



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

www.noatero.ru

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

№ 4 (41) 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° 4 (41) 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

Обзоры

Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие атеросклероза Ю. А. Шувалова, С. А. Москаленко, А. И. Каминный	5
Взаимосвязь структуры и секреторной функции жировой ткани с развитием атеросклероза по данным позитронно-эмиссионной томографии. Обзор литературы М. Е. Бугрий, И. В. Сергиенко, В. Б. Сергиенко	12

Оригинальные статьи

Вариабельность показателей липидного спектра у представителей разного пола и возраста с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения Е. С. Остапчук, В. С. Мякотных, Т. А. Боровкова	20
Суммарная площадь атеросклеротических бляшек в сонных артериях как независимый предиктор многосудистого поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца В. В. Генкель, А. С. Кузнецова, О. Е. Столбушкина, С. А. Русанова, И. И. Шапошник	28
Генотип, фенотип и уровень липопротеида(а) у больных с аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца А. Л. Бурдейная, О. И. Афанасьева, М. В. Ежов, Е. А. Клесарева, З. Б. Хасанова, О. А. Разова, М. А. Саидова, С. Н. Покровский	35

Новости

Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 4-7 октября 2020 г. в online-формате Г. Г. Арабидзе	44
--	----

От редакции

К 75-летию Виктора Савельевича Гуревича	47
Благодарность	49
Правила для авторов	50

Contents

Reviews

- Contribution of polymorphisms of genes of the Interleukin-6 system to the development of atherosclerosis**
Y. A. Shuvalova, S. A. Moskalenko, A. I. Kamynnyi 5
- Relationship of adipose tissue structure and secretory function with the atherosclerosis development according to positron emission tomography. Review**
M. E. Bugriy, I. V. Sergienko, V. B. Sergienko 12

Original articles

- Variability of lipid spectrum indicators for people of different genders and ages with acute and chronic disorders cerebral circulation**
E. S. Ostapchuk, V. S. Myakotnykh, T. A. Borovkova 20
- Carotid total plaque area as an independent predictor of polyvascular disease in patients with stable coronary artery disease**
V. V. Genkel, A. S. Kuznetsova, O. E. Stolbushkina, S. A. Rusanova, I. I. Shaposhnik 28
- Genotype, phenotype and level of lipoprotein(a) in patients with aortic stenosis depending on the presence of coronary heart disease**
A. L. Burdeynaya, O. I. Afanasyeva, M. V. Ezhov, E. A. Klesareva, Z. B. Hasanova, O. A. Razova, M. A. Saidova, S. N. Pokrovsky 35

News

- Review based on the materials of the 88th Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on-line format**
G. G. Arabidze 44

From the editor

- Celebrating the 75th anniversary of V. S. Gurevich** 47
- Gratitude** 49
- Instructions for authors** 50

Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие атеросклероза

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0001

© Ю. А. Шувалова, С. А. Москаленко, А. И. Каминный

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

Для цитирования: Юлия Андреевна Шувалова, Светлана Александровна Москаленко, Александр Иванович Каминный. Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4(41): 5–11.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0001

Абстракт

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ожидается, что ее распространенность только возрастет в связи со старением населения, поэтому ее профилактика является основной целью политики здравоохранения. Риск развития атеросклероза связан со сложным взаимодействием генетических факторов, факторов окружающей среды и образа жизни. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в познании генетической архитектуры этого заболевания. В этой статье мы пытаемся отобразить текущие знания о генетике атеросклероза, в частности системы интерлейкина-6 и ее вклада в развитие ИБС.

Ключевые слова: ИЛ-6, Полиморфизмы генов, ИЛ-6ST, ИЛ-6R, ИБС.

Contribution of polymorphisms of genes of the Interleukin-6 system to the development of atherosclerosis

Y. A. Shuvalova, S. A. Moskalenko, A. I. Kaminyi

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

Abstract

Coronary artery disease continues to be a high morbidity and mortality rate. Its prevention is expected to be the main goal of health policy. The risk of developing coronary heart disease is associated with a complex interaction of genetic factors, environmental factors, and lifestyle. Over the past decade, significant progress has been made in understanding the genetic architecture of this disease. In this article we are trying to provide knowledge about genetic coronary heart disease, in particular, about the Interleukin-6 system and its role to development of coronary heart disease.

Keywords: IL-6, SNP, IL-6ST, IL-6R, CAD.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это сложное многофакторное заболевание, на которое влияют такие факторы окружающей среды, как образ жизни (диета, физическая активность и курение), генетические факторы и взаимодействие между ними [1].

Несколько когортных исследований показали, что семейный анамнез ИБС связан с повышенным риском развития заболевания [2, 3]. Это свидетельствует о важности генетических факторов, однако также надо учитывать, что кроме полученной генетической информации важную роль играют

семейные традиции и образ жизни. Например, в исследовании с участием 55 685 пациентов с высоким генетическим риском коронарных событий благоприятный образ жизни (определяемый наличием как минимум трех из четырех факторов здорового образа жизни: отсутствие курения и ожирения, регулярные физические нагрузки и здоровое питание) был связан с более низким (на 46%) относительным риском коронарных событий по сравнению с неблагоприятным образом жизни (отсутствие факторов здорового образа жизни или наличие только одного фактора из них) (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,47–0,63) [1].

В основе ишемической болезни сердца (ИБС) лежит атеросклеротический процесс, который по крайней мере частично представляет собой хроническую воспалительную реакцию, характеризующуюся повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (TNF α) и ИЛ-1 β), растворимых молекул адгезии (молекула внутриклеточной адгезии-1 и P-селектин) и чувствительных к цитокинам белков острой фазы, включая C-реактивный белок (CRP), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и фибриноген [4, 5]. Одним из ключевых маркеров развития атеросклероза является ИЛ-6. Это многофункциональный цитокин, продуцируемый иммунными и многими неиммунными клетками организма. ИЛ-6 играет важную роль в процессах воспаления и нормальном метаболизме [6]. Данные клинических исследований подтверждают, что ИЛ-6 оказывает негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, уровень ИЛ-6 увеличивается с возрастом, а повышенные уровни связаны с более высокой смертностью, а также с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза и поражения каротидных артерий [7]. ИЛ-6 в совокупности с рецептором к ИЛ-6 (ИЛ-6R), находящимся на поверхности клеточной мембраны и белком трансдуктором сигнала – гликопротеином 130 (gp130) образуют целую систему – ИЛ-6/ИЛ-6R/gp130, которая передает сигнал внутрь клетки. Мембранный рецептор ИЛ-6R и gp130 имеют также растворимую форму. Существует два пути передачи сигнала между ИЛ-6 и клеткой-мишенью. ИЛ-6 может взаимодействовать с клеткой как через мембраносвязанный ИЛ-6R – классический путь, так и через растворимый рецептор (sИЛ-6R) – транс-сигнальный путь [8, 9]. При классической передаче сигнала активированный комплекс ИЛ-6 + ИЛ-6R на мембране клетки взаимодействует с мембранным gp130 и сигнал передается в клетку-мишень, что запускает каскад биохимических реакций и в итоге приводит к активации определенных генов с последующим образованием компонентов воспаления. Считается, что классическая передача сигналов ИЛ-6 индуцирует реакцию белков острой фазы. При этом мембранный ИЛ-6R в основном обнаруживается в гепатоцитах и иммунных клетках, что ограничивает количество клеток, на которые нацелена классическая передача

сигналов ИЛ-6. Кроме описанного пути существует альтернативный путь передачи сигнала через рецептор, находящийся в растворенном виде. sИЛ-6R обеспечивает передачу сигналов ИЛ-6 в клетки, которые не способны экспрессировать на своей поверхности мембранный ИЛ-6R. Сформированный в кровотоке комплекс ИЛ-6 + sИЛ-6R, приобретает возможность взаимодействовать с мембранным gp130, который экспрессируется во всех клетках повсеместно [10] и в дальнейшем может активировать практически все клетки организма. Полагают, что транс-сигнальный путь ИЛ-6 в основном регулирует провоспалительные реакции в организме [11–13], и была показана важная роль этого механизма в проатерогенных свойствах ИЛ-6 [14]. Для регулирования этого процесса существует защитный механизм – растворимая форма gp130 (sgp130). Этот естественный антагонист предотвращает передачу сигналов путем инактивации циркулирующего в кровотоке комплекса ИЛ-6 + sИЛ-6R, тем самым блокируя транссигнальный путь передачи сигнала в клетку [15]. Таким образом, sgp130 может обладать протективными свойствами в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, патогенез которых обусловлен воспалительными процессами.

Уровень и активность цитокинов, экспрессия рецепторов и гликопротеинов в организме генетически детерминированы и могут изменяться при наличии в генах, их кодирующих, однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), в связи с этим в последние десятилетия активно изучалась роль SNPs в генах ИЛ-6 (ИЛ6), ИЛ-6R (ИЛ6R) и gp130 (ИЛ6ST). Ген ИЛ6 расположен в седьмой хромосоме (локус 7p15.3). Одним из наиболее изученных SNPs гена ИЛ6 является rs1800795 (174G/C), также хорошо изучена его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этот полиморфизм влияет на уровни матричной рибонуклеиновой кислоты, экспрессию ИЛ-6 и участвует в развитии ИБС. Однако, результаты проведенных исследований весьма противоречивы. В исследовании «случай-контроль», проведенном с участием 365 пациентов с ИБС и 365 пациентов группы контроля, Li L. с соавторами продемонстрировали способность rs1800795 влиять на риск возникновения ИБС в китайской популяции. По данным логистического регрессионного анализа генотип CC rs1800795 был ассоциирован с повышенным риском развития ИБС по сравнению с генотипом GG после поправки на классические факторы риска (ОШ 2,99; 95% ДИ: 1,56–6,00) [16]. Подобное негативное влияние минорного аллеля C rs1800795 на прогрессирование коронарного атеросклероза подтвердилось в исследовании Toutouzas K. с соавторами (Греция) при наблюдении 157 пациентов с ИБС. Было установлено, что носители минорного аллеля C rs1800795 имели повышенный риск прогрессирования коронарного атеросклероза в течение четырехлетнего периода наблюдения. Прогрессирование коронарного атеросклероза оценивалось по данным повторной

коронароангиографии как появление стеноза в ранее интактном сегменте или увеличение степени ранее существующего стеноза на 20%. Совокупная вероятность прогрессирования атеросклероза у пациентов с CC генотипом составила 61,8% против 45,8% для GC генотипа и 13,3% для генотипа GG ($p = 0,005$) [17].

В тоже время в ряде работ получены данные об ассоциации аллеля G rs1800795 с ИБС. Так, Elsaid A. с соавторами (Египет) в своем исследовании с участием 108 пациентов с ИБС и 143 здоровых субъектов показали, что частота встречаемости аллеля G rs1800795, так же как генотипов GG и GC, была достоверно выше в группе пациентов с ИБС ($p < 0,0001$), и аллель G rs1800795 был ассоциирован с наличием ИБС (ОШ 3,44; 95% ДИ: 2,26–5,23) и гипертонией ($p = 0,01$) [18]. Интересные данные были получены Giacconi R. с соавторами (Италия), которые изучали распределение генотипов rs1800795 у 110 пациентов в возрасте 75 ± 10 лет с гемодинамически значимым ($> 80\%$) атеросклеротическим поражением каротидных артерий. У пациентов с GG генотипом по сравнению с носителями аллеля C была выше частота двустороннего поражения каротидных артерий (88% против 52%, $p < 0,001$). В противоположность этому одностороннее поражение чаще встречалось у носителей аллеля C по сравнению с пациентами, имеющими генотип GG (48% против 12%, $p < 0,001$). Это позволило авторам сделать заключение об ассоциации аллеля C rs1800795 со степенью поражения каротидных артерий [19].

Ещё в ряде исследований взаимосвязи полиморфизма rs1800795 с ИБС получено не было. Например, в исследовании «случай-контроль» в китайской популяции с участием 326 пациентов с ангиографически документированной ИБС и 341 пациента без признаков ИБС авторы не обнаружили взаимосвязи между rs1800795 и риском развития ИБС [20]. Аналогичные результаты были получены в группе пациентов Северной Индии (143 больных ИБС и 137 человек – контрольная группа) [21]. При проведении крупномасштабного исследования по первичной профилактике с участием 6595 пациентов мужского пола с гиперлипидемией, проведенного на западе Шотландии (WOSCOPS), генотипы rs1800795 были определены у 1607 участников: 498 пациентов, у которых на протяжении периода наблюдения (4,8 года) развилось сердечно-сосудистое событие (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), внезапная смерть, необходимость реваскуляризации) – группа события и 1109 человек без сердечно-сосудистых событий за период наблюдения – группа контроля. Частота распределения генотипов rs1800795 достоверно не отличалась между группами, и, соответственно, не было выявлено ассоциации rs1800795 с риском развития сердечно-сосудистых событий при первичной профилактике ни до, ни после поправки на классические факторы риска [22].

Более того, в проведенных исследованиях были получены противоречивые результаты не только по влиянию rs1800795 на риск развития атеросклеротического поражения и сердечно-сосудистых заболеваний, но и на уровень ИЛ-6, что, вероятно, связано со сложной физиологией интерлейкинов и особенностями регуляции их транскрипции. Например, в исследовании Toutouzas K. с соавторами пациенты гомозиготные по аллелю C имели более высокую концентрацию ИЛ-6 в сыворотке по сравнению с пациентами, которые были гомозиготными по аллелю G (5,58 мг/дл против 2,73 мг/дл, $p = 0,001$) [17], и в исследовании WOSCOP уровень ИЛ-6 у гомозигот по минорному аллелю C rs1800795 был выше по сравнению с другими генотипами как в группе контроля ($2,79 \pm 2,63$ пг/мл против $2,49 \pm 3,53$ пг/мл для GC генотипа и $2,66 \pm 2,68$ пг/мл для GG генотипа), так и в группе события ($3,57 \pm 4,89$ пг/мл против $2,46 \pm 2,21$ пг/мл и $2,99 \pm 3,23$ пг/мл), хотя эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,8$ и $p = 0,32$ соответственно) [22], в то время как в исследовании Giacconi R. с соавторами уровень ИЛ-6 был достоверно выше у пациентов с генотипом GG, чем у носителей аллеля C ($1,79 \pm 0,6$ пг/мл против $1,36 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,01$) [19], так же как и в работе Phulukdaree A. с соавторами, где уровень ИЛ-6 был значительно выше у участников с низкой частотой встречаемости минорного аллеля C rs1800795 ($6,62 \pm 0,63$ пг/мл против $2,51 \pm 0,57$ пг/мл, $p < 0,0001$) [23].

На наш взгляд, такие противоречивые результаты проведенных работ могут быть объяснены не столько различиями в размерах выборок и дизайне исследований, сколько большей вариабельностью частоты встречаемости минорного аллеля C rs1800795 в исследуемых популяциях. Согласно результатам приведенных выше исследований, в популяции чернокожих жителей Южной Африки частота минорного аллеля C rs1800795 была наименьшей и составила всего 2% [23]. В китайской популяции минорный аллель C rs1800795 встречается с частотой 18,6% [16], у индийцев южноафриканского происхождения – 23% [23], в популяции западной Шотландии – 41% [22], а в итальянской популяции частота встречаемости минорного аллеля C rs1800795 была максимальной и составила 58% [17]. Взаимосвязь полиморфизма гена ИЛ6 rs1800795 с различными заболеваниями (острый инфаркт миокарда, синдром слабости синусового узла, рак молочной железы, цирроз печени различной этиологии и т.д.) изучалась и в российской популяции, при этом частота встречаемости минорного аллеля C rs1800795 в различных исследованиях в группах контроля варьировала в пределах от 37,4% [24] до 55,2% [25]. Результаты исследований по оценке взаимосвязи rs1800795 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской популяции также неоднозначны. В исследовании Шевченко А. В. с соавторами была выявлена

ассоциация минорного аллеля C rs1800795 с перенесенным острым инфарктом миокарда в анамнезе при анализе 295 пациентов ($p = 0,04$) [24], в то время как в работе Подольской А. А. такой взаимосвязи выявлено не было [26]. Таким образом, на сегодняшний день влияние полиморфизма rs1800795 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных событий требует более детального подхода и дальнейшего изучения.

В последние годы также активно изучались SNPs гена ИЛ6R, расположенного в первой хромосоме (локус 1q21.3). Наибольшую функциональную активность по результатам проведенных исследований показал rs2228145 (A/C; Asp358Ala; rs4537545). Минорный аллель C rs2228145 ассоциирован с более высокими уровнями ИЛ-6 и sИЛ-6R [27,28]. Например, в своей работе Rafiq S. с соавторами показали, что минорный аллель rs2228145 обеспечивает 20% вариативности уровня sИЛ-6R ($p = 5,1 \times 10^{-62}$), который у гомозигот по минорному аллелю rs2228145 составил 132,48 пг/мл против 68,31 пг/мл у гомозигот по дикому аллелю, при этом минорный аллель также был ассоциирован с более высокими уровнями ИЛ-6 ($p = 1,9 \times 10^{-4}$) [29]. Изучалась взаимосвязь rs2228145 и с сердечно-сосудистыми заболеваниями. López-Mejías R. с соавторами в своей работе не обнаружили ассоциации rs2228145 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у 1250 пациентов с ревматоидным артритом [30]. В другом крупном исследовании, где авторы изучали генетические локусы, ассоциированные с уровнем CRP и ИБС, у 14 365 пациентов с ИБС и 32 069 человек контрольной группы минорный аллель rs2228145 был ассоциирован с уменьшением риска развития ИБС (ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,91–0,97) [31]. Аналогичные результаты были получены в крупном метаанализе, включающем 82 исследования, по результатам которого на каждый минорный аллель rs2228145 средняя концентрация ИЛ-6R увеличивалась на 34,3% (95% ДИ: 30,4–38,2) и ИЛ-6 – на 14,6% (95% ДИ: 10,7–18,4), в то время как риск развития ИБС снижался на 3,4% (95% ДИ: 1,8–5,0) [32], так же как и Консорциумом по рандомизированному менделевскому анализу рецепторов интерлейкина-6 (MPT ИЛ-6R), в котором проведен анализ генотипов у 25 458 больных с ИБС и 100 740 участников группы контроля и было показано, что минорный аллель rs2228145 был ассоциирован со снижением риска развития ИБС (ОШ 0,95; 95% ДИ: 0,93–0,97) [33]. Казалось бы, что увеличение уровня sИЛ-6R вследствие носительства минорного аллеля rs2228145 должно оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, поскольку известна роль трансигнального пути передачи в проатерогенном влиянии ИЛ-6, однако исследователи предполагают, что высокие уровни sИЛ-6R улучшают буферную активность sgp130, что приводит к снижению повсеместной транспердачи

сигнала ИЛ-6 и, как следствие, носители минорных аллелей rs2228145 имеют сниженный риск развития ИБС [34,35].

Gp130 кодируется геном ИЛ6ST, который у человека локализован в пятой хромосоме (локус 5q11.2). Существуют литературные данные о функциональной активности нескольких SNPs гена ИЛ6ST и об их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями: rs10940495 (A/G, rs2228043), rs1900173 (A/T), rs2228044 (C/G, rs3729960) и rs11574780 (T/C).

В крупном исследовании (3703 участника IMPROVE trial) было изучено влияние около 361 тысячи SNPs на уровень sgp130. Ассоциация с уровнем sgp130 была выявлена у двух SNPs с уровнем достоверности $< 1 \times 10^{-5}$ и у 24 SNPs с уровнем достоверности $< 1 \times 10^{-4}$, среди них rs10940495, минорный аллель которого был ассоциирован с повышенным уровнем sgp130. Высокий уровень sgp130 чаще наблюдался у женщин, а также у пациентов с СД и гиперхолестеринемией ($p < 1 \times 10^{-5}$ для нижнего ($382,75 \pm 53,84$ нг/мл) и верхнего ($837,08 \pm 113,13$ нг/мл) квартилей уровня sgp130) [36]. Влияние полиморфизма rs2228044 на уровень sgp130 изучалось в двух популяциях: 546 жителей Осло мужского пола с высоким риском развития ИБС и 299 мужчин, проживающих в Вене, с ангиографически документированной ИБС. После поправки на возраст, наличие гипертонии, статус курения, сахарный диабет (СД) и уровень общего холестерина (ОХС) было показано, что концентрация sgp130 в сыворотке была значительно выше у носителей минорного аллеля C по сравнению с диким генотипом для обеих популяций ($338,1 \pm 43,9$ против $324,1 \pm 40,1$ нг/мл, $p = 0,001$ – Осло и $424,5 \pm 95,1$ против $392,1 \pm 95,4$ нг/мл, $p = 0,031$ – Вена), также у жителей Вены уровень sgp130 был достоверно выше у пациентов с СД ($p < 0,05$), а у жителей Осло – у пациентов с избыточной массой тела и у курящих ($p < 0,05$) [37].

В проведенных исследованиях оценивалась взаимосвязь четырех SNPs гена ИЛ6ST (rs715180, rs10940495, rs11574780, rs2228044) с компонентами метаболического синдрома, которые одновременно являются факторами риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Минорный аллель rs2228044 был отрицательно ассоциирован с уровнем глюкозы крови натощак (CC – 95,0 (94,3; 96,0) мг/дл, CG – 96,8 (95,5; 98,0) мг/дл, GG – 92,1 (87,5; 96,6) мг/дл, $p = 0,02$), в то время как минорный аллель rs10940495 продемонстрировал противоположную взаимосвязь (AA – 95,0 (94,1; 95,9) мг/дл, AG – 96,0 (94,8; 97,2) мг/дл, GG – 97,8 (95,2; 100,3) мг/дл, $p = 0,05$) у проживающих в северной Италии. У жителей южной Италии минорный аллель rs2228044 был ассоциирован с более низкими показателями окружности талии ($p = 0,005$) [38].

