увеличение на 1	1,28 (0,78–2,11)	0,326
Тяжесть поражения коронарного русла	Многососудистое / Одно – или двухсосудистое	1,85 (0,96–3,58)	0,067
Значимость стеноза ствола левой коронарной артерии	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	2,43 (1,12–5,25)	0,024
Значимость стеноза правой коронарной артерии	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,27 (0,62–2,58)	0,509
Значимость стеноза передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерий	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,78 (0,77–4,10)	0,175
Значимость стеноза огибающей ветви левой коронарной артерий	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,63 (0,84–3,16)	0,153
Оценка ревазуляризации	Неполная / Полная	2,39 (1,04–5,48)	0,040
Тип стента	Стент без лекарственного покрытия / Стент с лекарственным покрытием	1,71 (0,65–3,78)	0,465

Примечание: ОМ-1 – концентрация оментина-1 в сыворотке крови, ЛН – концентрация лептина в сыворотке крови, ТБОМ-1 – уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани, ТБЛН – уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Относительный риск возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСБПСТ (многомерная регрессионная модель Кокса)

Предиктор	Уровни предиктора	Коэффициент регрессии Кокса, В	Стандартная ошибка В, SE	ОР (95% ДИ)	Р
Значимость стеноза ствола левой коронарной артерии (качественно)	Гемодинамически не значимый стеноз	0	0	1	–
	Гемодинамически значимый стеноз	1,38	0,44	3,96 (1,66–9,46)	0,002
Лептин сыворотки крови, нг/мл, (качественно)	1 тертиль < 12,71	0	0	1	–
	2 тертиль 12,71–23,69	1,68	0,62	5,38 (1,59–18,21)	0,007
	3 тертиль > 23,69	2,52	0,69	12,46 (3,23–47,99)	< 0,001

Таблица 6. Время до возникновения комбинированной конечной точки у больных, перенесших ЧКВ, по поводу ОКСБПСТ, в зависимости от уровня лептина и наличия гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии

Предиктор	Время до возникновения конечной точки			
	Медиана	Ст. ошибка	95% доверительный интервал медианы	
			Нижняя граница	Верхняя граница
ЛН, нг/мл				
1 тертиль < 12,71	13,0	0,7	11,7	14,3
2 тертиль 12,71–23,69	9,0	1,5	6,0	12,0
3 тертиль > 23,69	8,0	1,9	4,4	11,6
ГДЗССЛКА				
Есть	7,0	1,40	4,25	9,75
Нет	10,0	1,31	7,43	12,57

Примечания: ЛН – лептин (качественно) сыворотки крови, ГДЗССЛКА – гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии.

торы, характеризующие ожирение, в том числе толщина ЭЖТ и ПЖТ, не вошли в число значимых предикторов возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ.

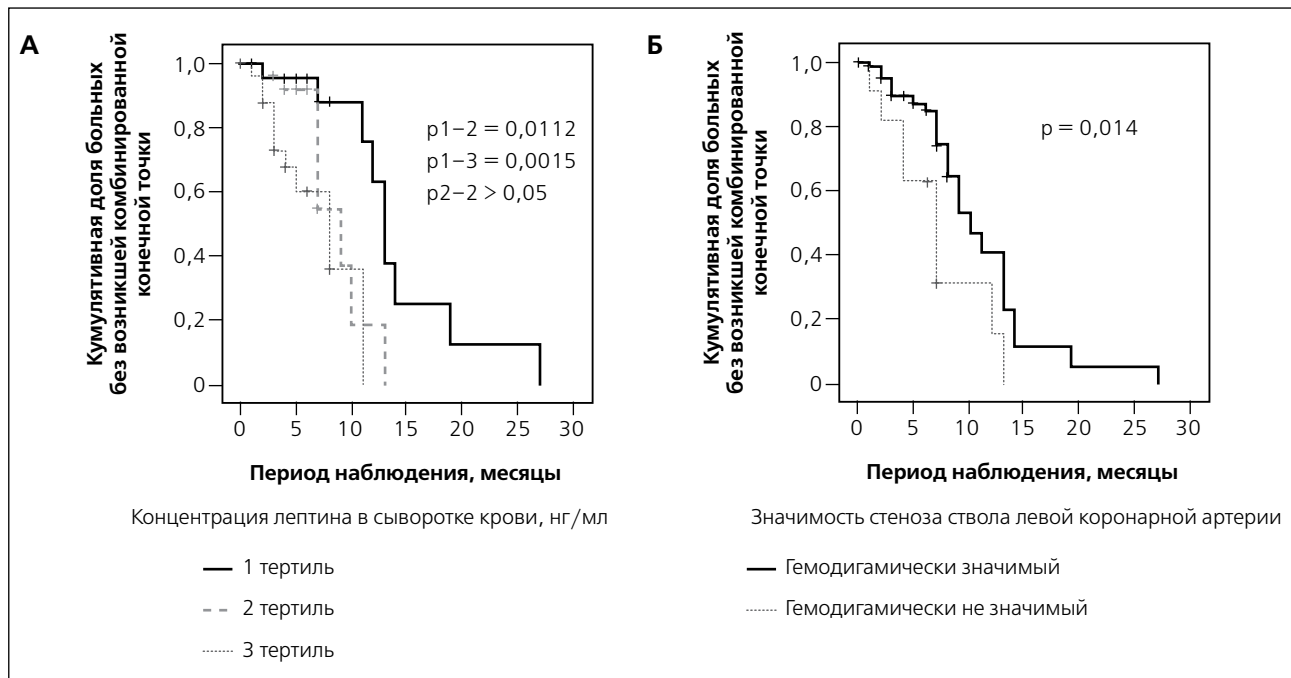
Обсуждение

У больных ОКСБПСТ неблагоприятные исходы наблюдаются чаще, чем у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. В проведенном нами проспективном исследовании было установлено, что у 37,5 % (n=39) больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, имелось неблагоприятное течение ИБС, то есть у них была зарегистрирована ККТ.

По данным ряда исследований частота неблагоприятных исходов после перенесенного ЧКВ, варьирует от 4,5 % до 65 %, что согласуется с нашими результатами [1].

Для выявления факторов, оказавших влияние на наступление ККТ, была использована регрессионная модель пропорционального риска Кокса. На первом этапе был применен одномерный подход. Среди факторов, потенциально влияющих на риск возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, значимость имели концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл, наличие гемодинамически значимого ССЛКА, неполная реваскуляризации миокарда, и наличие сопутствующей патологии в виде СД 2 типа. На втором этапе в проведенном исследовании строилась модель, включающая факторы с наивысшим предсказательным потенциалом. Таким образом, в многомерную регрессионную модель Кокса вошли два наиболее значимых фактора риска – концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/

Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера А. Концентрация лептина в сыворотке крови по тертилям и время до возникновения комбинированной конечной точки Б. Гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии и время до возникновения комбинированной конечной точки



мл и наличие гемодинамически значимого ССЛКА.

Стоит отметить, что больные с уровнем микроРНК-27а в крови, соответствующим среднему тертилю, имели более высокий риск возникновения неблагоприятных событий по сравнению с больными со значением этого показателя, соответствующим нижнему тертилю (табл. 4). Однако уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови не вошел в ряд значимых предикторов возникновения ККТ у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, так как зависимость носила нелинейный характер, что, наиболее вероятно, обусловлено тем, уровень микроРНК-27а может быть ассоциирован с тяжестью поражения коронарного русла, но не влияет на прогноз у больных ОКСБПСТ, как нами было установлено ранее [14].

Известно, что наличие гипергликемии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС, и в том числе после перенесенного ЧКВ. При СД 2 типа развивается инсулинрегулируемая неоинтимальная гиперплазия в области стента, что повышает риск рестенозов и других осложнений. Кроме этого, описан так называемый феномен «no-reflow», который заключается в отсутствии адекватного кровотока после реканализации инфаркт-связанной артерии и риск его повышен у больных с СД 2 типа [1]. Вместе с тем, в проведенном исследовании СД 2 типа не вошел в число предикторов неблагоприятного течения ИБС при многомерном регрессионном анализе у больных ОКСБПСТ, что, наиболее вероятно, обусловлено небольшим процентом больных с СД 2 типа, включенных в исследование.

Также, при многомерном анализе наличие неполной ревазуляризации миокарда не вошло в число значимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных после перенесенного ЧКВ. Данные результаты согласуются с работой Шахова, в которой по результатам проспективного наблюдения полная ревазуляризация миокарда не показала преимуществ у больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий по сравнению с неполной ревазуляризацией, что может быть связано с активацией коллатерального кровообращения [15].

В последние десятилетия дисбаланс в продукции провосполительных и противовосполительных АЦ, возникающий как при висцеральном, так и подкожном ожирении, рассматривается как возможный фактор неблагоприятного прогноза у больных ИБС [3, 4]. В проведенном исследовании еще одним фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ, является повышенный уровень ЛН в сыворотке крови, обладающего проатерогенными и провосполительными эффектами. В исследовании Осиповой уровень ЛН, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 у женщин с ожирением в период менопаузы с рестенозом коронарных артерий был выше, чем без рестеноза. Однако, при проведении многофакторного анализа (логистическая регрессия) оказалось, что эти АЦ не оказывали влияния на развитие рестеноза коронарных артерий, а самый большой вклад в прогнозирование рестеноза коронарных артерий внес показатель толщины ЭЖТ [3]. В нашей работе при сравнении

концентрации ЛН в сыворотке крови у больных с возникшей ККТ и без ККТ различий выявлено не было. Вместе с тем, кривые Каплана-Майера показали, что у больных ОКСБПСТ, имеющих уровень ЛН в крови, соответствующий верхнему и среднему тертилю ЛН, ККТ происходила раньше, чем у больных, имеющих концентрацию ЛН, соответствующую нижнему тертилю ЛН в крови. Именно факт более раннего возникновения ККТ у больных с уровнем ЛН более или равным 12,71 нг/мл оказался решающим в определении неблагоприятного прогноза у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ.

Результаты проведенной работы, согласуются с данными других исследователей, которые установили взаимосвязь между повышенным уровнем ЛН в сыворотке крови и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у больных ОКС. Так, в работе Amasyalı было установлено, что у больных с ИМ, которые подверглись тромболитической терапии, неэффективность реперфузионной терапии стрептокиназой была значительно выше у пациентов с концентрацией ЛН в сыворотке крови более или равной 14 нг/мл, чем у пациентов, имеющих концентрацию ЛН менее 14 нг/мл, то есть гиперлептинемия снизила вероятность успешной реперфузии [16]. Среди других процессов, определяющих прогностическую роль ЛН у больных после перенесенного ОКС, обсуждается участие ЛН в сигнальном каскаде после острой ишемии миокарда, что может проявляться в активации ЛН таких воспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 и высокочувствительный С-реактивный белок.

Также не исключается участие ЛН в перипроцедурном повреждении миокарда при ЧКВ. В работе Buturak было выявлено повышение уровня ЛН в сыворотке крови спустя 12 часов после ЧКВ по сравнению с его уровнем до планового ЧКВ [17].

Кроме этого, у больных ИБС, перенесших ИМ и экстренное ЧКВ, выявляются взаимосвязи между повышенным уровнем ЛН в сыворотке крови и сниженным уровнем витамина D в сыворотке крови, который подавляет экспрессию металлопротеиназы, непосредственно ассоциированных с нестабильностью атеросклеротической бляшки [8].

В работе Груздевой было показано, что у больных ИБС и висцеральным ожирением уровень ТБЛН в ЭЖТ выше, чем у больных без висцерального ожирения, тогда как в ПЖТ аналогичных закономерностей выявлено не было [10]. Роль висцеральной ЖТ в развитии рестеноза коронарных артерий была показана и в других исследованиях [3]. Нами не было получено данных в пользу того, что толщина ЭЖТ и ПЖТ, а также уровень ТБОМ-1 и ТБЛН могут являться значимыми предикторами возникновения ККТ.

В ряде исследований было установлено, что больные с поражением ствола ЛКА имеют неблагоприятный прогноз даже при использовании оптимальной медикаментозной терапии

и отсутствии клиники ИБС. Так, в работе Fajadet было показано, что у больных ИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию, при наличии гемодинамически значимого ССЛКА смертность в течение 3 лет составляет 50% [9]. Стоит отметить, что в проведенном исследовании гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА имели 11,5 % (n = 12) больных ОКСБПСТ, которым в 100% случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, а также в течение всего периода наблюдения больными выполнялись рекомендации по лечению. Несмотря на это, риск наступления ККТ был ассоциирован с гемодинамически значимым ССЛКА. В нашей работе характер имплантированных стентов не влиял на частоту наступления ККТ. Однако, по многим данным риск развития рестеноза и тромбоза стента наиболее высок после установки непокрытых металлических стентов. Полученные результаты могут быть связаны с относительно непродолжительным периодом наблюдения – 12 месяцев и небольшой когортой обследованных больных.

Причины неблагоприятного прогноза у больных ИБС со ССЛКА многообразны и продолжают изучаться с целью поиска наиболее оптимальной стратегии лечения у этой категории пациентов.

Результаты крупных эпидемиологических исследований, в том числе PRECOMBAT, свидетельствуют о том, что применение ЧКВ с использованием стента с лекарственным покрытием или коронарного шунтирования сопоставимо по количеству неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако в ходе проспективного наблюдения выявляется несколько большее количество повторных реваскуляризации в группе больных, перенесших ЧКВ.

Среди других причин неблагоприятного прогноза у больных с наличием гемодинамически значимого ССЛКА в исследовании Migliorini было указано, что около 20% больных независимо от формы ИБС после перенесенной реваскуляризации в области ствола ЛКА имели остаточную высокую агрегационную активность тромбоцитов. И именно эта группа больных с высокой остаточной агрегационной способностью имела неблагоприятный прогноз, определяющийся повышенным риском тромбоза стента и сердечно-сосудистой смертности [18].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что к предикторам, которые определяют возникновение комбинированной конечной точки, то есть неблагоприятное течение ишемической болезни сердца в течение первых 12 месяцев после перенесенного ЧКВ со стентированием у больных ОКСБПСТ, относятся наличие гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии, а также концентрация ЛН в сыворотке крови более или

равная 12,71 нг/мл. Эти данные позволяют рекомендовать их для использования в обследовании больных, перенесших ЧКВ, что позволит выделить группу высокого риска неблагоприятного течения заболевания в течение первого года после ЧКВ со стентированием.

Благодарности

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»: Зарайскому Михаилу Игоревичу, профессору кафедры клинической лабораторной диагностики; Галкиной Ольге Владимировне, к.м.н., доценту

кафедры клинической лабораторной диагностики; Нифонтову Сергею Евгеньевичу, врачу отделения функциональной диагностики клиники факультетской терапии; 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. Plechev V.V., Risberg R.Yu., Buzaev I.V., Oleyunik B.A., Kharasova A.F. Complications of percutaneous coronary interventions (current state of the problem). *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2016; (6): 102–108. (In Russ.) (Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Олейник Б.А., Харасова А.Ф. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;6(66):102–8).
2. Saely CH, Leiberer A, Muendlein A, Vonbank A, Rein P, Geiger K, Malin C, Drexel H. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;(244):38–43 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.100.
3. Osipova E.S., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Elykomov V.A. Risk factors of coronary arteries restenosis after stenting in postmenopausal women with obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):34–9. (In Russ.) (Осипова Е.С., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):34–9. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>).
4. Chumakova G.A., Pokutnev A.P., Veselovskaya N.G. Clinical specifics of patients state after revascularized myocardial infarction, depending on the baseline obesity status. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):21–6. (In Russ.) (Чумакова Г.А., Покутнев А.В., Веселовская Н.Г. Клинические особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда с реваскуляризацией, в зависимости от исходного статуса ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):21–6. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-21-26>).
5. Zhu Y, Hu C, Du Yu, Zhang J, Liu J, Cheng G, Han H, Zhao Y. Time-Dependent Change in Omentin-1 Level Correlated with Early Improvement of Myocardial Function in Patients with First Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J AtherosclerThromb*. 2019;26(10):856–67. DOI: 10.5551/jat.47043.
6. Simiti LA, Todor I, Stoia MA, Goidescu CM, Anton FP, Farcas AD. Better prognosis in overweight/obese coronary heart disease patients with high plasma levels of leptin. *Clujul Med*. 2016; 89(1): 65–71. doi: 10.15386/cjmed-524.
7. Michalski B, Szymczyk E, Peczek L, Nawrot B, Kupczynska K, Krzemi ska-Paku a M, Peruga JZ, Lipiec P, Kasprzak JD. The role of selected adipokines and ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):785–94. DOI: 10.5114/aoms.2017.65659.
8. Machulsky NF, Barchuk M, Gagliardi J, Gonzalez D., Lombardo M., Escudero AG, Gigena G, Blanco F, Schreier L., Fabre B., Berg G. Vitamin D is Related to Markers of Vulnerable Plaque in Acute Myocardial Infarction. *CurrVascPharmacol*. 2018;16(4):355–36. DOI: 10.2174/1570161115666170609102506.
9. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *Oxford Journals Medicine European Heart Journal*. 2012;(33):36–50 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr426>.
10. Gruzdeva O. V., Borodkina D. A., Akbasheva O. E., Dyleva YU.A., Uchasova Ye.G., Brel' N.K., Kokov A.N., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Interrelation of thickness of epicardial and perivascular adipose tissue and adipokine-cytokine profile in patients with coronary heart disease depending on the presence of visceral obesity. *Doctor.Ru*. 2018;8 (152):12–9. (In Russ.) (Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Брель Н.К., Коков А.Н., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь толщины эпикардальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения. *Доктор.Ру*. 2018;8 (152):12–9). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-12-19.
11. Jialal I, Devaraj S. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*.2018;33(1). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0074.

12. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Sbestakova M.V., Il'in A.V., Nikankina L.V., Karpukhin A.V., Muzaffarova T.A., Kipkeyeva F.M., Grishina K.A., Kuzevanova A.YU. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):34–38. (In Russ.) (Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Карпухин А.В., Музаффарова Т.А., Кипкеева Ф.М., Гришина К.А., Кузеванова А.Ю. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(4):34–8).doi: 10.14341/OMET2016434–38.
13. Alvarez M, Khosroheidari M, Eddy E, Done SC. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):595–604. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
14. Draganova A.S., Polyakova E.A., Kolodina D.A., Mikheeva K.Y., Belyaeva O.D., Zaraysky M.I., Berkovich O.A., Shlyakhto E.V. Expression of miRNA-27a in the serum of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(2):70–5. (In Russ.) (Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А., Михеева К.Ю., Беляева О.Д., Зарайский М.И., Беркович О.А., Шляхто Е.В. Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(2):70–5). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>.
15. Shakhov E. B., Alekyan B. G. Efficiency of incomplete myocardial revascularization in chronic coronary occlusions. *Modern technologies in medicine*. 2012;(4): 43–7.(In Russ.) (Шахов Е. Б., Алекян Б. Г. Эффективность неполной реваскуляризации миокарда при хронических коронарных окклюзиях. *Современные технологии в медицине*. 2012;(4): 43–7).
16. Amasyali B, Aytimir K, Kose S, Kilic A, Abali G, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Turan M, Bingol N, Isik E, Ertan. Admission plasma leptin level strongly correlates with the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Angiology*.2006;57(6):671–80.DOI: 10.1177/0003319706295204.
17. Buturak A, De irmencio lu A, Bayrak F, K r T, Karakurt H, Demir AR, Sьrgit Ц, Ertьrk M. Elective percutaneous coronary intervention leads to significant changes in serum resistin, leptin, and adiponectin levels regardless of periprocedural myocardial injury: an observational study. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(12):940–6. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6876.
18. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, Parodi G, Giuliani G, Buonamici P, Cerisano G, Carrabba N, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation*. 2009;20(22):2214–21.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883454.

