



## АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

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

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

### № 1 (30) 2018

#### Главный редактор

**В. В. Кухарчук** (Москва)

#### Заместители главного редактора

**Ю. П. Никитин** (Новосибирск)

**В. Н. Смирнов** (Москва)

#### Научные редакторы

**А. А. Лякишев** (Москва)

**Г. Г. Арабидзе** (Москва)

**Е. В. Меркулов** (Москва)

#### Ответственный секретарь

**Н. Б. Горнякова** (Москва)

#### Редакционная коллегия

**С. А. Бойцов** (Москва)

**М. Г. Бубнова** (Москва)

**Н. А. Грацианский** (Москва)

**М. В. Ежов** (Москва)

**Ю. А. Карпов** (Москва)

**Г. А. Коновалов** (Москва)

**В. О. Константинов**

(Санкт-Петербург)

**П. Лансберг** (Нидерланды)

**А. И. Мартынов** (Москва)

**С. Н. Покровский** (Москва)

**А. Н. Самко** (Москва)

**И. В. Сергиенко** (Москва)

**В. В. Скибицкий** (Краснодар)

**И. Е. Чазова** (Москва)

**А. В. Сусеков** (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)

**О. Г. Смоленская** (Екатеринбург)

**Т. В. Тюрина** (Санкт-Петербург)

**К. Ховинг** (Нидерланды)

**Л. А. Хаишева** (Ростов-на-Дону)

**С. В. Шалаев** (Тюмень)

**С. В. Шлык** (Ростов-на-Дону)

**С. С. Якушин** (Рязань)

#### Редакция:

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

#### Издательство:

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

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

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

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 5000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»


**N° 1 (30) 2018**
**Editor-in-Chief**
**V. V. Kukharchuk** (Moscow)

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

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

**Senior Editors**
**G. G. Arabidze** (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

**N. A. Gratsiansky** (Moscow)

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

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

**V. O. Konstantinov**  
(Saint Petersburg)

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

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

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

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

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

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

**A. V. Susekov** (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)

**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:**

 OOO «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 5 000 copies

All rights reserved. © 2010 «PatiSS»

## Содержание

### Обзоры

- Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ.**  
М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, А. Д. Деев ..... 5
- Выбор вида и линии животных для оценки антиатерогенных и гиполипидемических лекарственных средств**  
М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. В. Ходько ..... 17

### Оригинальные статьи

- Взаимосвязь величины комплекса интима-медиа, плече-лодыжечного индекса и ишемической болезни сердца среди урбанизированного и неурбанизированного населения горной шории**  
Е. В. Михалина, Т. А. Мулерова, А. А. Кузьмина, М. Ю. Огарков ..... 26
- Спектр жирных кислот, липидов и маркеров воспаления у больных с коронарным атеросклерозом**  
Я. В. Полонская, В. С. Шрамко, С. В. Морозов, Е. И. Черняк, А. М. Чернявский, Ю. И. Рагино ..... 32
- Наличие мелких плотных липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови человека вызывает накопление холестерина моноцитоподобными клетками линии THP-1**  
О. И. Афанасьева, Е. А. Уткина, Е. Б. Вихрова, Е. А. Клесарева, О. А. Разова, Т. И. Арефьева, И. Ю. Адамова, С. Н. Покровский ..... 38
- Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома)**  
М. В. Ежов, Н. В. Лазарева, О. В. Сагайдак, В. А. Выгодин, У. В. Чубыкина, С. А. Близинок, И. А. Алексева, Е. В. Ощепкова ..... 47
- Подкожное и висцеральное ожирение у тучных и худых больных кардиологического профиля**  
И. В. Логачева, Т. А. Рязанова, В. Р. Макарова, О. В. Сурнина ..... 58

### Клинический случай

- Отсутствие эффекта эволокумаба у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией**  
К. С. Бенимецкая, К. В. Макаренкова, А. Д. Латынцева, О. В. Цыганкова, С. В. Астраков, Е. В. Шахтшнейдер, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода ..... 67

### Колонка редакции

- Сообщение об исследовании REAL-CAD** ..... 72
- Правила для авторов** ..... 74

## Contents

### Review

#### **Statin therapy in real clinical practice in elderly patients with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program EFFORT.**

M. G. Bubnova, D. M. Aronov, A. D. Deev ..... 5

#### **The choice of species and lines of animals for evaluation of lipid-lowering medicines**

M. N. Makarova, V. G. Makarov, S. V. Khodko ..... 17

### Original articles

#### **The correlation between intima-media complex, ankle brachial indexes and dyslipidemia with coronary heart disease among urbanized and non-urbanized population of Gornaya Shoria**

E. V. Mikhailina, T. A. Mulerova, A. A. Kuzmina, M. Yu. Ogarkov ..... 26

#### **Spectrum of fatty acids, lipids and markers of inflammation in patients with coronary atherosclerosis**

Ya. V. Polonskaya, V. S. Shramko, S. V. Morozov, E. I. Chernyak, A. M. Chernyavskiy, Yu. I. Ragino ..... 32

#### **The presence of small dense low-density lipoprotein subfractions in human serum induce the accumulation of cholesterol by monocyte-like THP-1 cells**

O. I. Afanasieva, E. A. Utkina, E. B. Vikhrova, E. A. Klesareva, O. A. Razova, T. I. Arefieva, I. Yu. Adamova, S. N. Pokrovsky ..... 38

#### **Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry**

M. V. Ezhov, N. V. Lazareva, O. V. Sagaidak, V. A. Vygodin, U. V. Chubykina, S. A. Bliznyuk, I. A. Alekseeva, E. V. Oschepkova .. 47

#### **Subcutaneous and visceral obesity in obese and underweight patients with cardiological profile**

I. V. Logacheva, T. A. Ryazanova, V. R. Makarova, O. V. Surnina ..... 58

### Clinical case

#### **Evolocumab had no effect in young women with familial hypercholesterolemia**

K. S. Benimetskaya, K. V. Makarenkova, L. D. Latyntseva, O. V. Cigankova, S. V. Astrakov, E. V. Shakhtshneyder, Yu. I. Ragino, M. I. Voevoda ..... 67

### Editor's Column

**Report on the REAL-CAD study** ..... 72

**Instructions for authors** ..... 74



# Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ

М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, А. Д. Деев\*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

## \*Список участников исследования:

Екатеринбург (И. С. Барац, И. А. Батанова, Ю. О. Верховцева, А. П. Гетманов, Н. Ц. Дымбрылова, А. Г. Желомская, И. А. Еременко, Н. В. Изможерова, И. В. Петрова, Э. Р. Прокотьева, С. Ю. Пулатова, Н. Н. Силкина, А. Ю. Степанова, Е. М. Хурс, С. Н. Шилоносов); Казань (И. Н. Арсентьева, Р. В. Ахметзянов, Г. Х. Калимуллина, Т. А. Набиуллина, Г. Х. Садреев, Н. М. Шакиров, Ю. П. Шамитов, И. Г. Яковлева); Москва и Московская область (Ю. В. Артамонова, Ш. В. Ахадов, Е. А. Ашуркова, А. А. Базарнова, Е. А. Безлюдова, М. Р. Бузиашивили, О. В. Глушенкова, Е. В. Горбачева, О. И. Диденко, Т. П. Захарова, Д. С. Исламова, М. С. Ёрмарк, А. Ю. Кулагина, И. В. Молчанова, И. А. Новичихина, Ф. Н. Палеев, С. А. Рокина, О. В. Сабитова, А. Н. Садчикова, Т. Ю. Титова, О. А. Фурман, Е. А. Целых, И. В. Чугунова, Т. В. Шашкова, Е. И. Яковенко); Краснодар (Ю. В. Архипова, О. А. Алухьянян, Г. С. Арустамян, М. И. Ивочкина, Н. В. Клименко, А. Н. Клыкова, М. В. Колодина, Е. Д. Космачева, О. А. Лебедь, А. А. Мачкалян, А. Н. Сиротенко, Т. В. Тарасова, С. Н. Тышкевич, И. Ю. Хут, Н. В. Юрина); Новосибирск (Е. В. Антонова, Е. Н. Багдулина, Н. В. Коротина, А. А. Мануйлова, С. В. Палата, Е. А. Печенкина, И. В. Пошинова); Ростов-на-Дону (Н. Б. Афанасьева, С. В. Гребенюк, В. С. Гришина, А. В. Колосова, С. А. Ляшенко, И. И. Простов, С. В. Собин, Г. О. Тренева, В. А. Юдин); Санкт-Петербург (Н. И. Абараджи, А. М. Алейникова, Е. В. Бугаева, А. Ю. Бушкова, Н. М. Васильева, А. Б. Васильева, А. Н. Варнакова, В. И. Гордина, А. К. Ефимова, Е. В. Кобелев, В. А. Кузьмина, Е. А. Мелдова, Н. Н. Омельчук, И. В. Пекина, Н. А. Петрович, И. Г. Ришко, О. В. Самарина, И. Ю. Сердюк, Т. Н. Синопина, Б. П. Степанов, А. Д. Стржакова, М. А. Цылина, Ю. А. Шатова, В. В. Шуник, А. Г. Ямилова); Самара (В. Ю. Капелович); Ставрополь (Э. Ю. Лобжанидзе, О. В. Пономарева); Тюмень (С. Г. Бердинских, И. А. Велижанина, А. М. Вершинина, М. А. Гибельгаус, И. И. Григоренко, Т. В. Дубова, И. А. Жевагина, С. В. Зубаилова, О. В. Евдакимова, Н. Ю. Савельева, Е. Н. Семухина, Н. К. Шатырко, Н. П. Шуркевич, О. В. Юрерова)

## Абстракт

**Цель.** Изучить назначение и приверженность терапии статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) и коронарной болезнью сердца (КБС).

**Материал и методы.** Исследование проводилось с 2010 по 2011 года на базе учреждений практического здравоохранения. В исследование было включено 959 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет (средний возраст  $68,9 \pm 0,2$  лет), из них 47,5% женщины.

**Результаты.** Когорта пожилых пациентов, страдающих ГЛП и КБС, характеризовалась высокой распространенностью коронарных факторов риска (ФР): у 93% пациентов имелась артериальная гипертензия, у 82,2% – гипертрофия левого желудочка, у 59,6% – ожирение, у 24,6% – сахарный диабет 2 типа. 20,4% пациентов курили и 97,7% пациентов были физически неактивными. Перенесли инфаркт миокарда – 31,6% пациентов и инсульт – 9,1% пациентов, страдали хронической сердечной недостаточностью 56,5% пациентов.

Статины рекомендовались 77% пожилым пациентам, из них 18,7% отказались от их приема и 41,5% принимали курсы. Среди основных причин низкой приверженности пожилых терапии статинами были страх перед развитием нежелательного явления (НЯ) у 46% пациентов, отсутствие мотивации к лечению у 29,4%, полипрагмазия у 27,6%, ухудшение памяти у 26,5% и низкая эффективность лечения у 18,8%. Реально только 11,7% пожилых пациентов отказались от приема статинов из-за развития НЯ; мышечные и сухожильные НЯ легкой и умеренной выраженности были у 9,2%, а бессимптомное повышение креатинфосфокиназы (КФК) у 0,83%. «Стоимость препарата» ограничивала прием статина только у 13,5% пожилых пациентов.

**Заключение.** Российская программа ЭФФОРТ, включающая пожилых пациентов, выявила высокую распространенность у них ФР, плохой их контроль, определила показатели низкой приверженности терапии статинами.

**Ключевые слова:** статины, приверженность, пожилые

## Statins in routine clinical care in elderly with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program «EFFORT»

M. G. Bubnova, D. M. Aronov, A. D. Deev\*

National medical research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

### List of participants:

Yekaterinburg (I. S. Baratz, I. A. Batanova, Yu. O. Verkhovtseva, A. P. Getmanov, N. C. Dymbrylova, L. G. Zhelomskaya, I. A. Eremenko, N. V. Izmozherova, I. V. Petrova, E. R. Prokopyeva, S. Yu. Pulatova, N. N. Silkina, A. Yu. Stepanova, E. M. Hurs, S. N. Shilonosov); Kazan (I. N. Arsentieva, R. V. Akhmetzyanov, G. Kh. Kalimullina, T. A. Nabiullina, G. Kh. Sadreev, N. M. Shakirov, Yu. P. Shamitov, I. G. Yakovleva); Moscow and Moscow Region (Yu. V. Artamonova, Sh. V. Akhadov, E. A. Ashurkova, A. A. Bazarnova, E. A. Bezlyudova, M. R. Buziasvili, O. V. Glushenkova, E. V. Gorbacheva, O. I. Didenko, T. I. Zakharova, D. S. Islamova, M. S. Jormark, L. Yu. Kulagina, I. V. Molchanova, I. A. Novichikhina, F. N. Paleev, S. A. Rokina, O. V. Sabitova, A. N. Sadchikova, T. Yu. Titova, O. A. Furman, E. A. Tselikh, I. V. Chugunova, T. V. Shashkova, E. I. Yakovenko); Krasnodar (Yu. V. Arkhipova, O. A. Alukhyanyan, G. S. Arustamyan, M. I. Ivochkina, N. V. Klimenko, L. N. Klykova, M. V. Kolodina, E. D. Kosmacheva, O. A. Lebed, L. L. Machkalyan, L. N. Sirotenko, T. V. Tarasova, S. N. Tyshkevich, I. Yu. Khut, N. V. Yurina); Novosibirsk (E. V. Antonova, E. N. Bagdulina, N. V. Korotina, A. A. Manuilova, S. V. Palapa, E. A. Pechenkina, I. V. Poshinova); Rostov-on-Don (N. B. Afanasyeva, S. V. Grebenyuk, V. S. Grishina, A. V. Kolosova, S. A. Lyashenko, I. I. Prostov, S. V. Sobin, G. O. Treneva, V. A. Yudin); St. Petersburg (N. I. Abaradzhi, L. M. Aleynikova, E. V. Bugaeva, L. Yu. Bushkova, N. M. Vasilyeva, L. B. Vasilieva, L. N. Varnakova, V. I. Gordina, A. K. Efimova, E. V. Kobelev, V. A. Kuzmina, E. A. Meldova, N. N. Omelchuk, I. V. Pekina, N. A. Petrochenko, I. G. Rishko, O. V. Samarina, I. Yu. Serdyuk, T. N. Sinotova, B. P. Stepanov, L. D. Strezhakova, M. A. Cylina, Yu. A. Shatova, V. V. Shchunik, A. G. Yamilova); Samara (V. Yu. Kapelovich); Stavropol (E. I. Lobzhanidze, O. Ponomareva); Tyumen (S. G. Berdinskikh, I. A. Velizhanina, A. M. Vershinina, M. A. Gibelgaus, I. I. Grigorenko, T. V. Dubova, I. A. Zhevagina, S. V. Zubayilova, O. V. Yevdakimova, N. Yu. Saveljeva, E. N. Semukhina, N. K. Shatyrko, N. P. Shurkevich, O. V. Yurerova).

### Abstract

**Aim.** To investigate the use of statins and patients' adherence to statin therapy in elderly patients (pts) with hyperlipidemia (HL) and coronary heart disease (CHD) in real clinical practice.

**Methods.** The program was conducted in health care facilities from 2010 to 2011. 959 pts aged  $\pm$  65 yrs (mean age  $68.9 \pm 0.2$  yrs) with HL and CHD were enrolled into the program. There were 47,5% women participating in the program.

**Results.** The high prevalence of coronary risk factors was revealed in cohort of elderly pts with HL and CHD: arterial hypertension (93%), left ventricular hypertrophy (82%), abdominal obesity (59%), type 2 diabetes mellitus (25%). 20,4% of pts were smokers and 97,7% were physical inactive. Myocardial infarction and stroke have experienced 31,6% and 9,1% of the pts, respectively. Statins were recommended for 77% of the elderly pts; 18,7% of them refused to take statins and 41,5% took them as courses. The main reasons for low adherence to statin therapy in elderly included fear of adverse reactions (46%); a lack of motivation to be treated (29,4%);

*polypragmasia (27,6%), memory problems (26,5%), low-efficiency treatment (18,8%).*

*Actually only 11,7% of the elderly pts, who had taken the statins refused to use it because of adverse events (AEs) being developed. There were mild and moderate muscular/tensions AEs in 9,2% of all pts and an asymptomatic creatine phosphokinase increase in 0,83%. The cost of the drug restricted it's use to only 13.5% of the elderly pts.*

**Conclusions.** *The Russian program EFFORT included a cohort of elderly pts has revealed the high prevalence of risk-factors among them and poor control, determined by low pts adherence to the statin therapy.*

**Keywords:** *statin, adherence, elderly.*

Выполненные на протяжении десятилетий крупные исследования разной направленности (эпидемиологические, рандомизированные клинические с гипополипидемическими вмешательствами, генетические, в т.ч. с «менделевской рандомизацией») подтвердили ключевую роль повышенного уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом [1–4]. Согласно современным рекомендациям, препаратами первого выбора в лечении гиперхолестеринемии (ГХС) и атеросклероза являются статины – селективные ингибиторы основного фермента эндогенного синтеза ХС – 3 гидроксигидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы [2–3].

Крупный мета-анализ СТТ (Cholesterol Treatment Trialists), включавший 170 000 пациентов и 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ), показал, что каждое снижение уровня ХС ЛНП в плазме крови на 1 ммоль/л ведет к уменьшению всех случаев смертности на 10%, смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20%, риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 23% и инсульта на 17% [5]. Статины доказали клиническую эффективность как у лиц без ССЗ (в первичной профилактике), так и у пациентов с установленными ССЗ атеросклеротического генеза (во вторичной профилактике). Современная профилактическая стратегия предусматривает использование статина в высокой или максимально переносимой дозах (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [2–3].

В реальной клинической практике статины часто назначаются в неадекватных дозах, что не позволяет достигать у большинства пациентов рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП. Другая проблема – низкая приверженность терапии статинами. Это объясняют, как субъективными причинами (например, пациент не понимает важности длительного приема препарата), так и объективными, в частности, плохой переносимостью терапии, развитием нежелательных явлений (НЯ). По данным РКИ мышечные симптомы встречаются редко, и их развитие зависит от типа статина, его дозы, сопутствующих факторов риска (ФР). В реальной клинической практике (по данным наблюдательных исследований и регистров) частота развития НЯ может составлять от 11%

до 29% [6–8]. Пациенты могут сообщать о наличии мышечных болей или слабости умеренной интенсивности, которые часто не связаны с повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) и отличаются вариабельностью среди пациентов. Мышечные симптомы умеренной выраженности нередко просматриваются врачами, поэтому их встречаемость в разных когортах пациентов четко не определена.

Известно, что с возрастом риск заболеваний мышечно-скелетной системы достоверно возрастает: по данным ВОЗ (2015 года) более 50% пациентов старше 55 лет имеют определенные заболевания, ограничивающие активность мышц и суставов [9]. Количество пожилых людей в обществе с каждым годом увеличивается. Более 80% пациентов, умирающих от коронарной патологии, старше 65 лет. Число пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) старше 85 лет возросло в несколько раз [10]. Снижение риска у пациентов старше 65 лет является необходимым, поскольку у большинства имеются клинические проявления коронарной патологии или субклинический атеросклероз. Результаты мета-анализа с включением 24 674 пациентов старше 65 лет из восьми РКИ продемонстрировали, что лечение статинами снижало частоту развития ИМ (на 39%) и инсульта (на 24%) [11]. Другой мета-анализ (n = 170 000, 26 РКИ) показал достоверное снижение относительного риска (ОР) развития основных СС событий на терапии статинами во всех возрастных категориях пациентов: моложе 65 лет – на 22%, в группе 65–75 лет – на 22% и старше 75 лет – на 16% [12].

Согласно Европейским рекомендациям 2016 года (European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) терапию статином пожилым пациентам рекомендуется начинать с низкой дозы и постепенно увеличивать её до достижения целевых значений ХС ЛНП, которые такие же, как и у более молодых пациентов [3]. В Американских рекомендациях 2013 года (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) говорится об ограничении назначения высокоинтенсивной терапии статинами пациентам старше 75 лет, как в первичной, так и во вторичной профилактике [7].

При назначении статинов пожилым вопросы безопасности и развития НЯ являются предметом

пристального внимания. Пожилые пациенты имеют несколько сопутствующих заболеваний и получают много лекарственных препаратов. Изменения фармакокинетики и фармакодинамики принимаемых лекарственных средств в организме пожилого человека увеличивает вероятность развития НЯ, включая риск появления миалгии без роста КФК, миопатий с подъемом КФК и редко рабдомиолиза со значительным повышением КФК. У пациентов старше 65 лет также обсуждается серьезная проблема, связанная с лекарственной терапией, – нарушение комплаенса, т. е. недостаточное или неправильное выполнение предписанных врачом рекомендаций [3]. В связи с этим в когорте пожилых пациентов актуальным является исследование причин низкой приверженности терапии статинами.

Российская многоцентровая программа ЭФФОРТ включала эпидемиологическую часть и наблюдательное исследование (Протокол №СХУО320BRU03). Одной из целей программы ЭФФОРТ было изучение частоты назначения статинов, выяснение причин низкой приверженности антиатеросклеротическим воздействиям, а также анализ встречаемости мышечных НЯ на терапии статинами в реальной Российской клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) и коронарной болезнью сердца (КБС).

## Материал и методы

Исследование выполнялось в 2010–2011 годах на базе учреждений практического здравоохранения. В нем приняли участие врачи из 10 регионов России. В исследование было включено 959 пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), имеющих первичную ГЛП (IIa и IIb типа по классификации Фредриксона) и КБС, а также подписавшие информированное согласие. У включенных в программу пациентов была проанализирована история контроля уровня липидов крови, назначения терапии статинами и ее переносимость, приверженность рекомендациям врача как по амбулаторным историям болезни, так и при опросе пациентов посредством использования специально разработанных опросников.

Для регистрации развития мышечных НЯ у пациентов, когда-либо принимавших статины, использовался специальный опросник, ранее применяемый в рамках французского исследования PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions) [13].

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квинтилей и ранговых статистик и т. д.), так и известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде  $M \pm SD$ . Кроме того, были использованы

методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

## Результаты

### Характеристика когорты пожилых пациентов

В программу ЭФФОРТ включались пожилые пациенты в возрасте 65 лет и старше (средний возраст – 68,9 лет), среди которых было 47,5% женщин (Ж.) (табл.1). 62,7% пациентов были в возрасте 65–69 лет, было, 26,3% – в возрасте 70–74 года, 8,7% в возрасте 75–79 лет и 2,3% 80 лет и старше. Среди пациентов 75 лет и старше преобладали Ж. (64,8%). В когорте пожилых пациентов чаще встречались лица с высшим уровнем образования (57,3%).

Стенокардия имела у 721 пациента, из них у 53,4% ( $n=385$ ) мужчин (М.). В исследуемой когорте преобладали пациенты со стенокардией напряжения II функционального класса (ФК). У пожилых М. чаще (в 18,5%) выявлялась стенокардия более тяжелого течения (III ФК и покоя) по сравнению с пожилыми Ж. (в 13,4%,  $p<0,05$ ). Каждый третий пациент старше 65 лет перенес ИМ, чаще это были М. (табл.1). Атеросклеротическое поражение сонных артерий встречалось у 45,5% пожилых, чаще у М. (52,3%), чем у Ж. (38%,  $p=0,001$ ). Периферический атеросклероз был диагностирован у 19,5% пожилых, чаще у М. (25,8%), чем у Ж. (12,5%,  $p=0,001$ ).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) чаще встречалась у М., чем у Ж. При этом I стадия ХСН по NYHA имела у 25% пациентов, II стадия – у 63,1% и III стадия – у 11,7%. Различные нарушения ритма сердца встречались у каждого третьего пожилого пациента в равной степени у М. и Ж.

В обследуемой когорте пожилых пациентов выявлялась высокая распространенность артериальной гипертонии (АГ) с преобладанием 2 и 3 стадия болезни. У 9,1% пожилых АГ осложнилась перенесенным инсультом, а у 82,2% развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Каждый пятый пожилой пациент курил (чаще М.), отказались от курения 20% М. и 4,8% Ж. Около 60% пожилых пациентов страдали ожирением и чаще это были Ж. Сахарный диабет (СД) 2 типа в два раза чаще был у пожилых Ж., чем у М. Почечная недостаточность имела у 7,4% пожилых пациентов. Заболевания щитовидной железы выявлялись у 13,1% пожилых пациентов и в 4 раза чаще у Ж. (21,1%), чем у М. (5,8%,  $p=0,001$ ).

Среди пациентов  $\geq 65$  лет регулярную физическую активность поддерживало только 3,3%. Потребляли алкоголь 30% пожилых пациентов и чаще М. (47,1% vs 11,3% Ж.,  $p=0,001$ ). Большинство (87%) употребляло <2 порций алкоголя в день (1 порция = 1 бокал вина = 1 бутылка пива 0,33 = 1 рюмка водки 25 г = 10 г чистого этилового



**Таблица 1.** Основная характеристика пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет) в программе

Показатели	Общая когорта (n = 958)	Мужчины (n = 503)	Женщины (n = 455)	P (М.-Ж.)
Возраст, лет	69,8 $\pm$ 0,2	69,4 $\pm$ 0,2	70,3 $\pm$ 0,2	0,002
<b>ФК стенокардии, %</b>				
I	6,8	8,2	5,3	нд
II	53,2	51,3	55,4	нд
III	15,3	17,1	13,2	< 0,05
<b>Стенокардия покоя, %</b>	2,4	4,4	0,2	< 0,05
<b>ИМ в анамнезе, %</b>	31,6	40	22,4	0,001
<b>ХСН, %</b>	56,5	60,2	52,3	< 0,01
<b>Нарушения ритма сердца, %</b>	32,5	33,8	31	нд
<b>Артериальная гипертензия, %</b>	93	91,5	94,8	< 0,05
<b>Инсульт в анамнезе, %</b>	9,1	7,9	10,3	нд
<b>Курение, %</b>	20,4	33,4	5,9	0,001
<b>Ожирение, %</b>	59,6	53,8	66,8	0,001
<b>Сахарный диабет 2 типа, %</b>	24,6	19,1	30,8	0,001

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; нд – недостоверно здесь и в других таблицах.

**Таблица 2.** Уровни антропометрических, гемодинамических и биохимических параметров у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца

Показатели	Группы пациентов			P (М.-Ж.)
	Общая (n = 958)	Мужчины (n = 503)	Женщины (n = 455)	
<b>Систолическое АД, мм рт. ст.</b>	143,5 $\pm$ 0,6	142,4 $\pm$ 0,8	144,7 $\pm$ 0,8	< 0,05
<b>Диастолическое АД, мм рт. ст.</b>	86,8 $\pm$ 0,3	86,3 $\pm$ 0,4	87,2 $\pm$ 0,5	нд
<b>ЧСС, уд/мин.</b>	72,8 $\pm$ 0,3	72,2 $\pm$ 0,4	73,3 $\pm$ 0,4	< 0,05
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	29,4 $\pm$ 0,1	28,6 $\pm$ 0,2	30,2 $\pm$ 0,2	0,0001
<b>Общий ХС, ммоль/л</b>	6,85 $\pm$ 0,04	6,77 $\pm$ 0,05	6,95 $\pm$ 0,06	< 0,05
<b>ХС ЛНП, ммоль/л</b>	4,62 $\pm$ 0,04	4,52 $\pm$ 0,05	4,73 $\pm$ 0,06	< 0,01
<b>ТГ, ммоль/л</b>	2,19 $\pm$ 0,03	2,21 $\pm$ 0,04	2,17 $\pm$ 0,05	нд
<b>ХС ЛВП, ммоль/л</b>	1,14 $\pm$ 0,01	1,04 $\pm$ 0,02	1,23 $\pm$ 0,02	0,0001
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	5,71 $\pm$ 0,04	5,62 $\pm$ 0,06	5,81 $\pm$ 0,06	< 0,05
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>	90,6 $\pm$ 0,8	92,6 $\pm$ 1,1	88,1 $\pm$ 1,2	< 0,01

Примечание: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

спирта), а  $\geq 4$  порций в день только 1,9% пациентов и это были М.

Как видно из табл. 2 у исследуемых пожилых пациентов средние уровни систолического артериального давления (АД) находились в пределах от 140 до 150 мм рт. ст., а диастолического АД – от 80 до 90 мм рт. ст. Большинство пациентов получали антигипертензивные препараты. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла

72,8  $\pm$  0,3 уд/мин. При этом 63,2% пожилых пациентов принимали бета-адреноблокаторы (БАБ). Чаще БАБ назначались М. (68,2%), чем Ж. (57,6%,  $p=0,001$ ), что может объяснить наличие у них более высокой ЧСС.

Пожилые пациенты, включенные в программу ЭФФОРТ, относились к группе очень высокого СС риска и у них выявлялись выраженные нарушения в системе транспорта ХС крови. Об этом свидетель-

ствовал высокий уровень ХС ЛНП  $4,62 \pm 0,04$  ммоль/л (рекомендуемый для данной категории СС риска – менее 1,8 ммоль/л) и триглицеридов (ТГ)  $2,19 \pm 0,03$  ммоль/л (нормальный уровень менее 1,7 ммоль/л), а также низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) у пожилых М. ( $1,04 \pm 0,02$  ммоль/л). У пожилых Ж., чаще страдающих СД, уровень глюкозы в крови был выше, чем у М.

Пожилые пациенты помимо кардиологических препаратов принимали противодиабетические препараты (14,5%), антиретровирусные препараты (0,73%), антидепрессанты (2%), анксиолитические препараты (0,94%), кортикостероиды (0,42%).

#### Выполнение пожилыми пациентами рекомендаций врача по питанию

В рамках Российской программы ЭФФОРТ среди пожилых пациентов проводилось изучение выполнения ими рекомендаций лечащего врача по контролю уровня липидов крови. Когда-либо уровень ХС в крови определялся у 88,7% пациентов (у 90,3% у М. и 87,0% Ж.), у 6,2% пациентов он не определялся никогда (5,6% М. и 6,8% Ж.).