Данные о роли SNPs гена *IL6ST* в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний были получены в работе Luchtefeld M. с соавторами [39], которые изучали центральную роль гепатоцит-специфической *gp130*-зависимой реакции острой фазы в развитии атеросклеротических бляшек на модели мышей и у человека. Авторы исследовали одиннадцать SNPs гена *IL6ST* в выборке, состоящей из 513 семей западноевропейского происхождения с членами семьи, перенесшими ИМ. SNP rs10940495 был достоверно связан с наличием ИБС до ($p < 0,05$) и после коррекции ($p < 0,01$) на пол, возраст, статус курения, СД, отягощенный коронарный анамнез, соотношение ОХС/ХС-ЛПВП, прием липидснижающих препаратов и с поправкой на три SNPs гена *CRP*, которые имеют взаимосвязь с уровнем СРБ. При анализе клинических субфенотипов ИБС, определяемых по данным коронароангиографии, наиболее сильная ассоциация была обнаружена между rs1900173 и атеросклеротическим поражением устья левой или правой коронарной артерии ($p < 0,005$ до и после коррекции на вышеперечисленные показатели), и даже после проведения поправки Бонферрони для множественных сравнений статистическая достоверность ассоциации rs1900173 сохранялась ($p < 0,05$). Таким образом, минорный аллель rs1900173 ассоциирован с повышением частоты развития устьевого поражения коронарных артерий (ОШ 1,92; 95% ДИ: 1,03–3,6). При проверке наблюдений на независимой выборке из программы PopGen по ишемической болезни сердца (www.popgen.de), включающей 1090 пациентов в возрасте до 55 лет с ангиографически доказанным атеросклерозом, авторы обнаружили ассоциацию rs11574780 с поражением ствола левой коронарной артерии, определяемым как наличие стеноза более 30% (ОР 1,74; $p = 0,032$ после коррекции на пол, возраст, индекс массы тела, гипертонию, СД, соотношение ОХС/ХС-ЛПВП и статус курения). В проспективном исследовании пациентов с гипертонической болезнью, перенесших инфаркт миокарда ($n = 167$ человек), было выявлено протективное влияние rs2228044.

Носители минорного аллеля имели более низкий риск развития ИМ (ОШ 0,56; 95% ДИ: 0,34–0,91; $p = 0,02$) [40].

В то же время в некоторых исследованиях не было выявлено связи указанных SNPs гена *IL6ST* с наличием коронарного атеросклероза. Например, у пациентов с ревматоидным артритом ($n = 1250$) ассоциации rs2228044 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было [30], возможно вследствие выраженной гетерогенности группы и активного лечения пациентов в данном исследовании. Аналогичные результаты были получены в исследовании Митрохина В. с соавторами, где не было выявлено ассоциации rs10940495 и rs2228044 с наличием коронарного атеросклероза [41]. Эти различия в результатах требуют дополнительного изучения, однако данные, полученные авторами указанных исследований, по изучению SNPs системы *IL-6/IL-6R/gp130*, позволяют сделать предположение о наличии протективных свойств у некоторых из них и диктуют необходимость продолжения изучения данной проблемы. Результаты дальнейших исследований могут дать возможность более полной оценки биологической роли *IL-6* и, возможно, позволят уточнить механизмы патогенеза атеросклероза и ИБС.

Заключение

Наши знания о генетической основе развития ИБС значительно расширились в последние годы, способствуя лучшему пониманию механизмов этиологии и патогенеза, лежащих в основе возникновения и развития этого заболевания. Получаемые знания необходимы для оценки причинно-следственной связи между биомаркерами и заболеванием, выявления генетических маркеров риска развития и прогрессирования атеросклероза, а также для разработки новых подходов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Khera AV, Emdin CA, Phil D, Drake I, Natarajan P, Brig AG, Cook NR, Chasman DI, Baber U, Mebran R, Rader DJ, Fuster V, Boerwinkle E. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375:2349–2358.
2. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TG, Wilson P, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204–2211.
3. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104:393–398.
4. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
5. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N and Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2364–2367.

6. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM, Daneshvar L, May LT, Ray A, Sehgal PB, Kidd KK, Cavalli-Sforza LL. The human "interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6" gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics*. 1988;3:8-16.
7. Moskalenko SA, Shuvalova YA, Kaminsky AI. The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis. *JAD*, 2020;2(39):5-11. Russian (Москаленко СА, Шувалова ЮА, Каминский АИ. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;2(39):5-11).
8. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:475-487.
9. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. Cloning and expression of the human Interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science*. 1988; 241:825-828.
10. Rose-John S. The soluble Interleukin 6 receptor: Advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102(4):591-598.
11. Heinrich PC, Bebrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Shaper F. Principles of Interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
12. Schindler C, Darnell JE Jr. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Ann Rev Biochem*. 1995;64:621-652.
13. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:75-82.
14. Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema V, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, von Felden J, Divchev D, Kempf T, Wollert KC, Seegert D, Rose-John S, Tiedge UG, Schieffer B, Grote K. Transsignaling of Interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:281-290.
15. Nazaraki M, Yasukawa K, Saito T, Obsugi Y, Fukui H, Koshihara Y, Ynopolus GD, Taga T, Kishimoto T. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membraneanchored gp130. *Blood*. 1993;82(4):1120-1126.
16. Li L, Li E, Zhang LH, Jian LG, Liu HP and Wang T. IL-6-174G/C and IL-6-572C/G polymorphisms are associated with increased risk of coronary artery disease. *Gen Molec Res*. 2014;3:8451-8457.
17. Toutouzias K, Klettas D, Anousakis-Vlachochristou N, Milidis K, Azilazian Z, Asimomiti M, Karanasos A, Spanos A, Tsiamis E, Niboyannopoulos P, Tousoulis D. The -174 G>C Interleukin-6 Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(1):80-86.
18. Elsaid A, Abdel-Aziz AF, Elmougy R and Elwaseef AM. Association of polymorphisms G(-174)C in IL-6 gene and G(-1082)A in IL-10 gene with traditional cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease. *Ind J Biochem Biophys*. 2014;51:282-292.
19. Giacconi R, Cipriano C, Albanese F, Boccoli G, SabaV, Olivieri F, Franceschi C, Mocchegiani E. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp Gerontol*. 2004;39(4):621-628.
20. Tong Z, Li Q, Zhang J, Wei Y, Miao G, Yang X. Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population. *J Int Med Res*. 2013;41:1049-1056.
21. Mastana S, Prakash S, Kirby M, Lindley MR, Sinha N, Agrawal S. Genetic association of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms with coronary artery disease (CAD) in a North Indian population. *Gene*. 2007; 628: 301-307.
22. Basso F, Gordon D.O. Lowe, Rumley A, Alex D. McMahon, Steve E. Humphries. Interleukin-6 -174G>C Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease in West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Arter Thromb Vasc Biol*. 2002;22:599-604.
23. Phulukdaree A, Khan S, Ramkaran P, Govender R, Moodley D, Chuturgoon A. The interleukin-6 -147 G/C polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indian men. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(3):205-209.
24. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I., Voevoda M.I., Maximov V.N., Tolkacheva O.M. Analysis of correlation between il 6 gene polymorphism (-174 G/C) and classic risk factors in patients with previous myocardial infarctions. *Medical Immunology*, 2009;11(6):557-566. Russian. Шевченко АВ, Голованова ОВ, Коненков ВИ, Воевода МИ, Максимов ВН, Толкачева ОМ. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена ИЛ6 (-174 G/C) и классических факторов риска у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе. *Медицинская иммунология*. 2009;11(6):557-566.
25. Nikulina S.Yu., Marilovtseva O.V., Chernova A.A., Tretyakova S.S., Nikulin D.A., Maksimov V.N. The role of interleukin-6 gene in development of idiopathic sick sinus syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(10):32-36. Russian. Никулина СЮ, Мариловцева ОВ, Чернова АА, Третьякова СС, Никулин ДА, Максимов ВН. Роль гена интерлейкина-6 в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла. *Российский кардиологический журнал*. 2016;10(138):32-150.

26. Podolskaya AA, Maykova EV, Sbarafetdinova LM, Kravtsova OA. Подольская ЕВ, Майкова ЕВ, Шарафетдинова ЛМ, Красцова ОА. Polymorphism of genes of pro-inflammatory cytokines in association with risk of acute myocardial infarction. *Bulletin of modern clinical medicine*, 2014; 7(2): 147-50. Russian. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов в ассоциации с риском развития острого инфаркта миокарда. *Вестник современной клинической медицины*, 2014;7(2):147-150.
27. Sasayamaab D, Wakabayashia C, Horia H, Teraishia T, Hattoria K, Otaa M, Ishikawac M, Arimac K, Higuchid T, Amanob N, Kunugi H. Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358 Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. *J Psychiatric Res*. 2011;11(45):1439-1444.
28. Reich D, Patterson N, Ramesh V, De Jager PL, McDonald GJ, Tandon A, Choy E, Hu D, Tamraz B, Pawlikowska L, Wassel-Fyr C, Huntsman S, Waliszewska A, Rossin E, Li R, Garcia M, Reiner A, Ferrel R, Ziv E. Admixture mapping of an allele affecting interleukin 6 soluble receptor and interleukin 6 levels. *Am J Hum Gen*. 2007;80:716-726.
29. Rafiq S, Frayling TM, Murray A, Hurst A, Stevens K, Weedon MN, Henley W, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi A-M, Guralnic JM, Melzer D. A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6r) gene increases IL-6r and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Gen Immun*. 2007;8:552-559.
30. López-Mejuas R, Garcia-Bermúdez M, González-Juanatey C, Castaceda S, Miranda-Filloy JA, Gymeza-Vaquero C, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Blanco R, González-Blvaro I, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. Lack of Association of IL6R rs2228145 and IL6ST/gp130 rs2228044 Gene Polymorphisms With Cardiovascular Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Tissue Antigens*. 2011;(6):438-441.
31. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Asby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Shabrul Mi-Isa, Mark I McCarthy, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin M-R, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. Genetic Loci Influencing C-reactive Protein Levels and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2009;302(1):37-48.
32. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205-1213.
33. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann J, Shas T, Sofat R, Guo Y, Chung C, Peasey A, Pfister R, Mooijaart SP. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 Receptor as a Target for Prevention of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomisation Analysis. *Lancet*. 2012; 379(9822):1214-1224.
34. Garbers C, Monbasery N, Aparicio-Siegmund S, Lokau J, Baran P, Nowell MA, Jones SA, Rose-John S, Scheller J. "The interleukin-6 receptor Asp358Ala single nucleotide polymorphism rs2228145 confers increased proteolytic conversion rates by ADAM proteases". *BBA. Molecul Bas Dis*. 2014;1842(9):1485-1494.
35. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, Howson JM, Rainbow DB, Smyth DJ, Kaptoge S, Clarke P, Boreham C, Coulson RM, Pekalski ML, Chen W-M, Todd JA. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Gen*. 2013;9(4):e1003444.
36. Bonomi A, Veglia F, Baldassarre D, Strawbridge RJ, Golabkesb Z, Sennblad B, Leander K, Smit AJ, Giral P, Humphries SE, Tremoli E, Hamsten A, Ulf de Faire, Gigante B and on behalf of the IMPROVE study group. Analysis of the genetic variants associated with circulating levels of sgp130. Results from the IMPROVE study. *Genes Immun*. 2020;21(2):100-108.
37. Wonnertb A, Katsaros KM, Krychtiuk KA, Speidl WS, Kaun C, Thaler K, Huber K, Wojta J, Maurer G, Seljeflot I, Arnesen H, Weiss TW. Glycoprotein 130 polymorphism predicts soluble glycoprotein 130 levels. *Metabolism*. 2014;63:647-653.
38. Gottardo L, Salvatore De Cosmo, Zhang Y-Y, Powers C. A Polymorphism at the IL6ST (gp130) Locus Is Associated With Traits of the Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2008;16(1):205-210.
39. Luchtefeld M, Schunkert H, Stoll M, Selle T, Lorier R, Grote K, Sagebeil C, Jagavelu K, Teitge U.J.F, Assmus U, Streetz K, Hengstenberg C, Fischer M, Mayer B, Maresso K, Schreiber S, Muller W, Bawendiek U, Grothusen C, Drexler X, Nrautwein C, Broeschel U, Schieffer B. Signal transducer of inflammation gp130 modulates atherosclerosis in mice and man. *JEM*. 2007;204(6):1935-1944.
40. Benrick A, Jirholt P, Wernstedt I, Gustafsson M, Scheller J, Eriksson A-E, Boren G, Hedner T, Ohlsson C, Hard T, Rose-John S, Jansson J-O. A non-conservative polymorphism in the IL-6 signal transducer (IL6ST)/gp130 is associated with myocardial infarction in a hypertensive population. *Regul Pept*. 2008;146:189-196.
41. Mitrokhin V, Nikitin A, Brovkina O, Khodyrev D, Zotov A, Vachrushev N, Dragunov D, Shim A, Mladenov M and Kamkin A. Association between interleukin-6/6R gene polymorphisms and coronary artery disease in Russian population: influence of interleukin-6/6R gene polymorphisms on inflammatory markers. *J Inflamm Res*. 2017;10:151-160.

Взаимосвязь структуры и секреторной функции жировой ткани с развитием атеросклероза по данным позитронно-эмиссионной томографии. Обзор литературы

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0002

© М. Е. Бугрий, И. В. Сергиенко, В. Б. Сергиенко

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

Для цитирования: Михаил Евгеньевич Бугрий, Игорь Владимирович Сергиенко, Владимир Борисович Сергиенко. Взаимосвязь структуры и секреторной функции жировой ткани с развитием атеросклероза по данным позитронно-эмиссионной томографии. Обзор литературы. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4(41): 12–19.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0002

Абстракт

Нарушение эндокринной функции жировой ткани в виде дисбаланса адипокинов и снижения выработки адипонектина является одним из пусковых моментов атеросклероза с развитием воспалительной реакции эндотелия и эндотелиальной дисфункции. Точная оценка состояния жировой ткани и бурого жира по данным двухэнергетической абсорбциометрии и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в условиях фармакологической стимуляции агонистами β_3 -адренорецепторов позволяет более точно характеризовать степень дисадипокинемии. Позитронно-эмиссионная томография является одним из самых чувствительных и точных методов, позволяющих оценивать патологические процессы в атеросклеротической бляшке с использованием ряда радиофармпрепаратов, таких как ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -фторид натрия и радиофармпрепараты на основе изотопа ^{68}Ga .

Ключевые слова: атеросклероз, жировая ткань, адипонектин, бурая жировая ткань, двухэнергетическая абсорбциометрия, позитронно-эмиссионная томография, ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -фторид натрия, ^{68}Ga .

Relationship of adipose tissue structure and secretory function with the atherosclerosis development according to positron emission tomography. Review

M. E. Bugriy, I. V. Sergienko, V. B. Sergienko

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

Abstract

Endocrine function impairment with adipokine disbalance and decreasing adiponectin production is key point of atherosclerosis development with endothelial inflammation and dysfunction. Precise estimation of adipose tissue and brown fat by Dual-energy X-ray absorptiometry and FDG PET/CT with pharmacological stimulation by β_3 -adrenoceptor agonist allow more accurately characterize degree of adipokine imbalance and be independent atherosclerosis risk factor. Positron emission tomography is one of most sensitive and accurate methods for atherosclerosis plaque assessment with some radiopharmaceuticals, include ^{18}F -FDG, ^{18}F -sodium fluoride and ^{68}Ga radiopharmaceuticals.

Keywords: atherosclerosis, adipose tissue, adiponectin, brown adipose tissue, Dual-energy X-ray absorptiometry, positron-emission tomography, ^{18}F -FDG, ^{18}F -sodium fluoride, ^{68}Ga .

Являясь важнейшим источником энергетических ресурсов организма человека, жировая ткань также осуществляет синтез гормонов, во многом влияющих на энергетический обмен, в т.ч. углеводный и жировой метаболизм, а также на состояние сосудистого русла, иммунный ответ и даже репродуктивную функцию [1]. Избыточное содержание жировой ткани в организме человека и как крайняя его степень – ожирение – является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других тяжелых заболеваний [2, 3]. Одним из пусковых моментов развития этих заболеваний является нарушение продукции адипокинов, т.е. гормонов жировой ткани, как с провоспалительным так и противовоспалительным механизмом действия [4]. Существенный прирост массы жировой ткани в процессе развития ожирения может приводить к значительному дисбалансу продукции адипокинов с развитием инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге атеросклероза [5].

В то же время одним из немногих адипокинов с защитными (в т.ч. ангиопротективными) свойствами является адипонектин [6]. Реализуя свой эффект путем связывания с рецепторами AdipoR1, AdipoR2 и T-кадгерином [7], адипонектин обладает широким спектром положительных метаболических эффектов: повышение чувствительности тканей к инсулину, изменение баланса липопротеинов в сторону повышения концентрации антиатерогенных. Ангиопротективный эффект адипонектина реализуется за счет стимуляции выработки NO и ингибирования процессов адгезии, миграции, пролиферации и кальцификации в сосудистой стенке, а также в результате ограничения трансформации макрофагов в «пенистые» клетки [8]. Единственным источником продукции адипонектина выступает жировая ткань; несмотря на это, у пациентов с ожирением было продемонстрировано парадоксальное снижение его уровня [9]. Более того, прогрессирование ожирения ведет к усилению выраженности гипoadипонектинэмии с закономерным усугублением инсулинорезистентности и дислипидемии [10]. Накопление липидов в стенке артерий стимулирует иммунный ответ и развитие воспалительной реакции эндотелия [11, 12]. С нарушением баланса факторов гомеостаза эндотелия как следствие эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в первую очередь нарушением синтеза оксида азота, простаглицлина, эндотелийзависимого гиперполяризирующего фактора, ангиотензина 2 и простаглицлина H2, происходит патологическое усиление адгезии и миграции лейкоцитов, в т.ч. моноцитов, и их превращение в макрофаги. В результате активного фагоцитоза окисленных липопротеидов макрофаги превращаются в пенистые клетки [13]. Прогрессирование интимального воспаления и его хронизация с формированием так называемого инфламасома,

в первую очередь NLRP3, ведет к активации продукции интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) с потенцированием и прогрессированием атеросклероза [14]. В то же время в ряде исследований было продемонстрировано прямое влияние гипoadипонектинэмии на высокий уровень продукции ИЛ-1 β [15]. Все эти исследования однозначно позиционируют адипонектин как один из важнейших защитных факторов с позитивным влиянием на углеводный и жировой обмены с антиатерогенным и антидиабетическим эффектом.

Весьма значимыми представляются результаты клинических исследований, посвященных влиянию адипонектина на течение заболеваний системы кровообращения. В исследовании Efstathiou S.P. et al. [16] была продемонстрирована прямая корреляция между уровнем адипонектина и выживаемостью возрастных пациентов при ишемическом инсульте. В работе Pischon T. et al. [17] аналогичная корреляция показана у мужчин, перенесших острый инфаркт миокарда; при высоком уровне адипонектина риск инфаркта был ниже. Несмотря на эти данные, в более поздних работах показано, что высокий уровень адипонектина повышает общую летальность и смертность при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [18] преимущественно у пациентов старшей возрастной группы [19, 20]. Такая неоднозначность клинического влияния продукции адипонектина получила название адипонектинового парадокса [21]. В аналитической работе Kizer J.R. был высказана идея, что уровень адипонектинэмии может иметь широкий спектр клинических эффектов в зависимости от возраста, пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний и состояний, включая ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, осложненное течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, сердечную и почечную недостаточность [22]. В любом случае разрешение проблемы адипонектинового парадокса потребует дальнейших, в т.ч. проспективных, клинических исследований.

Интересным также представляется изучение влияния количественных показателей и состава жировой ткани на продукцию адипонектина. Известно, что избыток жировой ткани в организме приводит к гипoadипонектинэмии, однако в силу неравномерности распределения жира вызывает интерес как степень снижения выработки адипонектина в зависимости от факта выраженности ожирения, так и влияние ее неравномерности [23]. В настоящее время общепринятым показателем ожирения считается индекс массы тела (ИМТ). Но в силу существенных различий конституциональных особенностей строения тела данный показатель имеет ряд недостатков [24]. ИМТ не учитывает возрастные и половые особенности строения тела, не позволяет проводить количественную оценку распределения жировой ткани в организме и ее избытка, в т.ч. андронидный и гиноидный типы ожирения. Более того, существенной проблемой

является качественная и количественная оценка висцерального жира. И конечно, ИМТ может быть повышен у здоровых людей с развитой мышечной тканью, например у спортсменов [25].

Все эти существенные недостатки не позволяют использовать индекс массы тела как надежный метод оценки состояния жировой ткани в организме. Необходимость точного и стандартизованного подхода в оценке состава тела с возможностью количественной оценки состояния жировой ткани диктует потребность в применении более объективных методов инструментальной диагностики. При этом недостаточная распространенность МРТ и высокая лучевая нагрузка при КТ делают эти, пусть и достаточно чувствительные, методы ограниченно пригодными к широкому применению, особенно в качестве скрининга. В этом плане весьма информативной оказалась методика двухэнергетической абсорбциометрии (DXA), которая довольно просто позволяет проводить количественную оценку распределения жировой ткани [26]. Помимо определения массовых и объемных показателей содержания жировой ткани в организме и ее распределения, метод позволяет отдельно оценивать уровень висцерального жира [27], что имеет важное прогностическое значение в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Применение DXA также позволяет более корректно характеризовать эндокринную функцию жировой ткани, поскольку избыточное висцеральное ожирение является независимым фактором риска артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза [29]. Таким образом, возможность стандартизованной количественной оценки жировой ткани при DXA делает этот метод крайне ценным для кардиологических пациентов.

Помимо понимания влияния количественных характеристик жировой ткани в организме на риски сердечно-сосудистых заболеваний не меньшая роль принадлежит ее качественному составу. Повышенный интерес к изучению состава жировой ткани привел к пониманию ее неоднородности в виде двух основных подтипов – белой жировой ткани и бурой [30]. Адипоциты белой жировой ткани большей своей частью представляют депо липидов, в первую очередь триглицеридов с малым количеством органелл. Наоборот, адипоциты бурой жировой ткани богаты органеллами, в первую очередь митохондриями, а липидное депо представлено группой адипосом небольшого размера, позволяющих осуществлять быстрое высвобождение энергетических ресурсов [31]. Более того, возможность быстрого высвобождения тепловой энергии делает бурый жир важным элементом терморегуляции.