Роль белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции липидного спектра, женских половых гормонов и перекисного окисления липидов у женщин с и без гипертонической болезни

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0004

© Е. С. Гусева², Б. И. Кузник^{1,2}, Ю. Н. Смоляков^{1,2}, С. О. Давыдов^{1,2}, Н. Н. Цыбиков¹, Е. В. Фефелова¹, М. С. Максименя¹, П. П. Терешков¹

¹ Читинская государственная медицинская академия, Чита

² Иновационная клиника Академия здоровья, Чита

Для цитирования: Гусева Екатерина Сергеевна, Кузник Борис Ильич, Смоляков Юрий Николаевич, Давыдов Сергей Олегович, Цыбиков Намжил Нанзатович, Фефелова Елена Викторовна, Максименя Мария Владимировна, Терешков Павел Петрович.

Роль белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции липидного спектра, женских половых гормонов и перекисного окисления липидов у женщин с и без гипертонической болезни. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 3(40): 42–50.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0004

Абстракт

Цель: Изучить роль белков GDF11, GDF15, CCL11 и JAM-A в регуляции липидного обмена, женских половых гормонов, ТБК-активных продуктов и общей антиоксидантной активности у здоровых женщин и больных гипертонической болезнью (ГБ), не проходящих (1-ГБ) и проходящих (2-ГБ) курсы кинезитерапии.

Методы. В исследование вошли 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ (контроль). Больные ГБ были разделены на 2 группы. В первую (1-ГБ) вошли 37 женщин с артериальной гипертензией II стадии, средний возраст которых составил $57,8 \pm 4,3$ лет. Во вторую группу (2-ГБ) включены 35 женщин в возрасте $56,7 \pm 4,1$ лет, регулярно проходившие на протяжении 2-3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Исследуемые белки изучались методом ИФА с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате «Chem Well» (США). Липидный спектр исследовался на биохимическом анализаторе Siemens Dimension (Germany) с использованием реактивов Siemens (Germany). Уровень эстрадиола, пролактина и прогестерона определяли иммунохимическим способом. Содержание тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в эритроцитах исследовали по методу Л. И. Андреевой, а общую антиоксидантную активность (АОА) по способу М. Ш. Промышлова и соавт.

Результаты. У женщин 1 – ГБ значительно снижено содержание белка GDF11 и повышено – GDF15, CCL11 и JAM-A, уменьшена концентрация эстрогена, прогестерона и пролактина, увеличен уровень ТБК активных продуктов и снижена АОА. У здоровых женщин установлена отрицательная взаимосвязь между содержанием GDF11 и липидами высокой плотности (ЛПВП) и прямая – между GDF15, JAM-A и ТГ и GDF11 и прогестероном. При 1-ГБ выявлены отрицательные взаимосвязи между GDF15 и ЛПВП, JAM-A и ЛПВП, триглицеридами (ТГ) и индексом атерогенности (ИА) и положительные – между CCL11 и ЛПОНП. Обнаружены прямые взаимосвязи между GDF11/JAM-A, ОХС, ЛПОНП и CCL11/JAM-A с ОХС. Кроме того, при 1-ГБ установлены сильные положительные взаимосвязи между GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A и концентрацией прогестерона, а также GDF11/JAM-A, GDF15/JAM-A и CCL11/JAM-A с АОА. У женщин 2-ГБ исследуемые белки соответствуют или приближаются к показателям здоровых.

Заключение. У женщин 1 – ГБ уменьшено содержание белка GDF11 и повышено – GDF15, CCL11 и JAM-A, снижена концентрация эстрогена, прогестерона и пролактина, увеличен уровень ТБК

активных продуктов и уменьшена АОА. У больных 2-ГБ исследуемые тесты приближаются к показателям здоровых людей. У здоровых и больных 1-ГБ и 2-ГБ выявлены взаимосвязи между исследуемыми белками и их сочетанием с показателями липидного спектра, женскими половыми гормонами, ТБК-активными продуктами и АОА. Установлены значительные отличия в исследуемых корреляционных отношениях у здоровых и больных 1-ГБ и 2-ГБ.

Ключевые слова. GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A, гипертоническая болезнь (ГБ), кинезитерапия, липидный спектр, эстрадиол, прогестерон, пролактин, ТБК, АОА

The role of proteins GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A in the regulation of the lipid spectrum, female sex hormones and lipid peroxidation in women with/without essential hypertension

E. S. Guseva², B. I. Kuznik^{1,2}, Y. N. Smolyakov^{1,2}, S. O. Davydov^{1,2}, N. N. Tsybikov¹, E. V. Fefelova¹, M. S. Maximenya¹, P. P. Tereshkov¹

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia

²Innovation Clinic Academy of Health, Chita, Russia

Abstract

Aim. To research the role of GDF11, GDF15, CCL11 and JAM-A proteins in the regulation of lipid metabolism, female sex hormones, TBA-active products and total antioxidant activity in healthy women and patients with essential hypertension (EH), not passing (1-EH) and passing (2-EH) kinesitherapy courses.

Methods. The study involved 30 relatively healthy women aged $55,2 \pm 2,9$ (control). Patients with EH were divided into 2 groups. The first (1-EH) included 37 women with stage II arterial hypertension, the average age of which was $57,8 \pm 4,3$ years. The second group (2-EH) included 35 women aged $56,7 \pm 4,1$ years who regularly underwent 3–4 months and a half months of kinesitherapy for 2–3 years. The studied proteins were studied by ELISA using reagents from USCN Cloud Clone Corp using a Chem Well apparatus (USA). The lipid spectrum was studied using a Siemens Dimension (Germany) biochemical analyzer using Siemens reagents (Germany). The levels of estradiol, prolactin and progesterone were determined by the immunochemical method. The content of thiobarbituric acid (TBA) in red blood cells was studied by the method of L. I. Andreeva, and the total antioxidant activity (AOA) according to the method of M. S. Promyslov et al.

Results. In women with 1-EH, the content of GDF11 protein is significantly reduced and increased – GDF15, CCL11 and JAM-A, the concentration of estrogen, progesterone and prolactin is reduced, the level of TBA of active products is increased and AOA is reduced. In healthy women, a negative relationship was found between the content of GDF11 and HDL and the direct one between GDF15, JAM-A and TAG, and GDF11 and progesterone. In 1-EH, negative relationships were found between GDF15 and HDL, JAM-A and HDL, TAG and AI, and positive were found between CCL11 and VLDL. Direct relationships were found between GDF11/JAM-A, Total Cholesterol, VLDL and CCL11/JAM-A with Total Cholesterol. In addition, 1-EH showed strong positive correlations between GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A and progesterone concentration, as well as GDF11/JAM-A, GDF15/JAM-A and CCL11/JAM-A with AOA. In 2-EH women, the subjects correspond or are close to healthy ones.

Conclusion. In 1-EH women, the GDF11 protein content is reduced and GDF15, CCL11 and JAM-A are increased, the concentration of estrogen, progesterone and prolactin is reduced, the level of TBA of active products is increased and AOA is reduced. In 2-EH patients, the tests are close to those of healthy people. In healthy and 1-EH and 2-EH patients, the relationships between the studied proteins and their combination with the lipid spectrum, female sex hormones, TBA-active products and AOA were revealed. Significant differences were found in the studied correlation relationships in healthy and sick 1-EH and 2-EH.

Keywords: GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A, essential hypertension (EH), kinesitherapy, lipid spectrum, estradiol, progesterone, prolactin, TBA, AOA

Известно, что в основе развития атеросклероза и возникшей в большинстве случаев на его фоне гипертонической болезни (ГБ), лежат процессы воспаления и нарушения липидного обмена. Вместе с тем, за последние годы в эксперименте показано, что значительную роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) играет дифференцировочный фактор роста 11 (Growth Differentiation Factor 11 – GDF11), способствующий не только ликвидации у старых мышей явления возрастной кардиогипертрофии [1,2], но и препятствует развитию ГБ [3–6]. В то же время установлено, что по мере старения у людей и животных увеличивается концентрация хемокина CCL11 (Эотаксин 1) [7–9]. Особенно резко его содержание возрастает при инфаркте миокарда и других заболеваниях ССС [10–12]. При повышении концентрации дифференцировочного фактора роста 15 (Growth Differentiation Factor 15 – GDF15) резко увеличивается летальность при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, ишемической и не ишемической индуцированной кардиомиопатии, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, инсульте и сахарном диабете 2 типа [13, 14]. Наконец, адгезивная молекула JAM-A (Junctional Adhesion Molecule-A) является предиктором возникновения гипертонического криза [15, 16].

Вместе с тем, нашими прежними исследованиями [3–6, 17] установлено, что при ГБ между перечисленными выше с одной стороны и показателями кардиогемодинамики – с другой, существуют тесные корреляционные отношения, носящие как синергический, так и анТГонистический характер. Отсюда невольно возникло предположение, что при ГБ должны существовать корреляционные связи между исследуемыми белками, липидным спектром, содержанием женских половых гормонов и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В то же время положительные корреляции с одним из белков могут «гаситься» отрицательными воздействиями других [4, 5]. Вот почему одной из задач наших исследований явилось изучение отношений между GDF11/GDF15, GDF11/CCL11, GDF11/JAM-A, GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A, показателями липидного спектра, женскими половыми гормонами – эстрогеном, прогестероном и пролактином. Известно, какую важную роль в патогенезе гипертонической болезни играет усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение антиоксидантной активности (АОА) [6]. Нас заинтересовало, существует ли связь между исследуемыми нами белками и их соотношениями с основным показателем системы ПОЛ – сильным окислителем тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и общей антиоксидантной активностью (АОА).

Материалы и методы исследования.

В наблюдениях приняли участие 102 женщины. Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ года и индексом массы тела (ИМТ) – $24,4 \pm 2,3$. Больные ГБ были разделены на 2 группы. В первую группу (1-ГБ) вошли 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и имеющих относительно высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ лет, а ИМТ $28,6 \pm 4,4$. Во вторую группу (2-ГБ) вошли 35 женщины (возраст $56,7 \pm 4,1$ лет; ИМТ – $28,2 \pm 4,3$), регулярно проходившие на протяжении 2–3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Курс кинезитерапии назначался строго индивидуально, продолжался полтора месяца, упражнения осуществлялись с использованием линейки кардиотренажеров (беговая дорожка, велотренажер, эллипс), а также тренажеров блочно-рычаговой системы. Занятия проходили 3–4 раза в неделю и длились в зависимости от состояния пациента от одного до полутора часов. За это время расход энергии составлял от 200 до 300 КК. В этой группе больных показатели артериального давления и клиническая картина носили более благоприятный характер [3–6].

Основной диагноз женщинам был выставлен на основании признаков поражения органов – мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным ЭХОКГ), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий. Все больные женщины получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов.

Критериями к исключению из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при индексе массы тела более 40,0.

На момент исследования у 31 больных с ГБ, получавших гипотензивную терапию (1-ГБ) был

достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 – цифры АД были выше, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (2-ГБ), коррекции АД потребовалось у 1 больной.

У женщин контрольной и опытных групп методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялось содержание "белка молодости" GDF11 и "белков старости" GDF15, JAM-A и CCL11 с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате «Chem Well» (США), а также вычислялись отношения GDF11/GDF15, GDF11/CCL11, GDF11/JAM-A, GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A.

На биохимическом анализаторе Siemens Dimension (Germany) с использованием реактивов Siemens (Germany) определяли общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП). Кроме того, аппарат автоматически устанавливал индекс атерогенности (ИА). Иммунохимическим способом (аппарат «Advia Centaur», Siemens Germany) был выявлен уровень эстрадиола, пролактина и прогестерона. Содержание тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в эритроцитах

определялось по методу Л. И. Андреевой [18], а общая антиоксидантная активность (АОА) по способу М. Ш. Промыслова и соавт [19].

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.4 [20]. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Стьюдента (в модификации Крамера-Уэлча). Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона после проверки выборок на соответствие нормальному закону распределения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты исследования.

Данные о содержании исследуемых нами белков и их соотношении у здоровых женщин и больных 1-ГБ и 2-ГБ представлены в таблице 1.

Как видно из приведенных данных, у женщин с 1-ГБ значительно снижено содержание белка GDF11 и повышена концентрация белков GDF15, CCL11 и JAM-A. У женщин группы 2-ГБ содержание исследуемых белков в значительной степени

Таблица 1. Содержание исследуемых белков и их соотношения у здоровых женщин и больных ГБ

Показатель	контроль	1-ГБ	2-ГБ	p1	p2	p3
GDF11 (pg/ml)	31,3 ± 8,6	9,3 ± 1,1	27,1 ± 6,6	0,003	0,751	0,004
GDF15 (pg/ml)	6,1 ± 2,3	13,9 ± 1,99	9,9 ± 4,4	0,0001	0,306	0,132
CCL11 (pg/ml)	187,7 ± 36,8	260,9 ± 32,3	207,4 ± 24,1	0,026	0,339	0,213
JAM-A (ng/ml)	2,8 ± 0,6	3,5 ± 0,4	2,7 ± 0,4	0,008	0,823	0,026
GDF11/GDF15	5,52 ± 2,95	1,12 ± 1,08	4,6 ± 5,64	0,006	0,041	0,070
GDF11/CCL11	0,168 ± 0,063	0,067 ± 0,069	0,235 ± 0,209	0,009	0,064	< 0,0001
GDF11/JAM-A	10,3 ± 4,56	5,23 ± 4,52	4,86 ± 1,42	< 0,0001	< 0,0001	0,683
GDF15/CCL11	0,043 ± 0,033	0,072 ± 0,066	0,12 ± 0,129	0,19	0,003	0,087
GDF15/JAM-A	2,37 ± 1,49	7,85 ± 10,5	14,8 ± 29,6	0,26	0,038	0,26
CCL11/JAM-A	62,7 ± 23,2	216 ± 402	153 ± 197	0,099	0,38	0,38

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; Представление данных $M \pm SD$. Сравнение групп по критерию Крамера-Уэлча. p1 – контроль и 1-ГБ; p2 – контроль и 2-ГБ; p3 – 1-ГБ и 2-ГБ. Поправка на множественное сравнение "Hotell (1988)".

приближается к контролю. При 1-ГБ и 2-ГБ соотношение GDF11/GDF15, GDF11/CCL11 и GDF11/JAM-A снижается в 2–5 раза и более, тогда как при 2-ГБ эти взаимосвязи (за исключением GDF11/JAM-A) приближаются или даже превосходят норму. Вместе с тем, соотношение между собой «белков старости» GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A, как при 1-ГБ, так и при 2-ГБ резко возрастает.

Нашими прежними исследованиями [4, 5] установлено, что у пациенток 1-ГБ по сравнению с относительно здоровыми женщинами (контроль) повышено содержание общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПОНП и увеличен ИА. У пациенток 2-ГБ существенных отклонений от нормы в липидном спектре не выявлено.

У здоровых женщин установлена отрицательная взаимосвязь между содержанием GDF11 и ЛПВП ($r = -0,49$; $p = 0,007$) и вероятная с ЛПНП ($r = -0,332$; $p = 0,078$). У здоровых также обнаружены прямые связи между концентрацией GDF15

и ТГ ($r = 0,44$; $p = 0,019$) и намечается тенденция к прямой взаимосвязи с ОХС ($r = 0,312$; $p = 0,1$) и отрицательные с ЛПВП ($r = -0,314$; $p = 0,1$). Кроме того, обнаружена положительная взаимосвязь между содержанием JAM-A и ТГ ($r = 0,433$; $p = 0,021$). Что касается хемокина CCL11, то взаимосвязей с показателями липидного спектра нами не выявлено. Также у здоровых женщин не обнаружено связей между соотношением отдельных исследуемых белков и показателей липидного спектра.

При 1-ГБ не установлено каких-либо взаимосвязей между уровнем GDF11 и тестами, характеризующими состояние липидного обмена. В то же время в этой группе больных выявлены обратные взаимосвязи средней степени между уровнем GDF15 и ЛПВП ($r = -0,442$; $p = 0,024$), а также с ИА ($r = -0,493$; $p = 0,012$): отрицательные корреляционные отношения между содержанием JAMA и ТГ ($r = -0,514$; $p = 0,014$) и положительные CCL11 и ЛПОНП ($r = 0,514$; $p = 0,024$). Кроме того,

Таблица 2. Содержание женских половых гормонов и показатели ПОЛ у здоровых женщин и больных гипертонической болезнью

Показатель	контроль	1-ГБ	2-ГБ	p1	p2	p3
Эстроген, нг/мл	93,29 ± 12,59	20,20 ± 1,20	38,60 ± 3,97	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Прогестерон, нг/мл	0,92 ± 0,36	0,38 ± 0,06	0,91 ± 0,13	< 0,0001	0,926	< 0,0001
Пролактин, нг/мл	10,61 ± 1,36	7,34 ± 0,41	8,03 ± 0,62	< 0,0001	< 0,0001	0,0004
ТБК мкмоль/л	3,08 ± 0,73	3,77 ± 0,58	3,6 ± 1,97	0,0002	0,155	0,630
АОА %	23,7 ± 7,79	17,27 ± 4,26	19,7 ± 4,87	0,0003	0,0227	0,0407

Примечание: АОА – общая антиоксидантная активность, ГБ – гипертоническая болезнь. Представление данных $M \pm SD$. Сравнение групп по критерию Крамера-Уэлча. p1 – контроль и 1-ГБ; p2 – контроль и 2-ГБ; p3 – 1-ГБ и 2-ГБ. Поправка на множественное сравнение "Hotmel (1988)".

имеются прямые взаимосвязи между GDF11/JAM-A и ОХС ($r = 0,485$; $p = 0,026$), ЛПНП ($r = 0,449$; $p = 0,054$, связь вероятная, близкая к значимой) и ЛПОНП ($r = 0,436$; $p = 0,048$): CCL11/JAMA с ОХС ($r = 0,657$; $p = 0,003$), ЛПНП ($r = 0,485$; $p = 0,057$, связь вероятная, близкая к значимой) и ЛПОНП ($r = 0,58$; $p = 0,012$).

Наконец, при 2-ГБ каких-либо взаимоотношений между белками GDF11, GDF15, JAM-A, CCL11 и показателями липидного спектра не обнаружено. В то же время выявлены тенденция к отрицательной взаимосвязи между соотношением GDF11/GDF15 и ЛПНП ($r = -0,44$; $p = 0,068$) и ЛПОНП ($r = 0,492$; $p = 0,038$).

В следующей серии исследований мы проследили, как изменяется содержание женских половых гормонов и показателей системы ПОЛ у женщин с 1-ГБ и 2-ГБ (табл. 2)

Оказалось, что у больных 1-ГБ резко снижается содержанием эстрогена, прогестерона и пролактина. У 2-ГБ концентрация эстрогена и пролактина также уменьшается, однако в меньшей степени, чем при 1-ГБ, тогда как уровень прогестерона соответствует контролю.

У относительно здоровых женщин существует сильная положительная взаимосвязь между содержанием GDF11 и прогестероном ($r = 0,741$; $p = 0,006$) и между отношением GDF11/CCL11 и пролактином ($r = 0,689$; $p = 0,019$). У больных 1-ГБ и 2-ГБ каких-либо связей между исследуемыми белками и гормонами не обнаружено.

В то же время у больных 1-ГБ нами выявлены довольно сильные взаимосвязи между отношениями GDF15/JAM-A ($r = 0,399$; $p = 0,044$) и CCL11/JAMA ($r = 0,519$; $p = 0,009$) с одной стороны и концентрацией прогестерона – с другой. При

2-ГБ взаимосвязей между отношениями отдельных белков и женскими половыми гормонами не обнаружено.

У женщин группы 1-ГБ по сравнению со здоровыми женщинами наблюдается увеличение ТБК активных продуктов и значительное снижение АОА. У больных 2-ГБ эти сдвиги выражены в меньшей степени.