В последний раз анализ крови на определение ХС в крови выполнялся менее 3-х месяцев назад у 53,4% пациентов, от 3-х до 6-ти месяцев у 29,4%, от 6-ти до 12-ти месяцев у 12,8% и более одного года назад у 4,4%.

На вопрос «Знаете ли вы свой уровень ХС?» 73,8% пожилых пациентов ответили утвердительно «Да» (73,6% М. и 74,1% Ж.). В тоже время практически каждый четвертый пациент (26,2%) ответил отрицательно. При этом, 7,4% пациентам врач сказал, что оснований для беспокойства нет, 83,3% пациентам рекомендовал диету в устной (58,7%) или письменной (41,3%) формах. Важно подчеркнуть, что устные рекомендации помнили только 17,9% пожилых пациентов, что говорит о целесообразности выдавать данной категории пациентов рекомендации в письменной форме. Не соблюдали рекомендации врача по диете 41,1% (n=394) пациентов, из них чаще М. (42,9%), чем Ж. (39,1%). Остальные (58,9%) стремились к этому. Модификация образа жизни пациентов не способствовала активному снижению выраженности атерогенной ГЛП. Анализ причин, мешающих придерживаться принципов антиатеросклеротического питания, представлен в табл. 3.

**Таблица 3.** Причины несоблюдения принципов антиатеросклеротического питания пожилыми пациентами ( $\geq 65$  лет) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца

Причина	Группы пациентов			P (М.-Ж.)
	Общая (n = 394)	Мужчины (n = 216)	Женщины (n = 178)	
Нет желания заниматься своим питанием (не хочется ничего менять)	11,6	15,7	6,7	0,003
Недостаточно времени	16,5	22,2	9,6	0,001
Не хватает денежных средств	6,6	7,9	5,1	нд
Наличие мнения, что характер питания существенно не влияет на здоровье	25,9	29,2	21,9	< 0,05
Есть желание выполнять рекомендации, но нет уверенности в том, что хватит терпения и силы воли	44,2	43,5	44,9	нд
Отсутствие физической возможности выполнять рекомендации (приобретать необходимые продукты питания или осуществлять соответствующую кулинарную обработку этих продуктов)	19,5	17,1	22,5	нд
Нет доверия к рекомендациям, которые дал лечащий врач	5,1	5,1	5,1	нд

Установлено, что у 44,2% пожилых пациентов (в равной степени М. и Ж.) не хватало терпения и силы воли выполнять рекомендации по антиатеросклеротическому питанию. 25,9% пожилых пациентов считали, что характер питания существенно не влияет на их здоровье (чаще так рассуждали М.). Каждый пятый указывал на отсутствие физической

возможности приобретать необходимые продукты питания или осуществлять их рекомендуемую кулинарную обработку. На нехватку времени жаловались 16,5% пожилых пациентов (в два раза чаще об этом говорили М.). Оказалось, что 11,6% пожилых пациентов вообще не имеют желания заниматься своим питанием и чего-либо менять

в пищевом рационе (в два раза чаще так высказывались М.). Наименьшее количество пожилых пациентов говорили о нехватке денежных средств (6,6%) и недоверие лечащему врачу (5,1%).

#### Приверженность пожилых пациентов терапии статинами

Большинству (n=738, это 77%) пожилых пациентов с атерогенной ГЛП и КБС врачи рекомендовали принимать статины (табл.4). В пожилом возрасте статины чаще рекомендовались М. 18,1% (n=173) пациентам, страдающим ГЛП

и КБС, статины никогда не рекомендовались. Среди пожилых пациентов, которым статины были рекомендованы, только 39,8% (n=294) принимали их регулярно (одинаково М. и Ж.). Остальные пациенты либо вообще не принимали статины (18,7%, n=138), либо принимали их курсами (41,5%, n=306). Чаще не принимали статины Ж. На вопрос «Будете ли Вы принимать статин, если он будет даваться бесплатно?», заданный участникам программы ЭФФОРТ, практически каждый четвертый пациент в возрасте  $\geq 65$  лет ответил «не уверен» или «нет» (табл.4).

**Таблица 4.** Характер приема статинов пожилыми пациентами ( $\geq 65$  лет) с гиперхолестеринемии и коронарной болезнью сердца в реальной клинической практике

Показатели	Группы пациентов		
	Общая (n=958)	Мужчины (n=503)	Женщины (n=455)
Статины рекомендовались к приему	77 (n=738)	76,5 (n=385)	70,6* (n=321)
Из тех, кому рекомендовали прием статинов:			
Никогда не принимали статины	18,7	17,5	20,1*
Регулярно принимают статины	39,8	39,9	39,8
Принимают статины курсами	41,5	42,6	40,1
Будет ли пациент принимать статин, если он будет бесплатным:			
– да	74,1	73,7	74,5
– не уверен	24,9	25,3	24,4
– нет	1	1	1,1

Примечание: \* $P < 0,05$  – достоверные различия между М. и Ж.

В Российской клинической практике большинство (65,8%) пожилых пациентов высокого СС риска принимали статины в пределах 3-х месяцев, от 4-х мес. до одного года только 30,1% пациентов, а до 5 лет – 27,3% (рис.1.). На длительный прием статинов было настроено малое количество пациентов – только 6,9% и здесь преобладали М. (8% vs 5,4% Ж.,  $p < 0,05$ ).

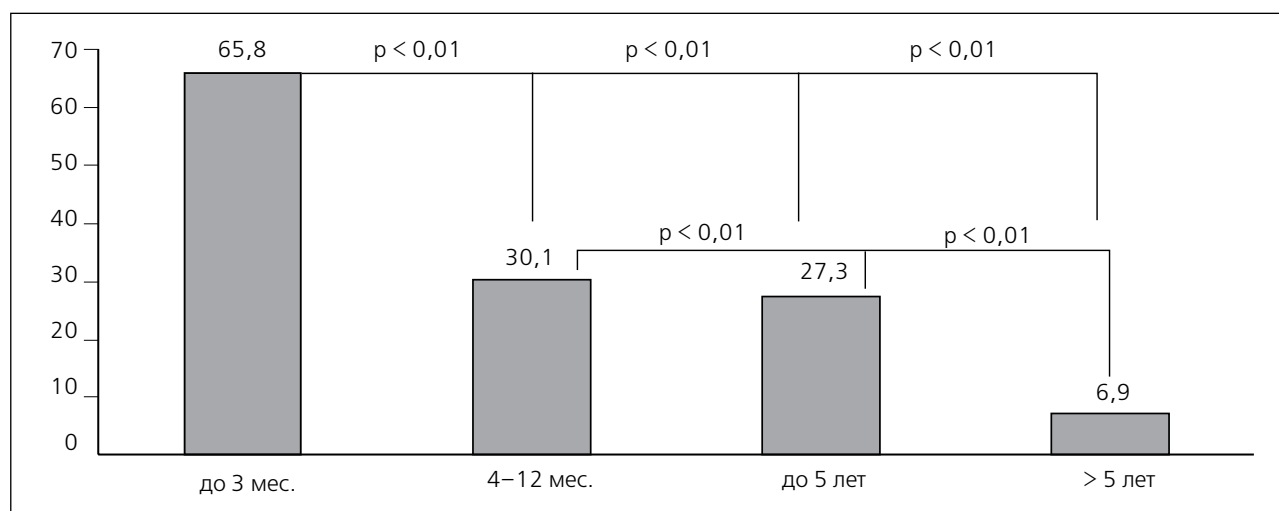
Высокоинтенсивную терапию статинами в реальной практике получало только 14,5% пожилых пациентов, из них 15,5% М. и 9,9% Ж. Симва- статин в дозе 80 мг принимали 0,7% пациентов, атор- вастатин 40–80 мг – 8,8% пациентов, розувастатин 20–40 мг – 5,0% пациентов. Остальные пациенты принимали умеренные или преимущественно низкие дозы статинов (симва- статин 10–40 мг, атор- вастатин 10 мг, розувастатин 5–10 мг, флува- статин форте 80 мг, лова- статин 20 мг).

Пожилые пациенты, полностью отказавшиеся от рекомендуемого врачом статина или от его регулярного приема (n=446, из них 240 М. и 204 Ж.), называли разные причины (табл. 5). Доминирую-

щими причинами являлись: опасение развития побочных эффектов, о которых пациенты прочитали в инструкции к препарату (46%); отсутствие веры в то, что лекарство продлевает жизнь (29,4%), чаще это было свойственно М.; прием большого количества таблеток (27,6%), чаще эту причину выдвигали Ж.; забывчивость (26,5%), которой чаще страдали Ж.

Среди других причин пожилые пациенты называли: плохой контроль ХС, несмотря на прием лекарства (18,8%), на это чаще жаловались Ж.; отсутствие знаний о необходимости постоянного приема препарата (17,3%); отмена препарата другим врачом (13,5%); реальное развитие НЯ на фоне приема статинов (11,7%), чаще у Ж. На нехватку денежных средств на приобретение статина пожаловалось только 7,6% пожилых пациентов, чаще это мнение высказывали М.

Итак, основными причинами отказа пожилых пациентов от приема статинов являлись: опасение развития побочных эффектов, отсутствие мотивации к лечению и веры в препарат, полипрагмазия

**Рис. 1.** Длительность приема статинов пожилыми пациентами (в %) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца в России**Таблица 5.** Причины отказа от приема или не регулярного приема статинов пожилыми пациентами ( $\geq 65$  лет) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца в реальной клинической практике

Причина	Группы пациентов			P (М.–Ж.)
	Общая (n = 446)	Мужчины (n = 240)	Женщины (n = 204)	
Согласно рекомендациям врача	13,5	15,4	11,3	нд
Не хватает денежных средств на приобретение	7,6	8,3	6,9	< 0,05
Большое количество принимаемых таблеток	27,6	25,0	30,9	< 0,05
Появление побочных эффектов	11,7	10,8	12,8	< 0,05
Опасение развития побочных эффектов, изложенных в инструкции к препарату	46,0	46,3	46,1	нд
Забывают принимать лекарство	26,5	25,0	28,4	< 0,05
Не знают о необходимости постоянного приема лекарства	17,3	17,9	16,8	нд
Плохой контроль ХС, несмотря на прием лекарства	18,8	16,2	22,1	< 0,05
Отсутствие веры в то, что лекарство может существенно повлиять на продолжительность жизни пациента	29,4	33,3	25,0	< 0,05

и ухудшение памяти. Снижение памяти (когнитивные расстройства) – одно из серьезных препятствий в ведении пожилых пациентов. Так, среди пожилых пациентов 7% вообще не могли назвать принимаемые препараты и их дозы, а 43% смогли вспомнить только часть принимаемых ими препаратов.

Анализ опросников показал, что 59,2% пожилых пациентов смирилось с необходимостью принимать лекарственные препараты длительно (пожизненно). Чаще такое понимание было у Ж. (61,8%), чем М. (56,9%). В тоже время 12,8% пожилых пациентов считали, что постоянный

прием лекарств наносит вред организму, а 24,2% пациентов не считали, что пожизненный прием препаратов действительно необходим (М. думали так чаще – 27,4%, чем Ж. – 20,9%,  $p=0,022$ ). Треть пожилых пациентов (32,5%) отменяли прием любых лекарств (сознательно не хотели их принимать) при хорошем самочувствии. Это, несмотря на то, что 69,3% пожилых пациентов подтвердили, что врач объяснял цель назначения препарата, принцип его действия и возможные побочные эффекты при отказе от его приема.

### Мышечные нежелательные явления при терапии статинами

В когорте пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет), включенных в Российскую программу ЭФФОРТ, наличие патологии со стороны мышц в анамнезе имелось только у 0,84% пациентов (у 8 человек), а бессимптомное повышение КФК в анамнезе – у 2,1% (20 человек, из них у 2,6% М. и 1,5% Ж.), у 13,7% пациентов не было информации.

У пожилых пациентов ( $n = 600$ ), реально принимавших статины, повышение уровня КФК имелось у 0,83% (у 5 человек). Мышечные и сухожильные осложнения легкой и умеренной выраженности на терапии статинами встречались у 9,2% ( $n = 55$ ), из них у 10% М. и у 8,1% Ж. При этом 8 (1,3%) пациентов принимали аторвастатин, 12 (2%) пациентов симвастатин, 6 (1%) пациентов розувастатин, 4 (0,7%) пациента ловастатин и 1 (0,17%) пациент флувастатин. У оставшихся 24 пациентов, идентифицировать статин, прием которого спровоцировал мышечные осложнения, не представлялось возможным. Не было зафиксированного ни одного случая развития рабдомиолиза у пожилых пациентов, принимающих статины.

### Обсуждение

Известно, что атеросклероз – прогрессирующее заболевание с участием множества патофизиологических механизмов. В связи с этим предупреждение атерогенеза и развития его серьезных ССО – главная цель профилактических вмешательств в любом возрасте. Последние 30 лет наблюдается глобальное старение населения планеты, и Россия не является исключением. Доля пожилых пациентов в практике врачей многих специальностей и, особенно, врача-кардиолога неуклонно увеличивается. Имеется настоятельная необходимость в исследованиях, направленных на изучение ситуации, связанной с практическим лечением пожилого населения России.

В Российскую программу ЭФФОРТ включались пожилые ( $\geq 65$  лет) пациенты (с преобладанием возрастной категории 65–74 года – 81,1%) с атерогенной ГЛП и документированной КБС (коронарным атеросклерозом), которым однозначно показана терапия статинами. При этом каждый третий пожилой пациент перенес ИМ и у каждого второго имелась ХСН (преимущественно умеренно выраженная). Обращает внимание системный характер распространения атеросклероза у пожилых пациентов: кроме поражения коронарных артерий практически у каждого второго выявлен атеросклероз сонных артерий и у каждого десятого периферических артерий ног. У пожилых М чаще присутствовали ИМ в анамнезе, ХСН и распространенный атеросклероз. (хотя в программе по возрасту Ж. были достоверно старше М.).

Отличительной особенностью пациентов пожилого возраста является полиморбидность.

У большинства пациентов выявлялось несколько заболеваний, способных ухудшать прогноз основного заболевания и качество жизни. У 93% пожилых имелась АГ, что подтверждает факт высокой вероятности её развития с возрастом и прежде всего изолированной систолической АГ. Сочетание АГ с ГЛП у пожилых людей негативно влияет на сосудистую стенку, нарушая функцию эндотелия, ускоряет прогресс атерогенеза и риск появления ССО. У пожилых людей с АГ часто (у 82,2%) фиксировалась ГЛЖ. У каждого третьего пациента в возрасте  $\geq 65$  лет регистрировались различные нарушения ритма сердца.

Следует отметить, что в когорте пожилых людей, страдающих КБС, ГЛП и АГ, каждый пятый продолжал курить, практически каждый второй имел ожирение и каждый четвертый СД 2 типа. Такая распространенность и выраженность ФР указывает на низкий их контроль в реальной клинической практике в когорте пожилых пациентов. Этому способствует и недооценка на практике возможностей немедикаментозных методов профилактики в когорте пожилых пациентов.

В пожилом возрасте люди редко поддерживали свою физическую форму (в программе ЭФФОРТ – это только 3,3%) и выполняли рекомендации по диете (в программе ЭФФОРТ это 58,9%). Большинство (82,1%) пациентов не могут вспомнить рекомендации врача по изменению характера питания. Становится очевидным, что при проведении мер профилактики в когорте пожилых пациентов необходимо учитывать возрастные особенности организма и, возможно, применять профилактические технологии, отличные от когорты молодых пациентов, например, предоставлять наглядные пособия о ФР с легко запоминающейся информацией и т.п.

В рамках Российской программы ЭФФОРТ удалось выяснить некоторые причины сознательного отказа пожилых пациентов от соблюдения принципов антиатеросклеротического питания. Главная причина – это отсутствие терпения и нехватка сил. Каждый четвертый пожилой пациент считал, что характер питания в его возрасте не повлияет на здоровье, а у каждого десятого пациента просто нет физической возможности приобретать необходимые продукты питания или осуществлять рекомендуемую кулинарную обработку продуктов.

Одним из путей, способных нивелировать погрешности в диете, приостановить прогрессирование ССЗ и уменьшить вероятность появления ССО в когорте пожилых пациентов очень высокого СС риска является более активное применение статинов. Оказалось, что пожилым пациентам, страдающим КБС и выраженной ГЛП, в реальной практике врачи достаточно часто рекомендовали статины (в 77%). Только 23% пациентам статины не были рекомендованы. Проблема в том, что пожилые пациенты либо отказывались от приема статинов (18,7%), либо предпочитали их курсовой

прием (41,5%). Лидирующая причина (ее назвали 46% пациентов) отказа от постоянного приема статинов – это опасение развития НЯ, хотя таковые эффекты у принимавших статины реально развивались в 4 раза реже ожидания (только у 11,7% пациентов). Вторая по значимости причина низкой приверженности терапии статинами (ее назвали 29,4% пациентов) – это отсутствие мотивации к лечению (отсутствие веры в лекарство). 27,6% пациентов указали на полипрагмазию, причем пожилые Ж. принимали больше лекарств, чем М.

Снижение памяти (когнитивные расстройства), на которое жаловались 26,5% и чаще пожилые Ж., также являлось серьезным барьером постоянного приема статинов. В программе ЭФФОРТ каждый второй пациент 65 лет и старше вообще не помнил название принимаемых препаратов и их дозы или помнил только частично.

Пожилые Ж. чаще отказывались от приема статина, поскольку они принимали много других препаратов, а статин не являлся для них приоритетным лекарством. Вследствие этого у пожилых Ж. уровни общего ХС и ХС ЛНП в крови хуже контролировались, чем у пожилых М. В тоже время у пожилых Ж. чаще, чем у М. развивались НЯ (12,8% против 10,8%), что также их заставляло прекращать прием статина. Пожилые М. в отличие от Ж. реже отказывались от приема статина. Это обеспечивало у них несколько лучший контроль ХС в крови, чем у Ж., хотя пожилые М. реже чем Ж. верили, что назначенный им статин может продлить их жизнь.

Плохой контроль уровня ХС в крови, несмотря на прием лекарства, был причиной отказа от приема статинов 18,8% пациентов. Известно, что приверженность лечению статинами существенно возрастает при достижении целевого уровня ХС ЛНП. Wei L. с соавт. показали, что у пациентов с целевым значением ХС ЛНП на фоне высокой приверженности терапии относительно тех, кто забывал принимать статин и, следовательно, имел выраженную ГХС, наблюдалось более заметное (на 59%) снижение риска ССО, включая смертность (ОР 0,41, 95% CI 0,35–0,48) [14].

Итак, в программе ЭФФОРТ, с одной стороны, у 60,2% пожилых пациентов отсутствовало четкое понимание важности непрерывного приема статина, хотя большинству из них лечащий врач объяснял цель назначения препарата и принцип его действия (только 9,6% пациентов не получали такой информации от врача). Известно, что такие факторы как полипрагмазия, полиморбидность, наличие нескольких ФР, высокий уровень ХС ЛНП в крови (до лечения) в любом возрасте существенно снижают приверженность пациентов терапии статинами [15, 16]. Только убедительное, подробное и кропотливое разъяснение пожилым пациентам необходимости коррекции нарушений липидного обмена и приема гиполипидемических препаратов есть реальный путь к повышению приверженности терапии.

Результаты настоящего исследования определили две важные тенденции в современной терапии статинами, которые развенчивают сложившиеся в последние годы мифы. Во-первых, стоимость статина – не ведущая причина, лимитирующая их широкое применение в клинической практике (только 7,6% пациентов из-за этого принимали статин курсами или вообще не принимать). Это подтверждает и тот факт, что практически каждый четвертый пациент (25,9%) 65 лет и старше не будет принимать статин даже, если он будет выдаться ему бесплатно. Во-вторых, реальное развитие НЯ на фоне приема статинов в 3,4 раза ниже (у 11,7% пациентов), чем чувство возникающего страха перед приемом препарата (у 46% пациентов). При этом, реально зафиксированное повышение КФК, связанное с приемом гиполипидемической терапии, встречалось у 0,83% включенных в исследование пожилых пациентов, а мышечные и сухожильные осложнения легкой и умеренной выраженности у 9,2%.

Результаты независимого исследования PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), проведенного во Франции в общей популяции больных с применением специального опросника пациента (который использовался в нашей программе ЭФФОРТ), показало, что встречаемость мышечных НЯ мягкой и умеренной степени выраженности у пациентов, принимающих высокие дозы статинов, составляет 10,5% [13]. При этом в исследовании PRIMO пациентов в возрасте 65 лет и старше было 30,2% и все они получали повышенные дозы статинов. В программе ЭФФОРТ участвовали пожилые пациенты, среди которых высокоинтенсивную терапию статинами получали только 14,5% пациентов (это были М.), а остальные 85,5% принимали низкие или умеренные дозы статинов.

В назначении статинов пожилым пациентам, конечно, оправдан взвешенный подход, основанный на применении статина с наименьшим риском развития НЯ, прежде всего мышечного характера. Это важно, поскольку в связи с хроническим течением атеросклеротического процесса существует необходимость длительного приема статина. Пожилой возраст, сниженная мышечная масса тела, гипотиреоз, наличие мышечной патологии в анамнезе, СД, злоупотребление алкоголем, полипрагмазия – это те факторы, которые достоверно повышают риск развития миопатии [13].

В целом в Российской программе ЭФФОРТ побочные эффекты на терапии статинами, каким-либо образом связанные с мышечной патологией (бессимптомное повышение КФК, мышечные и сухожильные осложнения), встречались у 10% пожилых пациентов.

Многочисленные клинические исследования подтверждают важность непрерывного приема статинов в течение длительного времени (расхождение кривых выживаемости наступает, по меньшей

мере, через 2 года). В тоже время реально активный прием статинов пожилыми пациентами осуществляется в первые 3 мес, далее по мере отдаления от визита инициации терапии приверженность резко снижалась. После 3-х мес. прием статинов прекратили 34,2% пациентов, в период с 4-х мес. до 1 года – 69,9%, между 1 и 5 годами – 72,7%, а после 5 лет практически большинство (93,1%).

## Заключение

Сегодня, очевидно, что пожилой возраст не является барьером к активному применению статинов с целью профилактики ССО. Выявленные факторы низкой приверженности пожилых пациентов рекомендациям по диете и приему статинов демонстрируют очевидную необходимость приобретения врачом навыков ведения данной когорты пациентов. Грамотное ведение пожилого пациента обязательно предполагает достижение взаимопо-

нимания и согласия между ним и лечащим врачом. Обеспечение качества жизни пожилого пациента – это важный вопрос в условиях практического здравоохранения. Необходимо расширять и совершенствовать внебольничные формы ведения пожилых, по возможности избегать полипрагмазии, назначать медикаментозную терапию с учетом предполагаемой пользы и возможного риска осложнений.

Представленную Российскую программу ЭФФОРТ можно считать первым шагом на пути внедрения в реальную практику профилактических технологий по снижению ССО, увеличения продолжительности и качества жизни пожилых пациентов высокого СС риска.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует

## Список литературы

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard ChJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raai FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen M-R, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017;1-14 doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV, Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report *J of Clinical Lipidology* 2015;9:129-69.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Catriona SJ, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglul, Verschuren WM, Vlachopoulos Ch, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058, doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB Consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almoquera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539-50.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
6. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S58-S71.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.

8. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
  9. Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Woolf AD, March L. Musculoskeletal health conditions represent a global threat to healthy aging: a report for the 2015 World Health Organization world report on ageing and health. *Gerontologist* 2016;56(Suppl 2):S243-S55.
  10. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;33:562-3.
  11. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
  12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
  13. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bügand B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients – The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14.
  14. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007;16:385-92.
-



# Выбор вида и линии животных для оценки гиполипидемических лекарственных средств

М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. В. Ходько

ЗАО «НПО «Дом фармации», г. Санкт-Петербург

## Абстракт

*До настоящего времени отсутствуют эффективные средства, позволяющие остановить развитие атеросклероза, являющегося основной причиной ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы — главной причины смертности людей. Создание антиатерогенных и гиполипидемических средств возможно только в процессе углубленных доклинических исследований на экспериментальных животных. Модели атеросклероза должны быть близки по патогенезу к атеросклерозу человека и отвечать следующим критериям: сходство природы экспериментальных нарушений с таковыми у человека; сходство липидного профиля плазмы крови и обмена веществ с метаболизмом в организме человека; скорость разведения животных и развития атеросклеротических нарушений; расходы на приобретение и содержание животных; возможность выполнения манипуляций и визуализации нарушений *in vivo* и ряду других.*

*В обзоре рассмотрены современные подходы к моделированию атеросклероза на различных видах и линиях животных. Анализ литературы позволил предположить возможность использования моделей атеросклероза на таких редко используемых для этих целей видах животных, как морские свинки, чилийские белки дегу и хомяки, которые отвечают многим из вышеперечисленных критериев. Показано также, что для изучения механизмов развития атеросклероза, в том числе и на молекулярном уровне, оптимально подходят различные линии генетически измененных грызунов, в частности, мыши. Однако для исследования новых лекарственных антиатерогенных и гиполипидемических препаратов необходимы более крупные животные (морские свинки, чилийские белки дегу и хомяки), подходящие для длительных динамических наблюдений, требующих регулярного отбора крови. В связи с тем, что до сих пор не существует единой модели атеросклероза на животных, которая удовлетворяла бы всем необходимым критериям, следует, по-видимому, в доклинических исследованиях использовать как мелких животных (морских свинок, хомяков, чилийских белок дегу) для предварительного экспресс-тестирования, так и крупных — (кролики, карликовые свиньи) для подтверждения эффективности фармакологических препаратов.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, экспериментальные модели, виды животных.

## The choice of species and lines of animals for evaluation of lipid-lowering medicines

M. N. Makarova, V. G. Makarov, S. V. Khodko

Research-and-manufacturing company «HOUM OF PHARMACY» Closed Joint-Stock Company, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

*To date there are no effective means to stop the development of atherosclerosis, the major cause of ischemic cardiovascular diseases, a leading cause of death for people. The creation of anti-atherogenic and lipid-lowering drugs is possible only in the process of in-depth preclinical studies on experimental animals. Models of atherosclerosis should be similar in pathogenesis to atherosclerosis person and meet the following criteria: the similarity of the experimental nature of the violations with those, the similarity of the lipid profile of blood plasma and metabolism with the metabolism in the human body; rate of breeding animals and the development of atherosclerotic disorders; the cost of purchasing and maintaining animals; the ability to perform manipulation and visualization of disturbances *in vivo* and a number of others.*

*The review considers current approaches to the modeling of atherosclerosis in various species and lines of animals. Analysis of the literature suggests the possibility of using models of atherosclerosis such rarely used for these purposes, the types of animals like Guinea pigs, degus and hamsters that meet many of these criteria. It is also shown that for studying the mechanisms of atherosclerosis, including at the molecular level, optimally match the different lines of genetically changed rodents, in particular mice. However, for the study of new drugs anti-atherogenic and lipid-lowering drugs requires larger animals (Guinea pigs, degus and hamsters), suitable for long-term dynamic observation, which requires regular blood sampling. Due to the fact that so far there is no single model of atherosclerosis in animals, which would satisfy all the required criteria, should, apparently, in preclinical studies to use as small animals (guinea pigs, hamsters, degus) for preliminary rapid tests, and large – (rabbits, dwarf pigs) to confirm the effectiveness of pharmacological drugs.*

**Keywords:** *atherosclerosis, experimental model, animal species.*

## Введение

Атеросклероз – хроническое, системное заболевание крупных и средних артерий, характеризующееся отложением в сосудах атерогенных липопротеинов с последующим разрастанием соединительной ткани, образованием бляшек и их кальцификацией [1, 2, 3]. В патогенезе атеросклероза важное значение имеет воспаление и нарушение окислительно-восстановительных процессов в стенке сосудов [1, 4, 5]. Атеросклероз является основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые, в свою очередь, определяют смертность большей части населения мира [2]. Поэтому поиск средств для профилактики и лечения атеросклероза, в том числе и для обратного развития процесса, является чрезвычайно актуальным.

Для поиска эффективных методов лечения и диагностики атеросклероза необходимы качественные экспериментальные модели заболевания, максимально близкие по этиологии и патогенезу к атеросклерозу человека. У большинства диких видов животных (грызуны, кролики и др.), наиболее часто используемых в экспериментальных исследованиях, трудно вызвать атеросклероз в связи высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и других особенностей липидного обмена [6]. В свою очередь близкие к человеку по липидному профилю свиньи и приматы дороги и сложны в обслуживании; кроме того, требуется довольно много времени для развития у них атеросклеротических нарушений. За последние 2,5 десятилетия методами генной инженерии созданы линии некоторых животных (в основном мышей) высоко восприимчивых к атеросклерозу [6, 7]. Однако и генетически модифицированные мыши имеют ряд недостатков не позволяющих использовать их для длительных исследований и регулярного отбора крови в связи с малыми размерами самих животных и их кровеносных сосудов. Следует также отметить, что результаты доклинической оценки лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) на животных не всегда коррелируют с результатами клини-

ческих наблюдений на людях [8]. Поэтому важно использовать модели атеросклероза наиболее близкие по патогенезу к атеросклерозу человека.

Основные виды и линии животных, используемые для моделирования атеросклероза

Модели на животных обеспечивают для исследователей возможности, как экспериментальной оценки механизмов болезней, так и разработки, и тестирования новых методов лечения [9]. Кроме того, в экспериментальных моделях легко управлять воздействием различных внешних факторов, в том числе и питанием [10]. В настоящее время с прогрессом в понимании болезней человека возникает необходимость создания экспериментальных моделей максимально близких к изучаемым болезням человека [9].