Интересна также эндокринная функция адипоцитов жировой ткани в разрезе выработки адипонектина. Как было сказано выше, выработка адипонектина находится в обратной корреляционной зависимости от объема жировой ткани. Так, в работе Iacobellis G. et al. [32], где изучение

жировой ткани происходило на послеоперационном материале жировой клетчатки брюшинного пространства в области надпочечников, было показано, что количество адипонектина в бурой жировой ткани в несколько раз выше, чем в белой. Однако такой вариант изучения состава жировой ткани малоприменим при исследовании *in vivo*. В работе было также показано, что на поверхности адипоцитов бурой жировой ткани экспрессируются β_3 -адренорецепторы. Были сделаны выводы, что их активация, как и активация других β -адренорецепторов, приводит к усилению внутриклеточного метаболизма, проявляющегося в липолизе и выработке АТФ в митохондриях, что приводит к усилению теплопродукции [33]. Этим обосновывается возможность визуализации метаболизма адипоцитов бурой жировой ткани при их активации. Идеальным вариантом такого исследования может служить метод *in vivo* визуальной диагностики метаболически активных процессов – позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с универсальным метаболическим радиофармпрепаратом (РФП) – фтордезоксиглюкозой, меченной фтором-18 (^{18}F -ФДГ). Проникая в адипоцит через GLUT-переносчики, ^{18}F -ФДГ претерпевает превращение в ФДГ-6-фосфат, который аккумулируется в цитоплазме, отражая степень выраженности энергозатратных процессов [34]. Главной проблемой визуализации бурого жира была необходимость его активации. С этой целью в ранних исследованиях использовалась т.н. холодная проба, когда испытуемых помещали в помещение с пониженной температурой воздуха, чем достигалась стимуляция теплопродукции, в первую очередь за счет липолиза бурой жировой ткани [35]. Подобный эффект периодически наблюдается у пациентов, направляемых на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при неправильной подготовке. Нахождение пациента в холодной атмосфере как до, так и после введения ^{18}F -ФДГ зачастую приводит к различному по интенсивности и локализации накоплению РФП в бурой жировой ткани. Это может вызывать трудности в выявлении очаговой патологии соответствующей локализации. Существенным ограничением данного подхода метаболической активизации бурой жировой ткани является его нестандартизованность и необходимость помещения испытуемого в некомфортные условия.

Решением проблемы стандартизации метаболической активации адипоцитов бурой жировой ткани явился селективный агонизм β_3 -адренорецепторов. Сравнительно недавно помимо классических (включая норадреналин и адреналин) появился новый селективный β_3 -адреномиметик в виде препарата мирабегрон. Основным показанием к его применению было лечение гиперактивности мочевого пузыря. В то же время исследователями была предложена концепция использования мирабегрона с целью активации метаболизма бурой жировой

ткани [36]. В результате клинического исследования Baskin A.S. et al. [37] выяснилось, что мирабегрон оказался эффективным препаратом, применение которого позволяло надежно визуализировать бурю жировую ткань при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Таким образом, в настоящее время имеется возможность изучения взаимосвязи уровня адипокинэмии, количественных показателей жировой ткани, в т.ч. степени висцерального ожирения по данным двухэнергетической абсорбциометрии и уровня метаболизма бурого жира при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Применение данного комплексного подхода привнесет новое качество в изучение проблемы возникновения, развития и прогрессирования атеросклероза, позволит более точно оценивать взаимосвязь между структурой, секреторной функцией жировой ткани и патологическими процессами, протекающими в атеросклеротических бляшках, благодаря возможности их *in vivo* визуализации.

В последние годы получили значительное развитие методы инструментальной диагностики атеросклероза. Применение контрастных препаратов при сосудистых ультразвуковых исследованиях позволяет определять признаки нестабильности атеросклеротических бляшек (АСБ) в виде структурных изменений, зон кальциноза и участков неоваскуляризации [38]. Значительное развитие получила инвазивная коронарная ангиография с появлением внутрисосудистого ультразвукового исследования. С помощью этого метода возможно не только оценивать состояние сосудистой стенки, протяженность и объем атеросклеротического поражения, но и осуществлять визуализацию его морфологической структуры [39]. Несмотря на значительное развитие методов лучевой диагностики атеросклероза, единственным направлением, позволяющим проводить *in vivo* молекулярные исследования, остаются методы ядерной медицины и в первую очередь – ПЭТ/КТ [40]. С момента начала использования универсального метаболического трейсера ^{18}F -ФДГ стала очевидна возможность применения ПЭТ/КТ в изучении механизмов функционирования АСБ [41]. Очаговое накопление ^{18}F -ФДГ в атеромах обусловлено большим разнообразием энергетически активных процессов, включая адгезию и миграцию лейкоцитов (в т.ч. моноцитов) в интиму артерий, трансформацию моноцитов в макрофаги с фагоцитозом окисленных липопротеидов и превращением в пенистые клетки [42]. В ранних работах продемонстрирована возможность визуализации воспалительных процессов в АСБ магистральных артерий, в т.ч. при ретроспективном анализе клинических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями [43]. Более того, была продемонстрирована взаимосвязь между выявлением воспалительного процесса в АСБ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и риском сосудистых катастроф, в т.ч. ишемического инсульта [44] и инфаркта ми-

окарда [45]. Также определена взаимосвязь между степенью интенсивности воспаления и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка [46] и состоянием секреторной функции жировой ткани [47].

Несмотря на свои очевидные достоинства, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на сегодняшний день является далеко не единственным методом ядерной медицины, позволяющим изучать разнообразные патофизиологические процессы при атеросклерозе [48].

Надо заметить, что многообразие патологических процессов при возникновении, развитии и прогрессировании атеросклероза позволяет реализовать их *in vivo* визуализацию путем в числе прочего создания специфичных для конкретного механизма РФП. В этой связи достаточно интересными и перспективными на сегодняшний день представляются возможности применения РФП на основе изотопа галлия-68 (^{68}Ga). Главным достоинством данных препаратов является генераторный способ получения изотопа, что не требует развертывания циклотронно-производственного комплекса. В этой связи ^{68}Ga -РФП получили достаточно широкое распространение, в т.ч. в исследованиях, посвященных изучению проблемы атеросклероза. В работе Armani C. et al. было показано присутствие на поверхности макрофагов рецепторов к гормону соматостатину [49]; аффинитетом к данному типу рецепторов обладают т.н. ^{68}Ga -DOTA-пептиды. В одной из первых работ у пациентов с острым коронарным синдромом было продемонстрировано селективное накопление ^{68}Ga -DOTATATE в нестабильных бляшках коронарных артерий [50]. Аналогичная способность накопления в клинически значимых АСБ позже была показана и в случае поражения сонных артерий [51]. Сложность и многообразность процессов, протекающих в нестабильных бляшках, диктует потребность в разработке препаратов, направленных на суперселективную визуализацию конкретного патологического механизма прогрессирования заболевания. В последние годы появился ряд новых РФП, позволяющих проводить дифференциацию истинного прогрессирования и дестабилизации атеросклероза от его стабильного течения. Так применение ^{68}Ga -Pentixafor реализует возможность визуализации CXCR4-рецептора хемокинов как фактора, приводящего к прогрессированию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Его суперселективное накопление в нестабильных АСБ представлено в работе Derlin T. et al. [52] при коронарных событиях и в исследовании Li X, et al. [53] у пациентов с клинически значимым атеросклерозом сонных артерий. Помимо этого, реализована возможность ПЭТ/КТ-визуализации активированных макрофагов с использованием меченных антител ^{68}Ga -NOTA-anti-MMR [54] и экспрессии матриксной металлопротеиназы 2/9, также в рамках ПЭТ/КТ с РФП на основе ^{68}Ga – ^{68}Ga -DOTA-ТСТР-1 [55].

Наконец, еще одним очень важным и перспективным РФП выступает ^{18}F -фторид натрия. В процессе развития и прогрессирования атеросклероза помимо воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке также наблюдается т.н. микрокальцификация [56]. Причем, если на поздних стадиях атеросклероза наличие макрокальцификации, как правило, означает стабилизацию заболевания со снижением риска внезапных коронарных событий, то микрокальцификация, протекающая на более ранних стадиях атеросклероза, чаще является одним из признаков его дестабилизации [57]. В клинических исследованиях, где применялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторидом натрия, было показано накопление данного РФП в инфарктсвязанных АСБ коронарных артерий, причем уровень накопления коррелировал с признаками нестабильности по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [58]. Более того, по данным той же работы, ПЭТ/КТ с ^{18}F – фторидом натрия более точно, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выявляла нестабильные бляшки. Наконец, в обзоре Piri R. et al. [59] высказано предположение о необходимости проведения ПЭТ/КТ как с ^{18}F -ФДГ, так и с ^{18}F -фторидом натрия с целью отражения различных механизмов прогрессирования и дестабилизации атеросклероза. В настоящее время продолжается клиническое исследование PREFFIR [60], в котором при проспективном анализе будет оцениваться роль ПЭТ/КТ в выявлении нестабильных атером.

Заключение

Изучение особенностей физиологии жировой ткани и ее эндокринной функции привело к пониманию потенцирующего влияния дисбаланса адипокинов и гипопродукции адипонектина как одного из пусковых моментов атеросклероза. Возможности двухэнергетической абсорбциометрии как стандартизованного метода количественной оценки жировой ткани позволяют точнее характеризовать степень дисадипокинэмии. Существенное влияние на этот дисбаланс может оказывать наличие и метаболическая активность бурой жировой ткани; позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в условиях метаболической стимуляции агонистом β_3 -адренорецепторов мирабегроном позволяет осуществлять диагностику бурой жировой ткани и уровня ее метаболизма. Наконец, ПЭТ/КТ с различными селективными радиофарм-препаратами является ключевым диагностическим подходом в изучении патологических механизмов функционирования атеросклеротических бляшек, что начинает активно развиваться и демонстрироваться во многих научных исследованиях.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology. 11th Edition. Elsevier Inc., 2008. Russian. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология / пер. с англ. под ред. В.И. Кобрин. М., Логосфера, 2008.*
2. Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. *The guide to atherosclerosis and coronary artery disease. Media-Medica; 2007:21-28,298-329. Russian. (Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Чазова ЕИ, чл.корр. Кухарчука ВВ, проф. Бойцова С.А. М. «Media Medica», 2007:21-28,298-329).*
3. Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology. National leadership. GEOTAR-Media;2018:330-7. Russian. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 330-337.*
4. Vorotnikov AV, Stafeev IS, Menshikov MY, Parfyonova YV, Shestakova MV. *Latent inflammation and defect in adipocyte renewal as a mechanism of obesity-associated insulin resistance. Biochemistry, 2019;84(11):649-67. Russian. Воротников А.В., Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Латентное воспаление и нарушение обновления жировых депо как механизм развития резистентности к инсулину при ожирении. Биохимия. 2019;84(11):649-667.*
5. Lovren F, Teoh H, Verma S. *Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. Can J Cardiol. 2015; 31:177-183. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.031>.*
6. Tereshchenko IV, Kamenskikh YA, Suslina AA. *Adiponectin in health and disease // Terapevticheskiy arkhiv. - 2016; 88(12):126-32. Russian. Терещенко И.В., Каменских Я.А., Суслин А.А. Адипонектин в норме и патологии. Терапевтический архив. 2016;88(12):126-132.*
7. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. *A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. Nature. 2013;503(7477):493-499. <https://doi.org/10.1038/nature12656>.*
8. Achari AE, Jain SK. *Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>.*

9. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meerri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):99. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99>.
10. Al-Dagbri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkbarfy KM, Charalampidis P, Livadas S, Kollias A, Sabico SL, Chrousos GP. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(2):183-189. <https://doi.org/10.1111/eci.12030>.
11. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-2117. <https://doi.org/10.1172/jci57132>.
12. Kwaiifa IK, Babari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. <https://doi.org/10.3390/biom10020291>.
13. Sena CM, Pereira AM, Seiza R. The endothelial dysfunction-A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:2216-2231. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.08.006>.
14. Verma S, Gupta M, Ridker PM. Therapeutic Targeting of Inflammation in Atherosclerosis: We Are Getting Closer. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):619-622. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.09.008>.
15. Abonen TM, Saltevo JT, Kautiainen HJ, Kumpusalo EA, Vanbala MJ. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:285-291. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.001>.
16. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, et al. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(9):1915-1919. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000177874.29849.f0>
17. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-1737. <https://doi.org/10.1016/j.jaccreview.2004.06.063>
18. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*. 2007;167:1510-1517. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1510>.
19. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, Bouter LM, Matsuzawa Y, Shimomura I, Heine RJ. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1489-1496. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1436>.
20. Poehls J, Wassel CL, Harris TB, Havel PJ, Swarbrick MM, Cummings SR, Newman AB, Satterfield S, Kanaya AM. Health ABC Study. Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetologia*. 2009;52:591-595. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1261-7>.
21. Sattar N, Nelson SM. Adiponectin, diabetes, and coronary heart disease in older persons: Unraveling the paradox. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3299-3301. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1435>.
22. Kizer JR. Adiponectin, Cardiovascular Disease, and Mortality: Parsing the Dual Prognostic Implications of a Complex Adipokine. *Metabolism*. 2014;63(9):1079-1083. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.011>.
23. Ozcelik F, Yuksel C, Arslan E, Genc S, Omer B, Serdar MA. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance. *Arch Med Res*. 2013;44(4):273-280. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.04.001>.
24. Bhurosy T, Jeewon R. Pitfalls of Using Body Mass Index (BMI) in Assessment of Obesity Risk. *Curr Res Nutr Food Sci*. 2013;1(1):71-76. <https://doi.org/10.12944/crnfsj.1.1.07>.
25. Walsh J, Heazlewood IT, Climestein M. Body Mass Index in Master Athletes: Review of the Literature. *J Lifest Med*. 2018;8(2):79-98. <https://doi.org/10.15280/jlm.2018.8.2.79>.
26. Lorente Ramos RM, Azpeitia Armón J, Arriñaga Galeano N, Mucoz Hernández A, García Gymez JM, Gredilla Molinero J. Dual energy X-ray absorptiometry: fundamentals, methodology, and clinical applications. *Radiologia*. 2012;54:410-423. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2011.09.005>.
27. Borga M, West J, Bell JD, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018;66:887-895. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000722>.
28. Kerkadi A, Suleman D, Abu Salab L, Lotfy C, Attieh G, Bawadi H, Shi Z. Adiposity Indicators as Cardio-Metabolic Risk Predictors in Adults from Country with High Burden of Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:175-183. <https://doi.org/10.2147/dmso.s238748>.
29. Bouchi R, Nakano Y, Obara N, Takeuchi T, Murakami M, Asakawa M, Sasahara Y, Numasawa M, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Ogawa Y. Clinical relevance of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as a simultaneous evaluation of fatty liver disease and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:64. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0384-7>.
30. Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>.
31. Frankl J, Sherwood A, Clegg DJ, Scherer PE, Ilz OK. Imaging Metabolically Active Fat: A Literature Review and Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20:5509. <https://doi.org/10.3390/ijms20215509>.

32. Iacobellis G, Di Gioia C, Petramala L, Chiappetta C, Serra V, Zinamosca L, Marinelli C, Ciardi A, De Toma G, Letizia C. Brown Fat Expresses Adiponectin in Humans. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:126751. <https://doi.org/10.1155/2013/126751>.
33. Zhao J, Unelius L, Bengtsson T, Cannon B, Nedergaard J. Coexisting β -adrenoceptor subtypes: significance for thermogenic process in brown fat cells. *Am J Physiol. Cell Physiol* 1994;267:C969–C979. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.267.4.c969>.
34. Esen Akkas B, Gukslan D, Gьner L, Ilgin Karabacak N. FDG uptake in brown adipose tissue—a brief report on brown fat with FDG uptake mechanisms and quantitative analysis using dual-time-point FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl*. 2011;30(1):14–18. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2010.05.006>
35. van Marken Lichtenbelt WD, Vanbommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500–1508. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808718>
36. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elua E, Kessler SH, Kahn PA, English J, Chatman K, Trauger SA, Doria A, Kolodny GM. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a β 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Cell Metab*. 2015;21(1):33–38. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.009>.
37. Baskin AS, Linderman JD, Brychta RJ, McGehee S, Anflick-Chames E, Cero C, Johnson JW, O'Mara AE, Fletcher LA, Leitner BP, Duckworth CJ, Huang S, Cai H, Garraffo HM, Mollo CM, Dieckmann W, Tolstikov V, Chen EY, Gao F, Narain NR, Kiebish MA, Walter PJ, Herscovitch P, Chen KY, Cypess AM. Regulation of Human Adipose Tissue Activation, Gallbladder Size, and Bile Acid Metabolism by a β 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Diabetes*. 2018;67(10):2113–2125. <https://doi.org/10.2337/db18-0462>.
38. Pogorelova OA, Tripoten MI, Balakbonova TV. Contrast-enhanced carotid ultrasound: current status. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):114–123. Russian. Погорелова ОА, Трипотень МИ, Балахоннова ТВ. Ультразвуковое исследование сонных артерий с контрастным усилением: современное состояние вопроса. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):114–123. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-114-123>.
39. Mironov VM, Merculov EV, Tereshchenko AS, Milenkin BI, Samko AN. Clinical application of a coronary intravascular ultrasound study. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2013;5:38–49. Russian. Миронов ВМ, Меркулов ЕВ, Терещенко АС, Миленкин БИ, Самко АН. Клиническое применение внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2013;5:38–49.
40. Sergienko VB. Radionuclide studies of atherosclerosis. *Russian cardiology bulletin*. 2009;2:78–83. Russian. Сергиенко ВБ. Радионуклидные исследования при атеросклерозе. *Кардиологический вестник*, 2009;2:78–83.
41. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL. Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2004;45(11):1898–1907.
42. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamabashi N. Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *J Nucl Med*. 1994;35:104–112.
43. Sergienko VB, Panchkovskaya EV, Manukova VA, Rudas MS. Positron emission tomography in diagnosis atherosclerotic plaques in oncology patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;4:45–8. Russian. Сергиенко ВБ, Панчковская ЕВ, Манукова ВА, Рудас МС. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических пациентов. *Тер. архив*. 2010;4:45–48.
44. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnstrup P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, Arch BN, Pickard JD, Weissberg PL. Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Circulation*. 2002;105:2708–2711. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020548.60110.76>.
45. Cheng VY, Slomka PJ, Le Meunier L, Tamarappoo BK, Nakazato R, Dey D, Berman DS. Coronary arterial 18F-FDG uptake by fusion of PET and coronary CT angiography at sites of percutaneous stenting for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2012;53:575–583. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.097550>
46. Tabara N, Kai H, Yamagishi S, Mizoguchi M, Nakaura H, Ishibashi M, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, Imaizumi T. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(14):1533–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.046>.
47. Choi HY, Kim S, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: analysis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(4):944–949. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.220673>.
48. Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Patiss*. 2018, 56–65. Russian. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / под ред. В.В. Кухарчука. М.: Патисс, 2018. С. 56–65.
49. Armani C, Catalani E, Balbarini A, Bagnoli P, Cervia D. Expression, pharmacology, and functional role of somatostatin receptor subtypes 1 and 2 in human macrophages. *J Leukoc Biol*. 2007;81:845–855. <https://doi.org/10.1189/jlb.0606417>.

50. Rominger A, Saam T, Vogl E, Ubleis C, la Fougere C, Furstner S, Haug A, Cumming P, Reiser MF, Nikolaou K, Bartenstein P, Hacker M. *In vivo* imaging of macrophage activity in the coronary arteries using ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT: correlation with coronary calcium burden and risk factors. *J Nucl Med.* 2010;51:193-197. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.070672>.
51. Pedersen SF, Sandholt BV, Keller SH, Hansen AE, Clemmensen AE, Sillesen H, Højgaard L, Ripa RS, Kjær A. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET/MRI for detection of activated macrophages in carotid atherosclerotic plaques: studies in patients undergoing endarterectomy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1696-1703. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.305067>.
52. Derlin T, Sedding DG, Dutzmann J, Hagbikia F, König T, Napp LC, Schulze C, Owsianski-Hille N, Wester HJ, Kropf S, Thackeray JT, Bankstahl JP, Geworski L, Ross TL, Bauersachs J, Bengel FM. Imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in culprit and nonculprit coronary atherosclerotic plaque using motion-corrected [⁶⁸Ga]pentixafor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Oct;45(11):1934-1944. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4076-2>.
53. Li X, Heber D, Leike T, Beitzke D, Lu X, Zhang X, Wei Y, Mitterhauser M, Wadsak W, Kropf S, Wester HJ, Loeue C, Hacker M, Haug AR. [⁶⁸Ga]Pentixafor-PET/MRI for the detection of Chemokine receptor 4 expression in atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Apr;45(4):558-566. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04322-7>.
54. Varasteh Z, Mohanta S, Li Y, Lypez Armbruster N, Braeuer M, Nekolla SG, Habenicht A, Sager HB, Raes G, Weber W, Hernot S, Schwaiger M. Targeting mannose receptor expression on macrophages in atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-knockout mice using ⁶⁸Ga-NOTA-anti-MMR nanobody: non-invasive imaging of atherosclerotic plaques. *EJNMMI Res.* 2019 Jan 21;9(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0474-0>.
55. Kiugel M, Hellberg S, Kökelö M, Liljenböck H, Saanijoki T, Li XG, Tuomela J, Knuuti J, Saraste A, Roivainen A. Evaluation of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TCTP-1 for the Detection of Metalloproteinase 2/9 Expression in Mouse Atherosclerotic Plaques. *Molecules.* 2018 Dec 1;23(12). <https://doi.org/10.3390/molecules23123168>.
56. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C13-18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065>.
57. Panb L, Lairez O, Ruidavets JB, Galinier M, Carriü D, Ferriures J. Coronary artery calcification: From crystal to plaque rupture. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(10):550-561. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.04.003>
58. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah AS, Calvert PA, Craighead FH, Yeoh SE, Wallace W, Salter D, Fletcher AM, van Beek EJ, Flapan AD, Uren NG, Behan MW, Cruden NL, Mills NL, Fox KA, Rudd JH, Dweck MR, Newby DE. ¹⁸F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9918):705-713. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61754-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61754-7)
59. Piri R, Gerke O, Huilund-Carlsen PF. Molecular imaging of carotid artery atherosclerosis with PET: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jul;47(8):2016-2025. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04622-y>.
60. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278211>.