У здоровых женщин и больных 2-ГБ не обнаружены взаимосвязи между отдельными исследуемыми белками, а также их отношениями с ТБК и АОА. Между тем, у женщин с 2-ГБ имеется тенденция к прямой взаимосвязи между хемокином CCL11 и ТБК ($r = 0,339$; $p = 0,097$), а также отношениями GDF11/JAM-A ($r = 0,651$; $p = 0,0008$), GDF15/JAM-A ($r = 0,464$; $p = 0,023$) и CCL11/JAM-A с АОА ($r = 0,50$; $p = 0,013$).

Анализ полученных данных

Наши исследования показали, что у здоровых женщин существуют отрицательная взаимосвязь между концентрацией GDF11 и ЛПВП и ЛПНП. В то же время у больных 1-ГБ и 2-ГБ подобных взаимоотношений не выявлено. Следует отметить, что в исследованиях, проведенных YY Jing et al. [21], установлено, что у мышей с ожирением, вызванных диетой с высоким содержанием жиров, уровень GDF11 в сыворотке значительно снижался. Одновременно, в обработанных пальмитатом миотрубках C2C12 наблюдалось уменьшение экспрессии этого белка. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что увеличение уровня GDF11 способно приводить к снижению отдельных показателей липидного спектра, что отмечено нами у здоровых женщин.

Косвенно полученные нами данные находят подтверждение в экспериментах W. Mei et al. [22], установивших, что рекомбинантный GDF11 защищает мышей с апополипротеином E- / - от эндотелиального повреждения и уменьшает развитие у них атеросклероза.

Представленные данные позволяют говорить о том, что белок GDF11 способен препятствовать развитию атеросклероза непосредственно, либо опосредовано, воздействуя на обмен липидов. Вместе с тем, мы не можем объяснить, почему корреляционные отношения между содержанием белка GDF11 и показателями липидного спектра проявляется только у относительно здоровых женщин.

Наши исследования показали, что у здоровых женщин и больных 2-ГБ не существует взаимосвязи между содержанием белка GDF15 и показателями липидного спектра, тогда как у женщин с 1-ГБ выявлены прямые взаимосвязи между уровнем GDF15 и ЛПВП и отрицательные с ИА. Полученные нами данные во многом согласуются с исследованиями Sari N et al [23], не выявивших связей между содержанием в сыворотке GDF15 и угрозой возник-

новения сердечно-сосудистых катастроф у женщин с хирургической менопаузой, а также содержанием общего холестерина, ТГ, ЛПВП и ЛПНП. В то же время у больных ГБ нельзя окончательно отрицать роли GDF15 в нарушении липидного обмена. В частности, установлено, что увеличение концентрации GDF15 тесно связано с субклиническим вариантом атеросклероза, включая максимальное ИМТ и присутствие атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях [24].

Нами у здоровых женщин, а также больных 2ГБ, не выявлено взаимосвязи между хемокином CCL11 и показателями обмена липидов. Между тем, при 1-ГБ обнаружены прямые взаимосвязи между CCL11 и ЛПОНП. Известно, что содержание «белка старости» CCL11 при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе при ГБ, повышено [4, 6]. Отсюда логично предположить, что CCL11 способствует развитию атеросклероза и сопутствующей ему ГБ. Об этом, в частности, свидетельствуют данные E Emanuele et al. [11], показавших, что концентрация CCL11 в плазме отражает масштаб атеросклеротического повреждения коронарных артерий.

Согласно нашим данным, у здоровых женщин обнаружена положительная, а у больных 1-ГБ отрицательная взаимосвязь между содержанием JAM-A и ТГ. С большой осторожностью можно предположить, что это явление у больных 1-ГБ носит приспособительный защитный характер. В то же время в период формирования ГБ JAM-A должна способствовать развитию патологического процесса.

Нами у здоровых женщин не выявлено взаимосвязей между сочетанием отдельных исследуемых белков и показателями обмена липидов. У больных 1-ГБ обнаружены прямые связи между GDF11/JAM-A и ОХС, ЛПНП и ЛПОНП, а также CCL11/JAM-A с ОХС, ЛПНП, ЛПОНП.

Наконец, при 2-ГБ выявлены взаимосвязи между соотношением GDF11/GDF15 и ЛПНП и ЛПОНП.

Полученные данные нам кажутся вполне закономерными. При ГБ белок GDF11 должен сдерживать отрицательное влияние «предиктора смерти» GDF15, концентрация которого при заболеваниях ССС резко возрастает, на течения ГБ, в том числе и на дисбаланс в содержании «полезных» и «вредных» липидов.

Нами у здоровых женщин обнаружена положительная взаимосвязь между содержанием GDF11 и прогестероном, а также отношением GDF11/CCL11 и пролактином, тогда как у больных 1-ГБ установлены взаимосвязи между отношениями GDF15/JAMA CCL11/JAMA с одной стороны и концентрацией прогестерона – с другой. У женщин с 2-ГБ связей между исследуемыми белками и гормонами не выявлено.

Логично, что белок GDF11, являющийся «маркером продолжительности жизни» [25], положительно коррелирует с содержанием женских

половых гормонов. Между тем, белки GDF15, CCL11 и JAM-A, сокращающие длительность жизни млекопитающих [7, 16], должны оказывать противоположное влияние. Объяснить полученные нами данные, говорящие о том, что увеличение отношениями GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A может сопровождаться возрастанием концентрации женских половых гормонов, не представляется возможным. Каких-либо сведений, касающихся данной проблемы, в доступной нам литературе мы не нашли. Эти факты требуют дальнейшего самого тщательного изучения.

Нами подтверждены имеющиеся в литературе сведения, что при гипертонической болезни усиливаются процессы ПОЛ и снижается антиоксидантная активность. В частности, С. Russo et al. [26] указывают, что при ГБ усилены процессы липопероксидации и что окислительный стресс играет существенную роль в патогенезе эссенциальной гипертонии и в артериальных повреждениях, связанных с ГБ. Согласно данным Е. В. Фефеловой и др. [27], при ИБС, сопровождаемой ГБ, увеличивается концентрация ТБК-активных продуктов. AS Hendre et al. [28] обращают внимание на то, что при ГБ не только более интенсивно протекает ПОЛ, но и значительно снижена АОА. Согласно данным R. Rodrigo et al. [29], усиление процессов ПОЛ является маркером ГБ, а укрепление системы антиоксидантной защиты должно способствовать улучшению функциональных и структурных нарушений, вызванных этими сдвигами обменных процессов. С последним положением трудно не согласиться. Нами показано, что у больных ГБ, занимающихся умеренной физической нагрузкой (2-ГБ), содержание ТБК и АОА в меньшей степени отличается от контроля, чем при 1 – ГБ. Установлено, что в процессе физической тренировки повышается антиоксидантная защита организма [30].

У здоровых женщин и больных ГБ мы не выявили взаимосвязи между исследуемыми нами белками, ТБК и АОА. Между тем, у женщин с 1-ГБ имеется тенденция к прямой взаимосвязи между белком CCL11 и ТБК, а также отношением GDF11/JAM-A GDF15/JAM-A и CCL11/JAM-A с АОА. В литературе мы встретили лишь одну работу [31], в которой говорится, что у диабетических крыс имеются прямые корреляции между малоновым диальдегидом и CCL11, что подтверждает наши данные. В то же время под воздействием рекомбинантного GDF11 уменьшается интенсивность перекисного

окисления липидов и белков и возрастает антиоксидантная активность, что, по мнению Y. Zhou et al. [32], лежит в основе омолаживающего действия этого белка. Что касается белков GDF15 и JAM-A, то о их взаимосвязях с процессами пероксидации сведений в литературе не имеется.

На основании наших данных и сведений, имеющих в литературе, можно говорить о том, что у больных ГБ белок GDF11 сдерживает усиление процессов ПОЛ. Между тем, объяснить, почему отношения GDF15/JAM-A и CCL11/JAM-A положительно коррелирует с АОА мы в настоящее время не в состоянии. В то же время эти данные мы не можем считать случайными, ибо одновременно указанные соотношения положительно коррелируют с концентрацией прогестерона, что свидетельствует об их «омолаживающем» действии. С большой осторожностью можно предположить, что GDF15, CCL11 и JAM-A влияя на различные, пока еще не изученные патогенетические механизмы развития ГБ, способны нивелировать действия друг друга.

Мы хотим обратить внимание на то, что нередко корреляционные отношения между исследуемыми нами показателями при 2-ГБ приближаются к контролю. Последнее, безусловно, является благоприятным фактом. Нашими исследованиями [4, 5] установлено, что при 2-ГБ в большей степени, чем при 1-ГБ, под влиянием медикаментозной терапии наблюдается стабилизация кровяного давления и во многих случаях нормализуется состояние кардиогемодинамических функций. Полученные факты объясняются тренирующим действием физической нагрузки на состояние сердечно-сосудистой системы [33, 34, 17, 35–37] и позволяют рекомендовать регулярное использование комплекса кинезитерапевтических процедур для терапии ГБ.

Все представленные нами данные говорят о том, что при ГБ белки GDF11, GDF15, CCL11 и JAM-A, а также их соотношения, оказывают существенное непосредственное или опосредованное влияние на состояние липидного обмена, содержание половых гормонов и процессов ПОЛ. Дальнейшие исследования в этом направлении важны не только в теоретическом плане, но и намечают новые пути для терапии ГБ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM. Joseph Gannon, James R Pancoast, Pratyusha Yalamanchi, Manisha Sinha, Claudia Dall'Osso, Danika Khong, Jennifer L Shadrach, Christine M Miller, Briita S Singer, Alex Stewart, Nikolaos Psychogios, Robert E Gerszten, Adam J Hartigan, Mi-Jeong Kim, Thomas Serwold, Amy J Wagers, Richard T Lee. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy. *Cell*. 2013;153(4):828–39. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.015.
2. Castellano JM. Blood-Based Therapies to Combat Aging. *Gerontology*. 2019;65(1):84–9. DOI: 10.1159/000492573.

3. Guseva ES, Davydov SO, Kuznik BI, Smolyakov YN, Stepanov AV, Fine I, Magen E. Role of growth differentiation factor 11 (GDF11) in the regulation of lipid metabolism and cardiobiohemodynamic function in hypertensive patients with mild exertion. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4:93–8. Russian (Гусева ЕС, Давыдов СО, Кузник БИ, Смоляков ЮН, Степанов АВ, Файн ИВ, Маген Е. Роль дифференцировочного фактора роста 11 (GDF11) в регуляции липидного обмена и кардиогемодинамических функций у больных гипертонической болезнью при умеренной физической нагрузке. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4:93–8) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-93-98.
4. Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Smolyakov YN, Guseva ES. The value of the “protein of youth” – GDF11 and “proteins of old age” – GDF15, CCL11, JAM-A in the regulation of blood pressure in healthy and hypertensive women. *Journal of Pathological physiology and experimental therapy*. 2018; 2: 46–52. Russian (Кузник БИ, Давыдов СО, Степанов АВ, Смоляков ЮН, Гусева ЕС. Значение «белка молодости» – GDF11 и «белков старости» – GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;2:46–52) DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.46-52.
5. Kuznik BI, Davydov SO, Smolyakov YN, Stepanov AV, Guseva ES. The role of proteins "youth and old age" in the pathogenesis of hypertension. *Successes of gerontology*. 2018;3:362–7. Russian (Кузник БИ, Давыдов СО, Смоляков ЮН, Степанов АВ, Гусева ЕС. Роль белков "молодости и старости" в патогенезе гипертонической болезни. *Успехи геронтологии*. 2018;3:362–7).
6. Kuznik BI, Havinson VK, Davydov SO, Stepanov AV. Proteins of youth and old age. Proteins are markers of cellular aging and predictors of longevity. *Palmarium, academic publishing*. 2017;285. Russian (Кузник БИ, Хавинсон ВХ, Давыдов СО, Степанов АВ. Белки молодости и старости. Белки – маркёры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. *Palmarium, academic publishing*. 2017;285)
7. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, Stan TM, Fainberg N, Ding Z, Eggel A, Lucin KM, Czirr E, Park JS, Couillard-Després S, Aigner L, Li G, Peskind ER, Kaye JA, Quinn JF, Galasko DR, Xie XS, Rando TA, Wyss-Coray T. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011;477:90–4. DOI: 10.1038/nature10357.
8. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, Castellano JM, Mosher KI, Luo J, Wyss-Coray T. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nature Medicine*. 2014;20(6):659–63. DOI: 10.1038/nm.3569.
9. Zhang C, Wang Y, Ge Z, Lin J, Liu J, Yuan X, Lin Z. GDF11 attenuated ANG II-induced hypertrophic cardiomyopathy and expression of ANP, BNP and beta-MHC through down-regulating CCL11 in mice. *Current molecular medicine*. 2019;18(10):661–71 DOI: 10.2174/1566524019666190204112753.
10. Wang X, Yang X, Sun K, Chen J, Song X, Wang H, Liu Z, Wang C, Zhang C, Hui R. The haplotype of the growth-differentiation factor 15 gene is associated with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clinical Science*. 2009;118(2):137–45. DOI: 10.1042/CS20080637.
11. Emanuele E, Falcone C, D'Angelo A. et al. Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):140–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.002.
12. Kuznik BI, Davydov SO, Roitman EV, Smolyakov YN, Guseva ES, Stepanov AV, Tsybikov NN, Fefelova EV, Linkova NS, Khavinson BK. Protein GDF15 and the state of cardiobiohemodynamic functions in women with hypertension. *Doctor*. 2019;30(1):3–9. Russian (Кузник БИ, Давыдов СО, Ройтман ЕВ, Смоляков ЮН, Гусева ЕС, Степанов АВ, Цыбиков НН, Фёфелова ЕВ, Линькова НС, Хавинсон ВХ. Белок GDF15 и состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Врач*. 2019;30(1):3–9) DOI: 10.29296/25877305-2019-01-01.
13. Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(1):S154–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.09.016.
14. Bonaterra GA, Ziegel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, Kinscherf R. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):1–14. DOI: 10.1161/JAHA.112.002550.
15. Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F, Liu B, Hewinson J, Toward M, Hendy EB, Graham D, junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovascular research*. 2012;96(3):552–60. DOI: 10.1093/cvr/cvs273.
16. Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ebrlich YH, Kordecki E, Wong LY, Tso AW, Cherny SS, Sham PC, Lam TH, Lam KS, Cheung BM. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. *American journal of hypertension*. 2009;22(5):500–5. DOI: 10.1038/ajh.2009.23.
17. Davydov SO, Stepanov AV, Kuznik BI, Guseva ES. Influence of kinesitherapy on the level of the jam-a adhesive molecule in patients with hypertension. *Bulletin of restorative medicine*. 2017;5:33–7. Russian (Давыдов СО, Степанов АВ, Кузник БИ, Гусева ЕС. Влияние кинезитерапии на уровень адгезивной молекулы jam-a у больных гипертонической болезнью. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;5:33–7).
18. Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kiskun AA. Modification of the method for determining lipid peroxides in a test with thiobarbituric acid. *Laboratory work*. 1988; 11: 41–3. Russian (Андреева ЛИ, Кожемякин ЛА, Кишкун АА. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988;11:41–3).

19. Promyslov MS, Demchuk ML. Modification of the method for determining the total antioxidant activity of blood serum. *Questions of medical chemistry*. 1990; 36 (4): 90–2. Russian (Промыслов МШ, Демчук МЛ. Модификация метода определения суммарной антиокислительной активности сыворотки крови. *Вопросы медицинской химии*. 1990;36(4):90–2).
20. Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Available at: <https://www.R-project.org> (Accessed 23 March 2019).
21. Jing YY, Li D, Wu F, Gong LL, Li R. GDF11 does not improve the palmitate induced insulin resistance in C2C12. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(8):1795–802.
22. Mei W, Xiang G, Li Y, Li H, Xiang L, Lu J, Xiang L, Dong J, Liu M. GDF11 Protects against Endothelial Injury and Reduces Atherosclerotic Lesion Formation in Apolipoprotein E-Null Mice. *Molecular Therapy*. 2016;24(11):1926–38. DOI: 10.1038/mt.2016.160.
23. Sari N, Engin-Estyn Y, Kiyak Za layan E, Guzman AY, Polat MF. Evaluation of cardiovascular disease risk in women with surgically induced menopause. *Gynecological Endocrinology*. 2016 Jun;32(6):498–501. DOI: 10.3109/09513590.2015.1136615.
24. Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, Susan Cheng, Anabita Ghorbani, Kai C Wollert, Tibor Kempf, Ralph B D'Agostino, Joseph F Polak, Vasan S Ramachandran, Thomas J Wang, Jennifer E Ho. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clinical chemistry*. 2014;60(11):1402–8. DOI: 10.1373/clinchem.2014.227116.
25. Zhou Y, Jiang Z, Harris EC, Reeves J, Chen X, Pazdro R. Circulating Concentrations of Growth Differentiation Factor 11 Are Heritable and Correlate With Life Span. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2016;71(12):1560–3. DOI: 10.1093/gerona/glv308.
26. Russo C, Olivieri O, Girelli D, Faccini G, Zenari ML, Lombardi S, Corrocher R. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension*. 1998;16(9):1267–71.
27. Fefelova EV, Fefelova EV, Maksimena MV, Tereshkov PP, Tsybikov NN. The effect of smoking and hypertension on the content of low-density oxidized lipoproteins and antibodies to them in practically healthy individuals and patients with coronary heart disease. *Transbaikalian medical bulletin*. 2014;4:154–8. Russian (Фефелова ЕВ, Фефелова ЕВ, Максимена МВ, Терешков ПП, Цыбиков НН. Влияние курения и артериальной гипертензии на содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у практически здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;4:154–8).
28. Hendre AS, Shariff AK, Patil SR, Durgawale PP, Sontakke AV, Suryakar AN. Evaluation of oxidative stress and anti-oxidant status in essential hypertension. *J Indian Med Assoc*. 2013 Jun;111(6):377–8,380–1.
29. Rodrigo R, Libuy M, Felíz F, Hasson D. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage. *Disease markers*. 2013;35(6):773–90. DOI: 10.1155/2013/974358.
30. Balykin MV, Sagidova SA, Zharkov AV. Changes blood gas and of free radical oxidation of lipids in the myocardium during adaptation to physical stress. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2015;101(9):1007–12.
31. Shanmugam NI, Figarola JL, Li Y, Swiderski PM, Rabbar S, Natarajan R. Proinflammatory effects of advanced lipoxidation end products in monocytes. *Diabetes*. 2008;57(4):879–88. DOI: 10.2337/db07-1204.
32. Zhou Y, Song L, Ni S, Zhang Y, Zhang S. Administration of rGDF11 retards the aging process in male mice via action of anti-oxidant system. *Biogerontology*. 2019;1–11. DOI: 10.1007/s10522-019-09799-1.
33. Roitman EV *Clinical hemorheology. Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2003; 3: 13–27. Russian (Ройтман ЕВ. *Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология*. 2003;3:13–27.)
34. Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarin AA. Features of blood pressure profile and heart rate variability in patients with arterial hypertension, depending on the level of physical activity and psycho-emotional stress. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4:23–28. Russian (Ушаков АВ, Иванченко ВС, Гагарина АА. Особенности профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4:23–28). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-23-28.
35. Davydov SO, Tereshkov PP, Maximienya MV, Fefelova EV, Bikbaeva MV. The effect of kinesitherapy on the state of the hemostatic system in hypertensive patients. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2016; 3: 142–3. Russian (Давыдов СО, Терешков ПП, Максименя МВ, Фефелова ЕВ, Бикбаева МВ. Влияние кинезитерапии на состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016;3:142–3).
36. Davydov SB, Kuznik BI, Stepanov AV, Morar NB, Ayusbiev OD. The effect of kinesitherapy on the content of the “hormone of youth” Irisin in healthy and patients with coronary heart disease. *Bulletin of restorative medicine*. 2015;5:91–98. Russian (Давыдов СО, Кузник БИ, Степанов АВ, Морарь НВ, Аюшеев ОД. Влияние кинезитерапии на содержание «гормона молодости» ирисина у здоровых и больных ишемической болезнью сердца. *Вестник восстановительной медицины*. 2015;5:91–98).
37. Prestgaard E, Mariampillai J, Engeseth K, Erikssen J, Bodegerd J, Liestul K, Gjesdal K, Kjeldsen S, Grundvold I, Berge E. Change in Cardiorespiratory Fitness and Risk of Stroke and Death. *Stroke*. 2019;50(1):155–61. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021798.