Не только шимпанзе имеют около 99% ДНК человека, но и у мышей до 98% ДНК близки человеческому [10]. Однако основные природные линии различных животных (мышей, крыс, кроликов и др.), в силу особенностей липидного обмена, мало восприимчивы к атеросклерозу. Поэтому для моделирования атеросклероза и сопутствующих заболеваний путем генной инженерии выводят животных с нарушениями липидного обмена, сходными с таковыми у человека, что позволяет вызывать у них атеросклероз, близкий по механизмам развития с человеческим [6, 10, 11]. Одним из таких методов генной инженерии является удаление генов, ответственных за устойчивость животных к атеросклерозу, например, гена рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – «LDL receptor-knockout» или гена аполипопротеина E – «apo E» [6].

Преимущества и недостатки моделей атеросклероза на разных группах животных отражены в табл. 1. При этом большинство исследователей утверждают, что наиболее часто используемыми для исследований в области атеросклероза являются грызуны и кролики [12]. Причем среди грызунов чаще всего используются мыши, а следом за моделями на мышах и кроликах по частоте применения идут модели на свиньях (чаще карликовых свиньях) и приматах [13].

Таким образом, как видно из табл. 1, наибольшее число преимуществ имеется у моделей атероскле-

**Таблица 1.** Преимущества и недостатки моделей атеросклероза на разных группах животных [7, 10, 12–18].

Вид животных	Преимущества	Недостатки
Кролики	Природные ЛПНП-рецептор-дефицитные линии (породы), природные гипертриглицерид-емийные линии, достаточно крупные для длительных физиологических исследований, легкие в уходе и содержании, понятны многим исследователям, хорошая реакция на пищевой холестерин, наличие трансгенных линий, относительная дешевизна, выраженная активность БПЭ-ХС, примерно равные количества циркулирующего ХС ЛПВП и ЛПНП	Растительные, места расположения бляшек (дуга и нисходящая часть грудного отдела аорты) отличаются от таковых у человека (брюшной отдел аорты), необходим очень высокий уровень холестерина в плазме, чтобы вызвать атеросклероз, отсутствуют выраженные поражения и спонтанный атеросклероз, низкая активность печеночной липазы приводит к токсическому воздействию на печень при длительном кормлении холестерином
Мыши	Дешевые, хорошо задаваемая генетика, легкое разведение, короткое время генерации (развития), быстрое возникновение атеросклероза, простота в уходе и содержании, наличие нескольких трансгенных линий (пород), низкая стоимость проведения фармакологических исследований	Высокая устойчивость к атерогенезу, высокий уровень ХС-ЛПВП, отсутствие активности БПЭ-ХС, редкое образование бляшек в коронарных сосудах, редкое их разрушение (отрыв) и тромбоз, отсутствие неоваскуляризации внутри бляшки и кровотечений из них, малый размер тела лимитирует частый отбор крови и работу с кровеносными сосудами. Большинство этих недостатков преодолены у мышей линии ApoE-/-Fbn1C1039G+/-, но только не малые размеры
Крысы	Простота обслуживания и содержания, несколько линий крыс с наследственной гиперлипидемией (некоторые из которых связаны с атерогенезом) и трансгенных крыс с выраженной активностью БПЭ-ХС, способного вызывать атеросклероз аналогичный человеческому	У стандартных линий – высокая устойчивость к атерогенезу, высокий уровень ЛПВП, отсутствие активности БПЭ-ХС у большинства линий
Хомяки	Наличие активного БПЭ-ХС в плазме крови, значительная часть холестерина плазмы переносится ЛПНП аналогично человеку, чувствительны к высокому содержанию жиров в рационе, возможно развитие гиперхолестеринемии и раннего атеросклероза с жировыми слоями и сложными бляшками после различной длительности воздействия рациона, просты в обслуживании	Противоречивые и плохо воспроизводимые результаты поражения аорты
Морские свинки	Преобладание ХС ЛПНП в плазме крови, наличие БПЭ-ХС, липопротеинлипазы и ЛХАТ, выраженное атерогенное воспаление с повышением уровня цитокинов в аорте	Отсутствие существенных атеросклеротических нарушений, антитела, участвующие в атерогенном воспалении редко доступны, не очень хорошая хирургическая модель, необходимо постоянное обогащение рациона витамином С, выраженным антиоксидантом, вмешивающимся в атерогенез
Чилийская белка Дегу	Удобные в обслуживании и содержании, достаточный размер для отбора крови в динамике, довольно высокая активность БПЭ-ХС, сравнимая с таковой человека, отсутствие apo B 48, как и у хомяков и морских свинок	Недостаточно исследований в разных условиях эксперимента и данных научной литературы, бляшки расположены в грудном отделе аорты (у человека – в брюшном), нет инбредных линий

Птицы	Наличие восприимчивых к атеросклерозу пород, расположение и прогрессирование нарушений схожи с таковыми у людей, низкая стоимость и простота обслуживания, достаточные размеры, хороший ответ на холестерин корма, короткое время развития и относительно долгая продолжительность жизни	Не млекопитающие, отсутствие apoE, B48 и формирования хиломикрон, липидный профиль и метаболизм отличны от человеческого, связь атеросклероза с вирусной инфекцией, значительные изменения метаболизма липопротеинов во время яйцекладки
Собаки	Некоторое физиолого-анатомическое сходство с людьми, четко выраженный липидный профиль, сходство с людьми по гематологическим и метаболическим показателям, идеальный размер	Устойчивые к атеросклерозу виды, высокий уровень ХС ЛПВП, дорогие, нет существенных атеросклеротических поражений, плохой ответ на холестерин рациона, этические проблемы, спонтанные бактериемии и вирусные инфекции
Свиньи	Физиолого-анатомическое сходство с людьми, восприимчивы к спонтанному атеросклерозу (на обычном рационе питания), особенно брюшной аорты, сходное с человеком строение и характер расположения бляшек в коронарных и подвздошно-бедренных артериях, васкуляризация бляшек, наличие миниатюрных (карликовых) свиней, удобных для исследований, липопротеин мутантные породы, высокая предрасположенность к развитию атеросклеротических бляшек сонных артерий, крупные сосуды	Необходимость в рационах с высоким содержанием холестерина (4%–5%), длительный срок кормления гиперхолестеринным рационом, очень низкий исходный уровень холестерина, редкость тромбоза из-за отрыва бляшки, трудности в уходе, а также высокие расходы на обслуживание
Приматы	Самые близкие виды к человеку, всеядный тип питания, некоторые виды хорошо реагируют на холестерин рациона, а у некоторых видов отмечается спонтанная ранняя стадия атеросклероза, коронарный атеросклероз, семейная недостаточность ЛПНП-рецепторов	Высокая продолжительность жизни, что диктует необходимость длительных исследований, тяжелые хронические заболевания почек, как результат воздействия экспериментального атеросклероза (выражающиеся в высоком риске преждевременной смерти), вариативность мест поражения, ограниченная доступность и дороговизна, сложность в обслуживании и содержании, этические проблемы

Примечание: БПЭ-ХС – белок, переносящий эфиры холестерина; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛХАТ – лецитин-холестерин ацил трансфераза; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

роза на генетически модифицированных мышах. Однако разведение и содержание генетически модифицированных мышей довольно дорого, кроме того анализ динамики показателей в длительном эксперименте, в связи с малым количеством крови, требует промежуточных забоев, то есть большого количества животных. Последнее еще больше удорожает исследования на таких мышах. Что касается аутбредных животных, то следует отметить модели на кроликах, морских свинках, хомяках, чилийских белках дегу, свиньях и обезьянах, у которых также имеется много положительных моментов, в том числе возможность оценки показателей в динамике, не убивая животных. В свою очередь, модели атеросклероза на собаках и птицах имеют значительное количество недостатков и ограничений, в связи с чем они широко не используются [19]. Ниже разберем более подробно перспективы

использования основных видов животных для экспериментального моделирования атеросклероза.

Судить о полезности той или иной модели атеросклероза на животных можно на основании следующих критериев [7, 15, 20]: 1) природа экспериментальных нарушений и их сходство с нарушениями у человека; 2) сходство липидного профиля плазмы крови и обмена веществ с метаболизмом в организме человека; 3) время, необходимое для разведения животных и развития атеросклеротических нарушений; 4) расходы на приобретение и содержание животных; 5) возможность выполнения манипуляций и визуализации нарушений *in vivo*; 6) возможность проведения классических и молекулярно-генетических исследований; 7) должны быть хорошо описаны в широкой научной литературе; 8) наличие и доступность инбредных линий для уменьшения вариабельности показателей.

Кроме того, по мнению JC Russell и SD Proctor [21], важным являются также достаточно большие размеры животных для проведения физиологических и метаболических исследований в динамике, а также возможность развития терминальных стадии заболевания, сопоставимые с возникающими у людей.

Мыши, по своей природе, устойчивы к атеросклерозу. Это связано с тем, что про-атерогенный холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) у них быстро разрушается в плазме крови, а атеро-защитного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) значительно больше, чем ХС-ЛПНП [7, 22] (табл. 2). Из этой

**Таблица 2.** Липидный профиль лабораторных животных и человека [7, 15].

Вид животных	ЛПНП (%)	ЛПОНП (%)	ЛПВП (%)
Мышь	20	10	70
Крыса	10	10	80
Кролик	35–40	10	45–50
Морская свинка	70	10	20
Хомяк	48	3	49
Чилийская белка Дегу	30	10	60
Свинья	60	2	38
Человек	63	12	25

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

таблицы видно, что липидный профиль у мышей существенно отличается от такового у людей, у которых до 75% холестерина плазмы крови переносят липопротеины низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) [20]. Следует отметить, что мыши в течение многих лет не использовались в качестве модели из-за высокой смертности на рационе с очень высоким содержанием жира (30%), холестерина (5%) и холевой кислоты (2%), который только и был способен вызвать у них атеросклероз [20]. Исключением являются мыши линии C57BL/6, у которых атеросклероз развивается на рационе с менее высоким содержанием жира и холестерина. В частности, при использовании рациона, содержащего 1,25% холестерина, 0,5% холевой кислоты и 15% жира, различным исследователям удавалось получить и увеличение уровня общего холестерина за счет ЛПНП и формирование атеросклеротических бляшек у этой породы мышей [12].

Современные модели атеросклероза на мышах с генетическими модификациями метаболизма липопротеинов и использованием различных изменений рациона питания, позволили получить информацию о формировании атеросклероза, образовании и прогрессировании бляшек и др. [7]. Как отмечают многие исследователи [6, 23] наибольший прогресс в изучении атеросклероза был достигнут именно благодаря моделям на мышах. Однако сложность отбора достаточных количеств крови для биохимических исследований в связи с малыми размерами животных и их кровеносных сосудов, а также то, что атеросклеротические бляшки у мышей обычно ограничиваются аортой

и аортальным синусом с очень редким поражением коронарных артерий [22] и ряд других недостатков (см. табл. 1) создают существенные трудности при оценке эффективности лекарственных средств.

**Крысы**, еще более мышей устойчивы к атеросклерозу, в том числе и за счет самого высокого уровня ЛПВП и низкого ЛПНП по сравнению с другими животными (табл. 2). Кроме того, у крыс гораздо сложнее, чем у мышей, получить генно-модифицированные линии, которые были бы восприимчивы к атеросклерозу. На сегодняшний день сообщается только о трех линиях мутантных крыс, подверженных атеросклерозу – LDL receptor–knockout (LDL-R или ЛПНП-R), JCR: LA-cp (крысы с ожирением и отсутствием рецепторов лептина) и гипертензивные соле-чувствительные крысы линии Дахл (Dahl), трансгенные по CETP, из которых только у последних может развиваться атеросклероз коронарных артерий [22]. У крыс линий LDL-R, а также JCR: LA-cp, склонных к гипертриглицеридемии, отмечен лишь атеросклероз аорты. Путем скрещивания спонтанно гипертензивных крыс и крыс линии Спраг-Дуули созданы крысы, страдающие ожирением, гиперлипидемией и гипертензией. Как указывает RP Priyadharsini [7] эти линии крысы могут быть полезны для изучения гиперхолестеринемии при гипертензии.

SD Sithu с соавт. [6] установили у LDL-R крыс существенное повышение в плазме крови общего холестерина и триглицеридов. При этом авторы отмечают, что на рационе Западного типа – PЗТ (описание рациона Западного типа – см. ниже) у LDL receptor–knockout крыс атеросклеротическое

поражение дуги аорты и брюшного отдела аорты развивается только после 34–52 недель кормления этим рационом, в то время как на обычном рационе даже через 64 недели никаких нарушений не выявлено. Исследователи делают вывод о том, что LDL-R крысы могут быть полезной моделью для изучения ожирения, инсулино-резистентности и ранних стадий атеросклероза.

У **морских свинок** наиболее близкий к человеческому профиль липопротеинов плазмы крови с преобладанием холестерина ЛПНП (табл. 2), сходное с человеком отсутствие синтеза витамина С и необходимость его поступления с пищей, а также множество других преимуществ [24]. Однако они очень редко используются в качестве моделей атеросклероза в связи с трудностью развития у них атеросклеротических поражений (бляшек) даже при очень длительном кормлении атерогенными рационами [24]. Вместе с тем, морские свинки могут быть одним из лучших видов животных для оценки влияния лекарственных средств на нарушения липидного профиля.

Как указывают М. Jove с соавт. [8], для того чтобы вызвать атеросклероз, в частности диет-индуцированный, у **хомяков** не требуется выводить специальные породы с генетическими мутациями липидного обмена. Как видно из таблицы 2 у них, также как и у человека, превалирует холестерин ЛПНП. Поэтому у хомяков на РЗТ развивается дислипидемия и атеросклеротические бляшки, близкие по многим параметрам к человеческим [8].

Практически нет моделей атеросклероза на чилийских белках дегу и, хотя у них также как и у всех грызунов, в структуре липопротеинов превалируют ЛПВП (60%), а ЛПНП составляют 30% (10% приходится на ЛПОНП), но по многим другим параметрам липидного метаболизма, как указывают R. Nomán с соавторами [15] на основании собственных исследований, чилийские белки дегу близки к человеку. Так, они установили, что реакция на холестерин пищи у них выражается 4–5-кратным увеличением холестерина плазмы крови в основном за счет ХС-ЛПНП и ЛПОНП, а также развитием обширного атеросклероза аорты. Кроме того, как показали исследователи, активность БПЭ-ХС плазмы крови у чилийских белок дегу сходна с таковой у человека. Указанное выше, вместе с гораздо большими размерами чилийских белок дегу по сравнению с мышами, удобством ухода и размножения, указывает на высокий потенциал их использования в качестве полезной модели для исследований в области атеросклероза.

**Кролики** по структуре липидного профиля занимают промежуточное положение между мышами, крысами и человеком (табл. 2), но также как и большинство грызунов не склонны к атеросклерозу. Несмотря на это они представляют довольно удобные модели для изучения метаболизма липопротеинов, так как имеют высокий уровень абсорбции пищевого холестерина, высокую активность

БПЭ-ХС и аро В-содержащие липопротеины, а также довольно большие размеры. У природной линии Новозеландского белого кролика, часто используемой для создания атеросклероза, хорошо изучено влияние липопротеинов различной плотности на атеросклероз [7, 14]. Однако Новозеландским белым кроликам свойственна высокая биологическая вариативность в отношении индивидуального ответа на пищевой холестерин, при этом морфология повреждения (атеросклеротического) у них значительно варьирует в зависимости от содержания холестерина в пище. Этот вид не подвержен риску атеросклероза в связи с низким уровнем холестерина в плазме крови (50 мг/дл) при нахождении на стандартном рационе питания. Для того, чтобы вызвать повреждение сосудов у этих кроликов, как правило, требуется кормление рационом с высоким содержанием холестерина (от 0,2 до 2%). Это способствует повышению уровня холестерина в плазме примерно в 8 раз и приводит к образованию пенных клеток, богатых жиром, в основном в области дуги аорты и грудной аорты. При этом на рационе, содержащем 1% и более холестерина, кроме атеросклероза аорты, развивается множество побочных нарушений в других органах, в том числе со стороны печени (выраженная гепатотоксичность), что увеличивает смертность животных [14, 25]. Вместе с тем для развития сложных атеросклеротических бляшек с липидным ядром в окружении гладкомышечных клеток требуется длительное кормление холестерином – от шести месяцев до нескольких лет, поэтому для предупреждения негативных последствий содержание холестерина в рационе не должно превышать 0,3–0,5% [25]. J Fan с соавт. [25] для длительных исследований рекомендуют рацион, обогащенный 0,3–0,5% холестерина и 3% соевого или кукурузного масла, на котором уже через 4 недели уровень холестерина в крови поднимается до 800 мг%

В связи с вредным побочным действием высоко-жирового рациона и холестерина для моделирования спонтанного атеросклероза были созданы генетически модифицированные кролики, в частности, кролик Ватанабе с наследственной гиперхолестеринемией. Преимущество этой модели (только гомозиготной) заключается в том, что морфология бляшек и липидный обмен у них во многом аналогичны тем, которые наблюдаются у человека [26]. Причем атеросклероз развивается у них на обычном растительном рационе в среднем в 9-месячном возрасте. Кроме того, у кроликов Ватанабе, также как и среди людей, отмечены половые различия в предрасположенности к атеросклерозу: самцы более склонны к коронарному атеросклерозу [14]. Второй генетически модифицированной породой являются кролики Больницы Сент-Томас, которые имеют высокие уровни ЛПОНП и ЛПНП из-за наследственной дис-бета-липопротеинемии; они также, как и кролики Ватанабе рекомендуются для доклинических

исследований противоатеросклеротических препаратов [7, 26].

Наиболее оптимальной среди **свиней** является модель на карликовых свиньях, в особенности на генетически модифицированных Юкатанских, у которых атеросклероз может быть вызван без применения холевой кислоты, что позволяет избежать ее токсических и воспалительных побочных эффектов. Кроме того, у генетически модифицированных, в частности LDLR-нокаутных карликовых свиней, отмечается увеличение концентрации ЛПНП на фоне высокожирового рациона, который приводит к развитию атеросклеротических поражений уже через 6–11 месяцев, что, однако, гораздо дольше, чем у мышей и других грызунов. Следует также отметить, что места расположения атеросклеротических бляшек (грудной и брюшной отделы аорты, подвздошно-бедренные и коронарные артерии) сходны с таковыми у людей [14]. Как указывают Y.T. Lee с соавт. [14], для ускорения развития атеросклероза у свиней используют сочетание атерогенного рациона с искусственным, чаще механическим (эндоваскулярное введение и раздувание баллона, частичное лигирование сосуда и др.) повреждением сосудов. Ускоренные модели рекомендуются для исследования осложнений атеросклероза, в том числе отрыва бляшки, ишемического реперфузионного повреждения, артериального тромбоза и рестеноза после ангиопластики, а также динамики изменений на фоне различных методов лечения [14]. Развитие генных технологий позволило создать породы карликовых свиней не менее близких по физиологии к человеку, чем обезьяны (см. ниже), но гораздо более удобных в плане ухода, стоимости и других критериев. Так, в настоящее время созданы линии Юкатанских карликовых свиней с нарушением гена рецепторов ЛПНП, у которых даже на стандартном рационе с нормальным содержанием жира и без обогащения холестерином развивается гиперхолестеринемия и атеросклероз [27]. В свою очередь совсем недавно в Японии созданы породы карликовых свиней, которые весят всего 7 кг [22]. При этом, кроме значительного уменьшения в размерах у таких пород, существенно (за три месяца) ускоряется развитие коронарной атеросклеротической окклюзии на атерогенной диете. К этим модифицированным породам относятся LDL-R дефицитные карликовые свиньи Rarasz, карликовые свиньи с метаболическим синдромом Ossabaw, японские микромини-свиньи, а также карликовые свиньи с пропротеиновой конвертазой субтилизин-кексин нового типа 9 (PCSK9).

Модели атеросклероза на **обезьянах**, наиболее адекватны, так как обезьяны более других видов животных близки по генетическим параметрам человеку. Используются в основном обезьяны Резус и Макаки. Комплексные атеросклеротические поражения коронарных артерий у этих видов обезьян, сходные с человеческими, успешно вызываются

с помощью рационов с высоким содержанием жира и холестерина. Регрессия коронарного атеросклероза при возврате к диете с низким содержанием жиров была впервые показана именно на модели с макаками. При этом переход на низкожировой рацион сопровождался уменьшением содержания холестерина в бляшках и уменьшением количества пенных клеток, а также содержания липидов в них. Макаки использовались в связи с их более высокой чувствительностью к высокому содержанию жиров [14]. Основные недостатки моделей на обезьянах отражены в табл. 1.

## Заключение

Таким образом, модели атеросклероза на животных имеют важное значение для изучения патогенеза атеросклероза и тестирования новых лекарств, способных остановить прогрессирование и способствовать регрессу поражений. И если для изучения механизмов развития атеросклероза, в том числе и на молекулярном уровне, оптимально подходят различные линии генетически измененных мышей, то для исследования новых лекарственных антиатерогенных и гиполипидемических препаратов необходимы более крупные животные (морские свинки, чилийские белки дегу и хомяки), удобные в плане длительных динамических наблюдений, требующих регулярного отбора крови.

Следует отметить, что до сих пор не существует единой модели атеросклероза на животных, которая удовлетворяла бы всем необходимым критериям. Вместе с тем имеются исследования, свидетельствующие об отсутствии лечебного эффекта в наблюдениях на людях препаратов, показавших выраженное лечебное действие на животных. Поэтому в доклинических исследованиях следует использовать, как минимум, две группы животных: мелких животных (морских свинок, хомяков, чилийских белок дегу) для предварительного экспресс-тестирования, а крупных – (кролики, карликовые свиньи) для более точной оценки эффективности фармакологических препаратов.

## Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Список литературы

1. *Cardiology. National leadership: brief edition / ed. JuN Belenkov, RG Oganov. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – P. 463–73. Russian (Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. ЮН Беленкова, РГ Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 463–73).*
2. *Sergienko IV, Ansbeles AA, Kukbarchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment / Publ. house ООО «PatiSS». – M.: 2017. – 140 p. Russian (Сергиенко ИВ, Аниселес АА, Кухарчук ВВ. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / – Изд-во ООО «ПатиСС». – М.: 2017. – 140 с).*
3. *Smoljanskijj BL, Li fljandski jj VG. Health food. Pocket guide / M.: ЗАО «OLMA Media Group», 2010. – P. 394–419. Russian (Смолянский БЛ., Лифляндский ВГ. Лечебное питание. Карманный справочник / – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2010. – С. 394–419).*
4. *Osaka M, Ito S, Honda M, Inomata Y, Egashira K, Yoshida M. Critical role of the C5a-activated neutrophils in high-fat diet-induced vascular inflammation. Sci. Rep. 2016;6:21391. doi: 10.1038/srep21391.*
5. *Salvayre R, Negre-Salvayre A, Camare C. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. Biochimie. 2016;125:281–96. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.014.*
6. *Sitbu SD, Malovicbko MV, Riggs KA, Wickramasinghe NS, Winner MG, Agarwal A, Hamed-Berair RE, Kalani A, Riggs DW, Bhatnagar A, Srivastava S. Atherogenesis and metabolic dysregulation in LDL receptor-knockout rats. JCI Insight. 2017;2(9). pii: 86442. doi: 10.1172/jci.insight.86442.*
7. *Priyadbarsini R.P. Animal models to evaluate antiatherosclerotic drugs. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29(4):329–40. doi: 10.1111/fcp.12130. Epub 2015 Jun 29.*
8. *Jovü M, Pamplona R, Prat J, Arola L, Portero-Otun M. Atherosclerosis prevention by nutritional factors: A meta-analysis in small animal models. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23(2):84–93. doi: 10.1016/j.numecd.2012.09.006.*
9. *Arends MJ, White ES, Whitelaw CB. Animal and cellular models of human disease. J Pathol. 2016;238(2):137–40. doi: 10.1002/path.4662.*
10. *Leong XF, Ng CY, Jaarin K. Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. BioMed Res Int. 2015;2015:528757. doi: 10.1155/2015/528757.*
11. *Maeda N, Givens RC, Reddick L. Cardiovascular Disease: Mouse Models of Atherosclerosis. – In: Fox JG, Davisson MT, Quimby FW, Barthold SW, Newcomer CE, Smith AL, eds. The Mouse in Biomedical Research, 2nd Edition, Vol. III. Academic Press, Elsevier, San Diego, London, 2007:535–60.*
12. *Li X, Yuanwu L, Hua Z, Liming R, Qiuyan L, Ning L. Animal models for the atherosclerosis research: a review. Protein Cell. 2011;2(3):189–201. doi: 10.1007/s13238-011-1016-3.*
13. *Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. Eur J Pharmacol. 2017, May 5. pii: S0014-2999(17)30320-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010. [Epub ahead of print].*
14. *Lee YT, Laxton V, Lin HY, Chan YWF, Fitzgerald-Smith S, To TLO, Yan BP, Liu T, Tse G. Animal models of atherosclerosis (Review). Biomed Rep. 2017;6(3):259–266. doi: 10.3892/br.2017.843.*
15. *Homan R, Hanselman JC, Bak-Mueller S, Washburn M, Lester P, Jensen HE, Pinkosky SL, Castle C, Taylor B. Atherosclerosis in Octodon degus (degu) as a model for human disease. Atherosclerosis. 2010;212(1):48–54. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.004.*
16. *Getz GS, Reardon CA. Animal Models of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(5):1104–15. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.237693.*
17. *Lee YT, Lin HY, Chan YW, Li KH, To OT, Yan BP, Liu T, Li G, Wong WT, Keung W, Tse G. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. Lipids Health Dis. – 2017;16(1):12. doi: 10.1186/s12944-016-0402-5.*
18. *Vilabur G, Padro T, Badimon L. Atherosclerosis and Thrombosis: Insights from Large Animal Models. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:907575. doi: 10.1155/2011/907575.*
19. *Kapourchali FR, Surendiran G, Chen L, Uitz E, Babadori B, Moghadasian MH. Animal models of atherosclerosis. World J Clin Cases. 2014;2(5):126–32. doi: 10.12998/wjcc.v2i5.126.*
20. *Jawie J, Nasta ek P, Korbut R. Mouse models of experimental atherosclerosis. J Physiol Pharmacol. 2004;55(3):503–17.*
21. *Russell JC, Proctor SD. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis. Cardiovasc Pathol. 2006;15(6):318–30. doi:10.1016/j.carpath.2006.09.001.*
22. *Liao J, Huang W, Liu G. Animal models of coronary heart disease. J Biomed Res. 2017 31(1):3–10. doi: 10.7555/JBR.30.20150051.*





23. Chen YC, Peter K. Determining the characteristics of human atherosclerosis: A difficult but indispensable task providing the direction and proof of concept for pioneering atherosclerosis research in animal models. *Atherosclerosis*. 2014;241(2):595-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.009.
  24. Ye P, Cheah IK, Halliwell B. High fat diets and pathology in the guinea pig. *Atherosclerosis or liver damage?* *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(2):355-64. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.11.008.
  25. Fan J, Kitajima S, Watanabe T, Xu J, Zhang J, Liu E, Chen YE. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacol Ther*. 2015;146:104-19. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.
  26. Baumgartner C, Brandl J, Münch G, Ungerer M. Rabbit models to study atherosclerosis and its complications - Transgenic vascular protein expression in vivo. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;121(2):131-41. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.001.
  27. Bürger C, Weber C, Lutgens E, Gerdes N. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins-focus on CD40 signaling, PCSK9, and novel animal models. *Curr Opin Lipidol*. - 2015;26(3):245-6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000185.
-

# Взаимосвязь величины комплекса интима–медиа, лодыжечно-плечевого индекса и ишемической болезни сердца среди урбанизированного и неурбанизированного населения Горной Шории

Е. В. Михалина<sup>1</sup>, Т. А. Мулерова<sup>1,2</sup>, А. А. Кузьмина<sup>1</sup>, М. Ю. Огарков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новокузнецк

## Абстракт

**Цель:** оценить взаимосвязь величины комплекса интима-медиа (КИМ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и дислипидемии с ишемической болезнью сердца (ИБС) среди жителей Горной Шории в зависимости от уровня урбанизации.

**Материал и методы исследования.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения Горной Шории (выборка 513 человек, из них 265 человек жители Шерегеша (поселок городского типа) и 248 человек жители Ортона и Усть-Кабырзы (труднодоступные отдаленные поселки Горной Шории)).

Были изучены показатели липидного спектра крови. Проводилось измерение артериального давления (АД), расчет КИМ на сонных артериях, высчитывался ЛПИ. ИБС выставлялась на основании критериев Миннесотского кода, анкеты Роуз и анамнеза.

**Результаты:** Распространенность ИБС среди городского и сельского населения Горной Шории составила 14,11%, и 11,75% соответственно, что сопоставимо со среднероссийскими показателями. Представители коренного населения, проживающие в сельской местности, имели более высокий уровень триглицеридов (ТГ), а шорцы, проживающие в городе более высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Среди городского населения чаще встречались лица с повышенным уровнем КИМ по сравнению с сельским населением. Шорцы, проживающие в сельской местности, имели более низкий уровень ЛПИ чем городские жители. Среди городских жителей с ИБС отмечено большее количество лиц, имеющих повышенный уровень ХС-ЛПНП. Независимо от уровня урбанизации более высокий уровень КИМ отмечался у лиц имеющих ИБС.