Вариабельность показателей липидного спектра у представителей разного пола и возраста с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0003

© Е. С. Остапчук, В. С. Мякотных, Т. А. Боровкова

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Для цитирования: Екатерина Сергеевна Остапчук, Виктор Степанович Мякотных, Татьяна Анатольевна Боровкова. Вариабельность показателей липидного спектра у представителей разного пола и возраста с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 4(41): 20–27.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0003

Абстракт

Цель исследования. Сравнение показателей липидного спектра в остром периоде церебрального инсульта и при хронической ишемии мозга у пациентов разного пола и возраста и определение значения этих показателей для формирования инсульта и его клинических исходов.

Материалы и методы. Обследованы 125 пациентов разного пола и возраста: 74 – в остром периоде церебрального инсульта, 51 – при хронической ишемии головного мозга. Определялись уровни общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, рассчитывался коэффициент атерогенности. Проводилось сопоставление показателей липидного спектра с выраженностью постинсультного функционального дефекта.

Результаты и заключение. Определена отчетливая связь уровня липопротеидов высокой плотности и триглицеридов с половозрастными характеристиками и характером цереброваскулярной патологии. Патологический профиль липидов имеет большее значение для формирования хронической ишемии мозга, чем в качестве фактора риска инсульта у представителей обоего пола. Степень восстановления нарушенных в результате инсульта функций позитивно коррелирует с некоторым повышением уровней общего холестерина и триглицеридов, особенно у пожилых мужчин. Это может найти объяснение при рассмотрении названных липидов в качестве источника энергетического, компенсаторного потенциала, играющего позитивную роль в восстановительном процессе.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, пол, возраст, липидный спектр.

Variability of lipid spectrum indicators for people of different genders and ages with acute and chronic disorders cerebral circulation

E. S. Ostapchuk, V. S. Myakotnykh, T. A. Borovkova
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The purpose of the study: to compare the lipid spectrum indicators in the acute period of cerebral stroke and in chronic brain ischemia in patients of different gender and age, and to determine the value of these indicators for the formation of stroke and its clinical outcomes.

Material and methods. 125 patients of different gender and age were examined: 74 in the acute period of cerebral stroke, 51 in chronic brain ischemia. The levels of total cholesterol, low-and high-density

lipoproteins, and triglycerides were determined, and the atherogenicity coefficient was calculated. The comparison of lipid spectrum indicators with the severity of post-stroke functional defect was performed.

Results and conclusion. A clear relationship between the level of high-density lipoproteins and triglycerides with gender and age characteristics and the nature of cerebrovascular pathology was determined. The pathological profile of lipids is more important for the formation of chronic brain ischemia than as a risk factor for stroke in both sexes. The degree of recovery of functions impaired as a result of stroke is positively correlated with some increase in total cholesterol and triglycerides, especially in older men. This can be explained by considering these lipids as a source of energy, compensatory potential, which plays a positive role in the recovery process.

Keywords: cerebrovascular pathology, gender, age, lipid spectrum.

Традиционно атеросклероз считается одним из ведущих факторов риска формирования и развития цереброваскулярной патологии как острой, так и хронической. В качестве своего рода маркеров атеросклеротических поражений рассматриваются показатели содержания в крови тех или иных липопротеидов – общего холестерина, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и ряда других [1–4]. Как правило, относительно нормальный уровень содержания липопротеидов позиционируется в зависимости от пола и возраста обследуемого. Тем не менее редко встречаются исследования, в которых показатели липидного спектра рассматриваются ещё и в сравнительном аспекте – при острых и хронических вариантах сердечно-сосудистой патологии. В особенности это касается цереброваскулярной патологии, которая традиционно в большинстве научных публикаций бывает представлена либо в форме острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в частности инсульта, либо хронической ишемии мозга (ХИМ), или дисциркуляторной энцефалопатии. Также практически отсутствуют данные исследований, посвященных возможному влиянию показателей липидного спектра на исходы ОНМК, инсультов в гендерном и возрастном аспектах. С другой стороны, существующие клинические рекомендации содержат положение о необходимости проведения гиполипидемической терапии для снижения сердечно-сосудистого риска как при ХИМ, так и с целью профилактики повторных ОНМК, в особенности ишемических инсультов [3]. Указанные моменты послужили поводом к проведению представленного исследования.

Цель исследования

Цель исследования: сравнение показателей липидного спектра в остром периоде церебрального инсульта и при хронической ишемии мозга у пациентов разного пола и возраста и определение

значения этих показателей для формирования инсульта и его клинических исходов.

Материалы и методы

Наблюдались 125 пациентов в возрасте от 18 до 88 лет ($m = 51,07 \pm 10,8$), 51 мужчина в возрасте от 28 до 70 лет ($m = 52,07 \pm 9,3$) и 74 женщины в возрасте от 18 до 75 лет ($m = 50,37 \pm 11,8$). В возрасте до 45 лет наблюдались 33 пациента (12 мужчин, 21 женщина), 45–59 лет – 66 пациентов (29 мужчин, 37 женщин), 60 лет и старше – 26 пациентов (10 мужчин, 16 женщин). В зависимости от характера цереброваскулярной патологии все пациенты были подразделены на две сравниваемые группы: 1) перенесшие ОНМК в форме инсульта ($n = 74$) в возрасте от 18 до 88 лет ($m = 53,6 \pm 11,7$); 2) с клиническими проявлениями ХИМ, но не перенесшие инсульт ($n = 51$) в возрасте от 30 до 75 лет ($m = 48 \pm 10,6$). Среди представителей 1-й группы было 32 мужчины и 42 женщины, 2-й группы – 19 мужчин и 32 женщины. Ишемический характер инсульта был диагностирован у 42 пациентов (21 мужчина и 21 женщина) в возрасте от 25 до 88 лет ($m = 57,7 \pm 10,4$), геморрагический – у 32 (11 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 18 до 72 лет ($m = 48,7 \pm 11,9$). Среди пациентов с ишемическим инсультом выявлен атеротромботический его вариант в 9 наблюдениях (21,4%), кардиоэмболический – в 5 (11,9%), лакунарный – в 4 (9,5%). В 6 (14,2%) наблюдениях диагностированы другие уточненные подтипы ишемического инсульта, в 18 (42,8%) случаях подтип ишемического инсульта уточнить не удалось. Среди лиц с геморрагическим инсультом в 16 (50%) наблюдениях диагностировано субарахноидальное кровоизлияние и в 16 (50%) – внутримозговая гематома.

Из всех пациентов с признаками ХИМ по наличию и степени выраженности клинической симптоматики 38 (74,5%) соответствовали 1-й стадии дисциркуляторной энцефалопатии, 13 (25,5%) – 2-й. Ни в одном случае при обследовании пациентов по шкалам MMSE и MoCA не выявлено признаков деменции. Диагноз ОНМК и/или

ХИМ во всех случаях подтверждался результатами нейровизуализационных исследований – МРТ и/или КТ головного мозга.

Исследования липидного спектра у лиц с ОНМК проводились в остром периоде инсульта, на 2–18 сутки ($m = 13 \pm 7,1$) госпитализации. Забор крови для исследования у всех наблюдавшихся пациентов ($n = 125$) производился в утренние часы, в промежутке между 7:00 и 8:00, натощак. Достоверность результатов исследований подтверждается тем, что лаборатория клинических методов исследования участвует в программе «Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований» (Москва, Центр внешнего контроля качества). Определялись показатели общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, рассчитывался коэффициент атерогенности (КА). Все пациенты с ОНМК и ХИМ получали необходимое лечение в соответствии с существующими стандартами и клиническими рекомендациями. По окончании острого периода инсульта (21 сутки) или же непосредственно перед выпиской из стационара на 7–48 ($m = 14 \pm 7,3$) сутки госпитализации всем пациентам, перенесшим инсульт, определялась степень выраженности постинсультного дефекта с использованием модифицированной шкалы Рэнкина, NIHSS и индекса Бартела. Полученные результаты сопоставлялись с показателями липидного спектра, определяемыми в остром периоде инсульта.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли методами вариационной статистики с применением программ Biostatistica и MS Excel. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован критерий Стьюдента. Для сравнения выделенных подгрупп пациентов между собой по количественным признакам использовали непараметрический дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису. В случаях выявления статистически значимых различий между группами проводили дополнительный анализ множественных сравнений Z Краскела-Уоллиса для определения того, какие именно группы

статистически значимо отличаются от других. Для сравнения групп по качественному признаку использовали критерий χ_2 . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Перечень проводимых лабораторных исследований был одобрен Этическим комитетом при Уральском государственном медицинском университете (протокол №4 от 20 апреля 2018 г.). Все исследования проводились с информированного согласия пациентов.

Результаты и их обсуждение

Усредненные показатели липидного спектра оказались несколько отличными от тех нормальных значений у здоровых взрослых людей, которые рекомендуются сегодня [3, 4]. Но при сравнении показателей липидов у представителей двух выделенных групп без учета пола и возраста статистически достоверные различия получены только в отношении ЛПВП, средние значения которых в остром периоде инсульта оказались ниже ($p = 0,002$), чем при ХИМ. Другие показатели различались не столь значительно ($p > 0,05$), хотя КА оказался более сдвинутым в патологическую сторону у лиц с инсультом ($p = 0,011$). Показатели ОХС не имели существенной значимости по отношению к двум рассматриваемым вариантам нарушений мозгового кровообращения (табл. 1). В целом создается впечатление, что у пациентов, обследованных в остром периоде инсульта, общая ситуация с состоянием липидного спектра отличается от таковой у пациентов с ХИМ.

При распределении наблюдений по полу оказалось, что показатели ЛПВП в остром периоде инсульта были несколько выше у мужчин ($1,6 \pm 0,3$ ммоль/л), чем у женщин ($1,1 \pm 0,3$ ммоль/л). У пациентов, страдавших ХИМ отчетливо складывалась обратная ситуация: показатели содержания ЛПВП в сыворотке крови оказались значительно выше у женщин ($1,5 \pm 0,4$ ммоль/л), чем у мужчин

Таблица 1. Сравнительные показатели липидного спектра при ОНМК и ХИМ

Показатели	ОНМК (n = 74)	ХИМ (n = 51)	p
ОХС (ммоль/л)	$5,1 \pm 1,2$	$5,3 \pm 0,9$	0,25
ЛПВП (ммоль/л)	$1,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$	0,002
ЛПНП (ммоль/л)	$3,2 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,9$	0,61
Триглицериды (ммоль/л)	$1,9 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	0,14
КА	$3,9 \pm 1,8$	$3,2 \pm 1,3$	0,011

Примечания: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХИМ – хроническая ишемия мозга; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

($1,1 \pm 0,3$ ммоль/л); $p = 0,007$. И если показатели КА у пациентов, обследованных в остром периоде инсульта, не имели статистически значимых гендерных различий, то у лиц с ХИМ наиболее отчетливый сдвиг в патологическую сторону выявлен у мужчин ($4,1 \pm 1,5$) по сравнению с аналогичным

показателем у женщин ($2,7 \pm 0,9$); $p = 0,0001$. Подученные значения ОХС не имели сколько-нибудь отчетливых гендерных различий.

При распределении по возрасту также обнаружен ряд различий между показателями уровня липидов у пациентов с инсультами и ХИМ (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительные показатели липидного спектра при ОНМК и ХИМ

Показатели	ОНМК (n = 74)			ХИМ (n = 51)		
	< 45 лет (n = 17)	45–59 лет (n = 35)	≥ 60 лет (n = 19)	< 45 лет (n = 16)	45–59 лет (n = 28)	≥ 60 лет (n = 7)
ОХС (ммоль/л)	$5,1 \pm 0,7$	$5,2 \pm 1,1$	$5,1 \pm 1,8$	$5,4 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,9$	$5,4 \pm 1,2$
ЛПВП (ммоль/л)	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,7$
ЛПНП (ммоль/л)	$3,1 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,9$	$3,1 \pm 1,2$	$3,4 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,9$	$3,1 \pm 1,1$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,5 \pm 0,9$	$1,9 \pm 1,1$	$2,2 \pm 1,7$	$1,4 \pm 0,5$	$1,9 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,8$
КА	$3,4 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,7$	$4,3 \pm 2,2$	$3,2 \pm 1,3$	$3,2 \pm 1,4$	$2,8 \pm 1,1$

Примечания: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХИМ – хроническая ишемия мозга; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

Во всех возрастных категориях содержание общего холестерина (ОХС) лишь слегка выше при ХИМ, чем при ОНМК ($p = 0,25$). При этом преобладание более высокого уровня ЛПВП при ХИМ над таковым при ОНМК особенно заметно в возрасте 60 лет и старше ($p = 0,029$). А вот тенденция к некоторому повышению уровня ЛПНП у пациентов с ХИМ по отношению к случаям ОНМК, наоборот, имеет место среди лиц в возрасте до 45 лет. Содержание триглицеридов умеренно ($p = 0,15$) нарастает параллельно увеличению возраста пациентов с ОНМК, а у лиц с ХИМ в возрасте 60 лет и старше, наоборот, происходит некоторое снижение средних значений этого показателя по отношению к представителям более молодого возраста. И в целом у пациентов в возрасте 60 и более лет содержание триглицеридов несколько выше при ОНМК, чем при ХИМ. Также при ОНМК происходит нарастание КА параллельно увеличению возраста пациентов. При ХИМ этого не происходит, и в возрасте 60 и более лет значения данного коэффициента даже снижаются и становятся в 1,5 раза ниже, чем у представителей аналогичного возраста с ОНМК.

При сопоставлении половозрастных характеристик статистически достоверные различия ($p = 0,003$) обнаружилось только в отношении показателей ЛПВП (соответственно $1,1 \pm 0,2$ и $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л) между мужчинами ($n = 7$) и женщинами ($n = 9$) в возрасте до 45 лет, страдавшими ХИМ. Столь же отчетливые различия обнаружены здесь и в отношении КА: соответственно $4,2 \pm 1,3$ и $2,4 \pm 0,7$ ($p = 0,003$). Обращал также на себя внимание тот факт, что у мужчин данной возрастной категории средний

показатель уровня ОХС, определяемый в остром периоде инсульта, составил $5,4 \pm 0,6$ ммоль/л, а у женщин – $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л ($p = 0,24$), т.е. не достигал патологических значений. Подобного же рода различия получены в остром периоде инсульта среди мужчин в возрасте 45–59 ($n = 17$) и 60 и более лет ($n = 10$) – соответственно $5,1 \pm 0,9$ и $4,6 \pm 1,0$ ммоль/л ($p = 0,22$). При этом средний уровень триглицеридов у женщин в возрасте 60 лет и старше ($n = 9$) в 2,3 раза ($p = 0,017$) превышал таковой у мужчин этой же возрастной категории ($n = 10$) – соответственно $3,2 \pm 2,1$ и $1,4 \pm 0,7$ ммоль/л.

Не получено значимых различий сравниваемых показателей липидного спектра в зависимости от характера инсульта – ишемического или геморрагического. Обращало на себя внимание некоторое увеличение КА у женщин с геморрагическим инсультом ($4,1 \pm 1,9$) по отношению к таковому у женщин, обследованных в остром периоде ишемического инсульта ($3,6 \pm 2,0$). Но полученные различия не имели статистически достоверной значимости ($p = 0,42$).

Для уточнения степени значимости повышенного уровня ОХС для формирования той или иной модели расстройств мозгового кровообращения, ОНМК или же ХИМ, была отдельно проанализирована группа пациентов ($n = 29$) с показателями уровня ОХС, превышающими 6,0 ммоль/л. Оказалось, что большинство из них ($n = 18$; 62,1%) страдали ХИМ, 5 (17,2%) перенесли ишемический инсульт, 6 (20,7%) – геморрагический, из которых у 4 (66,7%) диагностировано субарахноидальное кровоизлияние, у 2 (33,3%) – внутримозговая

гематома. Таким образом, складывается впечатление, что высокие показатели ОХС имеют наибольшее значение для формирования ХИМ, чем в качестве фактора риска ОНМК, в частности ишемического инсульта. При этом гендерный фактор не имеет существенного значения для формирования ХИМ у лиц с показателями ОХС выше 6,0 ммоль/л: женщин было 10 (55,6%), мужчин – 8 (44,4%); $p > 0,05$. Среди лиц с высокими значениями ОХС, перенесших инсульт ($n = 11$), мужчин было 4 (36,4%), женщин – 7 (65,6%). Но при этом только у 2 (50,0%) мужчин и у 3 (42,9%) женщин имели место ишемические инсульты, у остальных 6 (54,5%) из 11 – геморрагические, 4 (66,7%)

из которых оказались субарахноидальными кровоизлияниями; 3 (75,0%) из них произошли у женщин. Наибольшее количество лиц ($n = 7$; 26,9%) с уровнем ОХС выше 6,0 ммоль/л выявлено среди 26 пациентов в возрасте 60 лет и старше. Среди лиц в возрасте 45–59 лет таковых было 16 (24,2%) из 66, в возрасте до 45 лет – 6 (18,2%) из 33.

Общая статистически достоверная ($p = 0,02-0,01$) зависимость степени выраженности функциональных нарушений, сформировавшихся к концу острого периода инсульта, определяется по отношению к уровню ЛПВП у представителей обоего пола, а по отношению к показателям КА ($p = 0,01$) – только среди мужчин (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительные показатели липидного спектра при ОНМК и ХИМ у представителей разного возраста

Показатели	Мужчины ($n = 32$)			Женщины ($n = 42$)		
	Рэнкин 0–2 ($n = 22$)	Рэнкин > 3 ($n = 10$)	p	Рэнкин 0–2 ($n = 31$)	Рэнкин > 3 ($n = 11$)	p
ОХС (ммоль/л)	$5,3 \pm 0,8$	$4,7 \pm 1,0$	0,08	$5,2 \pm 1,2$	$5,3 \pm 1,4$	0,95
ЛПВП (ммоль/л)	$1,2 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$	0,02	$1,3 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,4$	0,05
ЛПНП (ммоль/л)	$3,3 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,8$	0,90	$3,1 \pm 1,0$	$3,6 \pm 1,3$	0,19
Триглицериды (ммоль/л)	$1,9 \pm 1,0$	$1,5 \pm 0,6$	0,12	$1,8 \pm 1,2$	$1,9 \pm 1,4$	0,82
КА	$3,9 \pm 1,5$	$4,4 \pm 1,7$	0,33	$3,2 \pm 1,6$	$4,9 \pm 1,5$	0,01

Примечания: ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

Но при распределении наблюдений не только по полу, но и по возрасту, обнаружилось, что степень зависимости глубины постинсультного функционального дефекта от исходных показателей липидограммы наиболее отчетливо ($p = 0,03$) определяется только среди мужчин в возрасте 60 лет и старше ($n = 10$), только на основании показателей ЛПВП и только при тестировании функциональных возможностей по шкале Рэнкина. При тестировании с помощью других шкал (NIHSS, индекс Бартела) подобной зависимости не определяется. Скорее всего, это связано с имеющимися различиями в балльной системе оценки функционального состояния пациента, применяемой в разных шкалах. У представителей среднего возраста (45–59 лет) для исходов острого периода инсульта имеют значение иные показатели липидограммы. При определении функциональных возможностей пациента, в особенности по шкале Рэнкина, оказывается, что наибольшее значение в формировании выраженного функционального дефекта у мужчин 45–59 лет ($n = 17$) имеет снижение до нормальных значений ($1,4 \pm 0,5$ ммоль/л) среднего уровня триглицеридов. У мужчин этого же возраста, имевших патологический

($2,47 \pm 1,3$ ммоль/л) средний уровень триглицеридов, наоборот, по окончании острого периода инсульта сформировался незначительный или же умеренный функциональный дефект ($p = 0,006$). Тестирование мужчин этого же возраста по шкале NIHSS и с использованием индекса Бартела полностью подтверждало данные факты. Средний уровень содержания триглицеридов в сыворотке крови оказался соответственно равным $1,5 \pm 0,8$ и $1,4 \pm 0,5$ ммоль/л у пациентов с наиболее выраженным функциональным дефектом и $2,8 \pm 1,3$ и $2,7 \pm 1,2$ ммоль/л – с незначительными и умеренно выраженными ($p = 0,018-0,034$). Среди мужчин в возрасте 60 лет и старше обнаруживалась обратная тенденция, хотя различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). При выраженных функциональных расстройствах по шкале Рэнкина средний уровень триглицеридов составил $1,6 \pm 0,7$ ммоль/л, при незначительно или умеренно выраженных – $1,2 \pm 0,5$ ммоль/л.

У женщин 45–59 лет ($n = 21$) при тестировании по шкале Рэнкина имеет подобное значение ($p = 0,04$) только относительное снижение до нормальных показателей: с $5,3 \pm 1,3$ до $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л содержания ОХС в сыворотке крови. Тестирование

по шкале NIHSS и по индексу Бартела не показало подобной зависимости ($p > 0,05$). Тем не менее также обнаружена отчетливая тенденция и к снижению уровня триглицеридов у женщин с выраженным постинсультным функциональным дефектом по отношению к таковым с незначительными или же умеренными функциональными расстройствами – соответственно $1,7 \pm 0,2$ и $2,0 \pm 1,3$ ммоль/л у женщин в возрасте 45–59 лет, $2,6 \pm 2,0$ и $3,4 \pm 2,3$ ммоль/л – в возрасте 60 лет и старше ($p > 0,05$).

При рассмотрении выраженности общего функционального дефекта, сформировавшегося после перенесенного инсульта, в качестве одного из наиболее важных факторов принято рассматривать состояние когнитивной сферы. Наблюдавшиеся нами пациенты также были обследованы с определением возможной зависимости глубины когнитивного дефекта от возраста, пола, характера инсульта и показателей липидного спектра.