Связь липопротеида(а) и пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) у молодых мужчин

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.03.0005

© К. С. Бенимецкая^{1,2}, М. П. Ячменева¹, Л. В. Щербакова¹, Д. В. Денисова¹, Ю. И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск

² Новосибирский национальный исследовательский государственный Университет (НГУ), Новосибирск

Для цитирования: Ксения Сергеевна Бенимецкая, Мария Павловна Ячменева, Лилия Валерьевна Щербакова, Диана Вахтанговна Денисова, Юлия Игоревна Рагино. Связь липопротеида(а) и пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) у молодых мужчин. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 3(40): 51–59. DOI: 110.34687/2219–8202.JAD.2020.03.0005

Абстракт

Цель. Изучить связь между уровнями липопротеида(а) (Лп(а)) и пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) в репрезентативной выборке молодых мужчин из популяции Новосибирска.

Материалы и методы: из числа участников одномоментного популяционного обследования случайной выборки населения (25–45 лет) «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири» была сформирована выборка из 492 мужчин. Определялись уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), глюкозы, PCSK9, Лп(а).

Результаты: уровень Лп(а) составил 12,56 (10,50; 17,02) мг/дл, уровень PCSK9 – 300,19 (240,20; 361,80) нг/мл. Была показана слабая положительная корреляционная связь Лп(а) с ОХС ($r = 0,286$; $p = 0,0001$), ХС ЛНП ($r = 0,282$; $p = 0,0001$) и PCSK9 ($r = 0,138$; $p = 0,004$). Лп(а) был статистически значимо выше у лиц с ОХС ≥ 5 ммоль/л и с ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л. По данным однофакторного регрессионного анализа были выявлены ассоциации Лп(а) с ОХС ($B (SE) = 1,458 (0,306)$; $p < 0,0001$), ХС ЛНП ($B (SE) = 1,676 (0,348)$; $p < 0,0001$) и PCSK9 ($B (SE) = 0,005 (0,002)$; $p = 0,02$). По данным многофакторного регрессионного анализа были выявлены ассоциации Лп(а) с ОХС ($B (SE) = 1,767 (0,350)$; $p < 0,0001$), ТГ ($B (SE) = - 0,934 (0,412)$; $p = 0,02$) и тенденция с PCSK9 ($B (SE) = 0,004(0,002)$; $p = 0,07$). При применении пошагового метода подтвердились связи с ОХС ($B(SE) = 1,808(0,333)$; $p < 0,001$) и с ТГ ($B(SE) = - 0,875(0,354)$; $p=0,01$). В другой модели была выявлена положительная ассоциация Лп(а) с ХС ЛНП ($B(SE) = 1,662 (0,353)$; $p < 0,0001$) и тенденция с PCSK9 ($B(SE) = 0,004(0,02)$; $0,06$).

Заключение: представлены первые данные о взаимоотношении уровней Лп(а) и PCSK9 в российской популяции. Выявленная связь признанного маркера атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Лп(а) и перспективного биомаркера PCSK9 позволяет предположить прогностическую ценность последнего.

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

Ключевые слова: липопротеид(а), Лп(а), пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PCSK9, гиперхолестеринемия, популяция

Association of lipoprotein(a) with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in young males

K. S. Benimetskaya^{1,2}, M. P. Yachmeneva¹, L. V. Shcherbakova¹, D. V. Denisova¹, Yu. I. Ragino¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University (NSU), Novosibirsk, Russia

Abstract

Objectives: to study the relationship between levels of lipoprotein(a) (Lp(a)) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in a representative sample of young males from the Novosibirsk population.

Methods: a sample of 492 males was formed from the participants of a one-time population (25–45 years old) survey "Monitoring of health status and prevalence of risk factors of therapeutic diseases, their prediction and prevention in Siberia". Levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose, PCSK9, and Lp(a) were measured.

Results: the level of Lp(a) was 12,56 (10.50; 17.02) mg/dl, the level of PCSK9 was 300.19 (240.20; 361.80) ng/ml. A weak positive correlation between Lp(a) and TC ($r = 0.286$; $p = 0.0001$), LDL-C ($r = 0.282$; $p = 0.0001$) and PCSK9 ($r = 0.138$; $p = 0.004$) was shown. Lp(a) was significantly higher in individuals with TC ≥ 5 mmol/l and with LDL ≥ 3 mmol/l. Associations of Lp(a) with TC (B (SE) = 1.458 (0.306); $p < 0.0001$), LDL-C (B (SE) = 1.676 (0.348); $p < 0.0001$) and PCSK9 (B (SE) = 0.005 (0.002); $p = 0.015$) were found according to linear regression analysis. Multivariate regression analysis revealed associations of Lp(a) with TC (B (SE) = 1.767 (0.350); $p < 0.0001$), TG (B (SE) = - 0.934 (0.412); $p = 0.02$) and trend with PCSK9 (B (SE) = 0.004(0.002); $p = 0.07$). The associations with TC (B (SE) = 1.808(0.333); $p < 0,001$) and with TG (B (SE) = - 0.875(0.354); $p = 0.01$) were confirmed by step-by-step approach. A positive association of Lp(a) with LDL-C (B (SE) = 1.662 (0.353); $p < 0.0001$) and a trend with PCSK9 (B(SE) = 0.004(0.02); 0.06) were found in another model.

Conclusions: the first data on the relationship between Lp(a) and PCSK9 levels in the Russian population are presented. Found correlation and associations between Lp(a), the avowed biomarker of atherosclerotic cardiovascular diseases, and PCSK9, the promising biomarker, suggests the prognostic value of the last one.

The reported study was funded by RFBR according to the research project № 18–34–00763.

Keywords: lipoprotein(a), Lp(a), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, hypercholesterolemia, population.

Введение

Липопротеид(а) (Лп(а)) – липопротеид крови, имеющий строение надмолекулярного комплекса: он состоит из богатой холестерином частицы липопротеида низкой плотности (ЛНП), одной молекулы аполипопротеида В100 и белка аполипопротеида(а), присоединенного дисульфидной связью. Высокий уровень Лп(а) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за счет протромботических/антифибринолитических эффектов благодаря структурной гомологии с плазминогеном и плазмином и отсутствию фибринолитической активности, а также из-за своих провоспалительных эффектов. Измерение Лп(а) рекомендовано производить у взрослых для выявления лиц с высоким риском атеросклеротических ССЗ (при уровне

> 180 мг/дл), у отдельных пациентов с семейной историей ранних ССЗ и для реклассификации у лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска [1].

Пропротеин конвертаза субтилизин/кexин 9 типа (proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9, или PCSK9) синтезируется преимущественно в печени и играет критически важную роль в липидном метаболизме. Наиболее известной функцией PCSK9 является деградация рецепторов ЛНП, на основании чего был разработан новый класс гиполипидемических препаратов – моноклональных антител против PCSK9, которые способны не только снижать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 60% на фоне терапии статинами, но и на 20–35% снижать уровень Лп(а) [2]. Растет количество экспериментальных и клинических

данных, расширяющих понимание механизмов, через которые PCSK9 может способствовать атерогенезу: показано, что PCSK9 обеспечивает эффекты, не связанные исключительно с концентрациями в плазме АпоВ-содержащих липопротеидов. Кроме деградации рецепторов ЛНП PCSK9 участвует и в деградации рецепторов липопротеидов очень низкой плотности, CD36, ApoER2, рецепторов ЛНП 1-го типа (LRP1). Судя по всему, PCSK9 также экспрессируется в атеросклеротической бляшке, в частности на уровне гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиоцитов, и оказывает паракринное воздействие на множество рецепторов пенистых клеток [3]. Накапливающиеся данные по участию PCSK9 в эндотелиальной дисфункции показывают связь PCSK9 с артериальным давлением [4]. Вероятно, PCSK9 также участвует в углеводном метаболизме, функции почек и нервной системы, иммунном ответе и онкогенезе [5].

В целом, уровень PCSK9 в крови может являться маркером сердечно-сосудистого риска и иметь прогностическую значимость [6], как и Лп(а). Более того, Tavori H. и коллеги в 2016 году впервые показали, что PCSK9 физически связан с частицами Лп(а) у лиц с высоким уровнем Лп(а) независимо от прямого связывания с аполипопротеидом(а) и способности Лп(а) переносить окисленные фосфолипиды. В своем исследовании авторы изучали 39 пациентов с высоким Лп(а), которые поступили в клинику для проведения Лп(а)-афереза, и трансгенных мышей, экспрессирующих только человеческий апо(а) или человеческий Лп(а). Tavori H. и коллеги сделали выводы о том, что комплекс Лп(а)-PCSK9 может рассматриваться как биомаркер сердечно-сосудистого риска [7]. В 2017 году Lambert G. с коллегами отметили, что изучение связи между PCSK9 и Лп(а) позволит определить роль PCSK9 в метаболизме Лп(а) [8].

Количество данных о связи Лп(а) и PCSK9 невелико, в основном исследования включали пациентов с вероятной или определенной семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Целью нашего исследования было изучить связь между уровнями Лп(а), признанного маркера атеросклеротических ССЗ, и PCSK9, перспективного маркера, в репрезентативной выборке молодых мужчин из популяции Новосибирска.

Материалы и методы

В рамках исследования «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири» в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН в 2013–2017 гг. проводилось одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения. Возраст обследуемых составлял 25–45 лет, все лица проживали в типичных районах Новосибирска. Ло-

кальный этический комитет одобрил проведение исследования, все участники подписывали информированное согласие. Для проведения настоящего исследования из общего числа обследованных была сформирована выборка из 492 мужчин.

Для проведения биохимических исследований пробы крови забирались однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Уровни липидных показателей (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов TermoFisher (Финляндия). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л). В случаях высокого уровня триглицеридов ХС ЛНП не вычислялся. Методами иммуноферментного анализа (ИФА) был определен уровень PCSK9, используя тест-системы «Human PCSK9 ELISA» (BioVendor, Czech Republic), и уровень Лп(а), используя тест-системы «Human Lp(a) ELISA» (Assaypro LLC, USA).

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS (v.13). Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение и как медиана (Me) и межквартильный размах (25%; 75%), в силу того, что большинство изучаемых показателей имели ненормальное распределение. Сравнение в группах проводилось с помощью непараметрического метода Mann-Whitney (сравнение двух независимых групп). Многомерный анализ проводился с помощью множественной линейной регрессии: в качестве зависимой переменной использовался Лп(а), в качестве независимых переменных в различные модели включались ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, PCSK9, глюкоза, индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление (САД).

Результаты

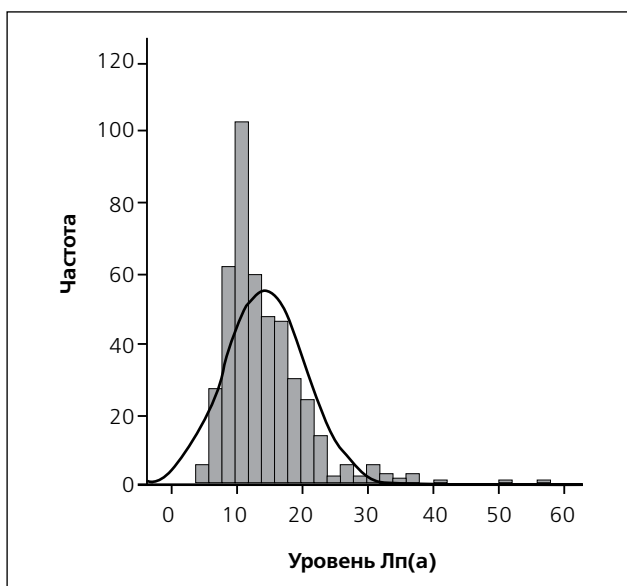
Клиническая характеристика выборки мужчин 25–45 лет ($n=492$) представлена в таблице 1.

Характеристики распределения уровня PCSK9 и его связь с липидными параметрами и глюкозой крови в данной выборке обсуждались отдельно [9]. Средний уровень Лп(а) составил $14,41 \pm 6,35$ мг/дл, медиана и межквартильный размах – 12,56 (10,50; 17,02) мг/дл, минимальный зарегистрированный в группе уровень Лп(а) был 4,31 мг/дл, а максимальный – 57,89 мг/дл. Повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) выявлен у 3,4% лиц. Распределение Лп(а) в исследуемой группе значимо отличалось от нормального по данным теста Колмогорова-Смирнова ($p < 0,001$), гистограмма распределения представлена на рисунке 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц

	M ± SD	Me (25%;75%)
Возраст, годы	35,98 ± 5,86	35,86 (31,17;41,08)
ИМТ	26,65 ± 4,95	26,49 (23,16;29,48)
ОХС, ммоль/л	5,11 ± 1,02	5,06 (4,39;5,73)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,27 ± 0,88	3,21 (2,62;3,83)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 ± 0,28	1,16 (1,03;1,37)
ТГ, ммоль/л	1,40 ± 0,98	1,10 (0,77;1,69)
РСК9, нг/мл	325,9 ± 141,97	300,19 (240,20; 361,80)
Глюкоза	5,91 ± 0,84	5,83 (5,52; 6,24)
АД, мм рт ст	126,13 ± 13,4/ 82,91 ± 9,93	124,50 (117,00;133,50)/ 82,00 (76,00;89,50)

Примечание: M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, РСК9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Рисунок 1. Гистограмма распределения уровней Лп(а) в исследуемой группе

По данным корреляционного анализа по Спирману была показана слабая положительная статистически значимая корреляционная связь уровня Лп(а) с ОХС ($r = 0,286$; $p = 0,0001$), ХС ЛНП ($r = 0,282$; $p = 0,0001$) и с уровнем РСК9 ($r = 0,138$; $p = 0,004$).

Сравнивали уровень Лп(а) в подгруппах, контрастных по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, возрасту, ИМТ, артериальному давлению, статусу курения. Было показано, что Лп(а) был статистически значимо выше в выборке с уровнем ОХС ≥ 5 ммоль/л, чем в выборке ОХС < 5 ммоль/л при сравнении пары независимых выборок,

отличающихся по уровню ОХС; в выборке с ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, чем в выборке с ХС ЛНП < 3 ммоль/л при сравнении пары независимых выборок, отличающихся по уровню ХС ЛНП; В независимых выборках, отличающихся по уровню ХС ЛВП, ТГ, возрасту, ИМТ, артериальному давлению, статусу курения уровень Лп(а) не различался (таблица 2).

Для оценки связи Лп(а) с показателями возраста, ОХС, ТГ, ХС ЛВП, РСК9, глюкозы, ИМТ, САД был проведен множественный регрессионный анализ. На первом этапе проводился однофакторный регрессионный анализ с включением каждого из вышеперечисленных факторов риска со стандартизацией по возрасту (Таблица 3, Модель 1). Статистически значимые ассоциации были выявлены с ОХС, ХС ЛНП и РСК9, все ассоциации были положительными. Данные модели объясняли 5,1%, 5,2% и 1,5% вариабельности Лп(а) у мужчин 25–45 лет, соответственно.

Модель 2 включала одновременно все показатели: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, РСК9, глюкозу, ИМТ, САД, стандартизованные по возрасту (Таблица 3, Модель 2). Статистически значимые ассоциации были выявлены с ОХС, ТГ и тенденция с РСК9. С ОХС и РСК9 ассоциация была положительная, а с ТГ – отрицательная. Данная модель объясняла 7,3% вариабельности Лп(а). При применении пошагового метода подтвердились вышеуказанные связи с ОХС ($B(SE) = 1,808(0,333)$; $p < 0,001$) и с ТГ ($B(SE) = -0,875(0,354)$; $p = 0,01$).

Поскольку была получена статистически достоверная ассоциация Лп(а) с ХС ЛНП, то было интересно проанализировать многофакторную модель с включением этого показателя. В данную многофакторную модель были включены перемен-

Таблица 2. Распределение показателя Лп(а) в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозе, возрасту, ИМТ, артериальному давлению, статусу курения

Факторы риска		Количество наблюдений	Лп(а)		p
			М ± SD	Me (25%;75%)	
ОХС	≥ 5 ммоль/л	226	15,29 ± 6,15	14,07 (11,17; 18,36)	< 0,0001
	< 5 ммоль/л	213	13,47 ± 6,44	11,72 (9,65; 15,57)	
ХС ЛНП	≥ 3 ммоль/л	261	15,47 ± 6,76	14,15 (11,17; 18,19)	< 0,0001
	< 3 ммоль/л	177	12,90 ± 5,32	11,69 (9,41; 15,12)	
ХС ЛВП	≤ 1,03 ммоль/л	100	13,98 ± 5,61	12,87 (10,74; 16,40)	0,90
	> 1,03 ммоль/л	339	14,53 ± 6,55	12,33 (10,47; 17,35)	
ТГ	≥ 1,7 ммоль/л	110	14,44 ± 6,12	12,87 (10,71; 17,81)	0,65
	< 1,7 ммоль/л	329	14,40 ± 6,43	12,37 (10,50; 16,92)	
Глюкоза	≥ 6,1 ммоль/л	151	15,01 ± 7,26	12,88 (10,81; 17,52)	0,36
	< 6,1 ммоль/л	288	14,09 ± 5,80	12,42 (10,44; 16,88)	
	≥ 5,6 ммоль/л	305	14,39 ± 6,53	12,40 (10,50; 16,94)	0,71
	< 5,6 ммоль/л	134	14,44 ± 5,92	12,60 (10,51; 17,07)	
Возраст	≥ 35 лет	232	14,61 ± 6,96	12,22 (10,65; 16,82)	0,94
	< 35 лет	207	14,18 ± 5,59	12,80 (10,17; 17,35)	
ИМТ	≥ 25	259	14,62 ± 6,59	12,87 (10,64; 17,32)	0,42
	< 25	180	14,10 ± 5,99	12,15 (10,38; 16,62)	
АД	≥ 140/90 мм рт. ст.	110	15,20 ± 7,99	13,23 (10,63; 18,07)	0,34
	< 140/90 мм рт. ст.	328	14,10 ± 5,65	12,33 (10,50; 16,67)	
Курение	Курит	191	14,70 ± 6,62	12,94 (10,68; 17,05)	0,24
	Не курит или бросил более 3 месяцев назад	247	14,13 ± 6,09	12,21 (10,38; 16,83)	

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

ные: ХС ЛНП, PCSK9, глюкоза, САД, ИМТ (Таблица 3, Модель 3). Другие липидные показатели не были включены в силу высокой корреляции с ХС ЛНП. Была выявлена статистически значимая положительная ассоциация Лп(а) с ХС ЛНП и тенденция положительной связи с PCSK9. Данная модель объясняла 6,4% вариативности Лп(а). При применении пошагового метода статистически значимым фактором являлся ХС ЛНП ($B(SE) = 1,663(0,339)$; $p < 0,0001$).