**Ключевые слова:** комплекс интима-медиа, лодыжечно-плечевой индекс, шорцы, ишемическая болезнь сердца.

**The correlation between intima–media complex, ankle brachial indexes and dyslipidemia with coronary heart disease among urbanized and non–urbanized population of Gornaya Shoria**

E. V. Mihalina<sup>1</sup>, T. A. Mulerova<sup>1, 2</sup>, A. A. Kuzmina<sup>1</sup>, M. Yu. Ogarkov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Ministry of Health of the Russian Federation. Novokuznetsk, Russia

## Abstract

**Objective:** *To assess the relationship of the value of the intima-media complex (IMC), ankle brachial indexes (ABI) and dyslipidemia with coronary heart disease (CHD) among residents of Gornaya Shoria depending on the level of urbanization.*

**Material and methods.** *Clinical and epidemiological study of indigenous Gornaya Shoria (sample of 513 people, including 265 residents of Sheregesh (urban-type settlement) and 248 residents of Ust-Orton and Kabyrzy (hard to reach remote villages of Gornaya Shoria)).*

*We studied the lipid spectrum of the blood. We measured blood pressure (BP), calculation of IMC on the carotid arteries, ABI was calculated. CHD was exhibited on the basis of the criteria of the Minnesota code, profiles Rose and anamnesis.*

**Results:** *The prevalence of CHD among the urban and rural population of Gornaya Shoria was 14.11% and 11.75% respectively, which is comparable with the average. Indigenous people living in rural areas had higher levels of triglycerides (TG), and Shorians, living in the city a higher level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Among the urban population were more common individuals with elevated levels of IMC compared with the rural population. Shorians, living in rural areas had lower levels of ABI than urban residents. Among the urban population with coronary artery disease had greater number of people with elevated levels of LDL-C. Regardless of the level of urbanization higher IMC observed in patients with coronary artery disease.*

**Keywords:** *intima-media, ankle-brachial index, shorians, coronary heart disease.*

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в России составляет 13,5%. В структуре смертности от болезней системы кровообращения трудоспособного населения в РФ ИБС занимает лидирующие позиции и составляет 59,6 % [1]. Это обстоятельство заставляет в последние годы все больше внимания уделять разработке новых комплексных диагностических методик, которые можно было бы применять для скрининга пациентов и своевременной диагностики ИБС [2]. В настоящее время среди всех возможных методов инструментальной и лабораторной оценки субклинических проявлений атеросклероза различных сосудистых бассейнов в стандарт обследования с позиций оценки уровня риска вошли следующие параметры: признаки субклинического поражения сонных артерий (утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие бляшек); признаки поражения сосудов нижних конечностей (снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)). Эти параметры являются независимыми прогностическими факторами и могут выступать в качестве суррогатной точки в процессе лечения сердечно-сосудистых заболеваний и профилактики осложнений [3].

Одним из важнейших факторов риска развития и прогрессирования ИБС является атерогенная дислипидемия, включающая в себя повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), гипертриглицеридемию и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [4, 5]. Наличие дислипидемии, как показано в ряде эпидемиологических исследований, приводит к повышению заболеваемости и смертности [4]. Уровень ХС-ЛПНП прямо пропорционален риску развития ИБС. Напротив, рост уровня ХС-

ЛПВП снижает вероятность атеросклеротического поражения коронарных артерий вне зависимости от пола, этнической группы и возраста [4]. Установлено, что при плазменном содержании холестерина около 6,5 ммоль/л заболеваемость и смертность от ИБС вдвое выше, чем при уровне холестерина менее 5,2 ммоль/л [5].

В работах многих авторов продемонстрировано, что толщина КИМ внутренней сонной артерии положительно коррелирует с атеросклерозом, определенным морфологически и клинически, и может использоваться как суррогатный маркер субклинического атеросклероза [6, 7].

Важным диагностическим маркером для скрининга ИБС является уровень ЛПИ. Результаты изучения взаимосвязи сниженного ЛПИ с проявлениями атеросклеротических изменений в других сосудистых бассейнах позволяют в настоящее время рассматривать данный показатель как маркер генерализованного атеросклеротического поражения сосудистого русла [6, 8].

В связи со всем вышесказанным, выявление признаков субклинического атеросклероза неинвазивными и легкодоступными методами может облегчить проведение скрининга ИБС у жителей Горной Шории.

Цель: оценить взаимосвязь величины КИМ, ЛПИ и дислипидемии с ИБС среди жителей Горной Шории в зависимости от уровня урбанизации.

## Материал и методы исследования

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения Горной Шории (выборка 513 человек, из них 265 человек жители

Шерегеша (поселок городского типа) и 248 человек жители Ортона и Усть-Кабырзы (труднодоступные отдаленные поселки Горной Шории)). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше.

Осмотры специалистов проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Были изучены показатели липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП)). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями V пересмотра 2012 года. Измерение АД проводилось ртутным сфигмоманометром после десятиминутного отдыха двукратно на обеих руках по методике ВОЗ (1980) с интервалом в пять минут. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. вносились в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. Артериальная гипертензия определялась по критериям ВОЗ/МОАГ 1999 года: систолическое

артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт. ст.

Проведен расчет КИМ на сонных артериях методом доплерэхокардиографии на аппарате Medison Sonoace. За норму принимались значения менее 0,9 мм. ЛПИ высчитывался по формуле: отношение систолического артериального давления (САД) на лодыжке к САД на плече. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов 2014 г., патологическим считался уровень ЛПИ менее 0,9. ИБС выставлялась на основании критериев Миннесотского кода, анкеты Роуз и анамнеза. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

### Результаты исследования

Характеристика липидного спектра представлена в табл. 1.

Установлено, что в когорте сельских жителей чаще встречался повышенный уровень ТГ, чем среди лиц, проживающих в городе, а более высокий

**Таблица 1.** Липидный спектр обследованной популяции

Показатели	Распространенность показателя в процентах		р	Абсолютные значения липидов		р
	Городские жители	Сельские жители		Городские жители	Сельские жители	
Повышенный уровень ОХС	64,45%	65,99%	р=0,720	5,385 ± 0,085	5,515 ± 0,076	р=0,260
Повышенный уровень ТГ	20,38%	28,96%	р=0,029	1,383 ± 0,081	1,518 ± 0,06	р=0,176
Сниженный уровень ХС-ЛПВП	22,86%	25,87%	р=0,441	1,391 ± 0,025	1,422 ± 0,029	р=0,460
Повышенный уровень ХС-ЛПНП	77,11%	58,00%	р=0,001	3,348 ± 0,073	3,153 ± 0,063	р=0,044

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности.

уровень ХС-ЛПНП, напротив чаще встречался среди урбанизированного населения.

Величина КИМ у представителей городского населения составила  $1,04 \pm 0,002$ , у представителей сельского населения  $-1,01 \pm 0,003$  ( $p=0,288$ ). Среди городского населения повышенный уровень КИМ отмечался чаще (80,13%), чем среди сельского населения – 63,92% ( $p=0,005$ ).

Средний уровень ОХС у городских жителей с повышенными значениями КИМ был статистически значимо выше ( $5,612 \pm 0,115$ ) по сравнению с лицами с нормальными цифрами КИМ ( $4,872 \pm 0,181$ ) ( $p=0,005$ ). Среди представителей сельских жителей данные показатели составили:

$5,672 \pm 0,157$  и  $4,724 \pm 0,169$  соответственно ( $p=0,001$ ). Уровень ТГ среди проживающих в городе коренных жителей с повышенными значениями КИМ был  $1,304 \pm 0,106$ , у обследованных с нормальными показателями КИМ –  $0,886 \pm 0,088$  ( $p=0,075$ ), среди некоренных жителей в сельских районах:  $1,398 \pm 0,117$  и  $1,299 \pm 0,173$  соответственно ( $p=0,626$ ). Уровень ХС-ЛПВП в группе городских шорцев с повышенным КИМ составил  $1,442 \pm 0,036$ , в группе с нормальными значениями КИМ –  $1,520 \pm 0,042$  ( $p=0,327$ ), среди сельских жителей:  $1,484 \pm 0,080$  и  $1,303 \pm 0,069$  соответственно ( $p=0,140$ ). Уровень ХС-ЛПНП среди урбанизированных коренных жителей с повышенным

уровнем КИМ был выше ( $3,480 \pm 0,009$ ) чем у обследованных шорцев с нормальными значениями КИМ ( $2,760 \pm 0,154$ ) ( $p=0,001$ ). Среди не урбанизированных коренных жителей с повышенным уровнем КИМ значения ХС-ЛПНП составили  $3,258 \pm 0,140$ , у лиц с нормальными значениями КИМ –  $2,588 \pm 0,149$  ( $p=0,003$ ). Между городскими и сельскими жителями отсутствовали статистически значимые различия по уровню липидов среди обследованных с повышенным КИМ.

Отмечено что уровень ЛПИ среди городских жителей был выше ( $1,205 \pm 0,166$ ) уровня ЛПИ шорцев, проживающих в сельских районах ( $1,154 \pm 0,160$ ) ( $p=0,001$ ). При этом количество лиц со сниженным ЛПИ среди городского населения составило 2,26%, среди сельского населения – 1,21% ( $p=0,363$ ).

Уровень ОХС у городских жителей со сниженным ЛПИ  $5,425 \pm 0,263$ , с нормальным уровнем –  $5,384 \pm 0,096$  ( $p=0,949$ ). Среди не урбанизированных обследованных так же не отмечено различия в уровнях ХС у лиц со сниженным ЛПИ ( $4,567 \pm 0,285$ ) и с нормальным ( $5,452 \pm 0,086$ ) ( $p=0,234$ ). Среди шорцев, проживающих в городе уровни ТГ не различались как у лиц с повышенным ЛПИ ( $1,335 \pm 0,265$ ), так и с нормальным ( $1,307 \pm 0,092$ ) ( $p=0,963$ ). Аналогичные данные получены и у шорцев, проживающих в сельской местности:  $1,070 \pm 0,269$  и  $1,461 \pm 0,068$  соответственно ( $p=0,507$ ). Среди городских обследованных с повышенным ЛПИ уровень ХС-ЛПВП составил  $1,363 \pm 0,255$ , с нормальными значениями ЛПИ –  $1,422 \pm 0,028$  ( $p=0,749$ ), среди сельского населения  $1,053 \pm 0,068$  и  $1,459 \pm 0,036$  соответственно ( $p=0,183$ ). Уровни ХС-ЛПНП у городских жителей с повышенными и нормальными значениями ЛПИ значимо не различались:  $3,338 \pm 0,205$  и  $3,325 \pm 0,081$  ( $p=0,981$ ), так же, как и среди сельских жителей:  $2,733 \pm 0,187$  и  $3,050 \pm 0,071$  соответственно ( $p=0,598$ ).

У лиц со сниженными значениями ЛПИ при сравнении уровней липидов среди городского и сельского населения отмечена тенденция к увеличению уровня ОХС у обследованных, проживающих в городе –  $5,425 \pm 3,130$  по сравнению с проживающими в сельской местности –  $3,352 \pm 0,474$  ( $p=0,080$ ). Так же выявлена тенденция к более высокому уровню ХС-ЛПНП среди городского населения  $3,338 \pm 0,410$  по сравнению с сельским  $2,733 \pm 0,324$  ( $p=0,090$ ). Значимых различий в уровнях ТГ среди городских и сельских жителей не определялось:  $1,335 \pm 0,530$  и  $1,070 \pm 0,465$  ( $p=0,523$ ). Уровни ХС-ЛПВП так же значимо не различались:  $1,363 \pm 0,510$  и  $1,053 \pm 0,118$  ( $p=0,360$ ).

При обследовании населения Горной Шории отмечено что ИБС имели 14,11% городского населения и 11,75% сельского населения ( $p=0,398$ ).

Среди лиц с ИБС повышенные значения ОХС определялись у 65,63% городских жителей и у 67,65% не урбанизированных жителей ( $p=0,862$ ), уровни данного показателя так же не различались:

$5,315 \pm 0,187$  и  $5,665 \pm 0,227$  ( $p=0,243$ ). Повышенные уровни ТГ отмечены среди 31,25% проживающих в городе и среди 35,29% проживающих в сельской местности ( $p=0,728$ ). Средние значения ТГ в обеих группах были сходными:  $1,628 \pm 0,156$  и  $1,681 \pm 0,226$  ( $p=0,849$ ). Не отмечалось различий в количестве лиц со сниженным ХС-ЛПВП между группами: 43,75% и 34,58% ( $p=0,442$ ), средние уровни этого показателя тоже не отличались:  $1,256 \pm 0,054$  и  $1,333 \pm 0,097$  ( $p=0,510$ ). Больше количество лиц с повышенным уровнем ХС-ЛПНП было выявлено среди городских жителей – 88,46% по сравнению с сельскими жителями – 61,29% ( $p=0,020$ ), однако уровни ХС-ЛПНП не различались:  $3,486 \pm 0,171$  и  $3,376 \pm 0,178$  соответственно ( $p=0,657$ ).

У лиц с повышенным уровнем КИМ ИБС встречалась среди 14,05% городского населения и 11,50% сельского ( $p=0,628$ ). Среди городских шорцев, имеющих ИБС средний уровень КИМ был статистически значимо выше ( $1,14 \pm 0,004$ ), чем среди обследованных не имеющих данного диагноза ( $1,03 \pm 0,002$ ) ( $p=0,046$ ). Аналогичная закономерность выявлена и среди представителей коренного этноса, проживающего в сельской местности: у лиц с ИБС средние уровни КИМ были выше ( $1,30 \pm 0,013$ ), чем у лиц без ИБС ( $0,98 \pm 0,003$ ) ( $p=0,004$ ).

Среди обследованных с повышенным ЛПИ 50% обследованных имели ИБС, как среди урбанизированного населения, так и среди неурбанизированного ( $p=0,673$ ). Средние значения ЛПИ среди урбанизированного населения с ИБС составили  $1,194 \pm 0,032$ , без ИБС –  $1,198 \pm 0,013$  ( $p=0,910$ ). У обследованных проживающих в сельской местности данных значения составили:  $1,144 \pm 0,036$  и  $1,153 \pm 0,011$  соответственно ( $p=0,788$ ).

## Обсуждение

При обследовании коренного населения Горной Шории выявлено, что количество лиц с повышенным ТГ было больше среди сельского населения, а повышенный уровень ХС-ЛПНП чаще отмечался среди городского населения. Как и в нашем исследовании при изучении липидного спектра жителей республики Гана отмечено преобладание респондентов с повышенным уровнем ХС-ЛПНП среди урбанизированного населения. Однако уровни ТГ в этом исследовании не различались у городских и сельских жителей [9].

Нами установлено, что средние уровни ОХС и ХС-ЛПНП были выше у лиц с повышенным уровнем КИМ, как среди городских жителей, так и среди сельских. Аналогичные данные получены в различных исследованиях: повышение в крови уровня холестерина липопротеидов низкой плотности тесно связано с увеличением толщины КИМ общей и внутренней сонных артерий у мужчин и женщин [10, 11].

В нашем исследовании выявлены повышенные значения КИМ у обследованных с ИБС как среди городского, так и среди сельского населения Горной Шории. Сходные результаты получены в исследовании ARIC: установлен рост частоты развития ИБС при увеличении толщины КИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм в 4,3 у мужчин и в 19,5 раз у женщин [12]. Роттердамское исследование продемонстрировало значение утолщения КИМ сонных артерий как индикатора поражений других сосудов и независимого фактора сердечно-сосудистого риска [12].

Нами отмечен более высокий уровень ЛПИ среди обследованных, проживавших в городе, однако распространенность патологических значений данного показателя не различались в обеих группах. Противоположные результаты получены при обследовании жителей Татарстана: аномальный ЛПИ зарегистрирован у 4,1% сельских жителей и у 5,9% городских жителей [13].

Количество обследованных с ИБС в коренной популяции шорцев не различалось в зависимости от уровня урбанизации. Подобные данные получены при обследовании населения Новосибирской области, различий между сельскими и городскими жителями не установлено [14]. Противоположные данные получены в других исследованиях. В Удмуртской республике распространенность ИБС среди городского населения выше, чем среди сельского [15]. Исследования, проводимое среди жителей

Китайского города Чжэцзян так же продемонстрировало более высокую распространенность ИБС среди городского населения, по сравнению с сельскими [16].

## Выводы

1. Среди коренного населения, проживающего в сельской местности отмечался более высокий уровень ТГ, а среди населения, проживающего в городе более высокий уровень ХС-ЛПНП.

2. Среди городского населения чаще встречались лица с повышенным уровнем КИМ по сравнению с сельским населением.

3. Шорцы, проживающие в сельской местности, имели более низкий уровень ЛПИ чем городские жители.

4. Среди городских жителей с ИБС отмечено большее количество лиц, имеющих повышенный уровень ХС-ЛПНП.

5. Независимо от уровня урбанизации более высокий средний уровень КИМ отмечался у лиц имеющих ИБС.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Chazova IE, Ratova LG. Combination therapy of an arterial hypertension. Moscow, Media of Medic, 2007. Russian (Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Москва, Медиа Медика, 2007).
2. Gaysenok OV, Martsevich SYu. Thickness intima-media complex predictor of detection of coronary heart disease and independent risk factor of development of cardiovascular events. Clinician. 2011;4:5-9. Russian (Гайсенок ОВ, Марцевич СЮ. Толщина интима-медиа - предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. Клиницист. 2011;4:5-9).
3. Cardiovascular prophylaxis. National references. All-Russian scientific society of cardiologists. Moscow 2011. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва 2011).
4. Oganov RG, Maslennikova GYa, Koltunov IE, Kalinina AM. Conditions necessary for effective prevention of cardiovascular and other non-communicable disease in the Russian Federation. Cardiovascular therapy and prevention, 2010; 9(6): 4-9. Russian (Оганов РГ, Масленникова ГЯ, Колтунов ИЕ, Калинина АМ. Необходимые условия для профилактики сердечно - сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 9(6): 4-9).
5. Kalkozhaeva ZA Omarova RO, Bedel'baeva GG, Nurmabanova ZM Treatment and prevention of dyslipidemia with cardiovascular diseases (literary review). Messenger of KazNMU. 2015;2:84-86 Russian (Калкожаева ЗА, Омарова РО, Бедельбаева ГГ, Нурмаханова ЖМ. Лечение и профилактика дислипидемии при сердечно-сосудистых заболеваниях (литературный обзор). Вестник КазНМУ. 2015;2:84-86)
6. Badejnikova KK, Mazaev AP, Toguzova ZA, Mamedov MN, Didigova RT. Detection of early markers of atherosclerosis in men with different levels of risk of developing cardiovascular complications. Cardiology 2014; 6(54):35-39 Russian (Бадейникова КК, Мазаев АП, Тогузова ЗА, Мамедов МН, Дидигова Р.Т. Определение ранних маркеров атеросклероза у мужчин с различным уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Кардиология 2014; 6(54):35-39)

7. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mobler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: ACNSensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *JA Soc Echocardiogr* 2008;48:93-111.
8. Kirichenko AA, Ivanov SS. Meaning screening measuring ankle-brachial index in healthy people. *Functional diagnostic* 2008;3:16-22. Russian (Кириченко АА, Иванов СС. Значение скринингового измерения лодыжечно-плечевого индекса у здоровых людей. *Функциональная диагностика*, 2008;3:16-22).
9. Kodaman N, Aldrich MG, Sobota R, Asselbergs FW, Poku KA, Brown NJ, Moore JH, Williams SM. Cardiovascular Disease Risk Factors in Ghana during the Rural-to-Urban Transition: ACross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016 Oct 12;11(10):e0162753. doi: 10.1371/journal.pone.0162753. eCollection 2016.
10. Pathmaja Paramsothy, MD, MS, Robert H. Knopp, MD, Alain G. Bertoni, MD, Roger S. Blumenthal, MD, Bruce A. Wasserman, MD, Michael Y. Tsai, PD Tessa Rue, MS. Association of Combinations of Lipid Parameters With Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium in the MS (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) *Journal of the American College of Cardiology*, 2010;13(56):1042-4.
11. Bovtysbka, PV, Ulatowski VA, Bovtysbka VG, Filippov AE, Trofimova OV. The thickness of the complex «intima-media» of the common carotid and femoral arteries as a marker of subclinical atherosclerosis: relationship with modifiable and not modifiable heart and blood-vascular risk factors. *Messenger of Russian military medical Academy*. 2012;3(39): 52-56 Russian (Бовтюшко ПВ, Улятовский ВА, Бовтюшко ВГ, Филиппов АЕ, Трофимова ОВ. Толщина комплекса «интима-медиа» общих сонных и бедренных артерий как маркер субклинического атеросклероза: взаимосвязь с модифицируемыми и не модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;3(39):52-6)
12. Gaiseonok OV, Martsevich SYu. Thickness intima-media predictor of detection of ischemic heart disease and independent risk factor for cardiovascular events. *Clinician*. 2011;4:5-10. Russian (Гайсёнок ОВ, Марцевич С. Ю. Толщина интима-медиа - предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. *Клиницист*. 2011;4:5-10)
13. Gaysina EA, Plotnikov MV. Frequency of peripheral arterial disease in the Republic of Tatarstan. *Practical medicine* 2011;55: 208-9. Russian (Гайсина ЭА, Плотников МВ. Частота заболеваний периферических артерий в республике Татарстан. *Практическая медицина* 2011;55:208-9.)
14. Rylskaya TV, Shalygina LS, Bedareva IY, Ivaninskij OI, Sbarapov IV, Finchenko EA. Comparative analysis of morbidity and mortality in urban and rural populations from diseases of the circulatory system in the Novosibirsk region. *Electronic scientific journal «Social aspects of public health»* 25.11.20014g Russian (Рыльская ТВ, Шалыгина ЛС, Бедарева ИЮ, Иванинский ОИ, Шаратов ИВ, Финченко ЕА. Сравнительный анализ заболеваемости и смертности городского и сельского населения от болезней системы кровообращения в Новосибирской области. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»* 25.11.20014г.
15. Popov AV, Maksimov NN, Ryschbikov SN. Medico-social analysis of morbidity, mortality of urban and rural population from diseases of the circulatory system in the Udmurt Republic. *Problems of standardization in health care*. 2015; 3-4: 31-34. Russian (Попов АВ, Максимов НН, Рыщиков С.Н. Медико-социальный анализ заболеваемости, смертности городского и сельского населения от болезней системы кровообращения в Удмуртской республике. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2015;3-4:31-4.)
16. Gong W, Wei X, Liang Y, Zou G, Hu R, Deng S, Zhang Z, Pan J, Choi BK Yu M. Urban and rural differences of acute cardiovascular disease events: a study from the population-based real-time surveillance system in Zhejiang, China in 2012. *Zhang H, ed. PLoS OE* 2016;11(11):e0165647. doi:10.1371/journal.pone.0165647.

# Спектр жирных кислот, липидов и маркеров воспаления у больных с коронарным атеросклерозом

Я. В. Полонская<sup>1</sup>, В. С. Шрамко<sup>1</sup>, С. В. Морозов<sup>2</sup>, Е. И. Черняк<sup>2</sup>, А. М. Чернявский<sup>3</sup>, Ю. И. Рагино<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБУ «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» Сибирское отделение Российской академии наук, г. Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск

## Абстракт

**Цель.** Изучение взаимосвязей между ненасыщенными жирными кислотами (ННЖК), показателями липидного обмена и маркерами воспаления при коронарном атеросклерозе (КА).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 40 мужчин в возрасте 38–66 лет. Основная группа – 30 пациентов с коронароангиографически верифицированным КА. В контрольную группу были включены 10 относительно здоровых мужчин. В сыворотке крови изучали пальмитолеиновую (С 16:1), олеиновую (С 18:1), линолевою (С 18:2 (ω-6)), α-линоленовую (С 18:3 (ω-3)), γ-линоленовую (С 18:3 (ω-6)), арахидоновую (С 20:4 (ω-6)), эйкозапентаеновую (С 20:5 (ω-3)) и докозагексаеновую (С 22:6 (ω-3)) кислоты. Выполнили расчет коэффициента полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) класса ω-6 / ω-3. Определяли концентрации фактора некроза опухоли – α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, с-Реактивного белка (СРБ), холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), перекисного окисления липидов (ПОЛ).

**Результаты.** У пациентов с коронарным атеросклерозом выявлено достоверное увеличение содержания мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) – на 18,2% ( $p < 0,01$ ), ТГ, продуктов ПОЛ, ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ; а так же снижение ПНЖК и ЛПВП. В группе мужчин с КА коэффициент ω-6 ПНЖК/ ω-3 ПНЖК был в 1,6 раза выше (10,9/1 (84,23/7,74);  $p < 0,05$ ), чем в группе контроля. Корреляционный анализ выявил множественные связи между исследуемыми кислотами; с маркерами воспаления – С 16:1, С 18:1 и С 18:3 (ω-6); с уровнем ТГ – С 16:1, С 18:1, С 18:2, С 18:3 (ω-6), С 20:5 и С 22:6; с ХС – С 16:1, С 18:1, С 18:2 и С 18:3 (ω-3). Выявлена связь С 16:1 и С 18:1 с наличием коронарного атеросклероза.

**Заключение.** При коронарном атеросклерозе наблюдаются выраженные изменения в жирнокислотном составе и сопровождаются изменениями показателей липидного спектра и маркеров воспаления.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз, жирные кислоты, маркеры воспаления, липидный обмен

## Spectrum of fatty acids, lipids and markers of inflammation in patients with coronary atherosclerosis

Ya. V. Polonskaya<sup>1</sup>, V. S. Shramko<sup>1</sup>, S. V. Morozov<sup>2</sup>, E. I. Chernyak<sup>2</sup>, A. M. Chernyavskiy<sup>3</sup>, Yu. I. Ragino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center «named acad. E. N. Meshalkin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Center for surgery of aorta, coronary and peripheral arteries, Novosibirsk, Russia

## Abstract

**Research purpose.** Study of the balance of unsaturated fatty acids and their associations with indicators of lipid metabolism and markers of inflammation in men with coronary atherosclerosis.



**Material and Methods.** *The study included 40 men aged 38–66 years. The basic group – 30 patients with verified coronary angiographic coronary atherosclerosis. The control group included 10 healthy men. In the serum was studied palmitoleic (16:1), oleic (18:1), linoleic (18:2 ( $\omega$ -6)),  $\alpha$ -linolenic (18:3 ( $\omega$ -3)),  $\gamma$ -linolenic (18:3 ( $\omega$ -6)), arachidonic (20:4 ( $\omega$ -6)), eicosapentaenoic (20:5 ( $\omega$ -3)) and docosahexaenoic (22:6 ( $\omega$ -3)) acids. We calculated the coefficient  $\omega$ -6 /  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. Determined the concentrations of tumor necrosis factor –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin – 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin – 6 (IL-6), interleukin – 8 (IL-8), C-reactive protein (CRP), cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins (HDL), peroxide oxidation of lipid.*

**Results:** *In patients with coronary atherosclerosis found a significant increase in the content of monounsaturated fatty acids – 18,2% ( $p < 0.01$ ), triglyceride, peroxidation products, IL-6, IL-8 and CRP; and decrease in polyunsaturated fatty acids and HDL. In men with coronary atherosclerosis, the ratio of  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids was 1.6 times higher (10.9/1 (84.23/7.74);  $p < 0.05$ ) than in the control group. Correlation analysis revealed multiple relationships between the studied acids; with markers of inflammation – 16:1, 18:1 and 18:3 ( $\omega$ -6); triglycerides level – 16:1, 18:1, 18:2, 18:3 ( $\omega$ -6), 20:5 and 22:6; with cholesterol – 16:1, 18:1, 18:2 and 18:3 ( $\omega$ -3). Found a link palmitoleic (16:1) and oleic (18:1) with the presence of coronary atherosclerosis.*

**Conclusion.** *In coronary atherosclerosis observed pronounced changes in fatty acid composition and is accompanied by changes in lipid profile and markers of inflammation.*

*Keywords: coronary atherosclerosis, fatty acids, markers of inflammation, lipid metabolism*

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания – атеросклероз и связанные с ним болезни, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают первое место по частоте осложнений и смертности как среди населения в Российской Федерации, так и в большинстве развитых стран мира [1, 4]. Нарушение обмена липидов, липопротеинов, жирных кислот (ЖК), а также системное воспаление и окислительный стресс считаются основными факторами, ведущими к развитию атеросклероза [5, 6].

В последнее время активно изучается влияние насыщенных жирных кислот (НЖК) и ННЖК на развитие многих заболеваний, особенно атеросклеротического генеза, а также большое внимание уделяется отношению  $\omega$ -6 ПНЖК к  $\omega$ -3 ПНЖК [3]. Чем ниже коэффициент  $\omega$ -6 ПНЖК /  $\omega$ -3 ПНЖК, тем меньше риск развития многих хронических, и, особенно, сердечно-сосудистых заболеваний [10].

В работах Казумаса Ямагиши показана обратная зависимость между высокими показателями  $\omega$ -6 ПНЖК и риском сердечной недостаточности, а также установлена связь НЖК с более высоким риском развития ишемического инсульта [7, 8]. Как показывают исследования, повышение уровня  $\omega$ -3 ПНЖК снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Тем не менее, в настоящее время, доказательств о роли жирных кислот в профилактике и лечении сердечно – сосудистых заболеваний недостаточно и нуждаются в дальнейшем изучении [9]. Поэтому целью нашего исследования было изучение спектра жирных кислот и исследование взаимосвязей между показателями липидного обмена, маркерами воспаления и жирными кислотами у мужчин с коронарным атеросклерозом (КА).

## Материалы и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» («НИИТПМ»), ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ и ФГБУ «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН. Проведение исследования было одобрено этическими комитетами учреждений. В исследование были включены 40 мужчин в возрасте 38–66 лет. В основную группу вошли 30 человек с ИБС, коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, со стабильной стенокардией напряжения, без острого коронарного синдрома, поступивших на лечение в Клинику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ. Критериями исключения были инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, почечная недостаточность, активные заболевания печени, онкологические заболевания. В контрольную группу были включены 10 относительно здоровых мужчин, проходившие обследование в Клинике ФГБНУ «НИИТПМ». Согласно данным клинико-функциональных исследований ИБС у них не выявлена. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании. Забор крови у пациентов опытной и контрольной групп проводился из локтевой вены в утренние часы с предварительной паузой в употреблении пищи 10–12 ч., для получения сыворотки.