При сравнении выявленных значений шкалы MoCa в зависимости от пола пациентов оказалось, что количество баллов менее 26 набирали в процессе тестирования 22 (68,7%) из 32 мужчин и 14 (33,3%) из 42 женщин ($p = 0,02$). Но показатели липидного спектра оказались несколько более сдвинутыми ($p > 0,05$) в патологическую сторону у мужчин как раз в тех случаях, когда исследование когнитивных возможностей не выявило сколько-нибудь значимой патологии (26–30 баллов по шкале MoCa). Средний уровень содержания ОХС в сыворотке крови оказался $5,3 \pm 0,7$ ммоль/л по сравнению с $4,3 \pm 1,0$ ммоль/л среди мужчин с показателями шкалы MoCa менее 26 баллов, уровень триглицеридов соответственно $2,1 \pm 1,1$ и $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л, КА – $4,3 \pm 2,0$ и $3,9 \pm 1,5$. У женщин подобного рода зависимости не обнаруживалось.

В процессе тестирования пациентов с помощью шкалы MMSE оказалось, что признаки деменции той или иной степени выраженности (количество баллов менее 24) имели место у 12 (37,5%) мужчин и у 7 (16,7%) женщин, перенесших инсульт ($p = 0,09$). Но при этом у представителей обоего пола с признаками деменции несколько ниже ($p > 0,05$) оказались значения ОХС по сравнению с лицами без деменции – соответственно $4,7 \pm 1,0$ и $5,2 \pm 0,8$ ммоль/л у мужчин и $4,8 \pm 1,1$ и $5,2 \pm 1,5$ ммоль/л у женщин. Содержание триглицеридов в сыворотке крови оказалось выше ($p > 0,05$) при наличии признаков деменции по сравнению с отсутствием таковых только у женщин, соответственно $2,7 \pm 1,4$ и $1,8 \pm 1,4$ ммоль/л.

В отличие от гендерной возрастная зависимость состояния когнитивной сферы у пациентов, перенесших инсульт, от показателей уровня липидов в сыворотке крови оказалась более отчетливой. Особенно заметным влияние возрастного фактора на взаимоотношения состояния липидного спектра

и когнитивного статуса оказалось у лиц молодого (до 45 лет) и пожилого и старческого возраста (более 60 лет). Но изменения уровня липидов по отношению к отсутствию или же присутствию когнитивных нарушений у представителей этих двух возрастных категорий оказались совершенно противоположными. В возрасте до 45 лет, например, при условно нормальных показателях шкалы MMSE (28–30 баллов) средний уровень ОХС в сыворотке крови оказался равным $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л, а при патологических значениях (менее 27 баллов) – $5,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,5$), уровень ЛПНП – соответственно $2,9 \pm 0,7$ и $3,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,04$). Среди пациентов в возрасте 60 лет и старше в аналогичной ситуации по отношению к сохранности когнитивных функций показатели ОХС и ЛПНП наоборот, оказались значительно выше у пациентов с сохранными после перенесенного инсульта когнитивными возможностями – соответственно $6,2 \pm 2,3$ и $4,4 \pm 0,9$ ммоль/л для ОХС ($p = 0,05$) и $3,9 \pm 1,4$ и $2,6 \pm 0,8$ ммоль/л для ЛПНП ($p = 0,01$). При этом у пациентов пожилого и старческого возраста с отсутствием признаков постинсультного когнитивного дефицита определялся и более высокий, чем у лиц с когнитивными нарушениями, КА – соответственно $5,7 \pm 2,7$ и $3,6 \pm 1,5$ ($p = 0,03$).

Таким образом, негативное значение для прогноза степени выраженности функционального дефекта, в том числе когнитивного, сформировавшегося в результате инсульта, имеет не повышение таких показателей, как ОХС, триглицериды и даже ЛПНП, а наоборот снижение. Это оказывается за рамками традиционных представлений о факторах риска формирования как атеросклероза в целом, так и нарушений мозгового кровообращения. Причина этого явления, возможно, кроется в том, что триглицериды, так же как и холестерин, – одна из основных форм депонирования жиров в организме и потенциальный источник энергии. Триглицериды являются эфирами глицерина и высших жирных кислот – стеариновой, линолевой, линоленовой, пальмитиновой и др. При поступлении в организм с пищей они перевариваются до жирных кислот и глицерола и всасываются в тонком кишечнике. В дальнейшем в процессе ресинтеза они включаются в состав одного из видов липопротеинов – хиломикронов – и далее транспортируются к тканям. Липопротеины, в свою очередь, расщепляются липопротеинлипазами, а освобождающиеся жирные кислоты вновь ресинтезируются в триглицериды, которые в мышечных клетках используются как источник энергии. Установлено также, что у пожилых лиц уровень ОХС прогрессивно снижается с возрастом, и при этом отмечены положительные корреляции между повышенным содержанием ОХС у глубоких стариков и увеличением продолжительности их жизни, сохранностью интеллектуальных и физических функций [5]. В то же время отчетливой зависимости между уровнем ОХС и выраженностью

стенозов и окклюзий крупных артерий не определяется [6]. Вместе с тем инсульт, выступающий не только в качестве фактора повреждения головного мозга, но и стресс-фактора, может провоцировать увеличение биологического возраста [7], и при этом целый ряд физиологических процессов организма человека среднего возраста переключается на режимы работы, свойственные лицам пожилого и старческого возраста. Как итог, в наших наблюдениях мы видим повышение энергетического потенциала за счет триглицеридов и ОХС как раз в тех случаях, где имеют место лучшие результаты восстановления нарушенных в результате инсульта функций. Вероятно, поэтому повышенный уровень триглицеридов и ОХС можно рассматривать не только в качестве неоспоримого фактора риска острых цереброваскулярных расстройств, но и в качестве источника энергетического, компенсаторного потенциала, играющего определенную позитивную роль в восстановительном процессе. Возможно также, что относительно высокий уровень ОХС и триглицеридов отражает нормальный метаболизм липидов и является предиктором нормального функционирования всего организма в общем восстановительном процессе. А низкие показатели холестерина указывают на замедление процессов регенерации.

Данное предположение подтверждается в определенной степени теми факторами, что после 20-летнего возраста концентрация ОХС в плазме постепенно увеличивается и у мужчин достигает плато в возрасте от 50 до 60 лет, у женщин – от 60 до 70 лет. Концентрация ЛПНП также постепенно увеличивается у мужчин и женщин после 20 лет, но быстрее у мужчин, и именно средние показатели ЛПНП составляют основу общей гендерной разницы концентрации ОХС. В дальнейшем скорость повышения концентрации ОХС и ЛПНП у женщин начинает возрастать в возрастном диапазоне 40–50 лет, у мужчин – 55–60 лет. Концентрация ЛПВП у мужчин представляется довольно низкой в период полового созревания и в раннем зрелом возрасте, но даже после этого остается ниже, чем у женщин во всех сопоставимых возрастных категориях. По некоторым данным, даже в возрасте после 70 лет содержание ЛПВП в крови женщин выше, чем у мужчин того же возраста. Более того, у женщин 25–34 лет соотношение ОХС/ЛПВП составляет 3,4, а к 75–89 годам повышается до 4,7, и именно этот фактор «выравнивает» риски формирования ИБС у представителей разных полов в старческом возрасте. После 30 лет несколько более высокие значения ЛПВП определяются у женщин, пользующихся эстрогенными препаратами. Что же касается концентрации триглицеридов, то у мужчин она постепенно увеличивается, достигая пиковых значений в возрасте 40–50 лет, а затем слегка снижается. У женщин же концентрация триглицеридов увеличивается в течение всей жизни, но также всегда выше у тех из них, кто пользуется эстрогенными

препаратами [8, 9]. Не совсем понятным остается возможная связь этих изменений в концентрациях липопротеинов с возрастающей с возрастом распространенностью атеросклеротических поражений сосудов, хотя нарушения липидного обмена могут рассматриваться в качестве одного из ранних маркеров старения.

Полученные же нами результаты основаны не только на описанных возрастных изменениях липидного спектра, но неразрывно связаны с острой или хронической цереброваскулярной патологией. При этом общая ситуация с состоянием липидного спектра у лиц, страдающих ОНМК, отличается от таковой у пациентов с ХИМ. Особенно это заметно при сравнении показателей ЛПВП, которые вне зависимости от возраста у мужчин, в отличие от женщин, снижаются при ХИМ, а у женщин, наоборот – при ОНМК. С учетом возраста у пациентов 60 лет и старше, страдающих ХИМ, показатели ЛПВП и триглицеридов видятся более приближенными к норме, а у обследованных в остром периоде инсульта пониженными. В целом же характеристики липидного спектра среди представителей этого возраста с ОНМК оказались более сдвинутыми в патологическую сторону у женщин, по сравнению с мужчинами, в основном за счет значительного увеличения уровня триглицеридов. У лиц в возрасте до 60 лет как при ХИМ, так и при ОНМК структура липидного спектра, наоборот, оказалась более сдвинутой в патологическую сторону у мужчин, чем у женщин. Складывается впечатление, что патологические сдвиги липидного спектра имеют большее значение для формирования ХИМ, чем в качестве фактора риска ОНМК, в частности ишемического инсульта, у представителей обоих полов.

Выводы

Определяется отчетливая связь состояния липидного спектра с характером цереброваскулярной патологии – острой или хронической, полом и возрастом пациента. Наиболее динамичными по отношению к полу, возрасту, острому или же хроническому сосудистому поражению головного мозга оказываются показатели уровня ЛПВП и триглицеридов. Не получено достоверных различий патологических сдвигов показателей липидного спектра по отношению к характеру инсульта – ишемического или геморрагического. В пожилом и старческом возрасте некоторое увеличение уровня ОХС и триглицеридов является позитивным в плане прогноза восстановления нарушенных в результате инсульта функций, в том числе для сохранения когнитивного потенциала, что особенно заметно у мужчин. Вероятно, это связано с энергетическими возможностями липидов, участвующими в формировании восстановительного процесса, и это стоит учитывать при назначении гиполипидемической терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов и финансовая поддержка отсутствуют.

Список литературы

1. Cherepakhin DI, Bazylev VV, Evtushkin IA, Suchkov SV, Bogopolskaya OM, Charchyan ER, Belov YuV, Palcev MA. Modern markers in the diagnosis of atherosclerosis. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;3:26–29. Russian. Черепакхин ДИ, Базылев ВВ, Евтушкин ИА, Сучков СВ, Богопольская ОМ, Чарчян ЭР, Белов ЮВ, Пальцев МА. Современные маркеры в диагностике атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;3:26–29.
2. Bubnova MG, Kukharchuk BB. Recommendations of the European society of cardiology and the European society of atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia (2016): main provisions. *Cardiology*. 2017; 57 (3): 85–89. Russian. Бубнова МГ, Кухарчук ВВ. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.): основные положения. *Кардиология*. 2017;57(3):85–89).
3. 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, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–42. Russian. Кухарчук ВВ, Езов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонова ТВ, Гуревич ВС, Качковский МА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Мальшев ПП, Покровский СН, Соколов АА, Сумароков АБ, Горнякова НБ, Обрезан АГ, Шапошник ИИ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.01.0002.
5. Fulop T, Tomoiu A, Fortin C, Larbi A. Do lipid rafts contribute to T-cell activation changes with aging? *Advances in Gerontology*. 2007;20(3):31.
6. Bogatenkova JD, Narbut LA, Potasbova NM, Enkina TN, Sorokoumov VA. Influence of arterial hypertension on brain circulation in carotid occlusive disease patients: abstr. *The European Society for Cardiovascular Surgery: 55th International Congress*. St. Petersburg, Russian Federation, May 11–14, 2006. St. Petersburg; 2006: 589.
7. Torgashev MN, Myakotnykh VS. Stress-induced pathology and accelerated aging. *Advances in Gerontology*. 2020;10(1): 26–34. doi: 10.1134/S2079057020010142.
8. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med*. 1987;82:54–60.
9. Kisbkun AA. Guide to laboratory diagnostic methods. Moscow: Geotar-Media; 2007:201–214. Russian (Кишкун АА. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 201–214. 2007:201–214).

Суммарная площадь атеросклеротических бляшек в сонных артериях как независимый предиктор многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0004

© В. В. Генкель¹, А. С. Кузнецова¹, О. Е. Столбушкина², С. А. Русанова², И. И. Шапошник¹

¹ ФГОБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», г. Челябинск

Для цитирования: Вадим Викторович Генкель, Алла Сергеевна Кузнецова, Ольга Владимировна Столбушкина, Светлана Анатольевна Русанова, Игорь Иосифович Шапошник. Суммарная площадь атеросклеротических бляшек в сонных артериях как независимый предиктор многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4(41): 28–34. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0004

Абстракт

Цель исследования. Изучить прогностическую ценность суммарной площади атеросклеротических бляшек в сонных артериях для выявления многососудистого поражения коронарных артерий (КА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование были включены 86 пациентов со стабильной ИБС. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей, инвазивную полипозиционную коронарную ангиографию (КАГ). В продольной позиции, позволяющей достигнуть наилучшей визуализации атеросклеротической бляшки (АСБ), в режиме ручной трассировки измеряли площадь АСБ. Указанные измерения проводили для каждой визуализируемой АСБ с последующим расчетом суммарного показателя (сТРА).

Результаты. Обструктивный коронарный атеросклероз по результатам КАГ был диагностирован в 79,0% случаев, при этом трехсосудистое поражение КА наблюдалось у 40,7% больных. Увеличение сТРА $\geq 44,0$ мм² позволяло прогнозировать наличие трехсосудистого поражения КА с чувствительностью 66,7% и специфичностью 75,5%. Выбор порогового значения сТРА $\geq 55,0$ мм² позволяло повысить специфичность до 87,8% ценой снижения чувствительности до 51,5%. Увеличение сТРА $\geq 55,0$ мм² ассоциировалось с отношением шансов наличия трехсосудистого поражения КА 4,86 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–20,2; $p = 0,029$). По данным линейной регрессии увеличение сТРА на 6,84 мм² ассоциировалось с увеличением балла по шкале SYNTAX на 1 единицу.

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС суммарная площадь АСБ в сонных артериях прямо коррелирует с тяжестью поражения КА. Увеличение сТРА $\geq 55,0$ мм² позволяло прогнозировать наличие трехсосудистого поражения КА с чувствительностью 51,5% и специфичностью 87,8%.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, бремя бляшки, SYNTAX.

Carotid total plaque area as an independent predictor of polyvascular disease in patients with stable coronary artery disease

V. V. Genkel¹, A. S. Kuznetsova¹, O. E. Stolbushkina², S. A. Rusanova², I. I. Shaposhnik¹

¹ «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

² The Railway Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To study the prognostic value of the carotid total plaque area (cTPA) in relation to the presence of multivessel coronary artery disease in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Methods. The study included 86 patients with stable CAD. All patients underwent a duplex scan of the arteries of the carotid and lower limb arteries, invasive coronary angiography (CA). In the longitudinal position, allowing to achieve the best visualization of atherosclerotic plaque, the area of plaque was measured in the manual tracing mode. These measurements were performed for each visualized plaque, with subsequent calculation of the total indicator (cTPA).

Results. Obstructive coronary atherosclerosis was diagnosed in 79.0% of cases, while three-vessel disease was observed in 40.7% of patients. An increase in cTPA ≥ 44.0 mm² made it possible to predict the presence of a three-vessel disease with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 75.5%. The choice of a threshold value of cTPA ≥ 55.0 mm² made it possible to increase specificity to 87.8% at the cost of reducing sensitivity to 51.5%. An increase in cTPA ≥ 55.0 mm² was associated with an odds ratio of a three-vessel disease of 4.86 (95% confidence interval (CI) 1.17–20.2; $p = 0.029$). According to linear regression, an increase in cTPA of 6.84 mm² was associated with an increase in the SYNTAX score of 1 unit.

Conclusion. In patients with stable CAD, the carotid total plaque area directly correlates with the severity of coronary atherosclerosis. An increase in cTPA ≥ 55.0 mm² made it possible to predict the presence of a three-vessel disease with a sensitivity of 51.5% and a specificity of 87.8%.

Keywords: coronary atherosclerosis, plaque burden, SYNTAX.

Введение

Пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий (КА) представляют собой особую категорию больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Во-первых, пациенты с многососудистым поражением КА имеют крайне неблагоприятный прогноз даже несмотря на применение оптимальной медикаментозной терапии, а также в случае развития острого коронарного синдрома [1–4]. Во-вторых, большинству пациентов данной категории показана коронарная реваскуляризация как для улучшения прогноза, так и для уменьшения симптомов [5, 6]. Активное выявление больных с поражением ствола левой КА и многососудистым поражением является одним из важнейших аспектов ведения пациентов со стабильной ИБС.

В настоящее время предлагаются различные диагностические модели, позволяющие диагностировать ИБС и лежащие в ее основе анатомические варианты поражения КА высокого риска [7]. Наиболее часто в данных диагностических моделях используются дуплексное ультразвуковое сканирование (ДУС) сонных артерий, мультиспиральная компьютерная томография с количественной оценкой коронарного кальция и различные варианты нагрузочного тестирования [8, 9]. ДУС сонных артерий – это доступный неинвазивный метод исследования, не требующий значительных затрат системы здравоохранения. Визуализация атеросклеротического поражения сонных артерий различной степени тяжести в сочетании с другими клиническими и лабораторными показателями может позволить прогнозировать наличие ИБС. Подходы, основанные на количественной оценке

нагруженности сонных артерий атероматами (plaque burden) и их структуры, являются крайне перспективными, так как могут нести дополнительную диагностическую и прогностическую ценность после выявления атеросклеротической бляшки (АБ) [9, 10].

Цель исследования: изучить прогностическую ценность суммарной площади атеросклеротических бляшек в сонных артериях в отношении наличия многососудистого поражения КА у пациентов с ИБС.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–69 лет со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной одним из следующих способов: документированный перенесенный инфаркт миокарда, сопровождающийся повышением маркеров повреждения миокарда; ишемические изменения электрокардиограммы по данным проведения нагрузочного тестирования; достоверные дефекты накопления радиофармакологических препаратов в левом желудочке при проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда при пробе с физической нагрузкой.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол заседания Этического комитета от 14.01.2017 №1). Критериями невключения в исследование и/или исключения из исследования являлись следующие клинические состояния: тяжелые нарушения функции печени

и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²); злокачественные новообразования, психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; хронические системные иммуновоспалительные заболевания.

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

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (АНК). Исследование проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной доплерографии, энергетической доплерографии, линейным датчиком с частотой 10 MHz на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере Samsung Medison ЕКО7 (Республика Корея).

Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА), общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные артерии (ПКА), задние большеберцовые артерии (ЗБА), передние большеберцовые артерии (ПБА).

АСБ считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [11]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления

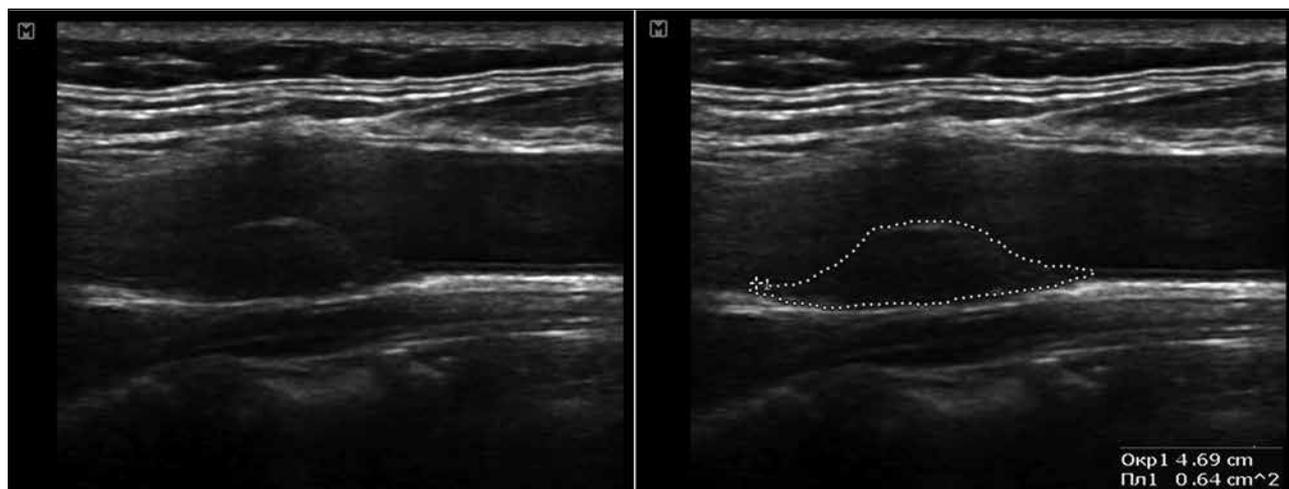
АСБ, стенозирующих просвет сосудов, определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСт).

Оценивали суммарную площадь АСБ (carotid total plaque area, сТРА) в сонных артериях. В продольной позиции, позволяющей достигнуть наилучшей визуализации АСБ, в режиме ручной трассировки измеряли площадь АСБ. Указанные измерения проводили для каждой визуализируемой АСБ с последующим расчетом суммарного показателя [12]. Пример измерения площади АСБ представлен на рисунке 1.

Инвазивная полипозиционная коронароангиография (КАГ) проводилась на ангиографической системе Innova 3100 (General Electric Healthcare, США) через трансфеморальный или трансрадиальный доступ. На КАГ анализировали следующие отделы коронарного русла: ствол левой коронарной артерии (ЛКА), передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) ЛКА, диагональная ветвь (ДВ) ПМЖВ, огибающая артерия (ОА), ветвь тупого края (ВТК) ОА, правая коронарная артерия (ПКА), задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ). Оценку степени стенозирования сосуда определяли визуальным методом, а также с использованием функции программного обеспечения OneTouch Stenosis Analysis. Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX рассчитывалось ретроспективно по результатам проведенной КАГ.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей

Рисунок 1. Измерение площади атеросклеротической бляшки в бифуркации общей сонной артерии (ТРА = 64 мм²)



использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали множественный логистический регрессионный анализ, позволяющий выявить зависимость бинарной категориальной переменной от ряда других переменных, как непрерывных, так и категориальных. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также с расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 86 пациентов со стабильной ИБС. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таким образом, более половины пациентов перенесли инфаркт миокарда и 50,0% – коронарную реваскуляризацию. Результаты дуплексного сканирования периферических артерий и КАГ представлены в таблице 2.