Была проанализирована множественная линейная регрессионная модель, где в качестве независимых переменных были включены дихотомические переменные: возрастные группы ($25 \leq \text{возраст} < 35$ / $35 \leq \text{возраст} \leq 45$ лет); факт наличия/отсутствия

артериальной гипертензии; группа ИМТ ($\text{ИМТ} \leq 25$ / $\text{ИМТ} > 25$); группа по уровню ОХС ($\text{ОХС} < 5$ ммоль/л / $\text{ОХС} \geq 5$ ммоль/л); группа по уровню глюкозы плазмы (глюкоза плазмы $< 6,1$ / глюкоза плазмы $\geq 6,1$), ХС ЛВП ($\text{ХС ЛВП} > 1,03$ ммоль/л / $\text{ХС ЛВП} \leq 1,03$ ммоль/л), ТГ ($\text{ТГ} < 1,7$ ммоль/л / $\geq 1,7$ ммоль/л) и непрерывная переменная – уровень PCSK9. Результаты анализа подтверждают выводы предыдущих моделей: статистически значимые ассоциации выявлены с группой ОХС ($B(SE) = 1,829(0,642)$; $p = 0,005$) и тенденция с PCSK9 ($B(SE) = 0,004(0,002)$; $p = 0,05$). При исключении из вышеприведенной модели категориальных переменных по уровням ОХС, ЛВП, ТГ и включении группы по уровню ХС ЛНП ($\text{ХС ЛНП} < 3$ ммоль/л

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа связи факторов риска с Лп(а) в выборке мужчин 25–45 лет

Параметры	Модель 1*		Модель 2**		Модель 3**	
	B (SE)	p	B (SE)	p	B (SE)	p
ОХС, ммоль/л	1,458 (0,306)	< 0,0001	1,767 (0,350)	< 0,0001		
ХС ЛНП, ммоль/л	1,676 (0,348)	< 0,0001			1,662 (0,353)	< 0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	0,952 (1,091)	0,38	-0,363 (1,238)	0,77		
ТГ, ммоль/л	0,006 (0,328)	0,99	-0,934 (0,412)	0,02		
PCSK9, г/мл	0,005 (0,002)	0,02	0,004(0,002)	0,07	0,004(0,02)	0,06
Глюкоза, мг/л	0,281 (0,415)	0,50	-0,001(0,437)	0,99	-0,003(0,434)	0,99
САД	0,020 (0,230)	0,40	0,019(0,025)	0,44	0,021(0,025)	0,39
ДАД	0,044 (0,031)	0,16				
ИМТ	0,007 (0,064)	0,92	-0,037(0,074)	0,62	-0,079(0,069)	0,25

Примечание: B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела.

* В модель включен показатель, стандартизованный по возрасту.

** В модель включены все указанные показатели, стандартизованные по возрасту.

/ ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л) также подтвердились результаты предыдущих моделей. Выявлена статистически значимая положительная связь с группой ХС ЛНП (B(SE) = 2,442(0,613); $p < 0,001$) и PCSK9 (B(SE) = 0,004(0,002); $p = 0,04$). При применении пошагового метода статистически значимыми факторами являются ОХС (B(SE) = 1,673(0,599); $p = 0,005$) и PCSK9 (B(SE) = 0,005(0,002); $p = 0,03$), и ЛНП (B(SE) = 2,479(0,602); $p < 0,0001$) и PCSK9 (B(SE) = 0,005(0,002); $p = 0,02$) в двух моделях, соответственно.

Обсуждение

Эпидемиологические исследования показали, что концентрация Лп(а) наиболее низкая у лиц европеоидной расы (медиана 12 мг/дл, межквартильный размах 5 – 32), китайского населения (медиана 11 мг/дл, межквартильный размах 4 – 22) и японцев (медиана 13 мг/дл, межквартильный размах 5 – 26), несколько выше у латиноамериканцев (медиана 19 мг/дл, межквартильный размах 8 – 43), еще более высокие уровни можно наблюдать у лиц африканского происхождения (медиана 39 мг/дл, межквартильный размах 19–69) [10]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология

сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) в популяции жителей регионов (Ивановская, Вологодская, Тюменская области, Приморский край, Республика Северная Осетия [Алания], город Томск) медиана и межквартильный размах Лп(а) составили 11,1 мг/дл (3,9; 20,2) [11]. Полученные нами данные по медиане и межквартильному размаху Лп(а) 12,56 мг/дл (10,50; 17,02) согласуются с эпидемиологическими данными по уровню Лп(а) у европеоидов и в российской популяции. Интересно, что при этом повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) в нашем исследовании был выявлен у 3,4% лиц, в то время как по литературным данным уровень Лп(а) > 25 мг/дл встречается примерно у 30% европеоидов [12].

В представленном нами исследовании была установлена положительная корреляция Лп(а) с ОХС и ХС ЛНП, более высокий уровень Лп(а) у лиц с уровнем ОХС ≥ 5 ммоль/л, ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л и ассоциации с ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Положительные связи Лп(а) с ОХС и ХС ЛНП отмечались также в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ [11] и крупном популяционном исследовании на европейской популяции с участием более чем 56 тысяч человек BiomarcARE [13], что согласовывает-

ся с нашими данными.

В настоящем исследовании показана слабая положительная статистически значимая корреляционная связь уровня Лп(а) с уровнем PCSK9, а также ассоциация Лп(а) с PCSK9 по данным однофакторного регрессионного анализа и тенденция ассоциации Лп(а) с PCSK9 по данным двух различных моделей многофакторного регрессионного анализа. Нам не удалось найти других исследований, где оценивался бы уровень Лп(а), PCSK9 и характер их взаимоотношений в популяционных выборках за исключением нескольких исследований, где фигурировали контрольные группы.

В исследовании Neikaies Y. и коллег (2018) была показана корреляция PCSK9 и Лп(а) в объединенной группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n=50$) и без него ($n=50$) ($r=0,254$, $p<0,0138$) (контрольная группа), а также изолированно в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($r=0,287$, $p=0,05$), но не в контрольной группе отдельно, что в некоторой степени соответствует полученным нами данным. Neikaies Y. и коллеги предположили роль синергического эффекта Лп(а) и PCSK9 в развитии атерогенной дислипидемии и макрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа [14], что безусловно должно лечь в основу дальнейших исследований.

Среди немногочисленных исследований, где рассматривались взаимоотношения показателей Лп(а) и PCSK9, большинство включало пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией или диагностированной СГХС.

В исследовании Афанасьевой О. И. и коллег (2018) с участием 205 пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией ($\text{ОХС} > 7,5$ ммоль/л, $\text{ХС ЛНП} > 4,9$ ммоль/л) была обнаружена слабая корреляционная связь уровней Лп(а) и PCSK9 ($r = 0,16$; $p < 0,05$), которая усиливалась в подгруппе пациентов с низкомолекулярным фенотипом апо(а) ($r = 0,46$; $p = 0,001$). Также Лп(а) был показан независимым предиктором уровня PCSK9 ($r = 0,16$; $p = 0,005$) по данным многофакторного регрессионного анализа [15], что согласуется с полученными в настоящем исследовании данными по связи этих показателей. Также слабая положительная корреляция уровня PCSK9 и Лп(а) ($r = 0,16$, $p = 0,02$) была показана Поповой А. Б. и коллегами (2016) в группе 220 пациентов с уровнем $\text{ОХС} \geq 7,5$ ммоль/л и/или $\text{ХС ЛНП} \geq 4,9$ ммоль/л [16].

В исследовании Сао Y. X. и коллег (2018) была обнаружена тесная корреляция между PCSK9 и Лп(а) у пациентов с гетерозиготной СГХС (геСГХС) ($n = 151$, $r = 0,254$, $p < 0,001$). Причем пациенты с наиболее высокими концентрациями PCSK9 и Лп(а) имели самую высокую распространенность и тяжесть атеросклеротических поражений, а многофакторный регрессионный анализ показал, что PCSK9 был независимо связан с ИБС и заболеваниями периферических артерий, в то время как Лп(а) был связан только с ИБС [17].

Показанная в исследовании Сао Y. X. и коллег корреляция PCSK9 и Лп(а) поддерживается нашими результатами, также авторы в своих выводах предполагают, что PCSK9 может быть лучшим, чем Лп(а) предиктором атеросклеротических ССЗ у пациентов с геСГХС.

Наши данные согласуются с исследованием Sun D. и коллег (2018), где была показана ассоциация между уровнем Лп(а) и PCSK9 ($r = 0,254$, $p < 0,001$) у пациентов с СГХС [18].

В исследовании Alonso R. и коллег (2016) у 161 пациента с СГХС, подтвержденной молекулярно-генетическим методом, не оценивалась связь между Лп(а) и PCSK9, но более высокие уровни PCSK9 и Лп(а) определялись в группе с более выраженной кальцификацией коронарных артерий, что подтверждалось в многофакторном регрессионном анализе [19]. Эти данные подчеркивают роль обоих показателей как маркеров атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Так Chan D. C. и коллеги (2016) изучали асимптомных взрослых из выборки популяционного исследования CUDAS ($n = 295$) и показали, что, хотя PCSK9 не коррелировал с Лп(а), был статистически значимым предиктором толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, причем эта ассоциация была независима от сердечно-сосудистых факторов риска, включающих пол, артериальную гипертензию, курение, ожирение, ХС ЛНП, триглицериды, маркеры воспаления и Лп(а) [20]. Полученные Chan D. C. и коллегами данные говорят о значимости PCSK9 в развитии атеросклероза вне зависимости от липидных показателей и других факторов риска, что подчеркивает важность дальнейшего его исследования.

Заключение

Настоящее исследование представляет первые данные о связи уровней Лп(а) и PCSK9 в репрезентативной выборке из российской популяции. Показанная связь признанного маркера атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Лп(а) и перспективного биомаркера PCSK9 позволяет предположить прогностическую ценность последнего. Поиск взаимосвязей между Лп(а) и PCSK9 является перспективным направлением, способным открыть новые возможности применения PCSK9 в качестве биологического маркера атеросклеротических ССЗ.

Конфликт интересов

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

Список литературы

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, de Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihalovska B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
2. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidab NG, Honarpour N, Lira A, Xue A, Chiruvolu P, Jackson S, Di M, Peach M, Somaratne R, Wasserman SM, Scott R, Stein EA. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57(6):1086–96.
3. D'Ardes D, Santilli F, Guagnano MT, Bucci M, Cipollone F. From Endothelium to Lipids, Through microRNAs and PCSK9: A Fascinating Travel Across Atherosclerosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27:1–8.
4. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Astrakov SV, Shcherbakova LV, Denisova DV, Ragino YI, Voevoda MI. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with hypertension and smoking. *Innovative medicine of the Kuban*. 2019;13(1):20–7. Russian (Бенимецкая КС, Ячменева МП, Астраков СВ, Щербакова ЛВ, Денисова ДВ, Рагино ЮИ, Воевода МИ. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;13(1):20–7).
5. Cesaro A, Bianconi V, Gragnano F, Moscarella E, Fimiani F, Monda E, Scudiero O, Limongelli G, Pirro M, Calabro P. Beyond cholesterol metabolism: The pleiotropic effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Genetics, mutations, expression, and perspective for long-term inhibition*. *BioFactors*. 2020;1–14. Epub 2020 Jan 30.
6. Schindler TH, Leucker TM. PCSK9: Entering a new era of cardiovascular risk prediction. *Int J Cardiol*. 2018;263:152–3.
7. Tavori H, Christian D, Minnier J, Plubell D, Shapiro MD, Yeang C, Giunzioni I, Croyal M, Duell PB, Lambert G, Tsimikas S, Fazio S. PCSK9 Association With Lipoprotein(a). *Circ Res*. 2016;119(1):29–35.
8. Lambert G, Thedrez A, Croyal M, Ramin-Mangata S, Couret D, Diotel N, Nobücourt-Dupuy E, Krempf M, LeBail JC, Poirier B, Blankenstein J, Villard EF, Guillot E. The complexity of lipoprotein(a) lowering by PCSK9 monoclonal antibodies. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(4):261–8.
9. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Smolina MO, Shcherbakova LV, Denisova DV, Ragino YI, Voevoda MI. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with lipid parameters and blood glucose. *JAD*. 2019;36(3):29–36. Russian (Бенимецкая КС, Ячменева МП, Смолина МО, Щербакова ЛВ, Денисова ДВ, Ю. Рагино ЮИ, Воевода МИ. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови. *Ауд*. 2019;36(3):29–36).
10. Matthews KA, Sowers MF, Derby CA, Stein E, Miracle-McMabill H, Crawford SL, Pasternak RC. Ethnic differences in cardiovascular risk factor burden among middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am Heart J*. 2005;149(6):1066–73.
11. Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, Eustifeeva SE, Tarasov VI, Muromtseva GA, Balanova YA, Imaeva AE, Kapustina AV, Shabunova AA, Belova OA, Trubacheva IA, Efanov AY, Astakhova ZT, Kulakova NV, Boytsov SA, Drapkina OM on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):612–21. Russian (Шальнова СА, Ежов МВ, Метельская ВА, Евстифеева СЕ, Тарасов ВИ, Муромцева ГА, Баланова ЮА, Имаева АЭ, Капустина АВ, Шабунова АА, Белова ОА, Трубачева ИА, Ефанов АЮ, Астахова ЗТ, Кулакова НВ, Бойцов СА, Драпкина ОМ; от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):612–21).
12. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):716–21.
13. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Juergensen T, Linneberg A, Niiranen T, Salomaa V, Jousilahti P, Yarnell J, Ferrario MM, Veronesi G, Brambilla P, Signorini SG, Iacoviello L, Costanzo S, Giampaoli S, Palmieri L, Meisinger C, Thorand B, Kee F, Koenig W, Ojeda F, Kontto J, Landmesser U, Kuulasmaa K, Blankenberg S. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2490–8.
14. Nekaies Y, Baudin B, Sakly M, Attia N. Plasma proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) is associated with Lp(a) in non-CAD type 2 diabetic patients. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2018;10(1):116.
15. Afanasieva OI, Ezhov MV, Razova OA, Afanasieva MI, Utkina EA, Pokrovsky SN. Apolipoprotein(a) phenotype determines the correlations of lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in patients with potential familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;277:477–82.

16. Popova AB, Balabonova TV, Pogorelova OA, Tripoten MI, Gornyakova NB, Sergienko IV. The relationship level proprotein convertase subtilisin / kexin 9 type with the severity of carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia. *JAD*. 2016;23(2):33–40. Russian (Попова АБ, Балахонова ТВ, Погорелова ОА, Трипотень МИ, Горнякова НБ, Сергиенко ИВ. Взаимосвязь уровня протеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;23(2):33–40).
17. Cao YX, Liu HH, Sun D, Jin JL, Xu RX, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Li S, Zhang Y, Sun J, Li JJ. The different relations of PCSK9 and Lp(a) to the presence and severity of atherosclerotic lesions in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;277:7–14. Sun D, Li S, Zhao X, Wu NQ, Zhu CG, Guo YL, Gao Y, Qing P, Cui CJ, Liu G, Sun J, Dong Q, Li JJ. Association between lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Metabolism*. 2018;79:33–41.
18. Alonso R, Mata P, Muciz O, Fuentes-Jimenez F, Diaz JL, Zambyn D, Tombs M, Martin C, Moyon T, Croyal M, Thebrez A, Lambert G. PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;254:249–53.
19. Chan DC, Pang J, McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Barrett PH, Watts GF. Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 as a Predictor of Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults. *Heart Lung Circ*. 2016;25(5):520–5.

Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007

© А. А. Аншелес, Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Аншелес Алексей Аркадьевич, Прус Юлия Андреевна, Сергиенко Игорь Владимирович. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 60–68. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007

Абстракт

Цель. Изучить влияние полихимиотерапии на клеточную перфузию миокарда левого желудочка у больных с онкологическими заболеваниями по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Материал и методы. У 66 пациентов с онкологическими заболеваниями, которым планировалось проведение полихимиотерапии (ПХТ), в том числе 35 пациентов без предшествующей ПХТ и 31 пациент с направлением на повторную ПХТ, выполнена перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда левого желудочка (ЛЖ) с одновременной оценкой параметров систолической и диастолической функции. Перфузионная ОЭКТ миокарда выполнялась до начала ПХТ и через 4 курса ПХТ для оценки признаков кардиотоксичности.

Результаты. В группе пациентов с предшествующей полихимиотерапией и сохранной систолической функцией ЛЖ проведенное ранее противоопухолевое лечение приводило к появлению неравномерности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в 61,3% случаев. В обеих группах на фоне проведения текущих курсов полихимиотерапии по данным ОЭКТ визуализировалось усугубление диффузных нарушений перфузии миокарда, а также значимо нарушалась систолическая и диастолическая функции миокарда левого желудочка ($p < 0,05$). Кумулятивная доза доксорубицина > 300 мг/м² ассоциировалась с наличием у пациентов признаков кардиотоксичности по данным С-ОЭКТ миокарда ЛЖ с чувствительностью 90,0% и специфичностью 62,5% (AUC 0,77; $p < 0,01$).

Заключение. Использование метода перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов, находящихся на химиотерапии, позволяет выявить и количественно оценить субклинические повреждения миокарда на клеточном уровне до возникновения функциональных нарушений.

Ключевые слова: кардиоонкология, полихимиотерапия, кардиотоксичность, перфузия миокарда, однофотонная эмиссионная томография.

Early detection of myocardial perfusion impairments in cancer patients undergoing polychemotherapy

A. A. Ansheles, Yu. A. Prus, I. V. Sergienko

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the effects of polychemotherapy (PCT) on the cellular perfusion of the left ventricular myocardium in patients with cancer according to single-photon emission computed tomography.

Material and methods. Gated perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) of the left ventricular (LV) myocardium with systolic and diastolic function assessment was performed in 66 patients with oncological diseases, including 35 patients without prior PCT and 31 patients with a referral for repeated PCT. Myocardial perfusion SPECT was performed before starting PCT and after 4 courses of PCT to assess signs of cardiotoxicity.

Results. In the group of patients with previous PCT and preserved LV systolic function, previously performed antitumor treatment led to the appearance of inhomogeneous myocardial perfusion according to SPECT data in 61.3% of cases. In both groups, current polychemotherapy courses led to more avid diffuse myocardial perfusion impairments, as well as significant impairments of systolic and diastolic function of the left ventricular myocardium ($p < 0.05$). The cumulative dose of doxorubicin >300 mg/m² was associated with the presence of SPECT signs of LV myocardium cardiotoxicity with a sensitivity of 90.0% and a specificity of 62.5% (AUC 0.77, $p < 0.01$).

Conclusion. The use of myocardial perfusion SPECT in patients undergoing chemotherapy enables identification and quantification of subclinical myocardial damage at the cellular level before the onset of functional disorders.

Keywords: cardio-oncology, polychemotherapy, cardiotoxicity, myocardial perfusion, single-photon emission tomography.

Введение

В последнее десятилетие произошел сдвиг парадигмы в лечении онкологических заболеваний, выживаемость пациентов продолжает расти. Очевидно, что огромные успехи, достигнутые в области открытия новых препаратов и методов лечения, продлевают и спасают жизни онкологических пациентов. Однако сегодняшние онкологические больные могут завтра стать пациентами кардиологического профиля [1]. Это происходит вследствие того, что противоопухолевые препараты обладают рядом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В долгосрочной перспективе многие пациенты погибают не от основного заболевания, а от токсической кардиомиопатии и сердечной недостаточности, индуцированной противоопухолевой терапией. Во многом это связано с отсутствием способов ранней и своевременной диагностики кардиотоксичности у данных пациентов. Внедрение таких способов усложняется в связи с множеством механизмов токсического действия противоопухолевых препаратов. Кроме того, разработанные в настоящее время стандарты для оценки признаков кардиотоксичности имеют ряд ограничений, в них отсутствуют возможности выявления признаков повреждения миокарда на субклиническом уровне [2]. Основным способом рутинной оценки кардиотоксичности остается измерение уровня NT-proBNP и оценка изменения ФВ ЛЖ методом эхокардиографии.