Во всех образцах после экстракции и метанолиза проводилось изучение жирно-кислотного состава методами высокоэффективной капиллярной газожидкостной хроматографии на хроматографе Agilent Technologies (AT) 6890N с пламенно-ионизацион-

ным детектором и хромато-масс-спектрометрии на хроматографе АТ 6890N с масс-селективным детектором АТ 5975N. В исследование были включены: пальмитолеиновая (С 16:1), олеиновая (С 18:1), линолевая (С 18:2 (ω-6)), α-линоленовая (С 18:3 (ω-3)), γ-линоленовая (С 18:3 (ω-6)), арахидоновая (С 20:4 (ω-6)), эйкозапентаеновая (С 20:5 (ω-3)) и докозагексаеновая (С 22:6 (ω-3)) жирные кислоты. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ; а ХС, ТГ и ХС-ЛПВП – энзиматическим методом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета «SPSS 13.0 for Windows». В таблицах представлена медиана (Me), 25 и 75 процентиль. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между средними значениями оценивали с использованием критерия Манна – Уитни. Корреляционные связи оценивали с помощью критериев Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У пациентов с КА в сравнении со здоровыми людьми наблюдается значительные изменения

в жирно-кислотном составе сыворотки крови (табл. 1). При изучении суммарного содержания МНЖК и ПНЖК было выявлено достоверное различие в процентном содержании МНЖК, суммарный процент этих кислот у пациентов с КА был статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) выше на 18,2%, чем в группе контроля. Концентрация пальмитолеиновой кислоты у пациентов с атеросклерозом была в 3,3 раза выше, чем в контрольной группе, а олеиновой – выше в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ). Снижение фракции ПНЖК в основной группе в среднем на 18,2% произошло за счет уменьшения содержания ω-6 арахидоновой кислоты в 1,36 раза ( $p < 0,05$ ), также отмечена тенденция к снижению ω-3 α – линоленовой кислоты в 1,98 раза ( $p = 0,058$ ).

Специалисты из Вашингтонского центра генетики, питания и здоровья предполагают, что коэффициент, характеризующий соотношение ω-6 ПНЖК/ ω-3 ПНЖК, должен приближаться в идеале к 1. Высокое значение этого коэффициента приводит к развитию многих заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, воспалительные, аутоиммунные и др.), в то время как увеличение доли ω-3 ПНЖК и, соответственно, уменьшение коэффициента ω-6 ПНЖК/ ω-3 ПНЖК оказывает противоположный эффект. Например, при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний коэффициент ω-6 ПНЖК/ ω-3 ПНЖК,

**Таблица 1.** Содержание ЖК у пациентов с КА и в группе контроля

ЖК	Пациенты с КА, мг/дл Me (25%; 75%)	Контрольная группа, мг/дл Me (25%; 75%)
МНЖК		
пальмитолеиновая (С 16:1)	7,5 (5,22; 9,35)**	2,26 (1,65; 3,28)
олеиновая (С 18:1)	79,64 (54,59; 92,57)**	36,32 (29,72; 48,81)
Омега-3 ЖК:		
α – линоленовая (С 18:3 (ω-3))	3,25 (2,66; 3,51)	6,42 (1,22; 8,29)
эйкозапентаеновая (С 20:5 (ω-3))	1,23 (0,77; 2,18)	1,41 (1,1; 1,82)
докозагексаеновая (С 22:6 (ω-3))	3,26 (1,94; 4,61)	3,48 (2,73; 6,57)
Омега-6 ЖК		
линолевая (С 18:2 (ω-6))	74,82 (56,55; 96,63)	63,65 (58,55; 91,16)
γ – линоленовая (С 18:3 (ω-6))	0,66 (0,41; 1,23)	0,77 (0,44; 1,06)
арахидоновая (С 20:4 (ω-6))	8,75 (6,09; 11,58)*	11,88 (8,73; 14,89)
Сумма МНЖК	48,7%**	30,5%
Сумма ПНЖК	51,3%**	69,5%
ω-6 ПНЖК/ω-3 ПНЖК	10,9/1*	6,75/1

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; КА – коронарный атеросклероз; ЖК – жирные кислоты; МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

равный 4/1, ассоциировался с 70 % снижением общей смертности [10,11]. В ходе нашего исследования в основной группе указанный коэффициент был значительно выше и составил 10,9/1, что не противоречит литературным данным, так как в эту группу были включены больные с ИБС, документированным коронарным атеросклерозом. При этом

и в контрольной группе данный коэффициент тоже был высоким, что может свидетельствовать о риске развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В сыворотке крови больных с КА наблюдается сложная картина корреляционных взаимосвязей между исследуемыми жирными кислотами (табл. 2).

**Таблица 2.** Корреляционные связи ЖК по Спирмену

	C 16:1	C 18:1	C 18:2	C 18:3 ( $\omega$ -3)	C 18:3 ( $\omega$ -6)	C 20:4	C 20:5
Пальмитолеиновая (C 16:1)	–	r=0,87**	r=0,53**	r=0,79**	r=0,65**		
Олеиновая (C 18:1)	r=0,87**	–	r=0,63**	r=0,80			
**	r=0,67**	r=0,37*	r=0,36*				
Линолевая (C 18:2 ( $\omega$ -6))	r=0,53**	r=0,63**	–	r=0,81**	r=0,64**	r=0,86**	r=0,79**
$\alpha$ – линоленовая (C 18:3 ( $\omega$ -3))	r=0,79**	r=0,80**	r=0,81**	–			r=0,67*
$\gamma$ – линоленовая (C 18:3 ( $\omega$ -6))	r=0,65**	r=0,67**	r=0,64**		–	r=0,62**	r=0,52**
Арахидоновая (C 20:4 ( $\omega$ -6))		r=0,37*	r=0,86**		r=0,62**	–	r=0,91**
Эйкозапентаеновая (C 20:5 ( $\omega$ -3))		r=0,36*	r=0,79**	r=0,67*	r=0,52**	r=0,91**	–
Докозагексаеновая (C 22:6 ( $\omega$ -3))	r=0,41*	r=0,45*	r=0,75**	r=0,87**	r=0,52**	r=0,83**	r=0,92**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; ЖК – жирные кислоты.

При изучении липидного спектра (табл.3) у пациентов с КА, как и ожидалось, выявлено достоверное повышение уровня триглицеридов в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и снижение ЛПВП в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). Аналогичные данные были получены нами при проведенных ранее исследованиях [12]. Уровень продуктов ПОЛ вырос в 1,3 раза.

Изучение связи маркеров липидного обмена с изучаемыми кислотами показало прямую связь уровня ТГ с большинством из представленных кислот: пальмитолеиновой, олеиновой, линолевой,  $\gamma$  – линоленовой ( $\omega$ -6), докозагексаеновой ( $\omega$ -3) и эйкозапентаеновой кислотами (0,507; 0,661; 0,448; 0,500;  $p < 0,01$ ; 0,441; 0,369;  $p < 0,05$ ). Для линолевой,  $\alpha$ -линоленовой, пальмитолеиновой и олеиновой кислот выявлена связь с ХС (0,387; 0,609;  $p < 0,05$ ; 0,504; 0,449;  $p < 0,01$ ).

Среди изученных маркеров воспаления в группе больных с КА повышенными оказались СРБ ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $p < 0,01$ ), в 10,6; 3,1 и 3,84 раза соответственно (табл.4).

При исследовании взаимосвязей между уровнем отдельных жирных кислот с маркерами вос-

паления нами установлена тесная отрицательная корреляционная связь между: пальмитолеиновой и олеиновой кислотами – с ФНО- $\alpha$  (-0,444; -0,486;  $p < 0,05$ ); пальмитолеиновой и  $\gamma$  – линоленовой – с СРБ (-0,396; -0,385;  $p < 0,05$ ); докозагексаеновой с ИЛ-6 (-0,361;  $p < 0,05$ ).

Выявлена связь уровня пальмитолеиновой и олеиновой кислот с наличием КА.

## Заключение

Таким образом, при КА наблюдаются выраженные изменения в жирно-кислотном составе, которые сопровождаются изменениями показателей липидного спектра и маркеров воспаления.

Было установлено, что в сыворотке крови пациентов с КА значительно выше содержание МНЖК. Выражается это в статистически достоверном повышении уровней пальмитолеиновой и олеиновой кислот. Так же было выявлено, что изменение баланса жирных кислот выражается в статистически значимом снижении ННЖК, за счет омега-6 ПНЖК – арахидоновой кислоты.

**Таблица 3.** Липидный спектр у пациентов с КА и в группе контроля

Показатели	Пациенты с КА, Ме (25%; 75%)	Контрольная группа, Ме (25%; 75%)
ХС (мг/дл)	205,05 (170,83; 228,88)	181,5 (148,5; 208,0)
ТГ (мг/дл)	145,8 (121,73; 202,33)*	82,35 (73,38; 96,1)
ХС-ЛПВП (мг/дл)	33,5 (27,5; 39,25)*	49,5 (41,25; 52,25)
ХС-ЛПНП (мг/дл)	127,47 (103,2; 145,01)	110,2 (78,95; 136,25)
Уровень продуктов ПОЛ в ЛПНП после 30 минут окисления	21,63 (13,17; 27,04)**	16,9 (13,2; 21,6)

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; КА – коронарный атеросклероз; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ПОЛ – перекисное окисление липидов.

**Таблица 4.** Маркеры воспаления у пациентов с КА и в группе контроля

Показатели	Пациенты с КА, Ме (25%; 75%)	Контрольная группа, Ме (25%; 75%)
СРБ, мкг/мл	14,34 (2,26; 19,4)**	1,35 (0,42; 4,23)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,58 (1,53; 5,0)	2,53 (0,3; 3,36)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1,3 (0,5; 1,93)	1,35 (0,84; 1,77)
ИЛ-6, пг/мл	7,93 (2,35; 29,01)**	2,55 (2,16; 4,72)
ИЛ-8, пг/мл	7,65 (1,98; 16,95)**	1,99 (1,66 ; 2,79)

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$  по сравнению с контрольной группой; КА – коронарный атеросклероз; СРБ – с-Реактивный белок; ФНО –  $\alpha$  – фактор некроза опухоли –  $\alpha$ ; ИЛ – интерлейкин(ы).

Повышенный коэффициент  $\omega$ -6 ПНЖК/  $\omega$ -3 ПНЖК свидетельствует о наличии атеросклероза и ИБС.

Корреляционный анализ показал положительные связи отдельных ЖК с уровнями в крови общего ХС ( $r > 0,4$ ;  $p < 0,01$ ) и ТГ ( $r > 0,5$ ;  $p < 0,01$ ), а так же отрицательные связи с уровнями ФНО- $\alpha$  ( $r < -0,4$ ;  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r < -0,385$ ;  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 ( $r = -0,361$ ;  $p < 0,05$ ).

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Martsevich SY. *The treatment of lipid disorders in patients with ischemic heart disease. Doctor*; 2005; 4: 42-45. Russian (Марцевич СЮ. Лечение нарушений липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Лечащий врач*; 2005; 4: 42-45).
2. Salakbova LR, Nikitina EV, Garusov AV. *Rapid determination of fatty acids in blood by capillary gas chromatography. Vestn. The Kazan technological University*; 2007; 3-4: 27-32. Russian (Салахова ЛР, Никитина ЕВ, Гарусов АВ. Экспрессное определение жирных кислот в капиллярной крови методом газовой хроматографии. *Вестн. Казанского технологического университета*; 2007; 3-4: 27-32.)
3. Pristrom MS, Artusbik VV, Semenenkov II. *Changing the fatty acid composition of blood serum as one of the pathogenesis of senile calcined aortic stenosis. Medicine: scientific-practical journal therapeutic*; 2013; 3 (31): 44-49. Russian (Пристром МС, Артюшик ВВ, Семенов ИИ. Изменение жирнокислотного состава сыворотки крови как одно из звеньев патогенеза сенильного кальцинированного аортального стеноза. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*; 2013; 3 (31): 44-49).
4. Shalnova SA, Deev AD, Karpov YuA. *Arterial hypertension and ischemic heart disease in real practice cardiologist. Cardiovascular therapy and prevention*; 2009; 5: 73-80. Russian (Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*; 2009; 5: 73-80).
5. Osi penko AN, Akulich NI, Klishevich FN. *Fatty acids the blood and their relationship with atherosclerosis. Taurida medical biological Herald*; 2012; 15 (3): 197-199. Russian (Осипенко АН, Акулич НВ, Клишевич ФН. Жирные кислоты крови и их взаимосвязи при атеросклерозе. *Таврический медико-биологический вестник*; 2012; 15 (3): 197-199).
6. Karpov YuA. *Omega - 3 polyunsaturated fatty acids: application today and prospects for the use in clinical practice. Atmosphere. News of cardiology*; 2014; 2: 43-50. Russian (Карпов ЮА. Омега - 3 ПНЖК: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике. *Атмосфера. Новости кардиологии*; 2014; 2: 43-50).
7. Yamagishi K, Hediton JA, Folsom AR. *Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. // Am J Cardiol. — 2008. — Vol.156. — No 5. — P. 965-974.*
8. Kazumasa Ya, Aaron RF, Lyn MS. *Plasma fatty acid composition and incident ischemic stroke in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. J Cerebrovasc Dis*; 2013; 36 (1): 38-46.
9. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi LA. *Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. J Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 2017; 27(3): 191-200.
10. Simopoulos AP. *The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. J Exp Biol Med (Maywood)*; 2008; 233(6): 674-688.
11. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Terashima M, Michishita I. *Effects of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratios on coronary atherosclerosis in statin-treated patients with coronary artery disease. J Cardiol*; 2013, 111 (1): 6-11.
12. Polonskaya JaV, Kashtanova EV, Murashev IS, Kurguzov AV, Volkov AM, Kamenskaya OV, Cherniavsky AM, Regina YuI. *The relationship of the main indicators of calcium and lipid exchange with atherosclerosis of the coronary arteries. JAD*; 2015; 1(18): 24-29. Russian (Полонская ЯВ, Каушанова ЕВ, Мурашев ИС, Кургузов АВ, Волков АМ, Каменская ОВ, Чернявский АМ, Рагино ЮИ. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. *АиД*; 2015; 1(18): 24-29).

# Наличие мелких плотных липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови человека вызывает накопление холестерина моноцитоподобными клетками линии THP-1

О. И. Афанасьева<sup>1</sup>, Е. А. Уткина<sup>1</sup>, Е. Б. Вихрова<sup>2</sup>, Е. А. Клесарева<sup>1</sup>, О. А. Разова<sup>1</sup>, Т. И. Арефьева<sup>1</sup>, И. Ю. Адамова<sup>1</sup>, С. Н. Покровский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия.

<sup>2</sup> НПФ «Покард», Москва.

## Абстракт

**Цель.** Изучить накопление общего холестерина (ОХС) в макрофагальных клетках человека в зависимости от субфракционного профиля апоВ100-содержащих липопротеидов.

**Материалы и методы.** Клетки линии THP-1 после макрофагальной дифференцировки инкубировали 24 часа с образцами сывороток крови человека с уровнем ОХС < 240 мг/дл. Надосадочную жидкость удаляли, клетки промывали и лизировали. В лизатах клеток измеряли концентрацию ОХС и общего белка колориметрическим методом.

В исследуемых сыворотках определяли концентрации фракций и подфракций липопротеидов методом нативного электрофореза в полиакриламидном геле, апобелка В-100, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) и титр аутоантител (ауто-Ат) к окЛНП.

**Результаты.** Образцы исследуемых сывороток были разделены на три группы в зависимости от концентрации подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности (млЛНП): группа 1 – без млЛНП ( $n = 11$ ); группа 2 – с концентрацией млЛНП от 1 до 4,9 мг/дл ( $n = 13$ ); группа 3 – с концентрацией млЛНП > 5 мг/дл ( $n = 11$ ) – атерогенный профиль Б.

В сыворотках группы 3 относительно группы 1 были выявлены более высокие уровни апоВ-100 (медиана, [25%; 75%] – 68,1 мг/дл [63,8; 84,1] и 58,6 мг/дл [43,9; 62,4],  $p < 0,01$ ) и гигантских ЦИК (26,2 лаб.ед. [14,3; 31,8] и 11,3 лаб.ед. [9,7; 12,8],  $p = 0,03$ ), соответственно.

Содержание ОХС в лизате, нормированное на белок, при инкубации клеток в присутствии сывороток с атерогенным профилем Б, было значимо выше, чем в группе без млЛНП (6,5 отн.ед. [3,9; 9,1] и 2,7 отн.ед. [2,1; 3,9],  $p = 0,03$ ). По данным многофакторного анализа с введением в модель уровня ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности, апоВ-100, окЛНП и частиц ЛНП среднего размера (ЛНП-2) только концентрация млЛНП ( $r = 0,709$ ,  $p < 0,001$ ) являлась независимым предиктором накопления клетками ОХС. При инкубации клеток с сыворотками пациентов с концентрацией млЛНП свыше 1 мг/дл, даже при наличии так называемого неатерогенного профиля А, было отмечено повышенное содержание ОХС в лизатах.

**Заключение.** Наличие млЛНП даже в незначительных (менее 5 мг/дл) концентрациях и независимо от других компонентов сыворотки крови вызывает накопление холестерина клетками THP-1.

**Ключевые слова:** мелкие плотные ЛНП, THP-1 клетки, атеросклероз, накопление холестерина.

## The presence of small dense low-density lipoprotein subfractions in human serum induce the accumulation of cholesterol by monocyte-like THP-1 cells

O. I. Afanasieva<sup>1</sup>, E. A. Utkina<sup>1</sup>, E. B. Vikhrova<sup>2</sup>, E. A. Klesareva<sup>1</sup>, O. A. Razova<sup>1</sup>, T. I. Arefieva<sup>1</sup>, I. Ju. Adamova<sup>1</sup>, S. N. Pokrovsky<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratory of problems of atherosclerosis, Institute of Experimental Cardiology of «National Medical Research Center of Cardiology» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pocard LTD, Moscow, Russia

### Abstract

*The aim of the study was to investigate the accumulation of total cholesterol (TC) in human macrophages depending on the subfractions' profile of apoB100-containing lipoproteins.*

**Materials and methods.** THP-1 cells were incubated for 24 hours with human serum samples with TC level 240 mg/dl after macrophage differentiation. The supernatant was removed, the cells washed and lysed. The concentration of TC and total protein were measured by the colorimetric method in cell lysates.

*The following data were determined in the sera: the concentration of lipoprotein fractions and subfractions by method of native polyacrylamide gel electrophoresis, B-100 apoprotein, circulating immune complexes (CIC), the content of oxidized low density lipoproteins (oxLDL) and titer of autoantibodies (autoAb) to oxLDL.*

**Results.** Sera samples were divided into three groups depending on the concentration of subfractions of small dense low-density lipoproteins (sdLDL): group 1 – without sdLDL ( $n = 11$ ); group 2 – with the concentration of sdLDL from 1 to 4.9 mg/dl ( $n = 13$ ); group 3 – with the concentration of  $sdLDL \geq 5$  mg/dl ( $n = 11$ ) – atherogenic profile B.

*In the sera of group 3 relative to group 1, higher levels of apoB-100 (median, [25%, 75%] – 68.1 mg/dl [63.8, 84.1] and 58.6 mg/dl [43.9, 62.4],  $p < 0.01$ ) and giant CICs (26.2 lab units [14.3, 31.8] and 11.3 lab units [9.7, 12.8],  $p = 0.03$ ), were found respectively.*

*When cells were incubated in the presence of sera with an atherogenic profile B, the level of TC in the lysate normalized to the protein, was significantly higher than in the group without sdLDL (6.5 rel. units [3.9, 9.1] and 2, 7 rel. units [2, 1, 3.9],  $p = 0,03$ ). The data of multivariate analysis with including into the model the values of TC, high-density lipoprotein cholesterol, apoB-100, oxLDL and medium size LDL particles (LDL-2) showed that only the concentration of sdLDL ( $r = 0.709$ ,  $p < 0.001$ ) worked as the independent predictor of accumulation of TC.*

*When incubating the cells with the sera from patients with sdLDL concentration more than 1 mg/dl, the increased amount of TC in lysates was found even in the presence of the so-called non-atherogenic profile A.*

**Conclusion.** *The presence of sdLDL even in small (less than 5 mg/dl) concentrations and independently of other components of the blood serum causes the accumulation of cholesterol by THP-1 cells.*

**Key words:** small dense LDL, THP-1 cells, atherosclerosis, accumulation of cholesterol.

### Введение

Высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Фракция циркулирующих в крови ЛНП не является гомогенной, а состоит из множества различных подфракций, которые могут быть разделены такими физико-химическими методами, как ультрацентрифугирование, электрофорез в градиентном геле полиакриламида, с помощью ядерного магнитного резонанса, а также методами осаждения [2]. Отличия в физико-химических свойствах частиц ЛНП обуславливают их различный вклад как в атерогенез [3], так и в оценку сердечно-сосудистого риска [4].

Мелкие плотные подфракции ЛНП (мпЛНП) диаметром менее 25,5 нм обладают пониженной

способностью связываться с ЛНП-рецепторами и проявляют более высокое сродство к внеклеточному матриксу внутри сосудистой стенки, что делает их в большей степени подверженными окислительным модификациям и усиливает их атерогенный потенциал [5, 6]. По данным ряда клинических исследований, наличие мпЛНП связано с наличием и тяжестью атеросклероза [7, 8], а также с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [9]. Напротив, крупные частицы ЛНП не являются атерогенными и присутствуют у пациентов без значимого поражения коронарного русла [4, 10, 11].

Захват макрофагами атерогенных липопротеидов и образование пенных клеток является ключевым звеном образования атеросклеротического повреждения. В качестве атерогенных липопротеидов могут выступать модифицированные ЛНП, ЛНП-содержащие циркулирующие иммунные ком-

плексы (ЦИК), а также ремнанты липопротеидов [12, 13, 14].

Однако данные о накоплении различных подфракций апоВ100-содержащих липопротеидов ЛНП макрофагами крайне ограничены. Цель работы – изучить способность макрофагальных клеток линии THP-1 к накоплению общего холестерина (ОХС) в зависимости от субфракционного профиля апоВ100-содержащих липопротеидов.

## Методы

Для работы использовали иммортализованную моноцитоподобную клеточную линию THP-1 (ATCC®), полученную из периферической крови ребенка с острым монобластным лейкозом. Культивирование клеток проводили в CO<sub>2</sub> инкубаторе Forma Scientific (США, температура 37°C, 5% содержания CO<sub>2</sub>, повышенная влажность) в среде RPMI-1640 (ПанЭко), с добавлением пенициллин/стрептомицина (50 ед/мл / 50 мкг/мл) (ПанЭко), 10% фетальной бычьей сыворотки (РАА), 50 мкмоль β-меркаптоэтанола. Смену среды производили 2 раза в неделю. Для дифференцировки клетки рассаживали в лунки 24-луночного планшета по 500 тыс. клеток в лунку и вносили по 1 мл среды, содержащей 5 нмоль форбол 12-миристат 13-ацетата (Sigma Aldrich).

Через 48 часов среду удаляли, добавляли 1 мл экспериментальной смеси, содержащей ростовую среду и 10% исследуемого образца сыворотки крови человека. Инкубацию с каждым из исследуемых образцов сыворотки проводили в трех параллелях. Через 22–24 часа надосадочную жидкость отбирали. Для получения клеточного лизата клетки 3 раза промывали 1 мл теплого раствора Хэнкса, затем добавляли 130 мкл 0,1% раствора Тритон Х100. Интенсивно пипетировали и собирали лизат. Клеточный лизат центрифугировали при 1500g 5 мин. Для проведения дальнейших измерений объединяли образцы лизатов, полученных из трех лунок (параллелей) для каждого образца сыворотки.

Образцы сыворотки были получены от нормолипидемических пациентов, проходивших обследование в институте клинической кардиологии им. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Во всех образцах сыворотки, а также в супернатантах культур измеряли концентрацию ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) ферментативным методом с использованием наборов Bioson/Analyticon (Германия) и двулучевого спектрофотометра (Shimadzu UV-180, Япония) при длине волны 546 нм. Концентрацию ОХС в препаратах клеточных лизатов определяли по аналогичной методике, но объем исследуемой пробы увеличивали в 2,5 раза. Общий белок в лизатах определяли колориметрическим методом по Бредфорду [15] с использованием того же прибора.

Содержание ЦИК в исследуемых сыворотках

определяли осаждением в присутствии полиэтиленгликоля (ПЭГ) в концентрациях от 3 до 6% как было описано ранее [16]. В данной работе изучали суммарное содержание ЦИК, дифференцированных по размеру, но не по специфичности. Данные представляли в лабораторных единицах: (лаб. ед.) =  $(\text{ОП}_{\text{образца в ПЭГ}} - \text{ОП}_{\text{образца в физ. растворе}}) \times 1000$ .

Концентрацию окисленных ЛНП (окЛНП) в сыворотках (единиц/л) определяли с использованием коммерческого набора Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция) в соответствии с инструкцией производителя на микропланшетном спектрофотометре Multiscan Go (Thermo Scientific, Финляндия). Определение титра аутоантител (аутоАт) против ЛНП, окисленных в присутствии двухвалентной меди (Cu<sup>2+</sup>, окЛНП), проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с описанным ранее [16] с использованием того же прибора. Концентрацию апоВ100 в сыворотках крови измеряли методом иммунотурбидиметрии с помощью реагентов Vital (Витал-Диагностик, Санкт-Петербург) на двухлучевом спектрофотометре (Shimadzu UV-180, Япония). Комплемент-связывающую способность сывороток (активацию комплемента) определяли с использованием комплемента морской свинки (Щёлковский биокомбинат, Россия) и гемолитической системы («Микроген», Россия) [17]. Перед постановкой реакции образцы сыворотки предварительно прогревали при 56оС в течение 30 мин для инактивации собственного комплемента. С помощью спектрофотометра Multiscan Go (Thermo Scientific, Финляндия) измеряли оптическую плотность (ОП) при длине волны 412 нм и рассчитывали степень лизиса (СЛ) по формуле:  $\text{СЛ, \%} = ((\text{ОП}_{\text{Обр-Кгс}})/(\text{Кгск}-\text{Кгс})) \times 100\%$ , где ОП<sub>Обр</sub> – ОП образца, Кгс – ОП гемолитической системы (смесь гемолитической сыворотки и эритроцитов барана), Кгск – ОП гемолитической системы и комплемента (смесь гемолитической сыворотки, эритроцитов барана и комплемента). Подфракции апоВ100-содержащих липопротеидов в сыворотках анализировали с помощью системы Липопринт® (Quantimetrix, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ MedCalc 15.8. Ввиду ненормального распределения большинства исследуемых параметров и небольшого количества наблюдений использовали методы непараметрического анализа. Данные представляли как медиана и интерквартильный интервал. Анализ взаимосвязи различных параметров оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение независимых выборок проводили с использованием непараметрического критерия с поправкой Манна-Уитни. Определение пороговой концентрации мЛНП, вызывающей накопление ОХС свыше медианы распределения, рассчитывали с использованием анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для оценки связи исследуемых показателей и степени накопления



внутриклеточного холестерина ТНР-1 клетками применяли многофакторный регрессионный анализ.

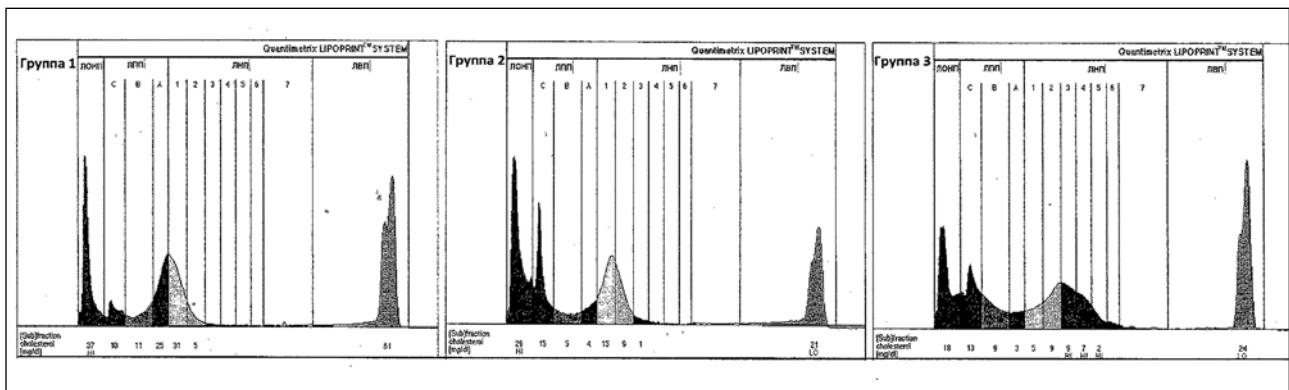
## Результаты

После проведенного скрининга были отобраны 35 образцов сыворотки с концентрацией ОХС не более 240 мг/дл с концентрацией мЛНП, варьирующей от 0 до 46 мг/дл, которые были разделены на три группы в соответствии с терциями распределения концентрации мЛНП: группа 1 –

без мЛНП ( $n=11$ ), группа 2 – с пограничным уровнем мЛНП от 1 до 4,9 мг/дл ( $n=13$ ), группа 3 – с повышенным уровнем мЛНП – больше или равно 5 мг/дл ( $n=11$ ). Согласно референсному значению концентрации мЛНП набора Липопринт® в сыворотках группы 1 и 2 присутствовал профиль А (не атерогенный), в группе 3 – профиль Б (атерогенный). На рис. 1 представлены профили подфракций липопротеидов для групп 1–3.

Группы не различались по исходному уровню ОХС, ХС-ЛВП и ТГ, а также по концентрации оКЛНП.

**Рис. 1.** Типичные липидограммы сывороток, полученные с помощью системы Липопринт®



Примечание: группы 1, 2 – не атерогенный профиль А; группа 3 – атерогенный профиль Б.

ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

Также не было обнаружено значимых различий в уровне подфракций apoB100-содержащих липопротеидов (ЛНП и липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП)), за исключением подфракций ЛНП-2 (табл. 1).

Уровень apoB100 в исследованных сыворотках был достоверно выше в группе с атерогенным профилем Б, чем в подгруппах с отсутствием или незначительной концентрацией мЛНП.

Концентрация ЦИК всех размеров была выше в группе с высоким содержанием мЛНП по сравнению с группой с отсутствием мЛНП (рис.2.), но только для гигантских ЦИК (гЦИК) различия достигали уровня значимости. В концентрации аутоАт против  $\text{Cu}^{2+}$  и степени лизиса эритроцитов в системе реакции активации комплемента различий не наблюдалось.

Уровень ОХС, аккумулированного клетками ТНР-1, был выше при инкубации с сыворотками с атерогенным профилем Б (рис. 3), однако для абсолютной концентрации ОХС в лизате, эти различия не достигали достоверности (рис. 3а), в отличие от концентрации ОХС, нормированной на концентрацию белка (рис.3б).

Согласно результатам однофакторного анализа количество ОХС, аккумулированное клетками, было взаимосвязано только с концентрацией мЛНП, и более ни с какими из измеренных показателей (табл. 2).

В исследуемых сыворотках уровень IgG аутоантител против оКЛНП ( $r=0,521$ ,  $p<0,01$ ), также как и содержание гигантских и мелких ЦИК ( $r=0,428$ ,  $p=0,021$ ;  $r=0,382$   $p=0,041$ , соответственно) зависели от концентрации оКЛНП, что согласовывалось с наблюдениями о способности модифицированных ЛНП выступать в качестве аутоантигена, участвующего в развитии атеросклероза и последующих сердечно-сосудистых осложнений [18], тогда как степень активации системы комплемента коррелировала только с концентрацией мелких ЦИК ( $r=0,433$ ,  $p=0,050$ ). Концентрация мЛНП также коррелировала с концентрацией ЛПП среднего размера ЛПП-В ( $r=0,354$ ,  $p=0,037$ ), ЛНП среднего размера – ЛНП-2 ( $r=0,712$ ,  $p<0,0001$ ) и концентрацией apoB100 ( $r=0,491$ ,  $p<0,01$ ). Тенденция к большему накоплению холестерина клетками была обнаружена при инкубации с сыворотками с концентрацией оКЛНП  $>51,8$  ед/л (верхняя квартиль), чем с концентрацией оКЛНП  $<31,3$  ед/л (нижняя квартиль) (рис.4.).

По результатам многофакторного анализа с введением в модель уровня ОХС в плазме, ХС-ЛВП, apoB100, оКЛНП и ЛНП-2 только концентрация мЛНП ( $r=0,709$ ,  $p<0,001$ ) являлась независимым предиктором накопления ОХС клетками, выраженном как холестерин, нормированный на единицу белка. Введение в модель таких показателей как ЦИК гигантских размеров и титра

**Таблица 1.** Характеристика липидного спектра и субфракционного состава апоВ100-содержащих липопротеидов в исследуемых сыворотках в зависимости от концентрации мплНП

Параметр	Профиль А		Профиль Б
	группа 1 (n = 11) мплНП = 0 мг/дл	группа 2 (n = 13) мплНП = 1–4,9 мг/дл	группа 3 (n = 11) мплНП ≥ 5 мг/дл
ОХС, мг/дл	132,1 [125,3; 190,5]	121,4 [106,2; 166,7]	169,0 [144,2; 186,0]
ХС-ЛВП, мг/дл	63,5 [56,8; 72,4]	62,8 [57,6; 76,4]	67,6 [61,1; 77,7]
апоВ100, мг/дл	58,6 [43,9; 62,4]	54,1 [44,5; 69,0]	68,1 [63,8; 84,1]**,#
окЛНП, ед/л	39,4 [33,8; 45,0]	28,4 [26,6; 53,1]	48,2 [43,1; 61,5]
ЛОНП (%)	28,2 [24,3; 58,7]	31,5 [29,1; 34,2]	30,6 [30,1; 33,3]
ЛОНП, мг/дл	47,0 [34,8; 80,3]	41,0 [31,5; 55,0]	54,0 [48,2; 58,5]
ЛПП-С, (%)	4,4 [0,8; 5,6]	4,2 [3,3; 5,3]	3,8 [3,6; 5,6]
ЛПП-С, мг/дл	6,0 [0,5; 9,3]	6,0 [4,8; 7,2]	7,0 [6,0; 9,5]
ЛПП-В, (%)	5,0 [1,1; 6,5]	5,4 [4,8; 5,7]	5,1 [4,3; 6,4]
ЛПП-В, мг/дл	7,0 [0,8; 9,7]	7,0 [5,0; 9,2]	8,0 [8,0; 11,7]
ЛПП-А, (%)	8,6 [1,4; 11,8]	6,1 [5,5; 7,1]	5,9 [4,7; 7,9]
ЛПП-А, мг/дл	12,0 [1,3; 21,5]	9,0 [5,8; 10,0]	9,0 [7,2; 16,0]
ЛНП-1, (%)	16,1 [13,2; 17,1]	16,3 [13,9; 17,9]	15,3 [13,6; 17,2]
ЛНП-1, мг/дл	21,0 [11,5; 27,5]	20,0 [17,0; 26,7]	28,0 [18,7; 32,5]
ЛНП-2, %	3,1 [0,4; 4,1]	7,8 [5,7; 12,0]***	11,7 [8,5; 12,5]***
ЛНП-2, мг/дл	4,0 [1,0; 5,8]	11,0 [7,8; 13,0]****	20,0 [15,5; 21,0]****, ##
мплНП, %	0	1,4 [1,3; 2,0]	4,2 [3,5; 6,9]
мплНП, мг/дл	0	2,0 [1,0; 2,0]	7,0 [6,3; 11,0]

Примечание: Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал (медиана [25%; 75%]).

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,005$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  в сравнении с группой 1, #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$  в сравнении с группой 2.

ОХС – общий холестерин; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; апоВ100 – апобелок В100; окЛНП – окисленные липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПП (А, В, С) – липопротеиды промежуточной плотности подклассов А, В, С; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; мплНП – мелкие плотные липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

IgM аутоАт против окЛНП – как возможных антиатерогенных факторов – не изменяло значимости мплНП как предиктора накопления холестерина клетками. Полученные в опытах *in vitro* результаты согласовывались с наблюдениями популяционных исследований, в которых уровень аутоАт к модифицированным ЛНП и ЦИК не являлся независимым предиктором степени тяжести атеросклероза [19].

Анализ кривых операционных характеристик (ROC-анализ) продемонстрировал, что наличие мплНП в любой концентрации (свыше 0 мг/дл) с чувствительностью 88% и специфичностью 50% (площадь под кривой (AUC) 0,737 (95% ДИ 0,561 – 0,871),  $p < 0,01$ ) определяло накопление холестерина клетками в количестве, превышающем медиану распределения (относительное содержание холестерина в лизате, нормированное на белок, больше 4,3 отн.ед.).

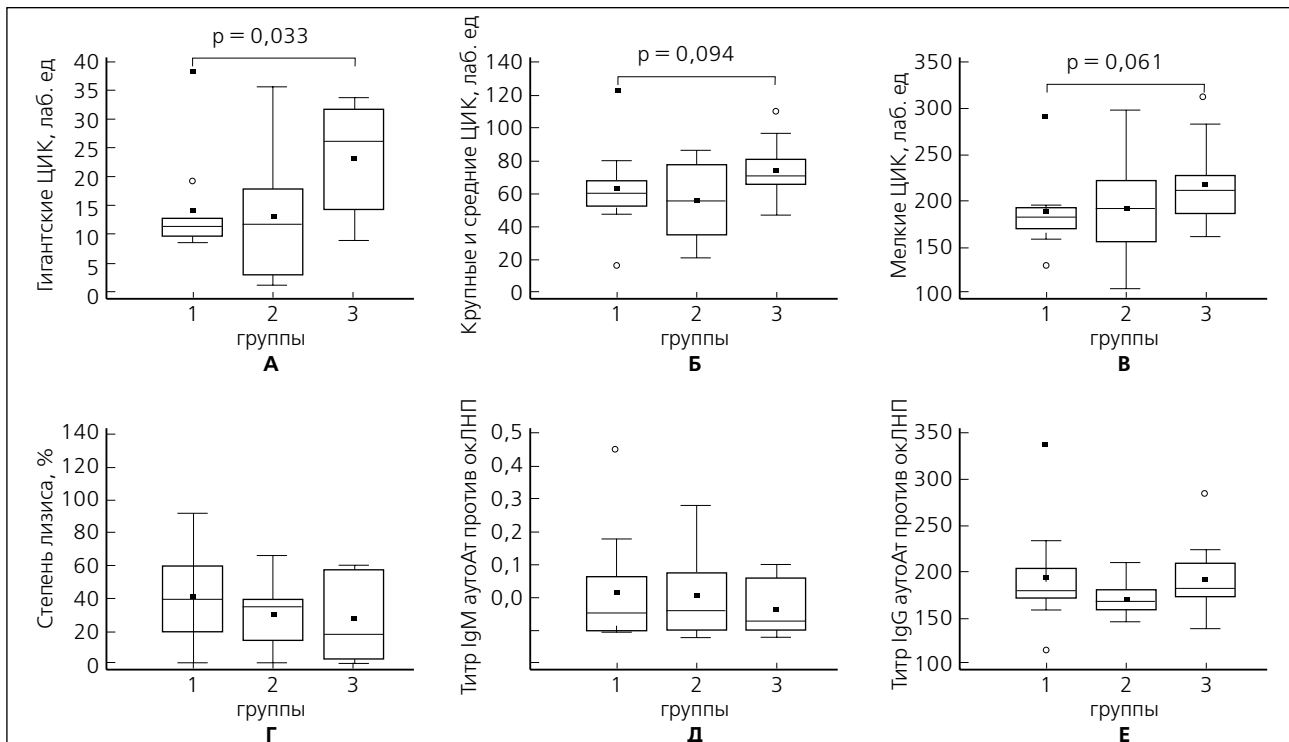
Таким образом, в опыте *in vitro* было показано, что наличие мплНП способствует захвату холестерина клетками, независимо от других компонентов сыворотки крови, таких как окЛНП, титр аутоАт против

окЛНП, ЦИК различных размеров и ЛНП среднего размера (ЛНП-2). При этом даже незначительная концентрация мплНП (менее 5 мг/дл) вызывает накопление холестерина в клетках ТНР-1.

## Обсуждение

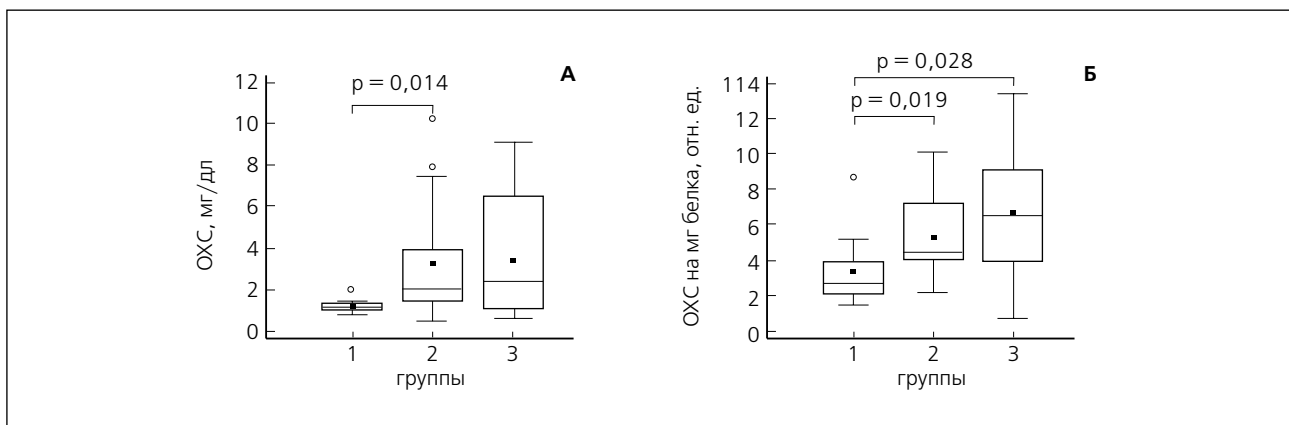
Накопление липидов макрофагами с последующим их превращением в пенные клетки является одним из ключевых звеньев атерогенеза. Согласно современным представлениям, наиболее интенсивно захватываются не нативные ЛНП, а каким-либо образом модифицированные ЛНП – окисленные, ацилированные, дезаилированные или содержащие другие модификации [12]. Роль мплНП как факторов риска атеросклероза активно обсуждается на протяжении последнего десятилетия, при этом в настоящее время интерес к данной проблеме не только не ослабевает, но и растет [20]. Ранее в наших работах было показано, что у пациентов, находящихся на оптимальной гиполипидемической терапии, уровень мплНП не является

**Рис. 2.** Концентрация ЦИК (А, Б, В), степень лизиса (Г) и титр аутоАт против окисленных ЛНП (Д, Е) в группах с различным уровнем мЛНП



Примечание: Группа 1 – сыворотки без мЛНП, группа 2 – сыворотки с концентрацией мЛНП от 1 до 4,9 мг/дл, группа 3 – сыворотки с концентрацией мЛНП  $\geq 5$  мг/дл. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; окЛНП – окисленные липопротеиды низкой плотности; аутоАт – аутоантитела.

**Рис. 3.** Содержание ОХС в лизате клеток



Примечание: А – абсолютная концентрация ОХС; Б – концентрация ОХС, нормированная на концентрацию белка; отн. ед. = мг ОХС/100 мг белка; ОХС – общий холестерин.

независимым предиктором наличия и тяжести гемодинамически-значимых (стеноз более 50%) поражений коронарных артерий [10].

В настоящей работе мы исследовали накопление внутриклеточного холестерина моноцитоподобными клетками ТНР-1 в зависимости от субфракционного состава апоВ100-содержащих липопротеидов. Данная клеточная линия широко используется как инструмент для исследования структуры и функций моноцитов/макрофагов как для фундаментальных, так и для прикладных исследований [21].

Полученные данные позволяют предположить, что наличие у пациента мЛНП, вне зависимости от других потенциальных факторов риска – таких как уровень окЛНП, концентрации апоВ100, ЛНП среднего размера (ЛНП-2), наличия аутоАт против окЛНП и циркулирующих иммунных комплексов, – является значимым предиктором накопления холестерина клетками.

Схожие результаты были получены в работе Тани и соавт, показавших, что препараты как окисленных, так и нативных мЛНП, в отличие от фракции ЛНП

**Таблица 2.** Взаимосвязь концентрации измеренных липидных и иммунологических показателей с накоплением ОХС клетками

Показатель, концентрация в сыворотке	Концентрация ОХС в лизате, мг/дл		Удельная концентрация ОХС в лизате, отн.ед	
	r	p	r	p
ОХС, мг/дл	-0,173	0,320	-0,15	0,388
не ЛВП-ХС, мг/дл	-0,110	0,528	-0,087	0,618
ЛОНП, мг/дл	-0,125	0,476	-0,223	0,197
ЛПП-С, мг/дл	-0,098	0,576	0,025	0,885
ЛПП-В мг/дл	0,095	0,589	0,16	0,358
ЛПП-А мг/дл	-0,062	0,725	0,039	0,825
ЛНП-1 мг/дл	-0,121	0,490	-0,155	0,375
ЛНП-2 мг/дл	0,286	0,096	0,23	0,183
мпЛНП мг/дл	0,344	0,043	0,442	0,008
ЛВП, мг/дл	-0,207	0,233	-0,115	0,512
апоВ100, мг/дл	0,092	0,599	0,037	0,831
окЛНП, ед/л	0,072	0,710	-0,014	0,943
гЦИК, лаб.ед	0,228	0,187	0,078	0,655
кЦИК, лаб.ед	0,056	0,750	0,066	0,708
мЦИК, лаб.ед	0,021	0,905	-0,014	0,935
Титр IgG аутоАт против Cu <sup>2+</sup> окЛНП, опт.ед	0,042	0,815	0,099	0,578
Титр IgM аутоАт против Cu <sup>2+</sup> окЛНП, опт.ед	-0,197	0,256	-0,159	0,360
Активация комплемента, %	0,054	0,817	0,115	0,621

Примечание: ОХС – общий холестерин; не ЛВП-ХС – холестерин, не входящий в липопротеиды высокой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПП (А, В, С) – липопротеиды промежуточной плотности подклассов А, В, С; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; мпЛНП – мелкие плотные липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; апоВ100 – апобелок В-100; окЛНП – окисленные липопротеиды низкой плотности; гЦИК – гигантские циркулирующие иммунные комплексы; кЦИК – крупные и средние циркулирующие иммунные комплексы; мЦИК – мелкие циркулирующие иммунные комплексы; IgG аутоАт против окЛНП – аутоантитела класса IgG к окисленным липопротеидам низкой плотности; IgM аутоАт против окЛНП – аутоантитела класса IgM к окисленным липопротеидам низкой плотности.

крупного размера, способны вызывать значимое накопление липидов ТНР-1 клетками. Возможными причинами такого наблюдения, по мнению авторов, может быть как большая склонность мпЛНП к окислению, так и способность нативных мпЛНП оказывать влияние на захват липидов макрофагами через увеличение экспрессии лектиноподобного рецептора-1 окисленных ЛНП (LOX-1 рецептор) макрофагами [22].

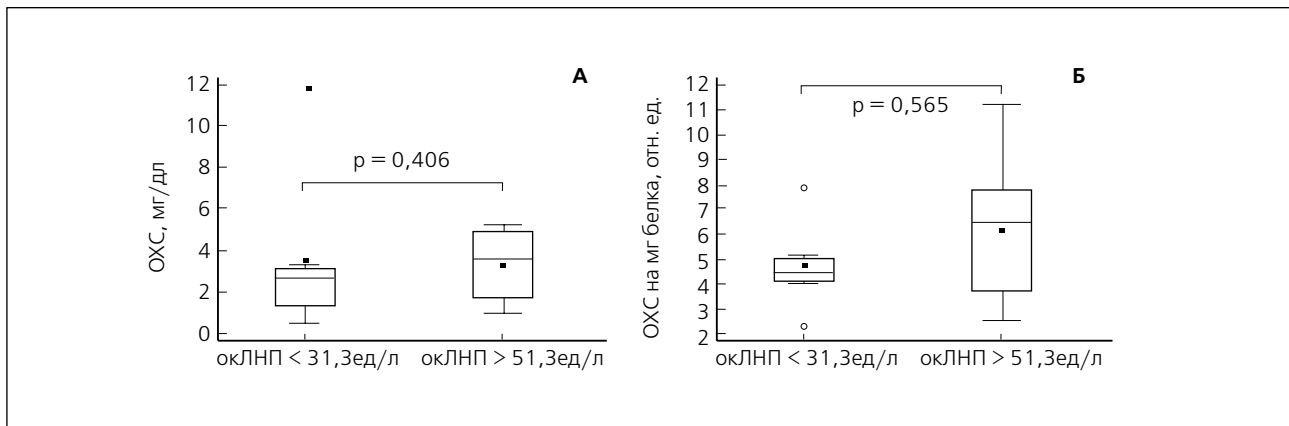
В настоящее время нет общепринятого референсного значения для концентрации подфракций мпЛНП. Пограничное значение, предлагаемое в системе «Липопринт» для оценки атерогенного профиля липопротеидов составляет 6 мг/дл и выше. Однако, по результатам ROC-анализа присутствие мпЛНП в концентрации свыше 2 мг/дл было достоверно связано с наличием ИБС при обследовании 187 обследованных пациентов [22]. Недавно были опубликованы данные о том, что у пациентов

с концентрацией мпЛНП свыше 4 мг/дл, количество «неклассических» моноцитов с фенотипом CD14+CD16++ достоверно больше, чем у пациентов с концентрацией мпЛНП не более 1 мг/дл, что также свидетельствует о роли мпЛНП как независимого от уровня ЛНП фактора атерогенеза [23]. Дальнейшее исследование роли мпЛНП в развитии атеросклеротического поражения сосудов является перспективным направлением как для ранней профилактики развития ИБС, так и для поиска новых методов терапевтического воздействия на уровень данного показателя.

## Заключение

Полученные нами результаты демонстрируют, что наличие мпЛНП в сыворотке вызывает накопление холестерина макрофагами, вне зависимости от других потенциально «атерогенных» и «анти-

**Рис. 4.** Накопление ОХС клетками при инкубации с сыворотками с уровнем окЛНП из нижней (< 31,3 ед/л) и верхней (> 51,3 ед/л) квартилей распределения



Примечание: А – абсолютная концентрация ОХС; Б – концентрация ОХС, нормированная на концентрацию белка: отн. ед. = мг ОХС/100 мг белка.

ОХС – общий холестерин, окЛНП – окисленные липопротеиды низкой плотности.

атерогенных» компонентов плазмы крови. Таким образом, в опытах *in vitro* на клеточной модели мы подтвердили, что методы определения подфракций мЛНП могут оказаться перспективными

на стадии первичной профилактики ИБС для выявления пациентов, имеющих повышенный риск развития атеросклероза.

## Список литературы

- Goodman WS, Hulley SB, Clark LT, Davis CE, Fuster V, LaRosa JC, Oberman A, Schaefer EJ, Steinberg D, Brown WV, Grundy SM, Becker D, Bierman E, Sooter-Bochenek J, Mullis R, Stone N, Hunningbake DB, Dunbar JM, Ginsberg HN, Illingworth DR, Sadin HC, Schonfeld G, Cleeman JI, Brewer Jr HB, Ernst N, Friedewald W, Hoeg JM, Rifkind B, Gordon D. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med.* 1988; 148(1):36-69.
- Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12(2):67-72.
- Krauss R. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21(4):305-11. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833b7756.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colboun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015; 385(9976):1397-405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4. Epub 2015 Jan 9.
- Mora S, Caulfield MP, Woblgemuth J, Chen Z, Superko HR, Rowland CM, Glynn RJ, Ridker PM, Krauss RM. Atherogenic Lipoprotein Subfractions Determined by Ion Mobility and First Cardiovascular Events After Random Allocation to High-Intensity Statin or Placebo: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circulation.* 2015; 132:2220-2229. doi:10.1161/Circulationaha.115.016857. Epub 2015 Sep 25.
- Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17(4):412-7. doi: 10.1097/01.mol.0000236367.42755.c1
- Ebara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Ito A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001; 103(15):1955-60.
- Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2012; 414:215-24. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.010. Epub 2012 Sep 16.
- Koba S, Yokota Y, Hirano T, Ito Y, Ban Y, Tsumoda F, Sato T, Shoji M, Suzuki H, Gesbi E, Kobayashi Y, Katagiri T. *J Atheroscler Thromb.* 2008; 15(5):250-60.

9. Sacks F, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(10):4525–32. DOI: 10.1210/jc.2003-030636.
10. Utkina EA, Afanasyeva OI, Yezhov MV, Artemieva NV, Matchin YuG, Bayda SM, Adamova IYu, Pokrovsky SN. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskiy Vestnik* 2014; IX(1):68–76. (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., Артемьева Н.В., Матчин Ю.Г., Байда С.М., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник.* 2014; IX(1):68–76)
11. Ozerova IN, Metel'skaja VA, Perova NV, Gavrilova NE, Chernushevich OI. Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2014; 2:33–37. Russian (Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Гаврилова Н.Е., Чернушевич О.И. Связь субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии* 2014; 2:33–37)
12. Alique M, Luna C, Carracedo J, Ramirez R. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging. *Food Nutr Res.* 2015; 59:29240. doi: 10.3402/fnr.v59.29240. eCollection 2015.
13. Kawakami A, Yoshida M. Remnant lipoproteins and atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12(2):73–6.
14. Virella G, Atchley D, Koskinen S, Zheng D, Lopes-Virella M.F, DCCT/EDIC Research Group. Proatherogenic and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL. *Clin Immunol.* 2002; 105(1):81–92.
15. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976; 72, 248–254.
16. Klesareva EA, Afanas'eva OI, Donskikh VV, Adamova IY, Pokrovskii SN. Characteristics of Lipoprotein(a)-Containing Circulating Immune Complexes as Markers of Coronary Heart Disease. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 162(2):231–236. DOI: 10.1007/s10517-016-3583-z. Russian (Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Донских В.В. Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Характеристика липопротеид(а) содержащих циркулирующих иммунных комплексов как маркеров ишемической болезни сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 162(8):195–202.)
17. Kamysnikov V.S. MEDpress-inform, 2009. P. 823–824. Russian (Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 823–824)
18. Ravandi A, Boekholdt SM, Mallat Z, Talmud PJ, Kastelein JJ, Wareham NJ, Miller ER, Benessiano J, Tedgui A, Witztum JL, Khaw KT, Tsimikas S. Relationship of IgG and IgM autoantibodies and immune complexes to oxidized LDL with markers of oxidation and inflammation and cardiovascular events: results from the EPIC-Norfolk Study. *J Lipid Res.* 2011; 52(10):1829–36. doi: 10.1194/jlr.M015776. Epub 2011 Aug 5.
19. Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Seldon J, Willeit J, Witztum J.L, Xu Q. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(12):2436–43. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.024 Epub 2006 May 30.
20. Gerber P, Nikolic D, Rizzo M. Small, dense LDL: an update. *Curr Opin Cardiol.* 2017; 32(4):454–459. doi: 10.1097/HCO.0000000000000410.
21. Chanput W, Mes JJ, Wichers HJ. THP-1 cell line: an in vitro cell model for immune modulation approach. *Int Immunopharmacol.* 2014; 23(1):37–45. doi.org/10.1016/j.intimp.2014.08.002
22. Tani M, Kawakami A, Mizuno Y, Imase R, Ito Y, Kondo K, Ishii H, Yoshida M. Small dense LDL enhances THP-1 macrophage foam cell formation. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(8):698–704.
23. Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, Ezhov MV, Adamova IY, Pokrovsky SN. Elevated Lipoprotein(a) Concentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya.* 2016 Jun; 56(6):5–11. Russian (Афанасьева О.И., Е.А. Уткина, Н.В. Артемьева, М.В. Ежов, И.Ю. Адамова, С.Н. Покровский. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие мелких плотных подфракций атерогенных липопротеидов как независимые факторы риска ИБС. *Кардиология,* 2016, 56:5–12).
24. Krychtiuk K, Kastl S, Pfaffenberger S, Lenz M, Hofbauer S, Wonnert A, Koller L, Katsaros K, Pongratz T, Goliasch G, Niessner A, Gaspar L, Huber K, Maurer G, Dostal E, Wojta J, Oravec S, Speidl WS. Association of small dense LDL serum levels and circulating monocyte subsets in stable coronary artery disease. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0123367. doi: 10.1371/journal.pone.0123367. eCollection 2015.

# Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома)

М. В. Ежов<sup>1</sup>, Н. В. Лазарева<sup>1</sup>, О. В. Сагайдак<sup>1</sup>, В. А. Выгодин<sup>2</sup>, У. В. Чубыкина<sup>1</sup>, С. А. Близнак<sup>1</sup>, И. А. Алексеева<sup>1</sup>, Е. В. Ощепкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической Медицины» МЗ РФ, Москва

## Абстракт

**Введение и цель.** По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, около 60% мужчин и женщин в Российской популяции имеют гиперхолестеринемию (ГХС), однако частота нарушений липидного обмена среди пациентов с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) не изучалась. Целью исследования была оценка частоты нарушений липидного обмена, включая тяжелую ГХС, и приема статинов у пациентов, поступивших в 2015 году в клиники, участвующие в Федеральном Регистре ОКС.

**Материал и методы.** В исследование включили 924 пациента (554 (60%) мужчин, средний возраст  $65 \pm 12$  лет), 339 (27%) человек моложе 60 лет), госпитализированных по поводу ОКС в 2015 году. При поступлении был выполнен сбор анамнеза для уточнения профиля риска и анализ крови с определением липидного профиля.

**Результаты.** Факторы риска атеросклероза распределились следующим образом: артериальная гипертензия – 85%, гиперхолестеринемия – 48%, гипертриглицеридемия – 38%, сахарный диабет 2 типа – 17%, курение в настоящем и прошлом – 44%. Показатели липидного профиля при поступлении были следующие: ОХС –  $5,2 \pm 1,4$  ммоль/л, триглицериды –  $1,7 \pm 1,0$  ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности –  $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) –  $3,4 \pm 1,2$  ммоль/л. Среди включенных 70% участников имели в прошлом указание на сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), а 29% человек перенесли ранее инфаркт миокарда. Только 20% из общего количества участников принимали статины на момент поступления в стационар и лишь треть больных с имеющимися ранее ССЗ. Количество больных с уровнем ХС ЛНП  $\geq 5,0$  ммоль/л и, следовательно, с потенциальной семейной гиперхолестеринемией составило 10%. Целевой уровень ХС ЛНП ( $< 1,8$  ммоль/л) был выявлен у 9% человек, принимавших статины.

**Заключение.** Среди больных, поступивших в 2015 году в клиники, участвующие в Федеральном Регистре ОКС, ГХС выявлена в половине случаев, включая выраженную – в 10% случаев. На момент поступления 70% имели сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического происхождения, но только треть больных принимала статины с достижением целевого уровня ХС ЛНП в 9% случаев.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, гиперхолестеринемия, статины, целевой уровень, холестерин липопротеидов низкой плотности.

## Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry

M. V. Ezhov<sup>1</sup>, N. V. Lazareva<sup>1</sup>, O. V. Sagaydak<sup>1</sup>, V. A. Vygodin<sup>2</sup>, U. V. Chubykina<sup>1</sup>, S. A. Bliznyuk<sup>1</sup>, I. A. Alekseeva<sup>1</sup>, E. V. Oshchepkova<sup>1</sup>

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

«National Medical Research Center for Preventive Medicine» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction and aim.** According to the ESSE-RF epidemiological study, about 60% of men and women in the Russian population have hypercholesterolemia, but the incidence of lipid abnormalities among patients diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) has not been studied. The aim of the study was to assess the incidence of lipid metabolism disorders, including severe hypercholesterolemia, and taking statins from patients admitted to the clinics participating in the Federal ACS Registry in 2015.

**Material and methods.** The study included 924 patients (554 (60%) men, mean age  $65 \pm 12$  years), 339 (27%) people younger than 60 years old) hospitalized for ACS in 2015. Upon admission, an anamnesis was completed to clarify the risk profile and a blood test was performed to determine the lipid profile.

**Results.** The risk factors for atherosclerosis were as follows: arterial hypertension – 85%, hypercholesterolemia – 48%, hypertriglyceridemia – 38%, type 2 diabetes – 17%, smoking in the present and the past – 44%. The lipid profile at admission was as follows: total cholesterol –  $5.2 \pm 1.4$  mmol/L, triglycerides –  $1.7 \pm 1.0$  mmol/L, high density lipoprotein cholesterol –  $1.0 \pm 0.2$  mmol/L, low density lipoprotein (LDL) cholesterol is  $3.4 \pm 1.2$  mmol/L. The number of patients with LDL cholesterol  $\geq 5.0$  mmol/L and, consequently, with potential familial hypercholesterolemia – 10%. 70% had a history of cardiovascular disease (CVD) in the past, and 29% had previous myocardial infarction. Only 20% of the total number of participants took statins at the time of admission to the hospital and only a third of patients with CVD. The target level of LDL cholesterol ( $< 1.8$  mmol/L) was detected in 9% of people taking statins.

**Conclusion.** Among patients who entered the clinics participating in the Federal Register of ACS in 2015, hypercholesterolemia was detected in half of participants, and severe hypercholesterolemia was found in 10% of patients. At the time of admission, 70% had an atherosclerotic cardiovascular disease. Only a third of them took statins with the achievement of the target level of LDL cholesterol in 9% of them.

**Keywords:** registry, acute coronary syndrome, hypercholesterolemia, cardiovascular risk, statins, target level, low-density lipoprotein cholesterol.

## Введение

Гиперлипидемия является ведущим фактором риска развития инфаркта миокарда [1]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации) частота гиперхолестеринемии (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – более 3 ммоль/л или общий холестерин (ОХС) более 5 ммоль/л) в различных регионах России достигает 60% [2]. Своевременное выявление и коррекция гиперлипидемии представляется важным направлением как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического происхождения.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертельных исходов во всем мире, ишемическая болезнь сердца (ИБС) вносит основной вклад в смертность от болезней системы кровообращения в развитых странах. Ежегодно от ССЗ в Европе погибает около 4 миллионов человек, из них большую часть составляют женщины (2,2 млн, 55%), хотя в возрасте до 65 лет смертность от ССЗ выше у мужчин (490000

против 193000) [3]. В 2016 г. смертность от ССЗ в РФ составила 615 случаев на 100 тыс. населения, являясь одной из самых высоких в мире. Ежегодные абсолютные потери достигают и превышают 900000 человек [4]. ССЗ – также наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ. При этом чрезвычайно высока доля лиц трудоспособного возраста в статистике смертности от ССЗ в РФ, преимущественно за счет мужчин. Таким образом, ССЗ представляют собой значительное экономическое бремя для общества и здравоохранения, что требует эффективного подхода к профилактике осложнений, связанных с ними.

По данным исследования EUROASPIRE IV, выполненного в 24 европейских странах, включая Россию, было показано, что несмотря на применение статинов, у 87% больных ИБС, добиться целевого уровня ХС ЛНП удается только в 20% случаев [5]. В новой редакции Европейских рекомендаций по дислипидемии от 2016 г. отмечается, что у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска уровень ХС ЛНП крови следует снижать, по крайней мере, на 50% [6]. Больные с острым коронарным синдромом (ОКС) относятся



к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска и считается, что среди них доля лиц с тяжелыми нарушениями липидного обмена высока. Так, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Швейцарии в 2015 году, из 4778 пациентов с ОКС, вероятный или определенный диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС) был выставлен у 1,6% человек (> 5 баллов), возможный (3–5 баллов) – у 18%, тогда как среди 1451 участника в возрасте до 60 лет вероятный или определенный диагноз СГХС достигал уже у 4,8%, а возможный – в 46% случаев [7].

Целью данного исследования было определение частоты нарушений липидного обмена, применения статинов и достижения целевого уровня ХС ЛНП (< 1,8 ммоль/л) в соответствии с Европейскими Рекомендациями по дислипидемии 2016 года [6] у больных ОКС, включенных в Федеральный регистр в 2015 году.

## Материал и методы

Данные пациентов с ОКС были получены из системы Федерального регистра ОКС. Регистр ОКС функционирует с 2008 г. по настоящее время. Введение данных проводится на стационарном этапе лечения с использованием компьютерной системы, которая позволяет аккумулировать и анализировать данные о пациентах с ОКС старше 18 лет. Все данные деперсонифицированы, зашифрованы и хранятся только по согласию пациента (пациент подписывает информированное согласие). В соответствии с федеральными законами от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных» и № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» данные поступают на сервер ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России в обезличенном виде по сертифицированному безопасному каналу. Экспорт данных производится при помощи удаленного доступа к серверу через интерфейс сайта в сети «Интернет».

В настоящее исследование включено 924 пациента старше 18 лет с ОКС (60% мужчин) среднего возраста  $65 \pm 12$  лет, у которых имелись данные по всем нижеперечисленным параметрам: пол, возраст, рост, вес, данные биохимического анализа крови (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды), данные о наличии коморбидных состояний и вредных привычек.

Критерии исключения: застойная сердечная недостаточность, применение в прошлом методов афереза.

Методы. Каждому участнику было проведено стандартное обследование, включающее оценку таких факторов риска, как пол, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ. АГ считали доказанной, если: а) больной принимал антигипертензивные препараты; б) у больного

при повторных измерениях фиксировали стойкое повышение АД (более 140/90 мм рт. ст.) и/или были изменения со стороны органов-мишеней. Статус курения оценивали следующим образом: 1 – никогда не курившие, 2 – курение в прошлом и 3 – курение в настоящее время, не менее 5 лет более 10 сигарет в день. Семейный анамнез по ССЗ считался отягощенным при указании на инфаркт миокарда, инсульт, внезапную смерть у родственников первой линии до 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин. Всем больным определяли индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (в кг) к возведенному в квадрат росту (выраженному в метрах). ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> расценивали как ожирение.

Компьютерный анализ результатов исследования выполнялся с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя. Для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитаны средние значения, стандартные отклонения. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие» и т.п.) или ранговой шкале, определялась частота регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах. При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывались значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам – в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. В случае «бинарных» показателей, достоверность различия частоты выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах пациентов оценивалось также по t-критерию Стьюдента, но с учетом арксинус-преобразования частот по Фишеру.

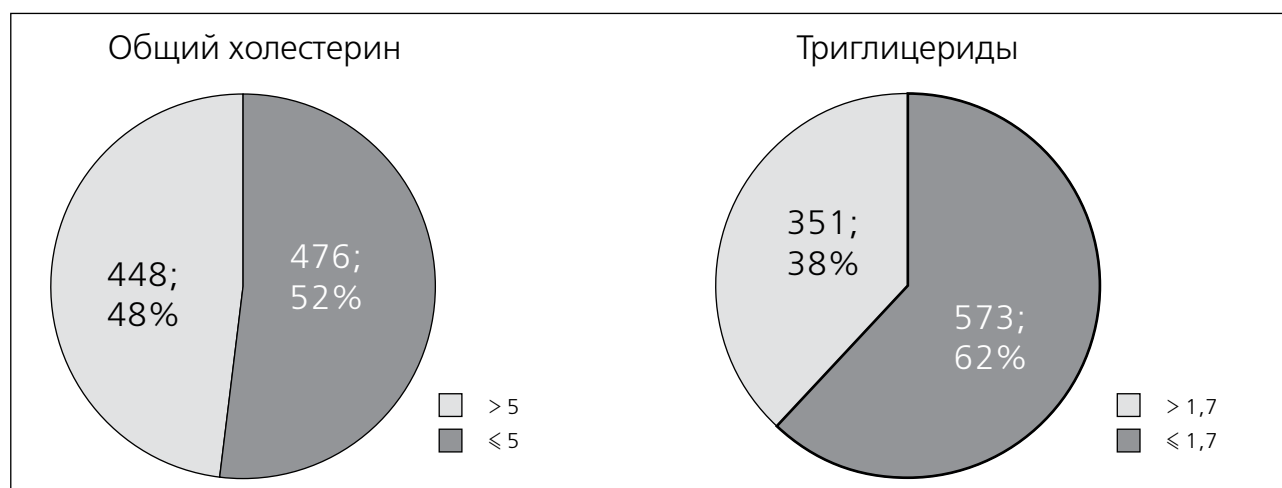
## Результаты

Общие характеристики объектов исследования представлены в таблице 1, 27% участников были моложе 60 лет, 85% больных имели артериальную гипертензию, каждый третий пациент страдал ожирением и 17% имели сахарный диабет, почти половина обследуемых курили ранее или по настоящее время (табл. 1). У половины участников исследования была выявлена гиперхолестеринемия, а гипертриглицеридемия – у каждого третьего (рис. 1). Средние уровни ОХС и ХС ЛНП были 5,2 и 3,2 ммоль/л соответственно, тогда как концентрации ТГ и ХС ЛВП в пределах нормальных значений. Средний уровень глюкозы был заметно выше верхней границы нормы (табл. 1). Относительно исходного уровня ХС ЛНП пациенты разделены на 3 подгруппы (< 1,8; 1,8–3,6; > 3,6 ммоль/л); число пациентов с выраженной ГХС (ХС ЛНП  $\geq 5,0$  ммоль/л) составляло 10% (рис. 2).

**Таблица 1.** Клинические и биохимические характеристики участников исследования

Показатели	N = 924
Мужской/женский пол	554 (60%)/370 (40%)
Возраст	65 ± 12
Возраст < 60 лет	339 (27%)
Возраст мужчин < 45 лет, женщин < 55 лет	82 (9%)
Ожирение, ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	279 (30%)
Курение в настоящем/прошлом	204 (22%)/ 200 (22%)
Артериальная гипертензия	785 (85%)
Гиперлипидемия	448 (48%)
Хроническая почечная недостаточность	32 (3%)
Сахарный диабет 2 типа	155 (17%)
ССЗ	642 (69%)
ИБС	526 (57%)
ИМ в анамнезе	267 (29%)
ЧКВ в анамнезе	66 (7%)
Перенесенный инсульт/ТИА	88 (9,5%)
Заболевание артерий нижних конечностей	56 (6%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 ± 1,4
Триглицериды, ммоль/л	1,7 ± 1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 ± 0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 ± 1,4
Глюкоза ммоль/л	6,5 ± 2,8
Статины	190 (21%)

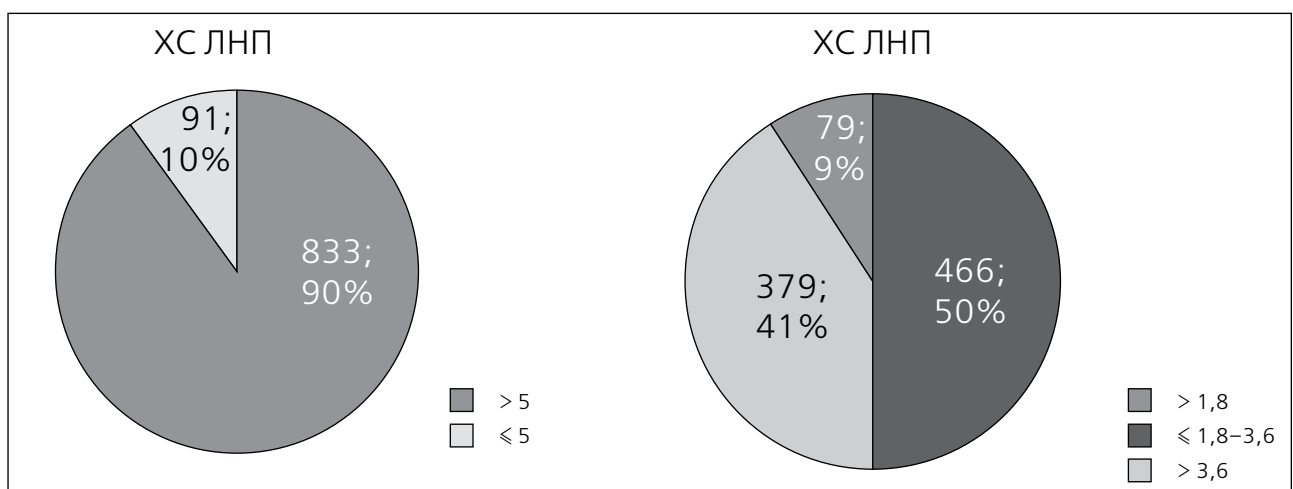
Примечание: Данные представлены как n (%) или в виде "среднее ± стандартное отклонение". ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическую болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Рис. 1.** Гиперлипидемия при поступлении

**Таблица 2.** Характеристики участников в зависимости от наличия атеросклеротических ССЗ

Показатели	ОКС без ССЗ в анамнезе N = 282	ОКС и ССЗ N=642	p
Мужчины, %	64	58	0,15
Возраст	60 ± 12	67 ± 12	<0,001
Ожирение, %	34	34	0,91
Возраст < 60 лет, %	55	29	<0,001
Возраст: мужчины < 45 лет, женщины < 55 лет, %	15	6	<0,001
Курение, %	35	26	<0,001
Артериальная гипертензия, %	82	96	<0,001
Гиперлипидемия, %	54	51	0,41
Сахарный диабет, %	13	24	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,26 ± 1,32	5,15 ± 1,41	0,28
Триглицериды, ммоль/л	1,67 ± 1,00	1,69 ± 1,04	0,78
ХС ЛВП, ммоль/л	1,01 ± 0,21	0,98 ± 0,21	0,04
ХС ЛНП, ммоль/л	3,49 ± 1,18	3,40 ± 1,27	0,33
Глюкоза, ммоль/л	6,6 ± 2,9	6,5 ± 2,7	0,88
Терапия статинами, %	14,6	37,1	<0,001
ОХС < 4 ммоль/л, %	19	23	0,3
ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, %	7	9	0,4

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

**Рис. 2.** Распределение пациентов в зависимости от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)

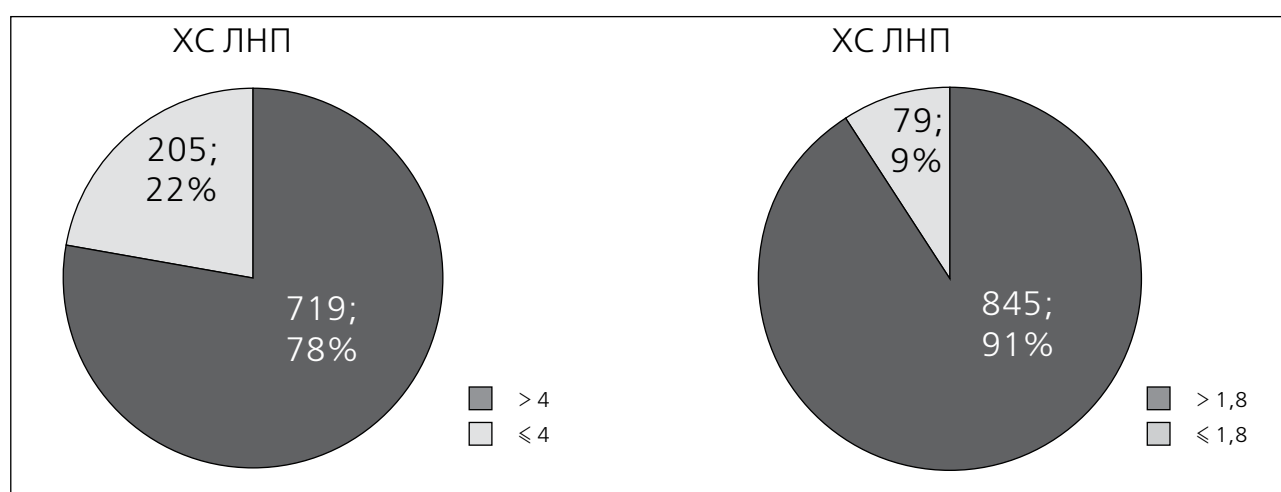
Достижение целевого уровня общего холестерина (< 4 ммоль/л) было зарегистрировано в 20% случаев, а целевого уровня ХС ЛНП (< 1,8 ммоль/л) – в 9% (рисунок 3).

Более 2/3 пациентов имели доказанные ССЗ: более чем у 50% верифицирована ИБС и каждый третий человек в прошлом перенес инфаркт миокарда, у 10% пациентов проводилось ЧКВ, у 10%

**Таблица 3.** Клинико-биохимические характеристики, учитывая наличие диабета

Показатели	Без диабета N=607	Сахарный диабет N=157	p
Мужчины, %	64	42	<0,001
Возраст	64,7 ± 12,5	67,7 ± 10,6	0,002
Ожирение, %	30	52	<0,01
Возраст < 60 лет, %	39	28	<0,01
Возраст мужчины < 45 лет, женщины < 55 лет, %	10	4,5	<0,01
Курение, %	28	19	0,04
Артериальная гипертензия, %	89	98	<0,001
Гиперлипидемия, %	50	51,5	0,7
Известное ССЗ, %	70	84	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,16 ± 1,37	5,13*1,48	0,79
Триглицериды, ммоль/л	1,67*1,00	2,02*1,25	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	0,99*0,21	1,00*0,21	0,37
ХС ЛНП, ммоль/л	3,44*1,25	3,21*1,23	0,04
Глюкоза, ммоль/л	5,87*1,87	9,58*4,00	<0,001
Статины, %	24	38	<0,01
ОХС < 4 ммоль/л, %	23	23	1,0
ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, %	8	13	0,04

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Рис. 3.** Распределение пациентов в зависимости целевых уровней холестерина при поступлении

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

имелись заболевания артерий нижних конечностей, еще 10% перенесли в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Общее количе-

ство пациентов, принимающих статины, составило 20%, тогда как при наличии ССЗ применение статинов зарегистрировано у 30% участников.

**Таблица 4.** Предикторы госпитальной сердечно-сосудистой смерти

Показатели	Выжившие N=902	Умершие N=22	Относительный риск (95%ДИ), p
Мужской пол, %	60	55	0,8 (0,3–1,8), 0,6
Возраст	65 ± 12	77 ± 10	5,8 (1,6–20,6), 0,006
Ожирение, %	34	41	1,4 (0,5–3,5); 0,5
Анамнез курения, %	28	10	0,5 (0,2–1,2); 0,1
Артериальная гипертензия, %	92	100	3,3 (0,2–58,6); 0,2
Гиперлипидемия, %	52	50	0,9 (0,4–2,3); 0,9
Сахарный диабет, %	20	28	1,5 (0,5–4,1); 0,4
Известное ССЗ, %	69	68	0,9 (0,4–2,3); 0,9
ОСН, %	4	29	8,2 (3,1–21,7); <0,001
Подтвержденный ИМ, %	24	55	3,6 (1,6–8,2); <0,001
КФК > 600 U/l, %	21	77	11,2 (3,2–40,3); <0,001
Положительный ТрТ или I, %	48	100	37,3 (2,3–616,7); <0,001
Элевация сегмента ST, %	26	60	3,9 (1,8–8,5); 0,001
ФВ ЛЖ < 45%, %	16	67	9,7 (3,0–31,7); <0,001
ОХС, ммоль/л	5,2 ± 1,4	4,9 ± 1,2	0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7*1,0	2,4*1,4	0,013
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0*0,2	0,9*0,2	0,13
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4*1,2	3,2*1,1	0,8
Глюкоза, ммоль/л	6,5*2,7	8,2*3,3	3,8 (1,5–9,7); <0,01
Лейкоциты > 9,000, %	38	81	6,6 (2,6–19,3); <0,001
Терапия статинами, %	31	8	0,2 (0,03–1,13); 0,07

Примечание: ОСН – острая сердечная недостаточность; КФК – креатинфосфокиназа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Мы проанализировали характеристики участников исследования с и без атеросклеротических ССЗ соответственно (n = 642) и (n = 282) (Табл. 2). Пациенты с ССЗ были старше, имели более высокую распространенность артериальной гипертензии, диабета и чаще принимали статины (37% против 15%, p < 0,001), чем те, у кого впервые диагностирована ИБС. Курение чаще отмечено у лиц атеросклеротических ССЗ. Наличие ССЗ при госпитализации не было связано с полом, гиперлипидемией, ожирением, уровнем глюкозы и липидов. Количество пациентов с оптимальным значением ОХС и ХС ЛНП было незначительно выше при наличии ССЗ.

ТУ 155 включенных в исследование пациентов был сахарный диабет 2 типа и у 2 пациентов – 1 типа. Больные с диабетом были старше, имели

более высокий уровень триглицеридов, ниже ХС ЛНП, у них чаще диагностировалось ожирение, артериальная гипертензия, ССЗ, но более низкая частота курения. Не было различий по частоте гиперлипидемии, уровню общего ХС, ХС ЛВП между группами с диабетом и без (Табл. 3).

При госпитализации 231 (25%) пациенту проводилось чрескожное коронарное вмешательство, тромболитический был выполнен в 87 из 250 (36%) случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В стационаре умерли 23 пациента, 22 – вследствие кардиологических причин. Из клинических факторов и биомаркеров повреждения миокарда следующие были связаны с повышением риска смертельного исхода: возраст, наличие ИМ с подъемом сегмента ST, фракция выброса левого желудочка менее 45%, острая сердечная

недостаточность, повышение глюкозы, лейкоцитов, креатинкиназы и тропонинов (табл. 4). Выявлена тенденция к более низкой приверженности терапии статинами у умерших пациентов ( $p=0,07$ ). При множественном регрессионном анализе свою независимую связь со смертельным исходом сохранили возраст, наличие инфаркта миокарда, фракция выброса левого желудочка менее 45%, повышение уровня глюкозы, лейкоцитов.

## Обсуждение

Наше исследование явилось первой попыткой оценить частоту нарушений липидного обмена среди больных ОКС, которые поступают в экстренном порядке в клиники, участвующие в Федеральном Регистре ОКС. Среди таковых, поступивших в течение 2015 года, 924 человека соответствовали критериям участия в данном исследовании, а именно, у них был известен уровень ХС ЛНП. Необходимо отметить, что ОКС, послуживший основанием для госпитализации, был первым проявлением ИБС у 282 (30%) человек. В трудоспособном возрасте (до 60 лет) находились 27% больных, при этом почти 10% были лица молодого возраста (мужчины < 45 лет, женщины < 55 лет). Эти данные согласуются с официальной статистикой [4]. Среди лиц с ОКС как первым проявлением ССЗ существенно больше было лиц до 60 лет (55% в сравнении с 29%) и более молодого возраста (15% и 6%). Развитие повторных сердечно-сосудистых осложнений говорит о плохом контроле ключевых факторов риска среди больных с существующими атеросклеротическими ССЗ.

Следующей важной задачей было оценка частоты терапии статинами и достижения целевого уровня ХС ЛНП. Среди пациентов с ССЗ лишь треть находилась на гиполипидемической терапии, точные дозы в регистре отсутствуют, но более ранние исследования показывают, что, как правило, назначается аторвастатин в дозах 10–20 мг в сутки. Однако, если рассчитать количество больных с целевым уровнем ХС ЛНП от тех, что получают статины, то оно возрастает до 30%. Безусловно, нельзя исключить влияние нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда на концентрацию холестерина.

Высокая распространенность гиперхолестеринемии является одной из ведущих причин развития ИБС и других заболеваний атеросклеротического генеза, вносящих существенный вклад в общую смертность в России. Усилия врачей практического звена должны быть направлены на выявление больных с гиперлипидемией. К сожалению, большая часть взрослого населения России не знает собственный уровень, по крайней мере, ОХС и не информирована об опасности гиперлипидемии. Больным ОКС в стационаре необходимо назначить аторвастатин или розувастатин в высоких дозах не только для быстрого достижения целевого уровня

ХС ЛНП и ОХС, но и стабилизации атеросклеротической бляшки, запустившей острый атеротромбоз, и улучшения прогноза жизни.

Результаты Федерального Регистра ОКС свидетельствуют, что за последние 10 лет после публикации первого регистрового исследования ОСКАР ситуация с назначением статинов в Российской популяции существенно улучшилась, однако далека от идеальной. В начале 21 века частота применения статинов у больных с очень высоким риском ССЗ в нашей стране была около 6% [8]. В рамках данного исследования 70% лиц были с верифицированными ССЗ и треть этих пациентов находилась на терапии статинами. В рамках данного регистра 9% пациентов имели уровень ХС ЛНП выше 5 ммоль/л, т.е. тяжелую гиперхолестеринемию. По данным американского консорциума, среди более 20000 лиц взрослого населения США частота выраженной (severe) гиперхолестеринемии составила 7% [9]. В таких случаях необходимо применить критерии диагностики гетерозиготной СГХС [10]. При верификации диагноза СГХС больной должен быть направлен в специализированное кардиологическое учреждение и поставлен на учет в Липидном центре или кабинете [11]. В недавно представленном анализе одномоментного наблюдательного исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study), проведенного в 29 европейских странах и включившего 54811 амбулаторных пациентов, находящихся на терапии статинами, 15% участников были классифицированы как имеющие возможную СГХС и 1,1% – вероятную, причем в России количество лиц с вероятной СГХС достигает 3,2% [12].

Отсутствие знаний о распространенности СГХС, а также проблема ее несвоевременной диагностики и лечения актуальна во всем мире. Средний уровень ОХС среди участников нашего исследования – 5,2 ммоль/л, но необходимо отметить, что 21% из них получали статины. При наблюдении в течение года за больными ОКС, включенными в Швейцарский регистр, среди выживших 69 человек с определенной и вероятной СГХС частота достижения целевого уровня ХС ЛНП не превышала 4,6%, несмотря на то, что 64,7% из них получали статины в высокой дозе [7].

В настоящее время имеются доказательства того, что у пациентов очень высокого риска и, в частности, у пациентов, перенесших ОКС, достижение более низких значений ХС ЛНП сопровождается дополнительным снижением частоты повторных сердечно-сосудистых событий [13, 14]. Эти данные явились основой для изменения некоторых международных и российских рекомендаций по дислипидемии [15, 16, 17]. Так, в последних российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (VI пересмотр) всем пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендовано достижение более низкого целевого

уровня ХС ЛНП < 1,5 ммоль/л [17]. В международных рекомендациях выделяется группа так называемого экстремально высокого риска или группа пациентов, которые наряду с сердечно-сосудистым заболеванием (ИБС, заболевание периферических артерий, перенесенный ишемический инсульт) имеют дополнительные факторы, повышающие степень риска, такие как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, мультифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий, быстро прогрессирующий атеросклероз [15, 16]. У таких пациентов, достижение более низких целевых значений ХС ЛНП, по мнению международных экспертов, может иметь наибольшие преимущества.

Преодоление проблемы достижения целевого уровня ХС ЛНП при тяжелой ГХС стало возможным, благодаря появлению нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Оба представителя (алирокумаб, эволокумаб) приводят к снижению уровня ХС ЛНП примерно на 60% от исходного. В настоящее время завершается крупное плацебо-контролируемое исследование ODYSSEY OUTCOMES, в котором изучается влияние ингибитора PCSK9 алирокумаба на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с недавним ОКС (4–52 недели до рандомизации). Ключевыми особенностями данного исследования являются включение гомогенной группы пациентов наиболее высокого сердечно-сосудистого риска (все пациенты перенесли ОКС в течение ближайшего года), более продолжительный период лечения

ингибитором PCSK9 (до 5 лет), а также применение подхода с использованием двух доз алирокумаба для достижения и поддержания уровня ХС ЛНП ниже 50 мг/дл (1,3 ммоль/л), но более 15 мг/дл (0,4 ммоль/л) [18]. В конце 2017 года опубликованы Клинические рекомендации Европейских Обществ кардиологов и атеросклероза по применению ингибиторов PCSK9, где подчеркивается, что их следует присоединять к терапии максимально переносимыми дозами статинов у больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и уровнем ХС ЛНП более 3,6 ммоль/л. В то же время, у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые имеют дополнительные факторы, повышающие степень риска (сахарный диабет, СГХС, быстро прогрессирующий атеросклероз, мультифокальный атеросклероз), назначение ингибиторов PCSK9 может быть рассмотрено уже при уровне ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л. [19].

Среди больных, поступивших в 2015 году в клиники, участвующие в Федеральном Регистре ОКС, ГХС выявлена в половине случаев, включая выраженную – в 10% случаев. На момент поступления 70% имели атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания происхождения, но только треть больных принимала статины с достижением целевого уровня ХС ЛНП в 9% случаев.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование выполнено при поддержке компании Sanofi.

### Список литературы

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, MQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, ITRHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the ITRHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52.
2. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyanova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein Yu.I., Duplyakov DV, Efanov AYu., Zbernakova Yu.V., I'pin VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Sblyakhto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ES-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016; 19 (1): 15–23. Russian (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубочева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭС-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15–23.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–45.
4. *Russian Statistical Yearbook 2017. Российский статистический ежегодник 2017.*
5. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydün L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cufkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Mili i D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stajko M, Styrk S, Tokguzo lu L, Vulic D; ERASPIRE Investigators. ERASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636–48.