Атеросклероз артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей был выявлен у 89,5% и 87,2% пациентов соответственно. Обструктивный коронарный атеросклероз по результатам КАГ был диагностирован в 79,0% случаев, при этом трехсосудистое поражение КА наблюдалось у 40,7% больных.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Показатели	Пациенты (n = 86)
Возраст, годы, Me (ИИ)	61,0 (58,0; 66,0)
Мужчины/женщины, n (%)	56 (65,0)/30 (35,0)
ИМТ, кг/м ² , Me (ИИ)	28,5 (26,0; 31,3)
Ожирение, n (%)	34 (39,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	61 (71,0)
Курение, n (%)	28 (32,5)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИК), n (%)	46 (53,4)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	43 (50,0)
СД 2 типа, n (%)	34 (39,5)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	84 (97,7)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), n (%)	57 (66,3)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	43 (49,4)
Дезагреганты, n (%)	71 (82,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	62 (72,1)
Ингибиторы РААС, n (%)	70 (81,4)
Диуретики, n (%)	18 (21,0)
Статины, n (%)	69 (80,2)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	22 (25,6)
Инсулинотерапия, n (%)	11 (12,8)
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ)	4,63 (3,70; 5,40)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ)	2,57 (1,89; 3,57)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ)	1,14 (0,98; 1,45)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ)	1,50 (1,12; 1,96)
ВчСРБ, мг/л, Me (ИИ)	1,64 (0,87; 4,30)
Гликированный гемоглобин, %, Me (ИИ)	5,30 (4,80; 6,05)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (ИИ)	60,0 (52,0; 71,0)

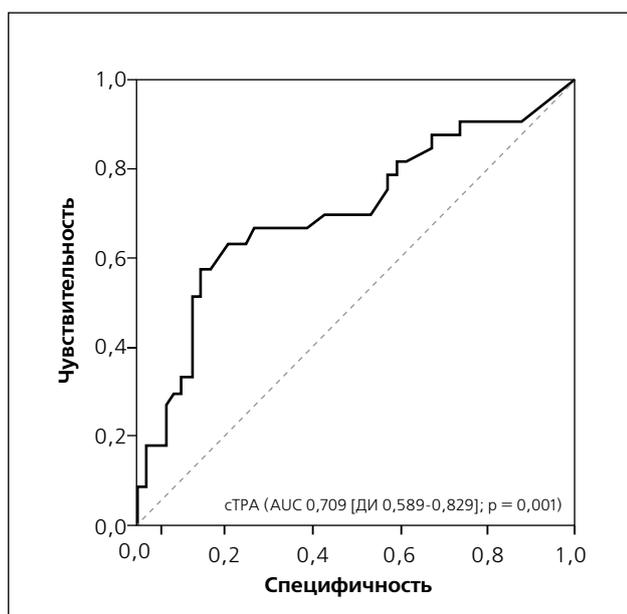
Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок;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

Таблица 2. Результаты ультразвукового исследования периферических артерий и КАГ

Показатели	Пациенты (n = 86)
ТКИМ _{ср} ОСА, мм, Ме (ИИ)	0,86 (0,76; 0,99)
АСБ в сонных артериях, n (%)	77 (89,5)
сТРА, мм ² , Ме (ИИ)	41,0 (23,0; 59,0)
Стенозы СА ≥ 50%, n (%)	16 (18,6)
АСБ в АНК, n (%)	75 (87,2)
Стенозы АНК ≥ 50%, n (%)	27 (31,4)
Стенозы коронарных артерий ≥ 50%, n (%)	68 (79,0)
Окклюзии коронарных артерий, n (%)	20 (23,2)
Однососудистое поражение, n (%)	19 (22,1)
Двухсосудистое поражение, n (%)	14 (16,3)
Трехсосудистое поражение, n (%)	35 (40,7)
Балл по SYNTAX, Ме (ИИ)	10,0 (1,00; 16,0)
Балл по SYNTAX ≥ 23, n (%)	12 (14,0)

Примечания: ТКИМ_{ср} – средняя толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; СА – сонные артерии; АНК – артерии нижних конечностей.

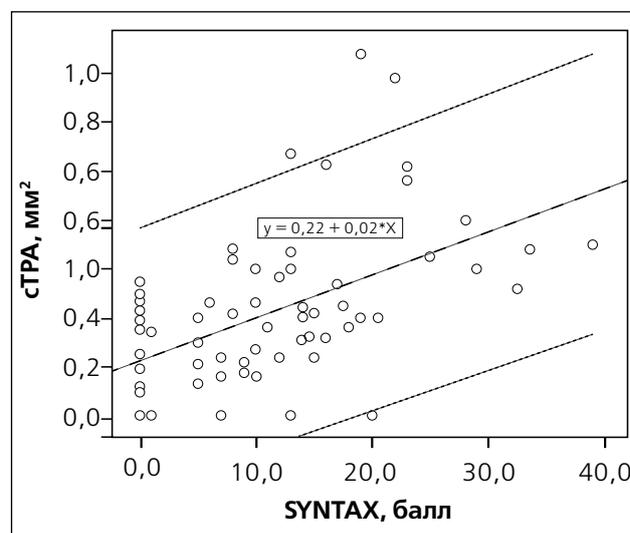
С целью определения потенциальной диагностической ценности и оптимальных пороговых значений сТРА в отношении прогнозирования наличия трехсосудистого поражения КА был проведен ROC-анализ. Полученная ROC-кривая представлена на рисунке 2.

Рисунок 2. ROC кривая для сТРА

Так, увеличение сТРА ≥ 44,0 мм² позволяло прогнозировать наличие трехсосудистого поражения КА с чувствительностью 66,7% и специфичностью 75,5%. Выбор порогового значения сТРА ≥ 55,0 мм² позволял повысить специфичность до 87,8% ценой снижения чувствительности до 51,5%.

По данным логистического регрессионного анализа с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, артериальная гипертензия, ожирение, курение, сахарный диабет, уровни ХС ЛНП и СКФ, а также наличие АСБ в сонных артериях и артериях нижних конечностей, увеличение сТРА ≥ 55,0 мм² ассоциировалось с отношением шансов наличия трехсосудистого поражения КА 4,86 (95% ДИ: 1,17–20,2; p = 0,029).

По данным линейного регрессионного анализа изменчивость сТРА может объяснить 24,7% изменчивости балла по шкале SYNTAX (рис. 3).

Рисунок 3. Взаимосвязи суммарной площади бляшек в сонных артериях (сТРА) и балла по шкале SYNTAX

Кроме того, увеличение сТРА на 6,84 мм² ассоциировалось с увеличением балла по шкале SYNTAX на 1 единицу ($B = 0,146$; 95% ДИ : 0,084–0,208; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Известно, что различные показатели, получаемые при ДУС сонных артерий, коррелируют с тяжестью коронарного атеросклероза. Однако на сегодняшний день нет единого мнения о том, какой параметр ультразвукового исследования сонных артерий является лучшим маркером наличия и тяжести ИБС [9]. В последние несколько лет в данном контексте наиболее часто исследуются различные показатели бремени каротидного атеросклероза: максимальная и суммарная высота АСБ, длина АСБ, объем АСБ и т.д. [9, 13, 14].

Основными результатами проведенного исследования являются следующие: (1) увеличение сТРА $\geq 55,0$ мм² позволяло прогнозировать наличие трехсосудистого поражения КА с чувствительностью 51,5% и специфичностью 87,8%; (2) отношение шансов наличия трехсосудистого поражения КА при увеличении сТРА $\geq 55,0$ мм² составляло 4,86, в т.ч. с поправкой на наличие АСБ в сонных артериях и артериях нижних конечностей; (3) увеличение сТРА на 6,84 мм² ассоциировалось с увеличением балла по шкале SYNTAX на 1 единицу.

Полученные результаты согласуются с данными, полученными в исследовании He J. et al., включавшем 204 пациента с ИБС и каротидным атеросклерозом [15]. Было установлено, что увеличение сТРА $\geq 46,75$ мм² позволяло диагностировать многососудистое поражение КА (или поражение КА с индексом по шкале Gensini ≥ 51 балла) с чувствительностью 63,2% и специфичностью 65,1% (AUC 0,683). В более раннем исследовании Johri A.M. et al. пороговые значения сТРА, позволяющие диагностировать стенозы КА $\geq 50\%$

с чувствительностью 67% и специфичностью 66%, составляли 25,6 мм² [16]. Вероятно, большие пороговые значения, установленные в нашем исследовании и работе He J. et al., связаны с выбором прогнозируемой переменной – тяжелого многососудистого поражения КА, в отличие от стенозов КА $\geq 50\%$. Кроме того, нельзя исключить влияние различной этнической принадлежности участников трех данных исследований [17].

Необходимо отметить, что в представленном исследовании впервые продемонстрирована диагностическая ценность сТРА в отношении тяжелого коронарного атеросклероза с поправкой на наличие АСБ в сонных артериях и артериях нижних конечностей. На наш взгляд, это свидетельствует о том, что количественная оценка бремени атеросклероза (plaque burden) целесообразна даже в случае комплексного ультразвукового исследования нескольких бассейнов периферических артерий. Помимо этого, ДУС сонных артерий в рамках расширенного протокола исследования с оценкой показателей нагруженности сонных артерий атероматами может предоставлять больше диагностической информации в сравнении с исследованием нескольких сосудистых бассейнов по стандартному протоколу.

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС суммарная площадь АСБ в сонных артериях прямо коррелирует с тяжестью поражения КА. Увеличение сТРА $\geq 55,0$ мм² позволяло прогнозировать наличие трехсосудистого поражения КА с чувствительностью 51,5% и специфичностью 87,8%.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Williams DO, Vasaiwala SC, Boden WE. Is optimal medical therapy "optimal therapy" for multivessel coronary artery disease? Optimal management of multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):943–945. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969980.
2. Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen AM, Nordahl Christensen H, Lock Hansen M, Hilmar Gislason G. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(1):25–35. doi: 10.1093/ehjcvp/pxx009.
3. Fokin AA, Kireev KA, Mikbailov EV. Analysis of risk factors for lethal outcomes of acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2):18–22. Russian. Фокин АА, Киреев КА, Михайлов ЕВ. Анализ факторов риска летальных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):18–22.
4. Efros LA, Naumova OA, Zhdanova EA, Andrienko SV. Clinical aspects and approaches to assessing the severity of comorbidity in patients with acute coronary syndrome. *Ural Medical Journal*. 2018;10(165):81–9. Russian. Эфрос ЛА, Наумова ОА, Жданова ЕА, Андриенко СВ. Клинические аспекты и подходы к оценке выраженности коморбидности у больных с острым коронарным синдромом. *Уральский медицинский журнал*. 2018;10(165):81–89.

5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jñri P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovi PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435–1534. doi: 10.4244/EIJY19M01_01.
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuiisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersb BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
7. Jang JJ, Bapkar M, Coles A, Vemulapalli S, Fordyce CB, Lee KL, Udelson JE, Hoffmann U, Tardif JC, Jones WS, Mark DB, Sorrell VL, Espinoza A, Douglas PS, Patel MR; PROMISE Investigators. Predictive Model for High-Risk Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):e007940. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007940.
8. Beller E, Meinel FG, Schoeppe F, Kunz WG, Thierfelder KM, Hausleiter J, Bamberg F, Schoepf UJ, Hoffmann VS. Predictive value of coronary computed tomography angiography in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(4):320–328. doi: 10.1016/j.jcct.2018.04.002.
9. Tang W, Shen X, Li H, Bai Y, Zhang B, Guo Z, Wu H, Li P, Zhao X. The independent and incremental value of ultrasound carotid plaque length to predict the presence and severity of coronary artery disease: analysis from the carotid plaque length prospective registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(4):389–396. doi: 10.1093/ehjci/jez304.
10. Tripoten MI, Pogorelova OA, Khamchieva LSb, Kolos IP, Shishkina VS, Arkhipov IV, Gavrilov AV, Rogoza AN, Balakbonova T. IN. Quantification of the echogenicity of atherosclerotic plaques of the carotid arteries and its importance in clinical practice. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2017;1:54–64. Russian. Труномень МИ, Погорелова ОА, Хамчиева ЛШ, Колос ИП, Шишкина ВС, Архипов ИВ, Гаврилов АВ, Рогоза АН, Балахонова ТВ. Количественная оценка эхогенности атеросклеротических бляшек сонных артерий и ее значение в клинической практике. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2017;1:54–64.
11. Tang W, Shen X, Li H, Bai Y, Zhang B, Guo Z, Wu H, Li P, Zhao X. The independent and incremental value of ultrasound carotid plaque length to predict the presence and severity of coronary artery disease: analysis from the carotid plaque length prospective registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(4):389–96. doi: 10.1093/ehjci/jez304.
12. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarengo P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290–296. doi: 10.1159/000343145.
13. DeMarco JK, Spence JD. Plaque assessment in the management of patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2016;26(1):111–127.
14. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mebran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1042–1050. doi: 10.1093/ehjci/jex239.
15. Spence JD. Coronary calcium is not all we need: Carotid plaque burden measured by ultrasound is better. *Atherosclerosis*. 2019;287:179–180. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.214.
16. He J, Chen P, Luo Y, Chen L, Li S, Pan Y, Fu S. Relationship between the maximum carotid plaque area and the severity of coronary atherosclerosis. *Int Angiol*. 2018;37(4):300–309. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03967-6.
17. Jobri AM, Bebl P, Hütu MF, Haqqi M, Ewart P, Day AG, Parfrey B, Matangi MF. Carotid Ultrasound Maximum Plaque Height-A Sensitive Imaging Biomarker for the Assessment of Significant Coronary Artery Disease. *Echocardiography*. 2016;33(2):281–289. doi: 10.1111/echo.13007.
18. Vishnu A, Choo J, Kadota A, Barinas-Mitchell EJM, Fujiyoshi A, Long DL, Hisamatsu T, Abuja V, Nakamura Y, Evans RW, Miura K, Masaki KH, Shin C, Ueshima H, Sekikawa A. Comparison of carotid plaque burden among healthy middle-aged men living in the US, Japan, and South Korea. *Int J Cardiol*. 2018;266:245–249. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.010. PMID: 29887456; PMCID: PMC5998331.

Генотип, фенотип и уровень липопротеида(а) у больных с аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005

© А. Л. Бурдейная, О. И. Афанасьева, М. В. Ежов, Е. А. Клесарева, З. Б. Хасанова, О. А. Разова, М. А. Саидова, С. Н. Покровский

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

Для цитирования: Анна Львовна Бурдейная, Ольга Ильинична Афанасьева, Марат Владиславович Ежов, Елена Александровна Клесарева, Зухра Биляловна Хасанова, Оксана Андреевна Разова, Марина Абдулатиповна Саидова, Сергей Николаевич Покровский. Генотип, фенотип и уровень липопротеида(а) у больных с аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 4(41): 35–43. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005

Абстракт

Цель. Оценить связь уровня и фенотипа липопротеида(а) с дегенеративным стенозом аортального клапана в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС), а также выявить частоту носительства мутантного аллеля в однонуклеотидных полиморфизмах (ОНП) rs10455872 и rs3798220 в локусах LPA у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана (АС).

Материалы и методы. В исследование были включены 249 пациентов, которые были разделены на три группы: группа 1 – пациенты с ИБС и АС (n=104), группа 2 – с АС (n=62) и группа 0, контрольная – без ИБС и АС (n=83). Концентрации липопротеида(а), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), а также фенотипы апо(а) были определены у всех пациентов. ОНП rs10455872 и rs3798220 гена LPA были генотипированы у пациентов с АС.

Результаты. Уровень липопротеида(а) был максимальным в группе 1. Мутантные гомозиготы по ОНП rs10455872 (GG) и rs3798220 (CC) не обнаружены. Гетерозиготный генотип TC был обнаружен у 10 (6%) пациентов, а генотип AG – у 18 (11%) пациентов с аортальным стенозом. Медиана [25; 75%] уровня липопротеида(а) у пациентов с генотипом AG ОНП rs10455872 и TC ОНП rs3798220 составила 48,3 [35,8;58,5] мг/дл и 110,2 [82,2;114,6] мг/дл соответственно против 15 [5,8; 41,8] мг/дл и 15,3 [5,9; 43] мг/дл у субъектов с нормальным генотипом AA и CC. Максимальное количество пациентов с низкомолекулярными фенотипами апо(а) выявлено в 1 группе. Низкомолекулярные фенотипы апо(а) наблюдались у 6 (60%) пациентов – гетерозигот по ОНП rs3798220 и у 14 (77%) пациентов – гетерозигот по ОНП rs10455872.

Заключение. Повышенный уровень липопротеида(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а) ассоциировались с наличием ИБС на фоне аортального стеноза. Оценить связь гетерозиготных форм полиморфизмов rs10455872 и rs3798220 с ИБС и АС не представляется возможным из-за малого количества выявленных пациентов с данными мутациями.

Ключевые слова. Дегенеративный стеноз аортального клапана, ишемическая болезнь сердца, липопротеид(а), апобелок(а), rs10455872, rs3798220.

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

A. L. Burdeynaya, O. I. Afanasieva, M. V. Ezhov, E. A. Klesareva, Z. B. Hasanova, O. A. Razova, M. A. Saidova, S. N. Pokrovsky

National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aortic stenosis is most common valve disease in Europe, North America and Russia. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is independent risk factor for coronary artery disease (CAD) and calcific aortic valve stenosis (CAVS). Two single-nucleotide polymorphism (SNP) in the LPA locus (rs10455872 and rs3798220) associated with an increase the level of Lp(a) and the development of CAVS. There have been no investigations about connection between phenotype apolipoprotein(a) (apo(a)) and polymorphism in the LPA loci with aortic valve stenosis in Russia till now.

Aim. To assess correlation between level and phenotype of Lp(a) with calcific aortic valve stenosis depending on coronary artery disease, and frequency of SNPs in the LPA loci rs10455872 and rs3798220 in patients with calcific aortic valve stenosis.

Materials and methods. The study included 249 subjects. They were divided into three groups: group 1, patients with CAD and CAVS (n=104), group 2 – patients with CAVS (n=62) and group 0 or control group – without CAVS and CAD (n=83). Concentrations of Lp(a), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and apo(a) phenotypes were measured in all subjects. The rs10455872 and rs3798220 genetic variants in the LPA were genotyped in patients with CAVS.

Results. Lp(a) level was maximal in group 1. Minor allele homozygotes for SNP rs10455872 (GG) and rs3798220 (CC) were not detected. The TC genotype was found in 10 (6%) patients and AG genotype in 18 (11%) patients with CAVS. Median [25; 75%] of Lp(a) level in patients with AG and TC genotype was 48,3 [35,8; 58,5] and 110,2 [82,2; 114,6] mg/dl, respectively, vs 15 [5,8; 41,8] and 15,3 [5,9; 43] mg/dl in subjects with normal AA and CC genotype. Maximum number of patients with low molecular weight (LMW) apo(a) phenotypes were in group 1 than in others. LMW apo(a) phenotypes were observed for 6 (60%) patients with minor allele heterozygotes for SNP rs3798220 and 14 (77%) patients with minor allele heterozygotes for SNP rs10455872.

Conclusion. Elevated level of Lp(a) and LMW apo(a) phenotype associated with CHD in patients with CAVS. Correlation assessment between heterozygotes for SNP rs10455872 and rs3798220 with CAD and CAVS is not possible due to insufficient amount of patients with these mutations.

Keywords: calcific aortic valve stenosis, coronary artery disease, lipoprotein(a), apolipoprotein(a), rs10455872, rs3798220.

Сокращения: АС – дегенеративный стеноз аортального клапана, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХС – холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр – холестерин ЛНП скорректированный на ХС-Лп(а), ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, апо(а) – апобелок(а).

Введение

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АС) является наиболее частым заболеванием клапанного аппарата сердца. В связи с высокой распространенностью данного заболевания среди пациентов старшей возрастной группы (частота аортального стеноза составляет 4-5% у лиц старше

65 лет [1]) и отсутствием эффективного медикаментозного лечения на настоящий момент [2] предполагается значительное увеличение числа случаев данного заболевания в следующие десятилетия. В связи с чем выявление ключевых факторов наряду с молекулярными процессами, ведущими к развитию АС и его прогрессированию, имеет первостепенное значение. АС является мультифакторным заболеванием, имеющим схожие механизмы развития с атеросклеротической коронарной болезнью сердца. Как и при атеросклерозе коронарных артерий, иницирующими механизмами формирования АС являются эндотелиальная дисфункция с последующим субэндотелиальным накоплением окисленных липидов и липопротеидов (преимущественно холестерина липопротеидов низкой

плотности (ХС-ЛНП) и липопротеида(а)), приводящих к инфильтрации макрофагами и Т-клетками, с последующим воспалением, а также с ремоделированием внеклеточного матрикса и кальцификацией [3–5]. Кроме того, АС и атеросклероз коронарных артерий имеют схожие факторы риска. Так, еще в 1997 году при субанализе крупного исследования The Cardiovascular Health Study, включившего 5200 пациентов, было продемонстрировано, что возраст и мужской пол были ассоциированы с развитием АС, а курение на 35% и артериальная гипертензия на 20% увеличивали риск формирования аортального стеноза. Среди лабораторных показателей в качестве факторов риска были выделены ХС-ЛНП и липопротеид(а) [6]. Липопротеид(а) представляет собой уникальный липопротеид, состоящий из ЛНП-подобной частицы и апобелка(а) (апо(а)), который несет на себе значительное количество провоспалительных окисленных фосфолипидов [7–8]. Arsenault BJ et al. продемонстрировали, что повышенный уровень липопротеида(а) в плазме крови ассоциируется с большей вероятностью развития АС по сравнению с пациентами, у которых уровень липопротеида(а) был ниже первой терцили, вне зависимости от пола, возраста и курения [9]. Ген *LPA* локализуется в локусе q25 длинного плеча шестой хромосомы и кодирует апо(а) как компонент липопротеида(а). Уровень циркулирующего липопротеида(а) в значительной степени определяется полиморфизмом в этом локусе. С повышением уровня липопротеида(а) связаны одиночные нуклеотидные полиморфизмы rs10455872 и rs3798220 [10,11]. Кроме того, уровень липопротеида(а) более 90 мг/дл ассоциировался с увеличением риска развития аортального стеноза в 2,9 раза [11]. В настоящее время в России не проводилось исследований, изучавших связь между фенотипом апо(а), а также мутациями в гене *LPA* и стенозом аортального клапана.