В настоящее время возникает интерес к более широкому использованию радионуклидных методов исследования миокарда, давно зарекомендовавших себя не только в диагностике ишемической болезни сердца, но и в выявлении начальных повреждений миокарда при различных

сердечно-сосудистых заболеваниях. Благодаря использованию метода перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с КТ-коррекцией поглощения излучения и ЭКГ-синхронизацией возможна комплексная оценка клеточной перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Один из основных механизмов токсического действия антрациклинов на миокард связан с окислительным стрессом и прямым повреждением митохондрий кардиомиоцитов. В то же время основной радиофармпрепарат, используемый в ядерной кардиологии – ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ) – накапливается в кардиомиоцитах в соответствии с мембранным потенциалом, и около 90% его активности аккумулируется в митохондриях. Эта особенность кинетики МИБИ обуславливает возможность его использования не только для оценки перфузии и жизнеспособности миокарда при ишемических состояниях, но и для оценки прямого токсического повреждения митохондрий кардиомиоцитов и другой некоронарогенной патологии. К сожалению, в настоящее время число исследований, посвященных оценке клеточной перфузии миокарда с целью выявления признаков кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ), невелико. Известно, что на фоне ПХТ возникают диффузные (неочаговые) нарушения перфузии миокарда ЛЖ и увеличивается скорость вымывания ^{99m}Tc-МИБИ из кардиомиоцитов, что расценивается как признак обратимого повреждения миокарда [3]. Однако эти наблюдения в литературе носят описательный характер, поскольку стандартизованный протокол перфузионной ОЭКТ миокарда включает оценку только лишь очаговых изменений (дефектов). В нем отсутствуют количественные параметры для оценки

диффузной неравномерности перфузии, в то время как это необходимо для анализа изменений при динамическом наблюдении.

Таким образом, учитывая один из основных механизмов кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов, а также возможность визуализировать ранние повреждения миокарда на клеточном уровне с помощью ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, появляется диагностическая возможность предупреждения развития серьезных токсических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Данное исследование посвящено изучению влияния полихимиотерапии (ПХТ) на клеточную перфузию миокарда левого желудочка у больных с онкологическими заболеваниями по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ).

Материал и методы

В исследование включено 66 пациентов старше 18 лет, находящихся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, у которых были диагностированы онкологические заболевания различной локализации и различных клинических стадий, требующие проведения ПХТ. Работа выполнена на базе лаборатории фенотипов атеросклероза и отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Обследование пациентов проводили на основе информированного добровольного согласия. Протокол настоящего исследования прошел экспертизу Независимого этического комитета клинических исследований «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Среди больных, включенных в исследование, преобладали больные с саркомой мягких тканей, раком молочной железы, остеосаркомой и сарко-

мой Юинга. Критериями исключения из исследования являлись: возраст младше 18 лет, наличие у пациентов urgentных состояний, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, поражения клапанного аппарата и/или выраженной легочной гипертензии, транзиторной ишемической атаки и/или острого нарушения мозгового кровообращения в предшествующие до исследования 30 дней, постинфарктного кардиосклероза со значимыми дефектами перфузии и снижением ФВ ЛЖ менее 50% по данным С-ОЭКТ миокарда. Кроме этого, критерием исключения было наличие кардиотоксичности, индуцированной противоопухолевыми препаратами у больных, ранее получавших ПХТ на момент исследования, а также отказ пациента от участия в исследовании.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилась ПХТ по схемам, включавшим доксорубицин в дозе 20–60 мг/м². Пациенты были разделены на две группы. Группа ПХТ 1 включала пациентов (n = 35), впервые направленных на ПХТ после выявления онкологического заболевания. Группа ПХТ 2 включала пациентов (n = 31), у которых ранее проводилась ПХТ, и в настоящее время они были направлены на повторный курс химиотерапии в связи с отсутствием признаков кардиотоксичности по данным Эхо-КГ, а именно снижения ФВ ЛЖ более 10% от исходного значения или снижения ФВ ЛЖ ниже 50%. Сравнительная характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1.

Всем пациентам на базе основного учреждения наблюдения были проведены Эхо-КГ и оценка концентрации уровня NT-proBNP. В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ до начала ПХТ и через 4 курса была проведена оценка общеклинического

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследуемых групп

Параметры	Группа ПХТ 1 (n = 35)	Группа ПХТ 2 (n = 31)	p
Возраст, лет	42 ± 16	37 ± 14	0,18*
Женщины	17 (48,6%)	20 (64,5%)	0,29**
Ожирение	9 (25,7%)	7 (22,6%)	0,99
Курение	6 (17,1%)	6 (19,4%)	0,93
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	5 (14,3%)	8 (25,8%)	0,39
Артериальная гипертензия	8 (22,9%)	2 (6,5%)	0,13
Ишемическая болезнь сердца	2 (5,7%)	1 (3,2%)	0,91
Фибрилляция предсердий	2 (5,7%)	0 (0%)	0,53
ЧКВ в анамнезе	2 (5,7%)	0 (0%)	0,53
Сахарный диабет	1 (2,9%)	0 (0%)	0,95

Примечание: * t-тест, ** тест χ^2

состояния и выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, с КТ-коррекцией поглощения излучения (АС) и синхронизацией с ЭКГ, по протоколу покой+нагрузка. У пациентов без соматических ограничений проводилась проба с физической нагрузкой на велоэргометре. У пациентов, имеющих патологию опорно-двигательного аппарата (выраженное ограничение двигательной функции из-за основного заболевания), была выполнена фармакологическая проба с натрием АТФ. По результатам исследования на 1 точке оценивались различия перфузии и сократимости миокарда ЛЖ у пациентов в группах первичной (ПХТ 1) и повторной (ПХТ 2) химиотерапии. По результатам исследования на 2 точке среди включенных пациентов выявлялась подгруппа пациентов с признаками кардиотоксичности, у которых нарушения перфузии и сократимости миокарда ЛЖ сопоставлялись с данными пациентов без проявлений кардиотоксичности.

Перфузионная ОЭКТ миокарда проводилась на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips BrightView ХСТ с LEHR-коллиматорами и КТ-подсистемой. Реконструкция и обработка проекций выполнялась в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS, с итеративным алгоритмом Astonish. Распределение РФП в миокарде в покое и после стресс-теста анализировалась в виде томосцинтиграмм и полярных карт, оценивались разностные изображения (преходящая ишемия). Оценка дефектов перфузии выполнялась с использованием стандартного 17-сегментного картирования, с оценкой стандартных интегральных показателей тяжести поражения миокарда параметров: SSS (Summed Stress Score), SRS (Summed Rest Score), SDS (Summed Difference Score). Эти показатели являются суммой баллов относительных нарушений перфузии (от 0 (норма) до 4 (трансмуральный дефект перфузии) в соответствии с «базой нормы») в каждом из 17 стандартных сегментов. SSS является суммирующим показателем стабильных и проходящих нарушений, SDS – комплексный показатель стресс-индуцированной ишемии. Для SSS и SDS определены референсные значения: SSS 0–3 – нормальные значения, 4–8 – начальное ухудшения, 9–13 – умеренное ухудшение, > 13 – выраженное ухудшение; SDS 0–1 – нет ишемии, 2–4 – начальная ишемия, 5–8 – умеренная ишемия, > 8 – выраженная ишемия [4].

Кроме стандартных параметров нарушения перфузии миокарда оценивались количественные параметры неравномерности перфузии миокарда – индекс тяжести нарушений (σ) и индекс неравномерности перфузии (σ_n). Данные параметры представляют собой среднеквадратичные отклонения значений относительной перфузии в сегментах по отношению к их математическому ожиданию (для σ оно равно 100%, для σ_n – среднему арифметическому от % перфузии во всех сегментах) (патент РФ № 2601098) [5]. Эти параметры ранее

продемонстрировали свою значимость при оценке диффузных нарушений перфузии миокарда вследствие гиперхолестеринемии и дистального коронарного атеросклероза, поэтому в настоящей работе они были использованы для оценки визуально схожих нарушений перфузии вследствие токсических эффектов химиотерапии.

При проведении ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией (С-ОЭКТ) анализировались следующие параметры функционального состояния миокарда ЛЖ: ФВ, КДО и КСО ЛЖ, PER (пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков), PFR (пиковая объемная скорость наполнения желудочков), MFR/3 (средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы), TTRF (время достижения максимальной скорости наполнения, мс).

Статистический анализ выполнен с использованием программных пакетов MedCalc 15,8; Microsoft Excel 2016. Количественные данные в группах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), порядковые (баллы) – в виде медианы и квартилей ($Me [Q_1-Q_3]$). Аналитическую статистику для количественных значений с нормальным распределением выполняли с использованием t-критерия Стьюдента, для порядковых данных – с использованием теста Манна–Уитни. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%), при их сравнении использовался критерий χ^2 . При многофакторном анализе использовали метод логистической регрессии. Пороговое значение кумулятивной дозы доксорубина, определение чувствительности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

На 1 точке в группе ПХТ 1 ВЭМ была выполнена у всех пациентов (100%), в группе ПХТ 2 – у 28 больных (90,3%). У 3 человек (9,7%) из группы ПХТ 2, в связи с невозможностью проведения нагрузочной пробы, проводилась фармакологическая проба с натрия АТФ. У 29 человек (82,9%) в группе ПХТ 1 и у 26 (83,9%) в группе ПХТ 2 был отрицательный результат пробы, у 6 пациентов (17,1%) без лечения и у 5 больных (16,1%) с предшествующей ПХТ проба не была доведена до диагностических критериев. В 100% случаев появление одышки являлось критерием прекращения пробы. В группе ПХТ 1 мощность нагрузки составила $5,9 \pm 1,3$ MET, в группе ПХТ 2 – $5,7 \pm 1,8$ MET. Достоверных различий в MET между группами на 1 точке не выявлено ($p > 0,1$).

Значения параметров систолической и диастолической функции ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда в группах пациентов достоверно не различались (табл. 2). Однако в группе ПХТ 2 отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ ($p = 0,09$).

Таблица 2. Параметры сократительной функции ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда

Параметры	Группа ПХТ 1 (n = 35)	Группа ПХТ 2 (n = 31)	p*
ФВ, %	70 ± 9	65 ± 14	0,09
КДО, мл	73 ± 23	83 ± 31	0,14
КСО, мл	24 ± 13	32 ± 25	0,10
PER, КДО/с	3,54 ± 0,90	3,16 ± 0,99	0,11
PFR, КДО/с	3,18 ± 0,85	2,82 ± 0,90	0,10
MFR/3, КДО/с	1,78 ± 0,41	1,60 ± 0,50	0,11
ТТФ, мс	168,60 ± 39,31	153,40 ± 32,69	0,09

Примечание: *t-тест. ФВ – фракция выброса, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков, PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы, ТТФ – время достижения максимальной скорости наполнения.

Стандартные показатели перфузии миокарда ЛЖ в исследуемых группах также не различались. Однако при сравнении количественных показателей неравномерности перфузии (σ_t , σ_n) у пациентов с предшествующей ПХТ отмечалась

тенденция к неоднородности перфузии миокарда ЛЖ ($p=0,07$ и $p=0,08$ соответственно, табл. 3). Диффузные нарушения перфузии отмечались у 19 (61,3%) пациентов этой группы.

На момент проведения 2 точки основное забо-

Таблица 3. Параметры перфузии миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда

Параметры	Группа ПХТ 1 (n = 35)	Группа ПХТ 2 (n = 31)	p
SSS	6 [4–7]	5 [4–9]	0,63*
SRS	3 [1–5]	3 [2–4]	0,79*
SDS	3 [2–4]	3 [2–5]	0,42*
σ_t	28,81 ± 3,86	30,63 ± 4,29	0,07**
σ_n	7,61 ± 1,08	8,07 ± 1,03	0,08**

Примечание: *U-тест Манна-Уитни, **t-тест, SSS – сумма баллов после стресс-теста, SRS – сумма баллов в покое, SDS – разностная сумма баллов, σ_n – индекс неравномерности перфузии, σ_t – индекс тяжести нарушений перфузии.

левание привело к летальному исходу у 2 пациентов. Таким образом, группа ПХТ 1 на второй точке составила 34 пациента, группа ПХТ 2 – 30 пациентов. Средняя кумулятивная доза доксорубицина в группе ПХТ 1 составила 240 [210–270] мг/м², в группе ПХТ 2 – 600 [360–821] мг/м².

На 2 точке нагрузочная проба в группе ПХТ 1 была выполнена у 32 человек (94,1%), в группе ПХТ 2 – у 27 (90,0%), у остальных была выполнена фармакологическая проба. Отрицательный результат пробы в группе ПХТ 1 был получен у 33 больных (97,1%), в группе ПХТ 2 – у 28 (93,3%), у остальных проба не была доведена до диагностических критериев. В группе ПХТ 1 средняя мощность нагрузки составила 6,0 ± 1,0 MET, в группе ПХТ 2 – 5,0 ± 1,0 MET. При анализе значений MET достоверных различий между точками в группе ПХТ 1 не выявлено, однако в группе ПХТ 2

имелась тенденция к уменьшению MET ($p=0,06$), что обусловлено более низкой толерантностью к физической нагрузке у данных пациентов. Динамика изменений значений в обеих группах была незначимой (Δ группы ПХТ 1 – 0,2 ± 0,9 против Δ группы ПХТ 2 – -0,3 ± 1,3, $p\Delta=0,72$).

При анализе результатов С-ОЭКТ миокарда параметры систолической и диастолической функций ЛЖ параллельно и достоверно ухудшались в обеих группах (табл. 4).

По результатам двух точек достоверной динамики в стандартных параметрах перфузии миокарда ЛЖ в обеих группах не наблюдалось (табл. 5). Однако количественные параметры неравномерности перфузии миокарда ЛЖ достоверно ухудшались в обеих группах. Более выраженное ухудшение параметра неравномерности перфузии миокарда наблюдалось в группе ПХТ 1 (0,72 ± 1,20 против

Таблица 4. Сравнение параметров сократительной функции миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ в исследуемых группах между 1 и 2 точками

Параметры	Группа ПХТ 1		p*	Группа ПХТ 2		p*
	1 точка (n = 35)	2 точка (n = 34)		1 точка (n = 31)	2 точка (n = 30)	
ФВ, %	70 ± 9	63 ± 10	<0,01	65 ± 14	58 ± 11	0,03
КДО, мл	73 ± 23	85 ± 24	0,04	83 ± 31	99 ± 29	0,04
КСО, мл	24 ± 13	32 ± 18	0,04	32 ± 25	44 ± 21	0,05
PER, КДО/с	3,54 ± 0,90	3,13 ± 0,83	0,05	3,16 ± 0,99	2,72 ± 0,72	0,05
PFR, КДО/с	3,18 ± 0,85	2,75 ± 0,93	0,05	2,82 ± 0,90	2,39 ± 0,80	0,05
MFR/3, КДО/с	1,78 ± 0,41	1,57 ± 0,42	0,04	1,60 ± 0,50	1,35 ± 0,48	0,05
ТТРФ, мс	168,60 ± 39,31	184,90 ± 25,70	0,05	153,40 ± 32,69	151,00 ± 36,80	0,79

Примечание: * t-тест, ФВ – фракция выброса, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков, PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы, ТТРФ – время достижения максимальной скорости наполнения.

Таблица 5. Сравнение параметров сократительной функции миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ в исследуемых группах между 1 и 2 точками

Параметры	Группа ПХТ 1		p*	Группа ПХТ 2		p*
	1 точка (n = 35)	2 точка (n = 34)		1 точка (n = 31)	2 точка (n = 30)	
ФВ, %	70 ± 9	63 ± 10	<0,01	65 ± 14	58 ± 11	0,03
КДО, мл	73 ± 23	85 ± 24	0,04	83 ± 31	99 ± 29	0,04
КСО, мл	24 ± 13	32 ± 18	0,04	32 ± 25	44 ± 21	0,05
PER, КДО/с	3,54 ± 0,90	3,13 ± 0,83	0,05	3,16 ± 0,99	2,72 ± 0,72	0,05
PFR, КДО/с	3,18 ± 0,85	2,75 ± 0,93	0,05	2,82 ± 0,90	2,39 ± 0,80	0,05
MFR/3, КДО/с	1,78 ± 0,41	1,57 ± 0,42	0,04	1,60 ± 0,50	1,35 ± 0,48	0,05
ТТРФ, мс	168,60 ± 39,31	184,90 ± 25,70	0,05	153,40 ± 32,69	151,00 ± 36,80	0,79

Примечание: * U-тест Манна-Уитни, ** t-тест, SSS – сумма баллов после стресс-теста, SRS – сумма баллов в покое, SDS – разностная сумма баллов, σ_n – индекс неравномерности перфузии, σ_t – индекс тяжести нарушений перфузии. Примечание: * U-тест Манна-Уитни, ** t-тест, SSS – сумма баллов после стресс-теста, SRS – сумма баллов в покое, SDS – разностная сумма баллов, σ_n – индекс неравномерности перфузии, σ_t – индекс тяжести нарушений перфузии.

0,08 ± 1,20, p = 0,04). Достоверной динамики изменений остальных параметров в группах не регистрировалось.

По данным ROC-анализа кумулятивная доза доксорубицина > 300 мг/м² ассоциировалась с наличием у пациентов кардиотоксичности по данным С-ОЭКТ миокарда ЛЖ с чувствительностью 90,0% и специфичностью 62,5%. Площадь под кривой составила 0,77, 95% ДИ 0,62–0,92, p < 0,01. При многофакторном регрессионном анализе

кумулятивная доза доксорубицина, женский пол, наличие отягощенного семейного анамнеза были связаны с кардиотоксичностью для всей выборки пациентов (p < 0,05, табл. 6).

Обсуждение

Кардиотоксичность, индуцированная противоопухолевыми препаратами, является серьезной проблемой, которая ставит под угрозу качество

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с кардиотоксичностью

Параметр	Логистическая регрессия	
	ОШ (95% ДИ)	p
Доза доксорубицина	1,01 (1,00–1,01)	0,03
Возраст	1,0 (0,91–1,09)	0,96
Женский пол	0,01 (0,0002–0,44)	0,02
ИМТ	0,97 (0,74–1,27)	0,81
Курение	0,02 (0,0002–1,68)	0,08
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	114,13 (2,23–5834,59)	0,02
Артериальная гипертензия	0,85 (0,02–35,78)	0,93

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

жизни и общую выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями. Это сложный и непрерывный процесс, начинающийся с повреждения клеток миокарда и сопровождающийся прогрессирующим снижением ФВ ЛЖ и развитием СН. В зависимости от диагноза и вида противоопухолевого лечения показатели кардиотоксичности могут варьировать от 0% до 48% [6]. Текущий стандарт Эхо-КГ для мониторинга сердечной функции обнаруживает признаки кардиотоксичности на поздней стадии, когда уже произошло снижение ФВ ЛЖ, исключая возможность предупредить повреждение миокарда на субклиническом этапе [2]. Альтернативным подходом для диагностики ранней кардиотоксичности является определение концентрации сердечных биомаркеров, таких, как тропонины и натрийуретические пептиды. Однако необходима стандартизация в оценке кардиотоксичности с использованием биомаркеров и создание панели биомаркеров для разработки инновационного способа обнаружения сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных противоопухолевой терапией.

Таким образом, одной из ключевых задач является наиболее ранняя диагностика кардиотоксичности, и в этом плане радионуклидные методы исследования, имеющие высокую чувствительность и широкие возможности анализа функциональных, перфузионных и метаболических процессов, могут иметь решающее значение.