Целью данного исследования стала оценка связи уровня и фенотипа липопротеида(а) с АС в зависимости от наличия ИБС, а также выявление частоты ОНП rs10455872 и rs3798220 в гене *LPA* у пациентов с АС.

Материалы и методы

В одномоментное открытое одноцентровое исследование на базе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ были включены 249 пациентов. Все пациенты проходили обследование в клинических отделениях стационара в период с 2015 по 2018 г. В первую и вторую группу были включены пациенты с диагностированным по данным трансторакальной эхокардиографии АС разной степени тяжести. Пациенты первой группы (n = 104) помимо АС имели диагноз ИБС, который был выставлен по результатам коронароангиографии при наличии стеноза

> 50% хотя бы в одной из коронарных артерий. Вторую группу составили пациенты без ИБС, n = 62. В контрольную группу (группа 0) были включены пациенты, не имевшие поражения клапанного аппарата сердца, периферических артерий и ИБС, n = 83. Критериями исключения явились наличие врожденного двустворчатого аортального клапана, ревматической болезни сердца, инфекционного эндокардита, онкологических заболеваний, сопровождавшихся лучевой и химиотерапией, а также системного заболевания соединительной ткани.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено местным Этическим комитетом.

Всем пациентам были выполнены трансторакальное эхокардиографическое и доплер-эхокардиографическое исследования с целью определения изменений аортального клапана. Гемодинамические параметры были получены с помощью непрерывно-волнового доплера и импульсной волны. Оценка тяжести заболеваний клапанов была классифицирована как легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая согласно классификации Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации [12].

Всем пациентам был выполнен общий анализ крови, а также определен уровень ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) с использованием наборов (Bioscop, Германия), концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л), также был рассчитан уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а): $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$, где Лп(а) – концентрация липопротеида(а) в мг/дл [13]. Концентрацию липопротеида(а) измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител к липопротеиду(а), валидированного относительно коммерческих наборов [14].

Выделение геномной ДНК из цельной крови проводили с использованием набора «ДНК-Экстран-1» фирмы ООО «Синтол» (Россия) у пациентов с диагностированным АС разной степени тяжести. Определение полиморфизмов гена апо(а) *LPA* в положениях rs3798220 и rs10455872 проводилось методом Taq-man PCR в режиме «реального времени» на амплификаторе CFX-96 Real-Time System фирмы Bio-Rad (США) с использованием наборов реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы ООО «Синтол» (Россия). Температурный профиль реакции включал в себя денатурацию (95 °С – 120 сек) и 40 циклов амплификации (95 °С – 15 сек, затем 63 °С – 40 сек).

У пациентов с уровнем липопротеида(а) более 10 мг/дл проводилось фенотипирование апо(а).

Фенотипирование апо(а) было выполнено методом электрофореза образцов сыворотки крови пациентов в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против липопротеида(а) человека [15]. Согласно принятой классификации низкомолекулярным фенотипом апо(а) считали образцы, имеющие хотя бы одну полосу апо(а) с подвижностью S2 и более (молекулярная масса 580 кДа и менее), высокомолекулярным – только с подвижностью менее S2 (молекулярная масса выше 580 кДа).

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета MedCalc. Показатели с нормальным распределением были представлены как средние значения со стандартными отклонениями, показатели с ненормальным распределением представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера и метод χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи различных факторов с наличием дегенеративного стеноза аортального клапана использовали метод анализа логистической регрессии. Для оценки статистической значимости связи изучаемых параметров с наличием АС в исследованных группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для уровня липопротеида(а) проводился поквартильный анализ в группах.

Результаты

При оценке общих характеристик группы не имели достоверных отличий только по наличию ожирения и артериальной гипертензии. Пациенты 1 и 2 группы были достоверно старше группы контроля, средний возраст составил 72 ± 11 лет, 75 ± 7 и 59 ± 13 лет соответственно, $p < 0,001$. Такие классические факторы риска атеросклероза, как мужской пол, курение и сахарный диабет, чаще встречались в группе 1, чем во 2-ой и контрольной группах, $p < 0,05$ (см. табл. 1). Концентрация ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛНП_{корр} в 1 группе были ниже ввиду более ранней и агрессивной терапии статинами у пациентов с ИБС. Медиана [25%;75%] липопротеида(а) наиболее высокая $22,6 [6,5;51,1]$ мг/дл наблюдалась у пациентов группы 1 (см. табл. 1).

При оценке факторов риска согласно логистическому регрессионному анализу возраст (ОШ = 1,13; 95% ДИ: 1,09–1,18; $p < 0,001$) и пол (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,1–4,3; $p < 0,05$) независимо от других факторов риска ССЗ ассоциировались

с АС. Увеличение концентрации липопротеида(а) на одно стандартное отклонение ($33,46$ мг/дл) ассоциировалось с наличием у пациентов АС вне зависимости других факторов риска (ОШ = 1,53; 95% ДИ: 1,02–2,3; $p < 0,05$).

Отмечено, что уровень липопротеида(а) менее 5,5 мг/дл соответствовал первой квантили, а более 41 мг/дл – 4 квантили. Уровень липопротеида(а) ≥ 41 мг/дл был выявлен у 25% пациентов из 1 и 2 группы ($n = 17$ и 27 соответственно) и у 27 (11%) – из контрольной группы, $p < 0,001$. Наличие липопротеида(а), соответствующего 4 квантили, ассоциировалось с АС с ОШ 2,9 при 95% ДИ 1,07–7,86 и наличием аортального стеноза в сочетании с ИБС с ОШ 3,3 и 95% ДИ 1,3–8,2, $p < 0,05$ для обеих, по сравнению с уровнем липопротеида(а), соответствующим 1 квантили.

При оценке частоты низкомолекулярного фенотипа апо(а) отмечено, что у пациентов с ИБС и АС, такой вариант фенотипа апо(а) встречается у 51% обследованных, по сравнению с группой 2 (34%) и контрольной (31%), $p < 0,001$ (см. табл. 1). При этом медиана [25%; 75%] липопротеида(а) у пациентов с низкомолекулярными изоформами составила $44,3 [25,9;68,8]$ мг/дл по сравнению с $25,7 [14,8;43]$ мг/дл при высокомолекулярных изоформах апо(а), $p < 0,001$.

Нами было проанализировано 2 однонуклеотидных полиморфизма гена LPA rs10455872 и rs3798220, мутации в которых потенциально ассоциируются с развитием АС. Гомозиготные варианты генотипа с минорными аллелями GG для rs10455872 и CC для rs3798220 обнаружены не были. Всего было выявлено 10 (6%) пациентов с гетерозиготной аллелью TC и 18 (11%) – с гетерозиготной аллелью AG. Стоит отметить, что генотипирование проводилось только среди пациентов с подтвержденным АС. Достоверного отличия в числе выявленных гетерозигот среди 1 и 2 групп выявлено не было (рис. 1).

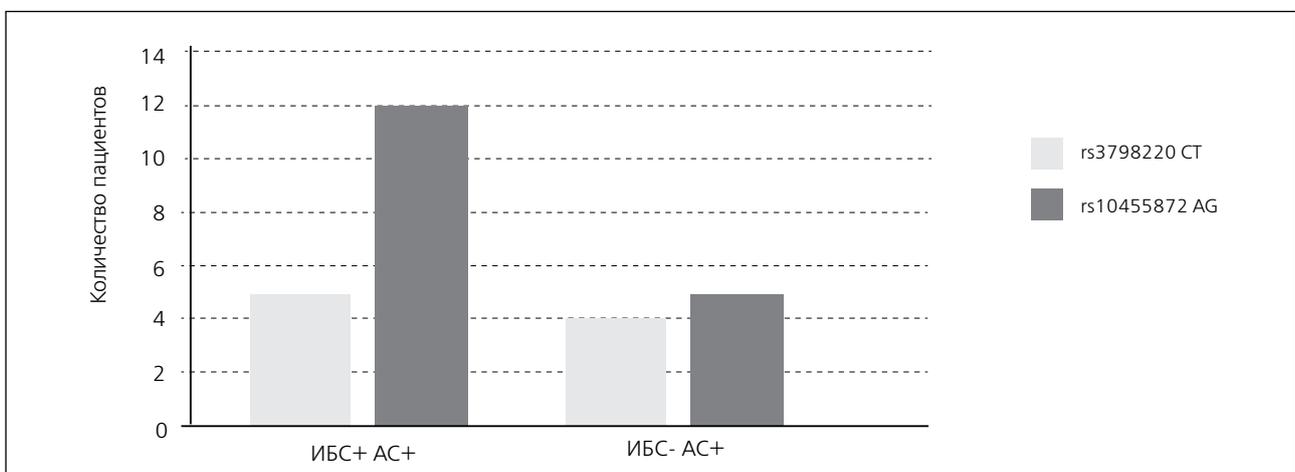
При этом уровень липопротеида(а) у пациентов с гетерозиготным полиморфизмом rs10455872 и rs3798220 значительно выше при сравнении с диким генотипом, $p < 0,001$ (рис. 2): медиана [25%;75%] липопротеида(а) при мутантном генотипе TC составила $110,2 [82,2;114,6]$ мг/дл, при AG – $48,3 [35,8;58,5]$ мг/дл, против $15,3 [5,9;42,9]$ и $15 [5,8;41,8]$ мг/дл для диких генотипов TT и AA соответственно.

Среди пациентов с гетерозиготным полиморфизмом rs3798220 в два раза было больше низкомолекулярных фенотипов апо(а), а среди rs10455872 – почти в пять раз по сравнению с нормальным полиморфизмом (рис. 3).

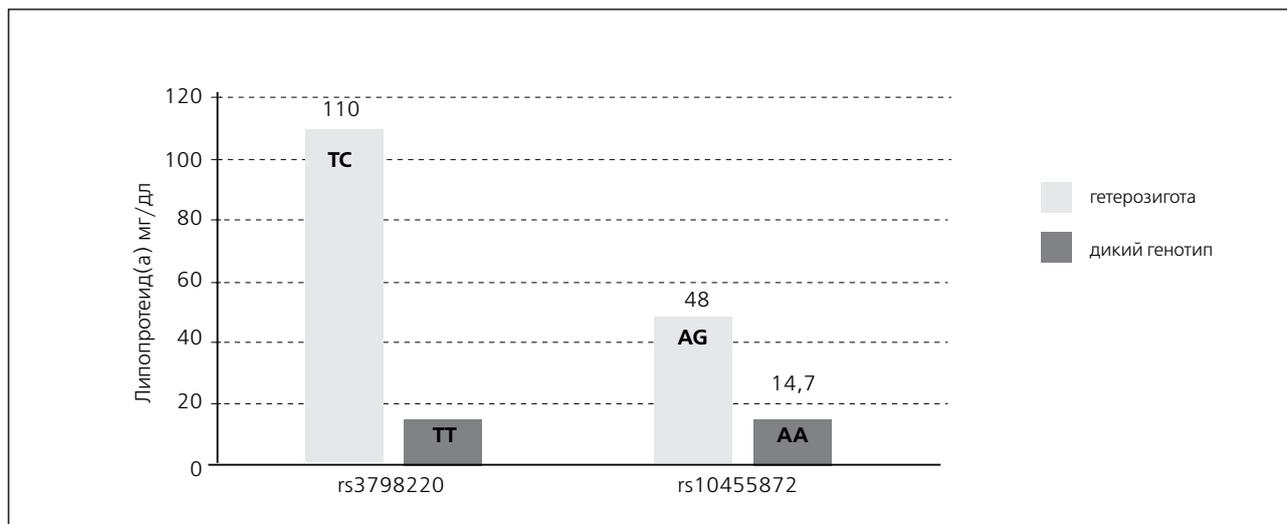
Таблица 1. Общая характеристика групп

Показатель	Группа 0	Группа 1	Группа 2	P
	АС– ИБС– N = 83	АС+ ИБС+ N = 104	АС+ ИБС– N = 62	
Возраст, годы	59 ± 13	72 ± 11	75 ± 7	< 0,001 для 1 и 2 vs контроль
Пол, n (%)	31 (37%)	55 (53%)	18 (30%)	< 0,05 для 1 vs 2 и контроль
Курение, n (%)	19 (23%)	60 (58%)	23 (38%)	< 0,05 для 1 vs 2 и контроль
Сахарный диабет, n (%)	13 (16%)	37 (36%)	13 (21%)	< 0,05 для 1 vs контроль
Артериальная гипертония, n (%)	70 (84%)	93 (89%)	50 (82%)	
Ожирение, n (%)	39 (47%)	40 (39%)	22 (36%)	
Терапия статинами, n (%)	63 (76%)	86 (83%)	38 (62%)	< 0,05 для 1 vs контроль
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,6; 6,4]	4,4 [3,7; 5,7]	5,3 [4,3; 6]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,6]	1,0 [0,8; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,6; 4,2]	2,6 [2,1; 3,6]	3,1 [2,3; 4,1]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л	3,2 [2,4; 4,2]	2,3 [1,8; 3,4]	2,8 [2,2; 4]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,0; 2,0]	1,4 [1,0; 1,9]	1,3 [1,0; 1,7]	
Липопротеид(а), мг/дл	12,1 [4,9; 25,1]	22,6 [6,5; 51,1]	14 [5,9; 48,3]	< 0,05 для 1 vs контроль
Низкомолекулярный фенотип апо(а), n (%)	13 (34%)	35 (51%)	11 (31%)	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль

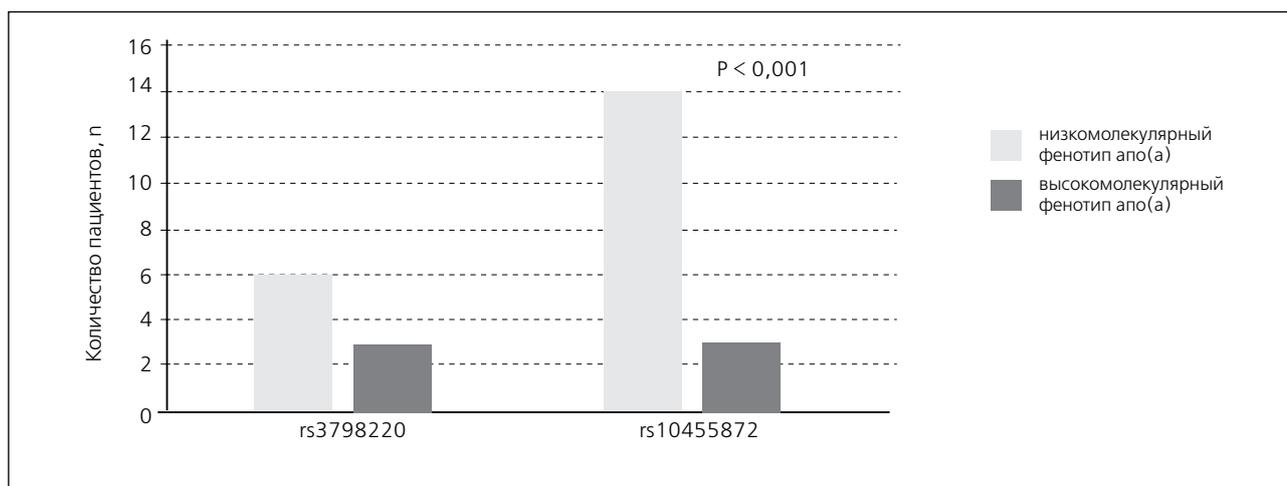
Примечания: в таблице представлены данные с нормальным распределением как средние значения ± стандартное отклонение или как абсолютное число больных (%), данные представлены как медиана [25%; 75%] для показателей с распределением, отличным от нормального. При сравнении качественных показателей использовали t критерий Стьюдента, при сравнении количественных показателей – U-критерий Манна-Уитни. Апо(а) – апобелок(а), ОХС – общий холестерин, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} – холестерин липопротеидов низкой плотности скорректированный на липопротеид(а).

Рисунок 1. Число пациентов с гетерозиготными аллелями гена LPA

Примечания: на диаграмме представлено число пациентов, имеющих гетерозиготные аллели по однонуклеотидным полиморфизмам rs3798220 и rs10455872 в группах с аортальным стенозом. АС – аортальный стеноз, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 2. Уровень липопротеида(а) в зависимости от наличия мутаций в гене *LPA*

Примечания: в однонуклеотидном полиморфизме rs10455872 аллель G является минорным, генотип AA – дикий, генотип GG – мутантный, AG – гетерозигота. В однонуклеотидном полиморфизме rs3798220 аллель C является минорным, генотип TT – дикий, CC – мутантный, TC – гетерозигота. $p < 0,001$ – при сравнении с диким генотипом.

Рисунок 3. Число низкомолекулярных фенотипов апо(а) при гетерозиготных полиморфизмах гена *LPA*

Примечание: Апо(а) – апобелок(а).

Обсуждение

Дегенеративный стеноз аортального клапана является прогрессирующим заболеванием, у 10–15% пациентов со склерозом аортального клапана в течение 2–5 лет формируется стеноз клапана с формированием обструкции выносящего тракта [16]. По данным крупного исследования, включившего 1,12 млн человек, было продемонстрировано, что у 21 тысячи пациентов за 13 лет сформировался аортальный стеноз разной степени тяжести, а количество факторов риска напрямую связано с большей вероятностью развития данной патологии [17]. Наше исследование является

одномоментным, и оценка прогрессии порока не выполнялась. При оценке факторов риска нами отмечено, что артериальная гипертония и ожирение не ассоциировались с наличием АС как на фоне так и без нее, однако, вероятнее всего, такие результаты были получены в связи с включением в контрольную группу пациентов, которые проходили плановое обследование в нашем стационаре и в 84% случаев имели артериальную гипертонию. Распространенность артериальной гипертонии в российской популяции – более 70% [18]. Другие факторы риска, такие как курение и сахарный диабет, чаще встречались у пациентов, которые на фоне аортального стеноза имели ИБС, таким образом,

данные факторы риска в большей степени были связаны с наличием ИБС, чем АС. Таким образом, в нашем исследовании из классических факторов риска только возраст и пол явились независимыми предикторами наличия АС.

Липопротеид(а) был идентифицирован как фактор риска для АС около 20 лет назад. Еще более длительную историю липопротеид(а) имеет как независимый предиктор развития ИБС [19]. В нашем исследовании медиана уровня липопротеид(а) была достоверно выше в 1 группе, то есть среди пациентов, которые помимо аортального стеноза имели ИБС. Ранее нами были опубликованы данные по уровню липопротеид(а) у пациентов с ИБС в зависимости от наличия аортального стеноза, достоверного отличия в группах не отмечено [20]. Таким образом, специфической роли липопротеид(а) в развитии АС у пациентов с уже имеющейся ИБС не выявлено.

Аполипопротеин(а) кодируется геном LPA. Apo(a) структурно гомологичен плазминогену и отвечает за уникальные свойства липопротеид(а). Гетерогенность размера апо(а) связана с изменением числа копий в одном из его белковых доменов, крингле IV тип 2 (KIV2). Изменение числа копий KIV2 придает заметную неоднородность молекулярной массе изоформ апо(а), которая может варьироваться от 200 до 800 кДа. Анализ 40 исследований с 58 000 участников показал, что лица с низкомолекулярными изоформами апо(а) имеют приблизительно в два раза более высокий риск ишемических событий, чем лица с высокомолекулярными изоформами [21]. Kamstrup PR. et al. на основании двух популяционных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study, с участием 77680 человек, обнаружили тенденцию к повышенному риску развития аортального стеноза для малого количества повторов KIV-2 [11]. В нашем исследовании у пациентов с низкомолекулярными фенотипами медиана уровня липопротеид(а) была также достоверно выше по сравнению с высокомолекулярными фенотипами апо(а). При этом в 1 группе частота низкомолекулярных фенотипов была достоверно выше по сравнению с другими группами. Стоит отметить, что во второй группе, куда входили пациенты с аортальным стенозом, но без ИБС, частота встречаемости низкомолекулярных фенотипов была даже ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, низкомолекулярные фенотипы апо(а) в большей степени ассоциируются с развитием ИБС, чем аортального стеноза.

В 2013 году Thanassoulis G. et al. впервые продемонстрировали, что наличие мутантной аллели (G) в локусе LPA rs10455872 ассоциируется с увеличением уровня липопротеид(а) и кальцинозом аортального клапана [10]. Kamstrup PR et al. также выявили связь между наличием минорной аллели G в rs10455872 и минорной аллели C в rs3798220 с повышением уровня липопротеид(а) и увели-

чением вероятности развития дегенеративного стеноза аортального клапана в 4 раза по сравнению с группой контроля [11]. В нашем исследовании генотипирование было проведено только у пациентов с аортальным стенозом, в группе контроля данный анализ не проводился. Мутантных гомозигот по данным аллелям выявлено не было, при этом количество пациентов с гетерозиготными формами достоверно не отличались между группами с и без ИБС. Согласно исследованию, включившему 3145 пациентов с ИБС и 3352 пациента контрольной группы, среди 2100 генов-кандидатов было выделено 2 однонуклеотидных полиморфизма – rs10455872 и rs3798220, которые были тесно связаны с повышенным уровнем липопротеид(а), уменьшенным числом копий в LPA (которое определяет количество повторов KIV-2). Репликационные исследования подтвердили влияние обоих вариантов на уровень липопротеид(а) и риск ИБС [22]. В отличие от данного исследования, нами не выявлена связь выделенных однонуклеотидных полиморфизмов с ИБС на фоне АС. При этом они достоверно ассоциировались с повышенным уровнем липопротеид(а), и только гетерозиготы по полиморфизму rs10455872 достоверно ассоциировались с наличием низкомолекулярного фенотипа апо(а).

Заключение

Повышенный уровень липопротеид(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а) в большей степени ассоциировались с наличием ИБС на фоне аортального стеноза, чем с изолированным АС. Среди пациентов с аортальным стенозом гомозигот по мутантной аллели выявлено не было, гетерозиготы составили 10 (6%) и 18 (11%) среди полиморфизмов rs3798220 и rs10455872 соответственно, из-за малого количества выявленных пациентов с данными мутациями достоверно оценить связь с ИБС и АС не представляется возможным.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Список литературы

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Mucoz DR, Rosenbek R, Sjogren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;8(36):2739–2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Mathieu P, Boulanger MC, Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Jul;12(7):851–862. doi: 10.1586/14779072.2014.923756.
3. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossu Y, Dumesnil JG, Tam JW, Teo KK, Mabmut A, Yang X, Witztum JL, Arsenault BJ, Després JP, Pibarot P, Tsimikas S. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 15;66(11):1236–1246. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
4. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1854–1863. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093.
5. Chen JH, Simmons CA. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*. 2011;108:1510–1524. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234237.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630–634. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00563-3.
7. Perrot N, Thériault S, Dina C, Chen HY, Boekholdt SM, Rigade S, Després AA, Poulin A, Capoulade R, Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Trottier M, Tessier M, Guimond J, Nadeau M, Engert JC, Khaw KT, Wareham NJ, Dweck MR, Mathieu P, Pibarot P, Schott JJ, Thanassoulis G, Clavel MA, Bossé Y, Arsenault BJ. Genetic variation in LPA, calcific aortic valve stenosis in patients undergoing cardiac surgery, and familial risk of aortic valve microcalcification. *JAMA Cardiol*. 2019. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1581.
8. Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, Yang X, Dennis E, Witztum JL, Koschinsky ML, Tsimikas S. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013;54(10):2815–2830. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1581.
9. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, Sandhu MS, Tardif JC. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):304–310. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
10. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J* 2013;368:503–512. DOI: 10.1056/NEJMoa1109034.
11. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:470–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.038.
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO. *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*. 2014;63:2438–2488. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
13. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations in “Lipoprotein(a)” ed. Scanu A.M. 1990, pp. 151–175.
14. Afanasieva OI, Adamova IY, Benevolenskaya GF, Pokrovsky SN. Immuno-enzyme assay for lipoprotein(a) measurement. *Bull Experim Biol Med*. 1995;4:398–401. (In Russ.) Афанасьева ОИ, Адамова ИЮ, Беневоленская ГФ, Покровский СН. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398–401. doi.org/10.1007/bf02444976.
15. Afanasieva OI, Ezbov MV, Afanasieva MI, Safarova MS, Berestetskaya JV, Pokrovsky SN. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010;6(4):474–480. (In Russ.) Афанасьева ОИ, Ежов МВ, Афанасьева МИ, Сафарова МС, Берестецкая ЮВ, Покровский СН. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):474–480. doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480.
16. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol*. 2010;105:701–708. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.071.
17. Yan AT, Kob M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, Tu JV, Wijesundera HC, Ko DT. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 28;69(12):1523–1532. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.025.

18. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI, Konradi OA, Boytsov SA, Sblyakhto EV. *Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation - Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. Kardiologiya. 2019;59(6):5-11. (In Russ.)* Ерина АМ, Ротарь ОП, Солнцев ВН, Шальнова СА, Деев АД, Баранова ЕИ, Конради АО, Бойцов СА, Шлякто Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации - важность выбора критериев диагностики. *Кардиология. 2019;59(6):5-11. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595.*
19. Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, Koschinsky ML. *New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. Trends Pharmacol Sci. 2019 Mar;40(3):212-225. DOI: 10.1016/j.tips.2019.01.004.*
20. Afanasieva OI, Tmojan NA, Klesareva EA, Razova OA, Afanasieva MI, Burdeynaya AL, Saidova MA, Ezbov MV, Pokrovsky SN. *Inflamatio markers in coronary heart disease patients with aortic valve stenosis. Russ J Cardiol. 2018;23(9):17-22. (in Russ.)* Афанасьева ОИ, Тмоян НА, Клесарева ЕА, Разова ОА, Афанасьева МИ, Бурдейная АЛ, Саидова МА, Ежов МВ, Покровский СН. Маркёры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана. *Российский кардиологический журнал. 2018. 23(9):17-22. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22.*
21. Erqou S, Thompson A, Angelantonio ED, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, Danesh J. *Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. J Am Coll Cardiol 2010;55:2160-2167. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.080.*
22. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M., for the PROCARDIS Consortium. *Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. N Engl J Med. 2009;361:2518-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa0902604.*

Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online–формате

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006

© Г. Г. Арабидзе

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

Для цитирования: Григорий Гурамович Арабидзе. Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online-формате Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4(41): 44–46. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006

Review based on the materials of the 88th Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on–line format

G. G. Arabidze

"Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Последний 88 Конгресс Европейского общества по атеросклерозу (EAS) впервые прошел в online-формате с 4 по 7 октября 2020 г. В новом формате конгресс EAS 2020 открыла президент EAS профессор Лале Токгезоглу (Lale Tokgözoğlu, университет Хаджеттепе, Анкара, Турция): «Мы приветствуем более 4000 участников со всех континентов на этом виртуальном собрании, которое стало первым для EAS в год его 88-го Конгресса. Мы считаем, что единственный способ двигаться вперед в трудные времена – это наука».

Из последних достижений профессор Токгезоглу отметила совместный документ Объединенной консенсусной группы Европейского общества по атеросклерозу (EAS) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) «Количественная оценка атерогенных липопротеидов для гиполипидемических стратегий: консенсусные рекомендации EAS и EFLM». (<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>). Кроме того, она особо отметила тесное сотрудничество национальных федераций по изучению семейной гиперхолестеринемии, в регистр которой сейчас включены более 62 000 человек; издание справочника по конкретным случаям липидных патологий, дополняющего рекомендации ESC/EAS по ведению дислипидемий от 2019 г.; постоянное сотрудничество с национальными и международными сообществами, а также развитие сети липидных клиник, запуск которой начнется в октябре 2020 г.

Ежегодно на Конгрессе вручается премия имени

Н. Н. Аничкова. В этом году премии был удостоен профессор Джозеф Л. Витцтум (Joseph L. Witztum), Сан-Диего, США. Эта награда отмечает выдающийся вклад профессора Витцтума в обеспечение фундаментального понимания роли окисленных липопротеидов низкой плотности (oxLDL) и иммунологических механизмов в атерогенезе.

Профессор Gökhan S. Hotamisligil (Гарвардская школа общественного здравоохранения, Бостон, США) в своей лекции предложил обсудить теорию иммунометаболизма и его значение для метаболических процессов как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях. Иммунометаболизм – это новая область, изучающая взаимодействие между иммунным ответом и метаболическими процессами, и состояние метаболизма является критическим детерминантом иммунной функции и связанного с ней воспаления. В центре внимания этой лекции была роль белков, связывающих жирные кислоты (FABP4) в иммунометаболизме. FABP4 экспрессируется в большинстве метаболически важных тканей, включая жировую ткань, печень, поджелудочную железу, мозг и сосудистую сеть и, как совсем недавно было показано, он также экспрессируется в иммунных клетках. В адипоцитах FABP4 является метаболическим эффектором, тогда как в макрофагах он действует как иммунный эффектор. Активность FABP4 повышается при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Уровни циркулирующего FABP4 также коррелируют с ключевыми клиническими параметрами, включая индекс мас-

сы тела, инсулинорезистентность и дислипидемию. По некоторым данным FABP4 тесно связан с кардиометаболическим риском и сердечно-сосудистой смертностью.

Также на Конгрессе в центре внимания оказались вопросы, поставленные при анализе полученных за последний год данных в нескольких крупных исследованиях. Профессор Каусик К. Рей (Kausik K. Ray, Имперский колледж Лондона, Великобритания) сообщил о новых результатах исследования ORION-11. По данным III фазы исследования, у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ) или с эквивалентами сердечно-сосудистого риска, а также с повышенным уровнем холестерина ЛНП, несмотря проводимую терапию статинами в максимальных дозах, препарат Инклисиран, назначаемый в 1-й, 90-й день и в дальнейшем каждые 6 месяцев до конца исследования (до 510-го дня), фактически снизил вдвое уровень холестерина ЛНП по сравнению с исходным. В этом исследовании 203 пациента относились к группе высокого риска на первичной профилактике, что и было предметом анализа в данном сообщении. В этой группе исходный уровень холестерина ЛНП в среднем составлял 3,6 ммоль/л, несмотря на лечение статинами (62% пациентов на максимальной интенсивной терапии статинами). На 510 день наблюдения скорректированное по отношению к плацебо снижение ЛНП составило 47,2%, а среднее по времени наблюдения снижение холестерина ЛНП (дни 90–540) составило 42,3%, что было аналогично изменениям, наблюдаемым в общей популяции данного исследования. Кроме того, Инклисиран значительно снизил другие ключевые липидные параметры, включая холестерин не-ЛПВП (на 39,5%) и аполипопротеид В100 (на 35,9%) на 510 день, а также липопротеид (а) (на 28,5% на 540 день). Эти данные актуальны с учетом того, что в рутинной клинической практике пациенты с высоким риском на первичной профилактике, вероятно, составляют большинство пациентов, которым необходимо снижение уровня липидов. Многие из этих пациентов не достигают целевых показателей холестерина ЛНП в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2019 г., что подчеркивает клиническую необходимость в дополнительных эффективных методах лечения, снижающих уровень ЛНП, и Инклисиран, как альтернатива терапии статинами, может улучшить достижение цели по снижению уровня липидов.

Область терапии, связанная с PCSK9, постоянно развивается. На прошлогоднем Конгрессе EAS в Маастрихте был представлен LIB003 – новый рекомбинантный гибридный препарат, нацеленный на PCSK9. LIB003 сочетает в себе PCSK9-связывающий домен (аднектин), который блокирует взаимодействие с рецептором ЛНП, и человеческий сывороточный альбумин, который увеличивает период действия данного лекарствен-

ного средства. LIB003 вводится ежемесячно в виде инъекции небольшого объема (1 мл). В 12-недельном исследовании LIB003 в дозе 300 мг (1мл) снижал уровень холестерина ЛНП более чем на 70% по сравнению с плацебо; это была доза, выбранная для дальнейшего исследования. В последнем отчете, представленном на Конгрессе доктором Трейси А. Тернер (Traci A. Turner), приведены данные 52-недельного исследования с участием 32 пациентов, более половины из которых получали также высокоинтенсивную терапию статинами с исходным уровнем холестерина ЛНП в среднем 3,2 ммоль/л. К 52 неделе наблюдения применение LIB003 приводило к устойчивому снижению холестерина ЛНП в среднем на 64% (в диапазоне от примерно 30% до 80%), а также к снижению растворимого PCSK9 на 83,4%. Кроме того, LIB003 также снижал уровень аполипопротеида В100 (на 47,1%) и липопротеида (а) (на 31,5%) к 52 неделе. Важно отметить, что LIB003 хорошо переносился пациентами, при этом легкие реакции в месте инъекции наблюдались только для 1,4% всех принимаемых доз.

Другие текущие клинические исследования фокусируются на гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГ), АССЗ и первичной профилактике высокого риска, а также на гетерозиготной СГ. Терапия, нацеленная на PCSK9, несомненно изменила лечение пациентов с СГ, особенно с гомозиготной СГ, снизив потребность в аферезе липопротеидов. Однако эти методы лечения малоэффективны у гомозиготных пациентов с СГ с нулевыми мутациями ЛНП. Очевидно, что существует неудовлетворенная клиническая потребность в новых вариантах лечения этих пациентов. Новая терапия препаратом эвинакумаб, нацеленная на ANGPTL3 (ангиопоэтинподобный белок 3), имеет в данном случае определенный потенциал, согласно результатам сообщения, представленного профессором Дериком Раалом (Derick Raal, Университет Витватерсранда, Йоханнесбург, Южная Африка). Эвинакумаб до этого изучали в исследовании ELIPSE HoFH III фазы у 65 гомозиготных пациентов с СГ, получавших стабильную гиполипидемическую терапию. Лечение эвинакумабом (15 мг/кг внутривенно каждые 4 недели) в течение 24 недель снизило уровень холестерина ЛНП вдвое по сравнению с исходным уровнем. В представленном отчете изучалась реакция на препарат у 10 пациентов с низкой (< 2%) или отсутствующей остаточной активностью рецепторов ЛПНП, 8 из которых получали эвинакумаб. По сравнению с исходным уровнем эвинакумаб снизил уровень холестерина ЛНП на 53,5% через 24 недели, тогда как у двух пациентов, получавших плацебо, наблюдалось повышение на 18,8%. Эти данные показывают, что ответ на эвинакумаб не зависит от функциональной активности рецептора ЛНП, и предполагается возможность его применения у очень трудно поддающихся лечению пациентов.

Исследование, представленное профессором Дуэлом П.Б. (Duell PB и соавторы), «Эффективность и безопасность применения бемпедоевой кислоты у пациентов с гетерозиготной СГ: анализ объединенных данных на уровне пациентов из клинических испытаний III фазы» объединило данные двух плацебо-контролируемых исследований с бемпедоевой кислотой (доза 180 мг) у 3009 пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и/или гетерозиготной СГ на фоне максимальной переносимой терапии статинами (с контрольной группой на нестатиновой терапии или без СГ). Продолжительность лечения составляла 52 недели, и первичной конечной точкой эффективности было процентное изменение показателя холестерина ЛНП от исходного уровня к 12 неделе наблюдения.

Среднее снижение холестерина ЛНП от исходного уровня к 12 неделе было значительно больше при приеме бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо для пациентов с гетерозиготной СГ (с поправкой на плацебо – 22,3%) и без нее (18,3%), $p < 0,001$ для обоих анализов. Эти данные позволяют предположить, что бемпедоевая кислота, наравне со статинами может быть еще одним вариантом лечения для этой группы пациентов.

Также обсуждение было сосредоточено и на новых терапевтических подходах. По мнению профессора Сэма Цимикаса (S.Tsimikas, Медицинский факультет Калифорнийского университета в Сан-Диего), высказанному им на пленарном заседании, к новой цели терапии относится и липопротеид (а) [ЛП(а)]. По многочисленным данным, повышенный уровень ЛП(а) тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как, например, заболевания на фоне кальцификации аортального клапана. Рекомендации ESC/EAS по ведению дислипидемий от 2019 года рекомендуют измерение ЛП(а) по крайней мере один раз, чтобы выявить людей с очень высоким наследственным уровнем ЛП(а) > 180 мг/дл, которые могут иметь пожизненный

риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, эквивалентный риску, связанному с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Показано, что антисмысловый олигонуклеотид АКСЕА-АРО(а)-LRx, действие которого направлено на синтез ЛП(А) в гепатоцитах, снижал уровень ЛП(а) на 80% через 6 месяцев у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием с благоприятным профилем безопасности. Более того, 98% пациентов достигли значения ЛП(а) < 50 мг/дл. В исследовании HORIZON (NCT04043552) будет проверяться влияние снижения уровня ЛП(а) на основные сердечно-сосудистые события. АРО(а)-LRx будет вводиться 7680 пациентам с подтвержденным заболеванием коронарных артерий на оптимальной фоновой терапии, включая статины, с уровнями ЛП(а) ≥ 70 мг/дл или ≥ 90 мг/дл. Ожидается, что отчет об исследовании будет представлен в 2024 году.

По мнению профессора Зиада Маллат (Ziad Mallat, Кембриджский университет, клиника Адденбрука, Великобритания), В-клетки представляют собой еще одну потенциальную мишень для иммуномодуляции при АССЗ. В то время как истощение В-клеток подавляет развитие атеросклероза, созревание В-клеток не только атерогенно, но еще и запускает мобилизацию моноцитов с пагубным эффектом на ремоделирование сердечной мышцы после инфаркта миокарда. В исследовании RITA-MI 1 стадия истощение циркулирующих В-клеток с помощью моноклонального антитела к рецепторам CD-20 на В-клетках давно и хорошо известным препаратом ритуксимаб, уменьшало размер инфаркта и ограничивало ремоделирование после инфаркта миокарда, а эхокардиографические данные показали улучшение сердечной функции. Эти данные подготовили почву для исследования RITA-MI 2 стадии, в котором будет изучен эффект однократной внутривенной инфузии ритуксимаба у пациентов на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.



К 75–летию Виктора Савельевича Гуревича

**Celebrating the 75th anniversary
of V. S. Gurevich**

29 марта 2020 года исполнилось 75 лет доктору медицинских наук, профессору Виктору Савельевичу Гуревичу.

В.С. Гуревич заведует отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, а также занимает должность профессора кафедры кардиологии и госпитальной терапии им. М.С. Кушаковского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и является руководителем Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова ФМБА МЗ РФ.

Виктор Савельевич Гуревич родился в Ленинграде в семье врача, в 1970 году окончил 1-й Ленинградский медицинский институт (1 ЛМИ) им. ак. И.П. Павлова по специальности «лечебное дело». Сразу по окончании института поступил в аспирантуру Института экспериментальной медицины АМН СССР, которую успешно окончил в 1973 г., защитив под руководством академика В. С. Ильина кандидатскую диссертацию на тему «Влияние денервации и непрямой электростимуляции мышечной ткани на состав ядерных гистонов», результаты которой получили свое продолжение и применение в последующих прикладных исследованиях других ученых в кардиологии и неврологии. С 1974 г. по 1980 г. В.С. Гуревич работал в ИЭМ в должности младшего, а затем старшего научного сотрудника, где начинал свою научную деятельность под руководством таких выдающихся ученых, как академики В.С. Ильин, А.Н. Климов и Н.П. Бехтерева.

В 1981 году В.С. Гуревич был приглашен профессором В.А. Алмазовым во вновь организованный Санкт-Петербургский НИИ кардиологии МЗ РФ (в настоящее время – Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова), где проработал более 20 лет сначала в должности

старшего научного сотрудника отдела клинической кардиологии, а после защиты в 1984 г. под руководством академика В.А. Алмазова докторской диссертации на тему «Таурин и функция возбудимых тканей» – в должности руководителя научно-клинического отделения атеросклероза.

Виктор Савельевич отдал более сорока лет своей профессиональной деятельности фундаментальным и прикладным исследованиям в области атеросклероза – сначала в НИИ кардиологии, а затем в СЗГМУ им. И.И. Мечникова и СПбГУ и, несомненно, внес серьезный вклад в развитие этого научно-клинического направления.

Его научные исследования посвящены проблемам диагностики, оценке медикаментозного, хирургического лечения и долгосрочного прогноза больных клиническими осложнениями атеросклероза, изучению и оптимизации фармакотерапии дислипидемий, лечению различных групп пациентов с наследственными и приобретенными атерогенными нарушениями липидного обмена. При непосредственном участии и под руководством Виктора Савельевича Гуревича были разработаны новые методы диагностики и лечения коронарного атеросклероза у больных ИБС, которые подтверждены 6 патентами и авторскими свидетельствами. Под его руководством и при консультировании было выполнено 8 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 4 докторских диссертации. Еще в 1993 г. ему было присвоено научное звание «профессор».

В составе рабочей группы он является соавтором рекомендаций «Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» Национального общества по изучению атеросклероза. Несомненно, профессор В.С. Гуревич – один из ведущих экспертов страны в этой области. Он также является автором, соавтором и редактором нескольких монографий и руководств по кардиологии, в том числе и зарубежных,

участником рабочей группы методических рекомендаций Минздрава РФ «Диагностика и лечение семейных гиперхолестеринемий» и соавтором более 200 статей в отечественных и зарубежных научных журналах с высоким уровнем цитирования.

В.С. Гуревич успешно совмещает лечебную работу в организованном им более 30 лет назад Центре атеросклероза и нарушений липидного обмена с активной научной и педагогической деятельностью в СПбГУ и СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В 1994–96 гг. Виктор Савельевич работал приглашенным профессором медицинского факультета Луисвилльского университета в США.

В.С. Гуревич является одним из основателей и бессменным многолетним руководителем Санкт-Петербургской школы по диагностике и лечению атеросклероза. За время существования Школы последипломное обучение на ее образовательных мероприятиях в системе непрерывного медицинского образования (НМО) Минздрава РФ прошли более 5000 кардиологов, терапевтов и врачей других смежных клинических профессий. Профессор В.С. Гуревич стал одним из организаторов и активных участников создания и ведения Российского регистра семейных гетерозиготных гиперхолестеринемий.

В настоящее время он является председателем правления Санкт-Петербургского отделения и вице-президентом Национального общества по изучению атеросклероза. Он имеет ряд наград: Почетную грамоту Министерства здравоохранения РФ, премию МЗ РФ за монографию «Таурин и функция возбудимых клеток», его заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд в оказании высококвалифицированной медицинской помощи населению Санкт-Петербурга отмечены благодарностью Комитета по социальной политике Совета Федерации ФС РФ.

Отличительными чертами Виктора Савельевича являются высокий профессионализм, оптимизм и доброжелательное отношение к коллегам и пациентам.

Российское Национальное общество атеросклероза, сотрудники НКиОЦ «Кардиология» и кафедры госпитальной терапии и кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова желают Виктору Савельевичу здоровья, отличного самочувствия на долгие годы и новых достижений.

Редакция журнала «Атеросклероз и Дислипидемии» выражает благодарность рецензентам журнала, работавшим в 2020 г.:

Арабидзе Григорию Гурамовичу – д. м. н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Кухарчуку Валерию Владимировичу – член-корр. РАН, д.м.н. руководитель отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Сумарокову Александру Борисовичу – к. м. н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Ежову Марату Владиславовичу – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Сергиенко Игорю Владимировичу – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Малышеву Павлу Прокопьевичу – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Ершовой Александре Игоревне – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Жирову Игорю Витальевичу – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Нарусову Олегу Викторовичу – к. м. н., старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

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».