В данной работе основная цель была отведена изучению влияния ПХТ на сократительную функцию и перфузию миокарда у пациентов с онкологическими заболеваниями при помощи С-ОЭКТ миокарда. Выбор С-ОЭКТ в качестве метода оценки перфузии миокарда обусловлен механизмом развития кардиотоксичности. В настоящее время известно более десяти типов гибели клеток, наиболее распространенными формами при кардиотоксичности, вызванной противоопухолевыми

препаратами, являются апоптоз, некроз и аутофагия [7]. Недавно открытые формы гибели клеток, такие как некроптоз, пироптоз и ферроптоз, также участвуют в вызванной лекарственными средствами кардиотоксичности. Однако вне зависимости от механизма, процесс повреждения завершается разрушением митохондрий и гибелью кардиомиоцитов. Учитывая, что радиофармпрепарат ^{99m}Tc -МИБИ, используемый при С-ОЭКТ миокарда, накапливается в основном в митохондриях клетки, отражая перфузию и жизнеспособность кардиомиоцитов, данный метод способен выявлять ранние повреждения миокарда еще на этапе обратимых нарушений. Кроме этого, методика С-ОЭКТ миокарда позволяет количественно оценивать систолическую и диастолическую функции ЛЖ, ФВ ЛЖ и объемные параметры полости ЛЖ.

Согласно литературным данным риск кардиотоксичности у пациентов возрастает с увеличением кумулятивной дозы доксорубицина. Так, при дозе 400 мг/м² частота возникновения дисфункции ЛЖ составляет 3–5%, при дозе 550 мг/м² – 7–26%, а при дозе 700 мг/м² – увеличивается до 18–48% [6]. По этой причине пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы в зависимости от наличия в анамнезе предшествующей ПХТ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, отягощенному семейному анамнезу, а также перечню ССЗ и сопутствующей патологии. Группа ПХТ 2 отличалась лишь исходным наличием кумулятивной дозы доксорубицина (465 [300–731] мг/м²), в связи с более длительным онкологическим анамнезом. Поскольку задачей исследования была оценка независимого влияния химиотерапии на состояние миокарда, группу ПХТ 2 составили пациенты, у которых на момент включения не имелось нарушений систолической функции по данным Эхо-КГ и С-ОЭКТ миокарда.

По данным перфузионной ОЭКТ группы достоверно не различались по стандартным параметрам

перфузии миокарда, то есть у пациентов не было выявлено очаговых нарушений перфузии. Однако значения новых количественных параметров неравномерности перфузии (σ_T и σ_H) у пациентов с предшествующей ПХТ выходили за рамки нормы у 19 из 31 пациента (61,3%), в результате была получена статистическая тенденция к неоднородности перфузии миокарда ЛЖ (σ_T $p=0,07$ и σ_H $p=0,08$ соответственно). Вероятнее всего, неоднородность перфузии миокарда у данной группы пациентов была обусловлена возникшей митохондриальной дисфункцией на фоне терапии доксорубицином. Все вышесказанное позволяет сделать вывод, что пациенты, ранее получавшие антрациклины, уже имели признаки повреждения миокарда на клеточном уровне, которые потенциально могли стать необратимой причиной развития СН.

По результатам С-ОЭКТ миокарда на фоне 4 курсов ПХТ в обеих группах достоверно снижалась систолическая функция ЛЖ. Также в обеих группах развивалась диастолическая дисфункция ЛЖ. Было выявлено достоверное снижение пиковой объемной скорости наполнения желудочков и средней скорости наполнения ЛЖ за первую треть диастолы. Снижение PFR и MFR/3 в группе ПХТ 1 привело к достоверному удлинению ТТРФ. Однако в группе ПХТ 2 значимого удлинения ТТРФ не регистрировалось, что, вероятнее всего, связано с компенсаторным увеличением ЧСС на фоне снижения ФВ ЛЖ. Следует отметить, что изменения функциональных параметров по данным С-ОЭКТ были более наглядными, чем по данным Эхо-КГ. Это представляется закономерным с учетом более высокой воспроизводимости и оператор-независимости метода С-ОЭКТ, позволяющего оценить изменение ФВ ЛЖ с точностью до 1 ед. %.

Нами также проводилась оценка динамики изменений перфузии миокарда ЛЖ на фоне 4 курсов ПХТ. В обеих группах достоверной динамики в оценке стандартных параметров перфузии миокарда ЛЖ по-прежнему не наблюдалось, однако было выявлено достоверное ухудшение количественных параметров неравномерности перфузии. При визуальном анализе это проявлялось более выраженной диффузной неравномерностью перфузии ЛЖ, что в совокупности с более точной оценкой динамики ФВ интерпретировалось как более ранние доказательства кардиотоксичности, которые предоставлялись с заключением лечащему врачу-онкологу.

Следует также упомянуть, что в настоящее время С-ОЭКТ миокарда по протоколу покой+нагрузка в основном используется для диагностики ИБС, поэтому помимо оценки кардиотоксичности нами проводилось выявление преходящей ишемии миокарда на фоне проведения нагрузочной пробы. Исходно у 3 пациентов, включенных в исследование, в анамнезе имелась ИБС, из них у 2 было проведено эндоваскулярное лечение. По результатам С-ОЭКТ миокарда по протоколу покой+нагрузка преходящей ишемии миокарда у данных пациентов выявлено не было. Однако у одного пациента, ранее не имеющего диагноза ИБС, на второй точке была выявлена достоверная преходящая ишемия миокарда, потребовавшая выполнения чрескожного вмешательства на коронарных артериях.

Заключение

Проведенное нами исследование позволяет сделать заключение о высокой информативности метода перфузионной ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ в оценке ранних нарушений клеточной перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ у онкологических пациентов. Это связано с тем, что данный РФП оказывается индикатором реализации механизма токсического действия противоопухолевых препаратов на митохондрии кардиомиоцитов. Важным преимуществом С-ОЭКТ миокарда ЛЖ является одновременное сопоставление сократимости и перфузии миокарда ЛЖ с высокой воспроизводимостью при динамическом наблюдении. Полученные нами данные о возможности визуализации начальных изменений миокарда на фоне ПХТ поднимают вопрос о возможности ранней инициации кардиопротективной тактики у тех пациентов, у которых при сохранной ФВ ЛЖ выявляются диффузные нарушения перфузии миокарда. Дальнейшие исследования необходимы для обоснования включения данного радионуклидного метода в алгоритм обследования пациентов, находящихся на полихимиотерапии. Это позволит не только защитить пациентов от сердечно-сосудистых осложнений ПХТ, но и даст возможность более обоснованно продолжать лечение наиболее эффективными противоопухолевыми препаратами.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? *Redox Biol.* 2020. 29: 101394.
2. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020. 7: 26.
3. Matsuo S., Nakajima K., Kinuya S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium-99m-MIBI Uptake Kinetics. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2013. 1(1): 39-43.
4. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004. 43(2): 200-208.
5. Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. A method for quantitative assessment of initial disturbances and heterogeneity of myocardial perfusion according to the data of single-photon emission computed tomography. Patent for invention RUS 2601098. 2015. Russian (Аншелев А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.В. Способ количественной оценки начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. Патент на изобретение RUS 2601098. 2015.)
6. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M.. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016. 37(36): 2768-2801.
7. Galluzzi L., Vitale I., Melino G., Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018. 25(3): 486-541.

Роль липопротеида(a) в развитии мультифокального атеросклероза и аортального стеноза. Клинический случай и обзор литературы

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0006

© И. А. Алексеева, А. Л. Бурдейная, Н. А. Тмоян, М. В. Ежов

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

Для цитирования: Ирина Александровна. Алексеева, Анна Львовна. Бурдейная, Нарек Арамаисович Тмоян, Марат Владиславович Ежов. Роль липопротеида(a) в развитии мультифокального атеросклероза и аортального стеноза. Клинический случай и обзор литературы. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 69–76.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0006

РЕЗЮМЕ

В статье приводится клинический случай сочетания мультифокального атеросклероза и формирования тяжелого стеноза аортального клапана у 60-ти летнего пациента с повышенным уровнем липопротеида(a). Применение современных хирургических, эндоваскулярных методов лечения, а также оптимальной медикаментозной терапии позволили своевременно улучшить качество жизни больного.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, атеросклероз периферических артерий, каротидный атеросклероз, дегенеративный стеноз аортального клапана, двухстворчатый аортальный клапан, дислипидемия, липопротеид(a), холестерин липопротеидов низкой плотности.

The role of lipoprotein(a) in the development of multisite atherosclerosis and aortic valve stenosis. Clinical case and review

I. A. Alekseeva, A. L. Burdeynaya, N. A. Tmoyan, M. V. Ezhov

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

SUMMARY

The article provides the case of combined multisite atherosclerosis and severe aortic stenosis in 60-years old patient with elevated level of lipoprotein(a). Consecutive use of modern surgical, endovascular methods and optimal medical treatment improved patient's clinical status.

Key words: multisite atherosclerosis, peripheral atherosclerosis, carotid atherosclerosis, degenerative aortic stenosis, bicuspid aortic valve, dyslipidaemia, lipoprotein(a), low-density lipoprotein cholesterol.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются главной причиной смерти в большинстве экономически развитых странах мира. Ежегодно в Европе от ССЗ умирает более 4 млн. человек, при этом более чем 1,4 млн. умирает преждевременно, в возрасте до 75 лет [1]. Клинические проявления атеросклеротического поражения зависят от локализации патологического процесса. Наиболее значимые из них – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь, как две самые частые причины смертности от ССЗ, а также атеросклероз периферических артерий. Наличие атеросклеротического поражения нескольких бассейнов представляет собой агрессив-

ное проявление заболевания и ухудшает прогноз жизни [2].

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АК) – третья по частоте причина смерти от ССЗ. За последнее десятилетие частота развития заболевания неуклонно растет. Причина этого – как увеличение продолжительности жизни населения, так и постепенное старение популяции в целом [3]. Развитие стеноза АК у пациентов с врожденным двухстворчатым клапаном возникает не так редко. Вместе с тем, сочетание распространенного атеросклероза и дегенеративного поражения АК отягощает картину заболевания и представляет собой комплексную медицинскую проблему.

Помимо широко известных модифицируемых факторов риска ССЗ, в последнее время активно изучается роль генетических факторов, провоспалительных агентов, маркеров аутоиммунных заболеваний, и др. [4–5]. Еще одним общепризнанным фактором риска ССЗ является липопротеид(а) [Лп(а)] [6].

Представляем клинический случай развития атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов в сочетании с формированием тяжелого стеноза АК у пациента с дислипидемией и повышенным уровнем Лп(а).

Клинический случай

Пациент С., 60 лет, родился и вырос в Москве. Наследственность не отягощена. В анамнезе – в 2010 г., в ходе обследования по поводу умеренной артериальной гипертензии, дислипидемии, диагностирован стенозирующий атеросклероз сонных артерий, выявлен 90% стеноз внутренней сонной артерии справа, по поводу которого 24.05.2010 г. выполнена операция каротидной эндартерэктомии. В начале 2015 г. при обследовании в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова в связи со стойким характером артериальной гипертензии, несмотря на прием максимальных доз гипотензивных препаратов, диагностирован атеросклероз аорты, начальный (до 30%) атеросклероз артерий нижних конечностей, сохранялся атеросклероз сонных артерий (до 30%). В ходе обследования при дуплексном сканировании почечных артерий заподозрен, а при проведении ангиографического исследования, подтвержден, гемодинамически значимый, до 85%, стеноз правой почечной артерии. Учитывая стойкий характер артериальной гипертензии, одновременно выполнено стентирование пораженного сегмента почечной артерии. Вмешательство прошло без осложнений с хорошим гемодинамическим и клиническим эффектом – на фоне значительного уменьшения доз гипотензивных препаратов уровень АД снизился и длительное время сохраняется в пределах нормальных значений.

Тогда же была выполнена диагностическая коронарография, выявившая признаки нестенозирующего атеросклероза коронарных артерий – стенозы передней нисходящей и правой коронарной артерий, максимально до 50–60%, клиника ИБС у пациента отсутствовала.

В ходе госпитализации в 2015 г. впервые диагностирован стеноз АК средней степени тяжести. Так, по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) – умеренные признаки гипертрофии левого желудочка, при нормальных размерах сердца и удовлетворительной сократительной способности миокарда. Не исключалось наличие двустворчатого АК; отмечалось уплотнение и кальциноз створок, кольца АК, а также признаки стеноза АК средней степени (максимальная скорость аортального

кровотока составляла 3,3 м/с, средний градиент с рГДсАК = 30 мм рт. ст.). Липидный спектр на фоне терапии крестором 20 мг: общий холестерин – 4,58 ммоль/л, триглицериды – 1,86 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – 1,07 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – 2,66 ммоль/л. После выписки, на фоне подобранной антиагрегантной, гипотензивной и гиполипидемической терапии, включая аторвастатин 40 и далее, 80 мг/сутки, пациент чувствовал себя удовлетворительно, вел активный образ жизни, включая занятия горными лыжами. Пациент ежегодно проходил плановое обследование, жалоб не предъявлял, при проведении ЭХО-КГ сохранялись признаки стеноза АК средней степени тяжести. При проведении нагрузочного теста регистрировалась высокая толерантность к физической нагрузке; последнее контрольное обследование пациент прошел в январе 2017 г. Следующая госпитализация в НИИ кардиологии – в июле 2018 г., в связи с клиникой стеноза АК тяжелой степени в виде синдрома стенокардии, одышки, сопровождавшихся проявлениями недостаточности кровообращения преимущественно по малому кругу. По результатам трансторакального и, далее, чреспищеводного ЭХО-КГ подтверждена анатомия АК – двустворчатый АК, площадь – 0,7–0,8 см², максимальная скорость аортального кровотока составила 4,38 м/с; максимальный градиент с АК 76 мм. рт. ст., средний градиент с АК 46 мм. рт. ст., отмечалась выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, при нормальных размерах сердца. После медикаментозной коррекции состояния 26.09.2018 г. в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» пациенту выполнена операция протезирования АК (механический протез “Carbomedics Orbis”), в последующем назначена и подобрана антикоагулянтная терапия варфарином под контролем международного нормализованного отношения (в пределах 2,5–3,0), продолжена терапия бисопрололом 5 мг/сутки. На фоне приема розувастатина 40 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг/сутки, уровень ХС ЛНП в июне 2019 г. составил 2,42 ммоль/л; также был определен Лп(а), который составил 101 мг/дл. Согласно международным и российским рекомендациям, концентрацию Лп(а) нужно определять всем пациентам с ранней манифестацией ССЗ, диагнозом семейной гиперлипидемии, семейным анамнезом ранних ССЗ, повторными эпизодами сердечно-сосудистых осложнений (ССО), несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию [8–9]. В связи с не достижением у пациента целевого уровня ХС ЛНП рекомендовано присоединение к терапии ингибитора PCSK9, в соответствии с последними европейскими рекомендациями по ведению пациентов с дислипидемиями [10].

В настоящее время самочувствие пациента удовлетворительное, приступов стенокардии,

явлений недостаточности кровообращения нет; при контрольном ЭХО-КГ исследовании – уменьшение степени гипертрофии левого желудочка. Он продолжает вести активный образ жизни, и заниматься любимым видом спорта – горными лыжами.

Обсуждение

Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз, как наиболее частая причина смертности и инвалидности во всем мире, представляет собой прогрессирующее системное поражение артерий с многофакторным патогенезом, вовлекающее как крупные, так и более мелкие артерии различной локализации. Атеросклеротические изменения в артериях часто носят генерализованный характер, увеличивая частоту неблагоприятных ССО; изолированное поражение одного сосудистого бассейна является скорее исключением, чем правилом. Стенотическое поражение двух и более сосудистых бассейнов носит название «мультифокальный атеросклероз». Его наличие ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а также определяет сложности в принятии решения о выборе тактики ведения пациента.

На начальных стадиях мультифокальный атеросклероз у значительной части пациентов может протекать бессимптомно. Степень выраженности атеросклеротического поражения может зависеть от различных причин. Так, совокупность региональных, гемодинамических и реологических факторов, таких как турбулентный кровоток на бифуркации или в местах отхождения боковых ветвей, может играть решающую роль в формировании и прогрессировании атеросклеротического поражения [11].

Распространенность мультифокального атеросклероза различных локализаций в популяции различается. Сочетанные формы атеросклероза с поражением коронарных, сонных и артерий нижних конечностей установлены у 30–65% больных [12]. Данные о распространенности и прогностическом значении поражения отдельных сосудистых бассейнов различны и неоднозначны.

По данным мета-анализа, распространенность умеренных и выраженных ($\geq 50\%$) стенозов сонных артерий составляет в популяции 4,2% [13]. Риск развития цереброваскулярных осложнений у подобных пациентов значительно увеличивается. Так, до 10–15% всех инсультов обусловлены тромбозом из атеросклеротической бляшки внутренней сонной артерии размерами до 50–99%. Ежегодный риск развития инсульта у бессимптомных пациентов с 50–99% каротидными стенозами составляет 1,0–3,3%, с более высокой вероятностью неблагоприятного исхода у больных с более значимым сужением или более высокими темпами прогрессирования поражения. В отличие от бессимптомных больных с подобным поражением, у пациентов, ранее перенесших инсульт, ежегодный риск рецидива состав-

ляет 10–43% [14]. Также у пациентов с каротидным атеросклерозом повышен риск не только цереброваскулярных осложнений, но и инфаркта миокарда и фатальных сердечно – сосудистых событий. По данным анализа 17 исследований, включившем 11391 пациентов с бессимптомными стенозами каротидных артерий $\geq 50\%$, 62,9% смертей были обусловлены ССО. Риск коронарной смерти у таких пациентов составил 2,9% в год [15].

Распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей в мире оценивается в 202 млн. человек, из которых почти 40 млн. проживают в Европе [16]. Атеросклероз артерий нижних конечностей обычно начинает проявляться с 50-ти летнего возраста, а начиная с 65 лет его распространенность экспоненциально увеличивается, достигая к 80-летнему возрасту 20% [17]. Атеросклероз артерий верхних конечностей является редким явлением, за исключением стенозов подключичных артерий, распространенность которых в общей популяции оценивается в 3–4%, а у пациентов с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – в 15–20% [14, 18]. Распространенность периферического атеросклероза других локализаций (мезентериальных и почечных артерий) изучена недостаточно. Вместе с тем, у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергавшимся рутинной коронарной ангиографией, при проведении брюшной аортографии поражение мезентериальных артерий выявлялось у 14% пациентов, а почечных – у 7,7% [19].

Атеросклеротическое поражение почечных артерий является наиболее частой причиной развития так называемой «реноваскулярной» гипертонии. Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий приводит к гипоперфузии почечной паренхимы, что индуцирует ряд патофизиологических ответов, включая активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Это, в свою очередь, сопровождается задержкой жидкости, снижением натрийуреза и вазоконстрикцией, что, в конечном итоге, может приводить к формированию стойкой артериальной гипертонии, почечному фиброзу и развитию почечной недостаточности, и, как следствие, ухудшать прогноз [17, 20].

Патогенетические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, поэтому аналогичным является и набор факторов риска. Риск атеросклероза нескольких сосудистых бассейнов резко возрастает с возрастом, особенно при наличии основных сердечно-сосудистых факторов риска – курения, артериальной гипертонии, дислипидемии и сахарного диабета. В последнее время, активно изучается роль дополнительных факторов риска – генетических, провоспалительных маркеров (высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6 и др.), маркеров аутоиммунных заболеваний, а также липопротеида (а) [4–7, 14].

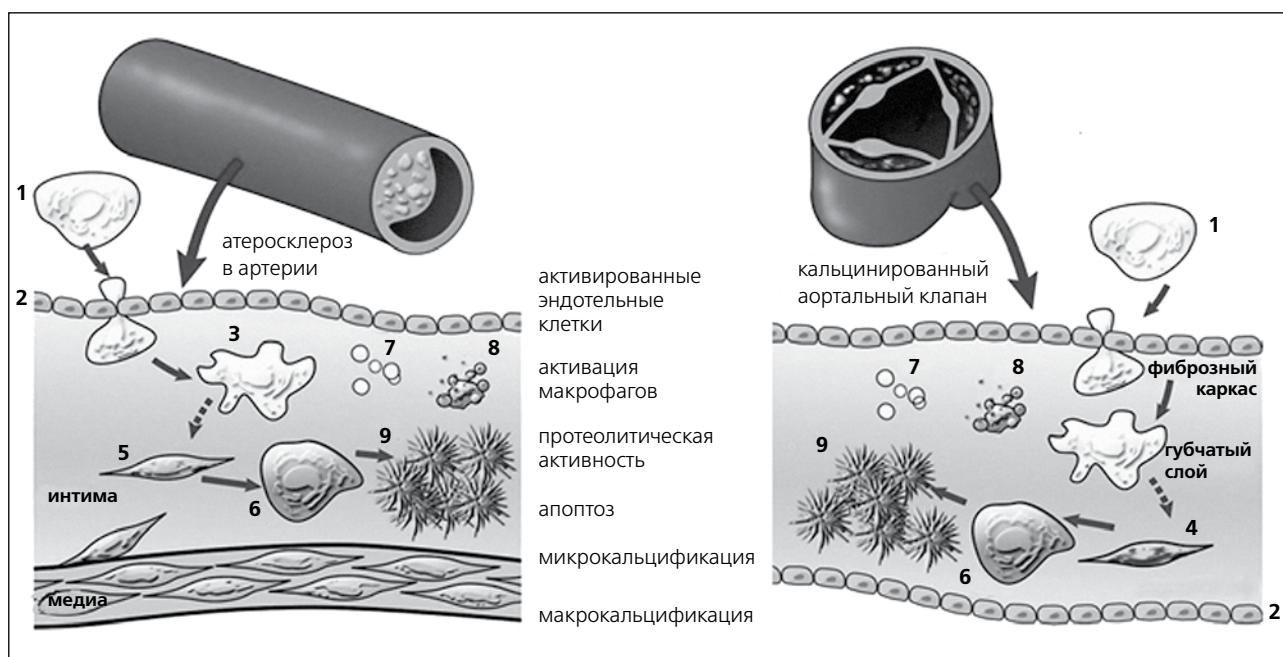
Дегенеративный стеноз аортального клапана. Дегенеративный стеноз АК – наиболее частый

клапанный порок в Европе и Северной Америке. До 70-х годов прошлого века ведущей причиной в развитии стеноза АК являлся ревматизм. В последние десятилетия основной его причиной рассматривается активное воспаление с последующим фиброзированием створок клапана и его конечной кальцификацией с формированием дегенеративного стеноза АК [21]. Центральными в патофизиологии развития дегенеративного стеноза АК являются механический стресс и повреждение створок АК. Вместе с тем, очевидно, что они являются частью сложного патоморфологического процесса, который может быть разделен на две фазы – начальную и основную. Начальная фаза инициируется повреждением эндотелия створок АК с развитием хронического воспаления, что во многом сходно с процессом атеросклероза сосудов (рис.1). Основная фаза характеризуется преобладанием про-кальцифицирующих и про-остеогенных факторов, приводящих к кальцификации и необратимому изменению клапанного аппарата [22]. Гемодинамический стресс приводит к повреждению и дисфункции эндотелия в створках клапана. Далее происходит аккумуляция липидов в области воспаления (преимущественно ХС ЛНП и Лп(а)). Те, в свою очередь, последовательно подвергаются окислительной модификации и становятся цитотоксичными, вызывая как активное воспаление, с активацией макрофагов, экспрессией провоспалительных цитокинов, так и реакцию

минерализации поврежденных тканей. При этом происходит активация фибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса с истончением, фиброзом и кальцинозом створок АК (рис. 1). Прогрессирующий кальциноз значительно ограничивает подвижность створок АК и необратимо нарушает их функцию [23].

Большинство случаев дегенеративного стеноза АК приходится на лиц пожилого и старческого возраста, составляя 2–7% в популяции у лиц старше 65 лет [3, 24]. Достаточно часто дегенеративный стеноз АК развивается у лиц с врожденным двустворчатым АК – так, 22% пациентов старше 80-ти лет, подвергшихся оперативной замене АК по поводу критического аортального стеноза, имели врожденный двустворчатый клапан [25]. Также показано, что у лиц с врожденным двустворчатым клапаном, дегенеративный стеноз АК развивается в более молодом возрасте, в силу большего механического напряжения, воздействующего на исходно измененные створки АК [22]. Дегенеративный стеноз АК длительное время, вплоть до десятилетий, остается бессимптомным. Классическая «триада» клинических признаков при аортальном стенозе – одышка, стенокардия и синкопальные состояния. С момента появления клинической симптоматики основным направлением в лечении становится инвазивное вмешательство, поскольку смертность при симптоматическом аортальном стенозе в течение 2-х лет может достигать 50% [26]. «Золотым

Рис. 1. Общие механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза артерий и кальциноза аортального клапана [35]



Примечание. Провоспалительные моноциты (1) проникают в зону поражения через активированные эндотелиальные клетки. Активированные эндотелиальные клетки (2) вызывают повышенную экспрессию молекул адгезии. В дальнейшем макрофаги (3) стимулируют выделение протеолитических ферментов, способствующих дифференцировке миофибробластов (4) и гладкомышечных клеток (5) в остеобласты (6), которые в дальнейшем преобразуются в микрокальцификаты (9); (7) кальцинированные матричные пузырьки, (8) апоптотные тельца.

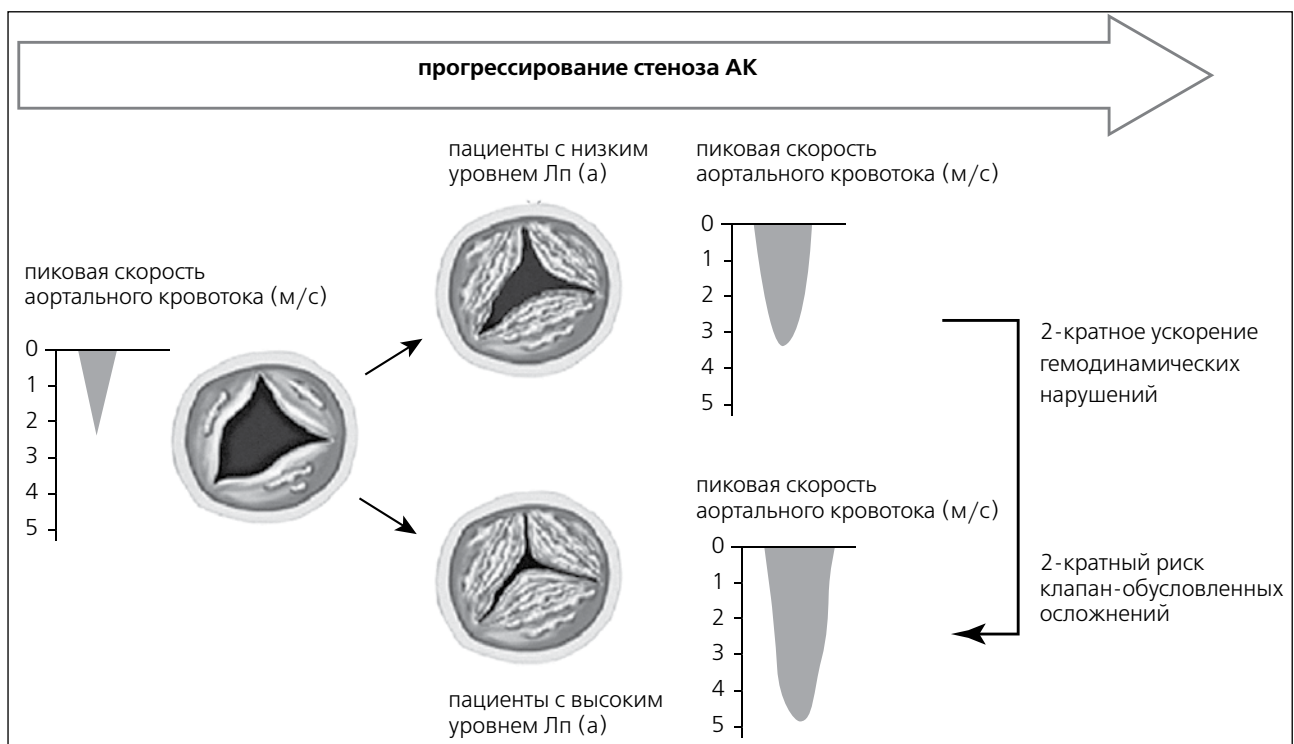
стандартом» инструментальной диагностики аортального стеноза является трансоракальная ЭХО-КГ. Аортальный стеноз считается тяжелым, если пиковая скорость аортального кровотока превышает 4 м/с, средний градиент аортального кровотока выше 40 мм.рт.ст., площадь аортальный клапана меньше 1,0 см² [3]. В силу особенностей анатомии, пациентам с двустворчатым АК обычно выполняют хирургическую замену клапана, при установке механического протеза обязательно назначение варфарина под контролем международного нормализованного отношения (терапевтический уровень в пределах 2,5–3,0, для механических

протезов с низким уровнем тромбогенности как для протеза “Carbomedics Orbis”) [3].

Клинические факторы риска развития дегенеративного стеноза АК аналогичны таковым при развитии атеросклероза коронарных сосудов. В частности, развитие дегенеративного стеноза АК напрямую связано с возрастом, мужским полом, курением, наличием артериальной гипертензии, а также повышенным уровнем Лп(а) и ХС ЛНП [27 – 29] (рис.2).

Лп(а) – это уникальный класс липопротеидов, который содержит два компонента: липопротеиновый фрагмент, практически идентичный

Рис. 2. Ускорение прогрессирования стеноза АК у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) (адаптировано по [29])



Примечание: АК – аортальный клапан, Лп(а) – липопротеид(а).

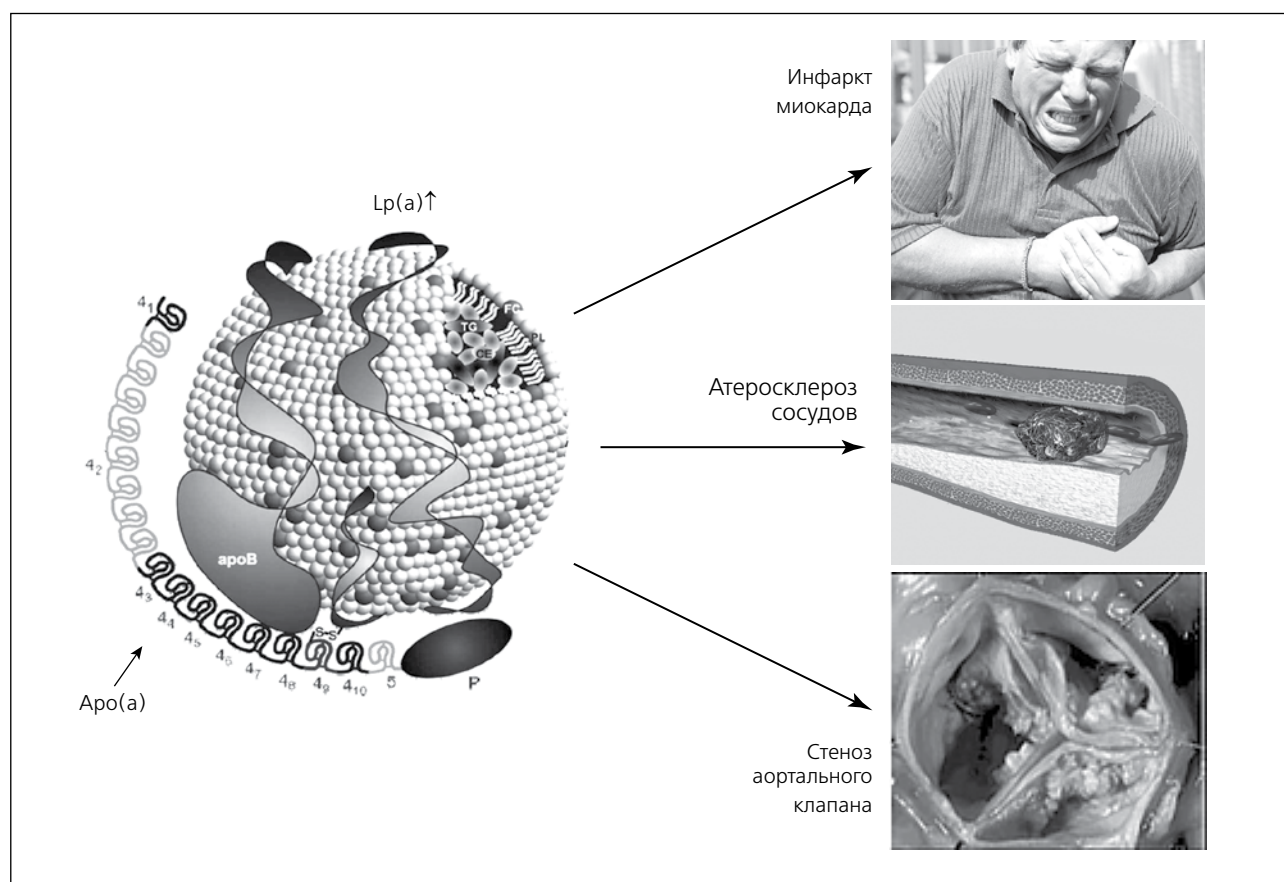
липопротеину низкой плотности и одну молекулу апоБелка(а), которая ковалентно связана с апоБелком В-100 ЛНП с помощью одной дисульфидной связи. Уникальное строение апоБелка(а) придает Лп(а) свойства плазминогена [30]. Подобная сложная структура ответственна за проатеросклеротические, провоспалительные и протромботические свойства комплекса, включая раннее развитие и прогрессирование ССЗ и формирование кальцифицированного стеноза АК [31] (рис.3).

Концентрация Лп(а) в крови генетически обусловлена и сохраняется на одном уровне в течение всей жизни человека, не зависит от диеты и внешних факторов. Интерес к Лп(а) за последнее десятилетие значительно возрос, поскольку крупные эпидемиологические и генетические исследования доказали независимую причинную роль Лп(а)

в развитии ССЗ [30–33]. Европейское общество кардиологов рекомендует обязательное определение уровня Лп(а) у категории пациентов высокого риска ССО, рассматривая уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл как дополнительный фактор повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

Выявление повышенного уровня Лп(а) у нашего пациента стало принципиальным моментом, предположительно объяснявшим раннюю манифестацию, а также неуклонное прогрессирование мультифокального атеросклероза и формирование тяжелого стеноза АК, несмотря на использование максимальных доз традиционных пероральных гиполипидемических препаратов. Так, несмотря на применение розувастатина 40 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг/сутки, уровень ХС ЛНП

Рис. 3. Иллюстрация основных сердечно-сосудистых осложнений вследствие повышенного уровня Лп(а) (адаптировано по [31])



Примечание: АК – аортальный клапан, Лп(а) – липопротеид(а).

сохранялся нецелевым, а скорректированное содержание ХС ЛНП, с учетом ХС Лп(а) – 1,64 ммоль/л (корректированный ХС ЛНП = ХС ЛНП – 0,3хЛп(а)/38,5 (ммоль/л)). Поскольку, согласно последним данным, терапия статинами и эзетимибом не оказывают влияния на концентрацию Лп(а), назначение пациенту представителя нового поколения гиполипидемических препаратов, ингибитора

PCSK9, помимо дополнительного снижения уровня ХС ЛНП до 75%, предположительно, позволит снизить уровень Лп(а) на 25–30% [34], уменьшая тем самым, вероятность прогрессирования у нашего пациента ССЗ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;0:1–14.
2. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Obman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2864–72.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;38:2739–91.
4. Gallifa IF, Aguilera AH, Paredero VM, Joven J and Camps J. Emerging Biomarkers in Peripheral Artery Disease. *New Trends in Biomarkers and Diseases Research: An Overview.* 2017: 340–69.
5. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, Kao CH. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2016;115:439–45.

6. Тмоян НА, Афанасьева ОИ, Езбов МВ. The Role of Lipoprotein(a) in the Development of Peripheral and Carotid Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2018;58(6):70–8. Russian (Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Езбов М.В. Роль липопротеида (а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. *Кардиология*. 2018;58(6):70–8).
7. Тмоян НА, Езбов МВ, Афанасьева ОИ, Клесарева ЕА, Разова ОА, Кукбарчук ВВ, Покровский СН. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Ter Arkh*. 2018;90(9):31–6. Russian (Тмоян Н.А., Езбов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипов апоБелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. *Тер. архив*. 2018;90(9):31–6).
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner J, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
9. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Yeregin SYa, Zubareva MYu, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino YuI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Sbalnova SA, Shaposhnik II, Kukbarchuk VV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (JAD)*. 2017;3:5–22. Russian (Езбов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козилова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5–22).
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2019;1–78.
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1239–312.
12. Gurevich V.S. Modern ideas about the pathogenesis of atherosclerosis. *Diseases of the heart and blood vessels*. 2006;4:4–8. Russian (Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. *Болезни сердца и сосудов*. 2006;4:4–8).
13. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. *Stroke* 2009;40:1105–13.
14. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2014;35:1112–9.
15. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikkailidis DP, Geroulakos G, Nicolaidis AN. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:573–82.
16. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–40.
17. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cobner T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kaban T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rutber J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. *European Heart Journal*. 2018;39:763–821.
18. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronck A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:618–23.

19. Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, Nourissat A, Barral X, Favre JP. Incidental visceral and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:385-90.
20. Lerman LO, Textor SC, Grande JP. Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: Ischemia and beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:196-203.
21. Dweck MR., Boon NA., Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1854-63.
22. Pawade T, Newby D, Dweck M. Calcification in Aortic Stenosis. *The Skeleton Key. J Am Coll Cardiol.* 2015;66:561-77.
23. Carita P, Coppola G, Novo G, Caccamo G, Guglielmo M, Balasus F, Novo S, Castrovinci S, Moscarelli M, Fattouch K, Corrado E. Aortic stenosis: Insights on pathogenesis and clinical implications. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016;13:489-98.
24. Nishimura, R.A.; Otto, C.M.; Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; Erwin, J.P.; Fleisher, L.A.; Jneid, H.; Mack, M.J.; McLeod, C.J.; O'Gara, P.T.; et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;137:1159-95.
25. Roberts WC, Janning KG, Ko JM, Filardo G, Matter GJ. Frequency of congenitally bicuspid aortic valves in patients ≥ 80 years of age undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis (with or without aortic regurgitation) and implications for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2012;109:1632-36.
26. Cowell SJ, Newby DE, Boon NA, Elder AT. Calcific aortic stenosis: same old story? *Age Ageing.* 2004;33:538-44.
27. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, Otto CM, Griffin BP. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1992-8.
28. Cary T, Pearce J. Aortic stenosis: Pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients. *Crit. Care Nurse.* 2013;33:58-72.
29. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-46.
30. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57:1339-59.
31. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57 (11):1953-75.
32. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):692-711.
33. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, Moriarty PM, Rader DJ, Remaley AT, Reyes-Soffer G, Santos RD, Thanassoulis G, Witztum JL, Dantbi S, Olive M, Liu L. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):177-92.
34. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingb GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015;36:2996-3003.
35. Burdeynaya A.L., Safarova M.S., Ezbov M.V., Kubarchuk V.V. Degenerative aortic stenosis: modern view of development, course and treatment. *Cardiology.* 2016;56(6):69-74. Russian (Бурдейная А.Л., Сафарова М.С., Ежов М.В., Кухарчук В.В. Дегенеративный стеноз аортального клапана: современный взгляд на развитие, течение и лечение. *Кардиология.* 2016;56(6):69-74).

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».