6. Catapano AL, Grabam I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner J, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ECEAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058.
7. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Røber L, Stefanini GG, Klingenberg R, Schmied CM, Cornuz J, Müller O, Vogt P, Jüni P, Matter CM, Windecker S, Lüscher TF, Mach F, Rodondi N. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2438–45.
8. Shalnova SA, Deev AD. Lessons from the OCR study – Epidemiology and features of therapy of high-risk patients in real clinical practice. 2005–2006 Cardiovascular therapy and prevention. 2007; 6 (1): 47–53. Russian (Шальнова СА, Деев АД. Уроки исследования ОКР – Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике. 2005–2006 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(1):47–53).
9. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, MPerson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardissino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *JA Coll Cardiol.* 2016;67:2578–89.
10. Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TV, Kukharchuk VV, Konovalov GA, Bazban SS, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MY, Leont'eva IV, Voevoda MI, Shaposhnik I.I. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2016;4(25):21–9. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТВ, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Бажан СС, Мешков АН, Ершова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова М.Ю. Леонтьева ИВ, Воевода МИ, Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):21–9).
11. Sokolov AA, Alexandrova OY, Kashtalov VV, Barbarash OL, Ezhov MV. Methodical recommendations on the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic disorders of lipid metabolism in the subjects of the Russian Federation. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2016;4(25):14–20. Russian (Соколов АА, Александрова ОЮ, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ, Ежов М.В. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):14–20).
12. Catapano AL, Lautsch D, Tokgozoglu L, Ferrieres J, Horack M, Farnier M, Toth PP, Brudi P, Tomassini JE, Ambegaonkar B, Gitt AK. Prevalence of potential familial hypercholesterolemia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. *Atherosclerosis.* 2016;252:1–8.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McGee A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bobula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IPOVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *NEgl JMd.* 2015;372:2387–97.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FUIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *NEgl JMd.* 2017;376(18):1713–22.
15. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DH, Mechanick JI, Pessab-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M, Zangeneh F, Bush MA. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease – executive summary. *Endocr Pract.* 2017;23(4):479–97.
16. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, Bertolami MC, Chacra AP, Malachias MB, Vencio S, Saraiva JK, Betti R, Turatti L, Fonseca FH, Bianco HT, Sulzbach M, Bertolami A, Salles JN, Hohl A, Trujillo F, Lima EG, Miname MH, Zanella MT, Lamounier R, S6 JR, Amodeo C, Pires AC, Santos RD. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:53.
17. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazban SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Erejgin SY, Zubareva MY, Karpov RS, Karpov Yu.A., Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino Yu.I., Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukharchuk V.V. Diagnosis and correction dyslipidemia for prevention and treatment atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2017; 3: 5–22. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ,



Галаявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерёгин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козилова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5–22).

18. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mabaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Rorick T, Sasiela WJ, Shirodaria C, Szarek M, Tamby JF, Tricoci P, White H, Zeiber A, Steg PG. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the OYSEY OTOMES trial. *Am Heart J*. 2014;168(5):682–9.
19. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarencu P, Belch JF, Borin J, Farnier M, Ference BA, Gielen S, Graham I, Grobbee DE, Hovingh GK, Lüscher TF, Piepoli MF, Ray KK, Stroes ES, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL, Pinto F, Tokgözoğlu L, Bax JJ, Catapano AL. 2017 Update of ECEAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017 Oct 16 Epub.

# Подкожное и висцеральное ожирение у тучных и худых больных кардиологического профиля

И. В. Логачева<sup>1</sup>, Т. А. Рязанова<sup>1,2</sup>, В. Р. Макарова<sup>1,2</sup>, О. В. Сурнина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, Ижевск

<sup>2</sup> БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР, Ижевск

## Абстракт

**Цель.** Изучить особенности подкожного и висцерального ожирения (ВО) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и определить наличие ассоциативных связей между факторами кардиометаболического риска (КМР) у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

**Материалы и методы.** Обследовано 90 больных мужского пола с ИБС и АГ 1–3 степени с метаболически нездоровым фенотипом (МНЗФ), средний возраст которых составлял  $61,2 \pm 1,7$  года. В I группу вошли 29 человек с ИМТ до  $25 \text{ кг/м}^2$ , во II – 31 человек с ИМТ  $> 25 \text{ кг/м}^2$ , в III – 30 пациентов с ожирением при ИМТ  $> 30 \text{ кг/м}^2$ , контрольная группа – 30 человек с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ). Изучались антропометрические и ультразвуковые показатели (УЗИ) подкожного и ВО, оценивалась толщина интраабдоминального и эпикардального жира (ТИЖ/ТЭЖ), рассчитывался индекс жира брюшной стенки (ИЖБС) и индекс висцерального ожирения (VAI), определялись метаболические параметры (липидный спектр и инсулинорезистентность – индекс НОМА-IR). При УЗИ визуализировалась величина комплекса интима-медиа (КИМ) и эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД).

**Результаты.** Во всех группах больных с МНЗФ толщина подкожного жира достоверно не различалась. У пациентов при ИМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$ , независимо от толщины подкожного жира, наблюдалась дислипидемия, ремоделирование сосудистой стенки, констрикция плечевой артерии. При нарастании веса все показатели, отражающие метаболическое «нездоровье» увеличивались. У тучных больных отмечались более высокие цифры ТИЖ/ТЭЖ и ИЖБС (в III группе соответственно до  $103,1 \pm 5,2 / 10,4 \pm 0,5 \text{ мм}$  и  $1,17 \pm 0,1$ ). ИМТ был ассоциирован с ТИЖ и ИЖБС исключительно у тучных пациентов ( $p < 0,01$ ). При нарастании веса изменялись показатели, характеризующие сосудистое ремоделирование: величина КИМ во II и III группе составляла  $1,12 \pm 0,08$  и  $1,17 \pm 0,04 \text{ мм}$ , вазоконстрикция регистрировалась у 78,7% тучных больных. У тучных больных выявлена ассоциативная связь между ИМТ и величиной КИМ, показателями ЭЗВД.

**Заключение.** Висцеральное отложение жира у больных кардиальной патологией способствует существенному повышению факторов КМР, ассоциированных между собой и усугубляющих ремоделирование сосудов. Диагностика ВО с помощью УЗИ, альтернативного антропометрической методике, позволяет говорить о ТИЖ, как одном из ведущих факторов метаболического риска. ИМТ продолжает служить одним из критериев высокого КМР при МНЗФ.

**Ключевые слова:** кардиальная патология, ожирение, ремоделирование сосудов

## Subcutaneous and visceral obesity in obese and underweight patients with cardiological profile

I. V. Logacheva<sup>1</sup>, T. A. Ryazanova<sup>1,2</sup>, V. R. Makarova<sup>1,2</sup>, O. V. Surnina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Diagnostic Centre, Izhevsk, Russia

## Abstract

**Goal.** To study the features of subcutaneous and visceral obesity (VO) in relation to the body mass index (BMI) and to determine associative relationships between cardiometabolic risk factors (CFR) in men suffering from coronary artery disease (CAD) in combination with arterial hypertension (HA).

**Materials and methods.** We examined 90 male patients of metabolic unhealthy phenotype (MUP) diagnosed with cardiac ischemia and HA of 1–3 degrees, of median age  $61.2 \pm 1.7$  years. Group I included 29 patients with IMB up to  $25 \text{ kg/m}^2$ , group II – 31 overweight patients with  $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ , and in group III we had 30 obese patients with a  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ , while the control group consisted of 30 patients with healthy metabolic phenotype (MHP). Anthropometric and ultrasound indices of subcutaneous and visceral fat were studied, the thickness of intra-abdominal and epicardial fat (TLA/TEF) were assessed, indices of abdominal wall fat (AWF) and visceral obesity (VAI) were calculated and metabolic parameters (lipid profile and insulin resistance (HOMA-IR)) were determined. The magnitude of the intima – media complex (CIM) and endothelium dependent vasodilation (EDV) were assessed via the ultrasound.

**Results.** In all groups of patients with MUP, the thickness of subcutaneous fat did not differ significantly. Dyslipidemia, remodeling of the vascular wall, constriction of the brachial artery was observed in patients with a  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ , regardless of the thickness of subcutaneous fat.

All indicators reflecting the metabolic «unhealth» increased with increasing weight. In obese patients, higher figures of TLA/TEF and AWF (higher in group III, respectively, were  $103.1 \pm 5.2/10.4 \pm 0.5 \text{ mm}$  and  $1.17 \pm 0.1$ ). BMI was associated with TLA and AWF only in obese patients ( $p < 0.01$ ). With increasing weight, the parameters of vascular remodeling changed: the magnitude of CIM in groups II and III was  $1.12 \pm 0.08$  and  $1.17 \pm 0.04 \text{ mm}$ , vasoconstriction was recorded in 78.7 % of obese patients. In obese patients, associative relationship between BMI and the magnitude of CIM, the indicators of EDV was revealed.

**Conclusion.** Visceral fat deposition in patients with cardiac pathology contributes to a significant increase of CFR, associated with each other and aggravating vascular remodeling. Diagnosis of VO using ultrasound, an alternative anthropometric technique, allows us to talk about TLA as one of the leading factors of metabolic risk. The BMI continues to serve as one of the criteria for a high CFR in the MUP.

**Key words:** cardiac pathology, obesity, vascular remodeling.

## Введение

Проблема избыточного веса и ожирения приобрела глобальный характер. По данным ВОЗ в 2014 году во всем мире насчитывается более 600 миллионов людей с ожирением, 1,9 миллиарда человек – с избыточным весом. Российская Федерация занимает четвертое место в мире по числу людей с ожирением [1]. Общее ожирение (тучность) характеризуется увеличением количества жира в жировых депо. Жировая ткань представлена подкожной жировой клетчатой и висцеральной жировой тканью, которая состоит из интраабдоминального жира (включая предбрюшинный жир) и внеабдоминальных эктопических жировых депо (эпикардиальный жир, периваскулярная жировая ткань и др.) [2].

Интраабдоминальный жир и эпикардиальный жир – это «белая висцеральная жировая ткань», которая метаболически более активна, чем подкожный жир. Эпикардиальный жир многие авторы склонны рассматривать в качестве маркера

висцерального ожирения (ВО) [3]. Накопление висцерального жира, независимо от массы тела, ведет к инсулинорезистентности, дислипидемии и артериальной гипертензии, увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС). Метаболические нарушения при ВО могут наблюдаться при любых значениях индекса массы тела (ИМТ) [4].

Подкожное жировое депо (включает жировую и соединительную ткань) имеет больший объем для хранения, чем висцеральная жировая ткань. Существует гипотеза «о расширяемости подкожной жировой ткани», предложенная Danforth, которая предполагает, что подкожная жировая ткань может увеличиваться до определенного предела, после которого избыточный циркулирующий триацилглицерин осаждается в эктопических жировых депо [5]. Подкожный жир является относительно «защитным», поскольку адипоциты подкожного жира накапливают больше липидов, способствующих уменьшению эктопических липидов и снижению секреции провоспалительных цитокинов [6]. Проведенные недавно исследования свидетель-

ствуют о том, что у пациентов с метаболическим синдромом (МС) имеется пониженное содержание липопротеиновой липазы жировой ткани и ограниченная емкость для накопления липидов в подкожных адипоцитах, что приводит к увеличению интраабдоминальных и внеабдоминальных жировых депо [7].

Согласно концепции новых национальных клинических рекомендаций по ожирению, предложено отмечать метаболически здоровый и метаболически нездоровый фенотипы ожирения (МЗФ и МНЗФ). При МНЗФ наблюдается преобладание висцеральных жировых отложений, ассоциированных с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Установлено, что у тучных больных наблюдается структурная трансформация интимы и стенки сосуда, предопределяющая дисфункцию эндотелия, увеличивается толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии [9, 10]. В то же время из литературы известно, что у больных с МНЗФ при ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> риск кардиометаболических осложнений такой же, как и у пациентов с МНЗФ и ожирением [11]. При МЗФ преобладают подкожные жировые отложения, одновременно наблюдаются нормальные показатели углеводного и липидного обмена, артериального давления. МЗФ пытаются объяснить особенностями распределения жировой ткани и кардиопротективными свойствами подкожно-жировой ткани – так называемый «парадокс» ожирения [12]. Маркером дисфункции жировой ткани может считаться индекс висцерального ожирения (VAI, visceral adiposity index), косвенно отражающий распределение и функцию жировой ткани. Для определения VAI используются антропометрические и метаболические параметры [8].

Таким образом, несмотря на многочисленные научные данные, касающиеся роли кардиометаболических факторов риска – ФР (особенно значимости висцерального ожирения по отношению к подкожным жировым депо), наличие вариабельности и неоднозначности изучаемых параметров, определяющих МЗФ и МНЗФ, отсутствие стандарта фенотипа побуждает к изучению клинических проявлений и определению степени ассоциации между избытком висцерального жира и ведущими метаболическими ФР, параметрами структурных и функциональных сосудистых нарушений. Не совсем ясно, как изменяются метаболические параметры в зависимости от величины ИМТ и наличия различных фенотипических особенностей индивидуума.

Цель исследования: изучить особенности подкожного и висцерального ожирения в зависимости от индекса массы тела и определить наличие ассоциативных связей между факторами кардиометаболического риска (КМР) у мужчин, страдающих ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

## Материалы и методы

На основании информированного согласия пациентов на участие в исследовании на базе Республиканского клинико-диагностического центра УР в рамках открытого проспективного сравнительного рандомизированного исследования обследовано 90 стационарных больных мужского пола с ИБС и АГ 1–3 степени с МНЗФ в возрасте  $61,2 \pm 1,7$  года, среди которых 29 человек с ИМТ до 25 кг/м<sup>2</sup> (I группа), 31 человек с избыточной массой тела при ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> (II группа), 30 человек – с ожирением при ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (III группа). При оценке кардио-метаболического риска (КМР) по шкале CMD5 все пациенты относились к 4 стадии, то есть имели высокий риск кардиометаболических осложнений. В качестве контроля исследовались больные с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) без ИБС (30 чел) с ИМТ до 25 кг/м<sup>2</sup> (контрольная группа), табл. 1.

В работу включались пациенты, соответствующие следующим критериям: наличие АГ и хронической ИБС, подтвержденной клиническими проявлениями стабильной стенокардии напряжения и/или анамнестически перенесенным инфарктом миокарда, и/или коронароангиографией с возможным хирургическим вмешательством – коронарным шунтированием или чрескожным коронарным вмешательством, проведенных за 6 мес до включения в исследование. Критериями исключения из исследования служили больные с острым коронарным синдромом, симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса, сахарным диабетом, а также больные, не подписавшие информированного согласия.

Антропометрическими показателями служили: окружность талии  $OT \geq 94$  см (муж) и бедер (ОБ), отношение окружности талии/окружности бедер ( $OT/OB > 0,9$ ; муж). Для определения количества подкожных жировых отложений применялось ультразвуковое исследование (УЗИ). При УЗИ толщина подкожно-жирового слоя определялась в поперечном сечении на 5 см ниже мечевидного отростка по средней линии живота от внутренней поверхности кожи до наружной поверхности белой линии живота.

Для оценки количества висцеральных жировых отложений была проведена визуализация и измерение интраабдоминального (включая предбрюшинный) и внеабдоминального (эпикардального) жира методом УЗИ [13]. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson Antares, оснащенного мультислотным абдоминальным конвексным датчиком УЗИ Siemens СН 6–2 (2,0–6,67 МГц). Визуализация и измерение толщины интраабдоминального жира (ТИЖ) проводилось между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямых мышц живота. При УЗИ

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп

Показатели	МНЗФ нормальный вес I группа, n = 29	МНЗФ избыточный вес II группа, n = 31	МНЗФ Ожирение III группа, n = 30	МЗФ контрольная группа n = 30
Возраст (годы)	62,3 ± 2,2	61,2 ± 1,7	60,0 ± 1,2	59,3 ± 2,1
Окружность талии (см)	86,3 ± 1,4	96,8 ± 1,7***	116,2 ± 2,9***	86,3 ± 1,9
ОТ/ОБ	0,89 ± 0,01###	0,95 ± 0,01*****	1,04 ± 0,02***	0,89 ± 0,01
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,6 ± 0,6	27,3 ± 0,2***	34,2 ± 0,9***	24,5 ± 0,8
Ожирение I ст n/ %	–	–	21/ 70%	–
Ожирение II ст n/ %	–	–	7/ 23,3%	–
Ожирение III ст n/ %	–	–	2/ 6,7%	–
Наличие АГ n/ %	29/ 100%	30/ 100%	30/ 100%	13/ 43,3%
ИМ в анамнезе n/ %	8/ 27,6%	9/ 29%	11/ 36,7%	–
Стенокардия II – III ФК n/ %	29/ 100%	31/ 100%	30/ 100%	–
ХСН II – III ФК (n/ %)	29/ 100%	31/ 100%	30/ 100%	–
Реваскуляризация миокарда n/ %	6/20,7%	7/22,6%	9/30%	–

Примечание: МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различий I,II,III групп по отношению к контрольной; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$ ; ### $p < 0,001$  – достоверность различий групп I и II в сравнении с III; АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер

верхний порог ТИЖ при умеренном риске ССЗ находится на уровне 70 мм, при высоком риске – 90 мм. Для оценки индекса жира брюшной стенки (ИЖБС) было проведено измерение толщины предбрюшинного жира в аксиальной плоскости между белой линией живота и брюшиной. Нормальным значением толщины предбрюшинного жира является величина 16,4 мм. ИЖБС рассчитывается как отношение максимальной толщины предбрюшинного жира к минимальному значению толщины подкожного жира. Считается, что при висцеральном ожирении ИЖБС > 1, при преобладании подкожных жировых отложений – ИЖБС < 1 [14].

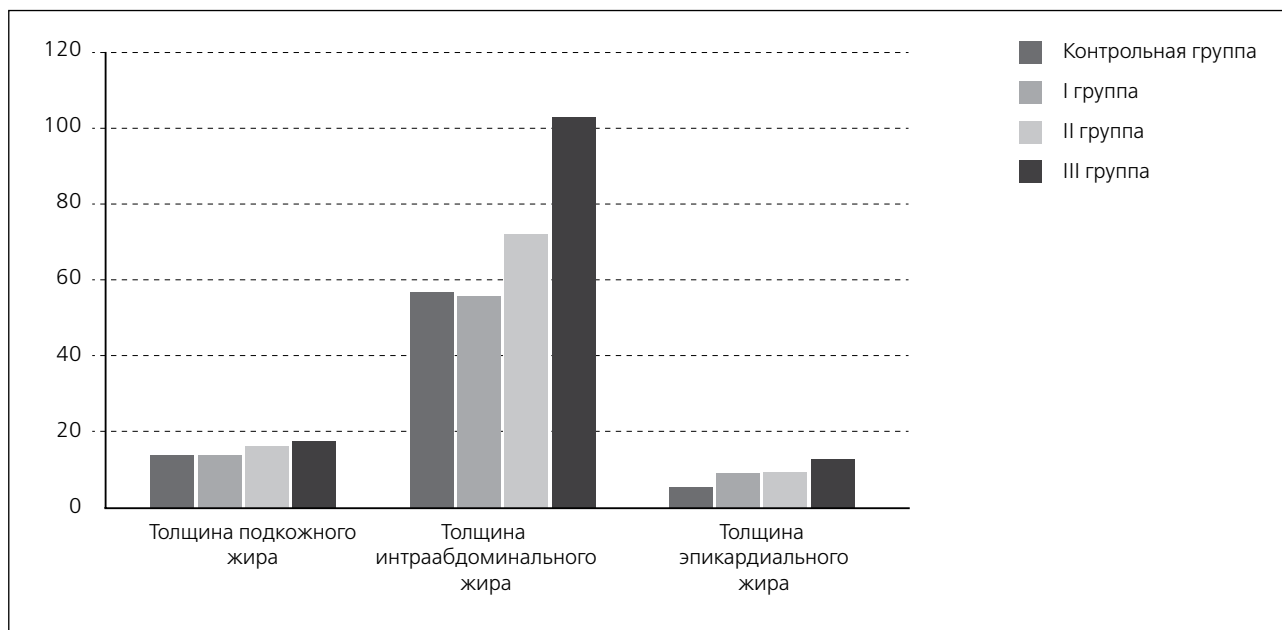
Измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) проводилось на ультразвуковом диагностическом аппарате Siemens Acuson Antares. По данным различных авторов этот показатель колеблется от 3 до 9 мм, но при его значении > 6 мм он может являться предиктором коронарного атеросклероза [3,4].

Кроме того, рассчитывали индекс висцерального ожирения (VAI) по формуле:  $VAI = (ОТ/39,6 + 8 + (1,88 \times ИМТ)) \times ТГ/1,03 \times 1,31/ЛПВП$ . Нормативный показатель для VAI для мужчин в возрасте от 52 до 66 лет составляет < 1,93 [15]. Величина комплекса интима-медиа (КИМ) определялась при ультразвуковом сканировании линейным датчиком (5,0–12,0 МГц) общей сонной артерии в В-режиме

по задней стенке проксимальнее бифуркации на 1 см. Функциональное состояние эндотелия оценивали на основании эндотелий-зависимой вазодилатации с манжетной пробой на плечевой артерии (УЗИ).

Параллельно определялись основные метаболические ФР с использованием стандартных методов контроля: липидный профиль (общий холестерин – ХС, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности – ХС ЛВП и ХС ЛНП) и углеводный профиль: глюкоза плазмы натощак – ГПн, инсулин и показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ и «Statistica for Windows 12,0». Все данные представлялись в виде средних арифметических значений и средней ошибки ( $M \pm m$ ). Для установления достоверности различий в группах сравнения использовались t критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Для первичного сравнения данных между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением множественных сравнений в случае выявления достоверных различий. Попарную взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определяли путем использования регрессионных моделей с определением для значимых предикторов отношения

**Рис. 1.** Толщина подкожного и висцерального жира

шансов (ОШ, odds ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Работа одобрена этическим комитетом ИГМА.

## Результаты

По исходному коморбидному клиническому статусу группы с МНЗФ были сопоставимы. Больные с избыточным весом и ожирением имели центральный (андроидный) тип распределения жировой ткани, табл. 1.

Толщина подкожного жира у пациентов с МНЗФ, независимо от ИМТ, не имела достоверных различий по сравнению с контрольной группой. Если толщина интраабдоминального жира (ТИЖ) у больных в I группе не изменялась по сравнению с контрольной группой, то у тучных пациентов ТИЖ закономерно увеличивалась при значениях индекса жира брюшной стенки (ИЖБС)  $> 1$ , что демонстрировало преобладание висцеральных жировых отложений над подкожными у лиц II и III групп (рис.1).

Однако более значимые висцеральные отложения демонстрировало значение ТЭЖ, которое в 1,7 раза оказалось выше у больных с нормальным весом при МНЗФ по сравнению с лицами контрольной группы при МЗФ (ОШ=0,0164; ДИ от 0,001 до 0,2808;  $p = 0,0046$ ). То есть, независимо от величины абдоминального ожирения, ТЭЖ у больных высокого кардиометаболического риска (КМР) оказалась значительно выше ( $p < 0,001$ ), что подчеркивало ее определяющую роль в качестве маркера ВО. Наряду с утолщением эпикардиального жира у худых и тучных пациентов с МНЗФ, наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки в виде утолщения величины КИМ и нарушения эн-

дотелиальной функции. Так, у пациентов I группы величина КИМ не отличалась от показателей КИМ тучных больных с интраабдоминальным ожирением. Кроме того, как у худых, так и у тучных больных с МНЗФ наблюдались выраженные сосудистые нарушения в плечевой артерии. Так, в I группе вазоконстрикция наблюдалась у 21 больного (72,4%), прирост диаметра плечевой артерии (ПА) меньше 10% – у 8 (27,6%) пациентов ( $\chi^2=41,936$ ;  $p < 0,01$ ). У тучных больных вазоконстрикция регистрировалась у 48 человек (78,7%), прирост диаметра ПА меньше 10% наблюдался у 13 больных (21,3%) ( $\chi^2=70,088$ ;  $p < 0,01$ ), табл. 2.

При МНЗФ, независимо от ИМТ и толщины интраабдоминальных жировых отложений, манифестировали повышенные уровни ТГ и ХС ЛНП, увеличение КИМ. У тучных больных доминировала гиперинсулинемия и повышенная инсулинорезистентность ( $p < 0,001$ ). Кроме того, значительно возрастал интегральный показатель адипозопатии – индекс VAI (табл. 3).

При изучении возможных связей ТИЖ/ИЖБС с ИМТ и показателями липидного спектра мы получили у тучных больных прямую достоверную корреляцию средней силы ( $p < 0,01$ ). Высокая прямая связь выявлена у больных с ожирением между показателями, характеризующими висцеральные жировые отложения и уровнем ГПн/инсулин (0,78/0,72;  $p < 0,01$ ), табл. 4.

Ранее нами было продемонстрировано наличие ассоциации показателей ТЭЖ с параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у больных с абдоминальным ожирением [16]. В настоящем исследовании мы оценили субклинический показатель каротидного атеросклероза (КИМ) в зависимости от уровня ТЭЖ, ТИЖ, ИЖБС. Особенно тесными коэффициенты корреляции оказались

**Таблица 2.** Толщина подкожного и висцерального жира, величины комплекса интима-медиа, эндотелий – зависимой вазодилатации ( $M \pm m$ )

Показатели	МНЗФ нормальный вес I группа, n= 29	МНЗФ избыточный вес II группа, n= 31	МНЗФ ожирение III группа, n= 30	МЗФ нормальный вес контрольная группа, n= 30
Толщина подкожного жира, мм	13,4 ± 0,7	15,4 ± 0,7	16,3 ± 1,7	13,6 ± 1,08
Толщина предбрюшинного жира, мм	11,9 ± 1,06 <sup>###</sup>	15,5 ± 0,7 <sup>**</sup>	18,2 ± 5,2 <sup>***</sup>	11,4 ± 0,9
Толщина интраабдоминального жира, мм	55,03 ± 3,5	72,4 ± 4,4 <sup>**</sup>	103,1 ± 5,2 <sup>***</sup>	55,3 ± 2,8
Толщина эпикардального жира, мм	8,3 ± 0,3 <sup>***</sup>	8,7 ± 0,3 <sup>***</sup>	10,4 ± 0,5 <sup>***</sup>	4,9 ± 0,2
Индекс жира брюшной стенки	0,87 ± 0,04	1,05 ± 0,07	1,17 ± 0,1	0,85 ± 0,08
Величина КИМ, мм	1,1 ± 0,02 <sup>*</sup>	1,12 ± 0,08 <sup>*</sup>	1,17 ± 0,04 <sup>**</sup>	0,86 ± 0,08
Исходный диаметр ПА, мм	4,69 ± 0,09	4,75 ± 0,07	4,73 ± 0,09	4,46 ± 0,12
Диаметр ПА через 60 сек после декомпрессии, мм	4,31 ± 0,11	4,29 ± 0,14	4,32 ± 0,07	4,93 ± 0,11
Констрикция ПА, %	на 8	на 9,7	на 8,7	дилатация ПА на 10,5

Примечание: КИМ – комплекс интима-медиа, ПА – плечевая артерия. МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различий I, II, III групп по отношению к контрольной; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$ ; ### $p < 0,001$  – достоверность различий групп I и II в сравнении с III.

**Таблица 3.** Показатели липидного и углеводного профиля, индекса висцерального ожирения ( $M \pm m$ )

Показатели	МНЗФ нормальный вес I группа, n= 29	МНЗФ избыточный вес II группа, n= 31	МНЗФ ожирение III группа, n= 30	МЗФ нормальный вес контрольная группа, n= 30
Общий ХС, ммоль/л	4,99 ± 0,29 <sup>***</sup>	5,26 ± 0,31 <sup>***</sup>	5,54 ± 0,27 <sup>***</sup>	3,72 ± 0,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25 ± 0,06 <sup>#</sup>	1,18 ± 0,06	1,1 ± 0,05 <sup>**</sup>	1,31 ± 0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	2,79 ± 0,15 <sup>**</sup>	3,01 ± 0,17 <sup>***</sup>	3,12 ± 0,18 <sup>***</sup>	2,32 ± 0,08
ТГ, ммоль/л	2,32 ± 0,19 <sup>***, ^^^</sup>	3,23 ± 0,11 <sup>***, #</sup>	3,41 ± 0,21 <sup>***, ##</sup>	1,19 ± 0,15
ГПн, ммоль/л	5,43 ± 0,11 <sup>***, ###</sup>	5,62 ± 0,09 <sup>***, ##</sup>	6,4 ± 0,16 <sup>***</sup>	5,0 ± 0,08
Инсулин, мкЕД/мл	6,7 ± 0,29 <sup>###</sup>	9,8 ± 0,47 <sup>**</sup> , ###	19,5 ± 0,78 <sup>***</sup>	6,8 ± 0,47
НОМА IR	1,57 ± 0,29 <sup>***, ###</sup>	2,55 ± 0,18 <sup>***, ###</sup>	5,12 ± 0,32 <sup>***</sup>	1,52 ± 0,18
VAI	1,21 ± 0,19 <sup>###</sup>	1,94 ± 0,29 <sup>*, ###</sup>	4,47 ± 0,27 <sup>***</sup>	1,28 ± 0,17

Примечание: VAI – индекс висцерального ожирения, ГПн – глюкоза плазмы крови натощак, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, НОМА IR – индекс инсулинорезистентности. МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различий I, II, III групп по отношению к контрольной; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$ ; ### $p < 0,001$  – достоверность различий групп I и II в сравнении с III; ^  $p < 0,05$ ; ^^  $p < 0,01$ ; ^^^  $p < 0,001$  – достоверность различий групп I и III.

**Таблица 4.** Корреляция между толщиной интраабдоминального жира и основными метаболическими факторами риска у тучных больных

Показа-тели	ИМТ	ОТ/ОБ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	ГПн	НОМА IR	Инсу-лин	VAI
ТИЖ II группа	0,82**	0,87***	0,39*	-0,47*	0,53*	0,56**	0,59**	0,64**	0,52**
ТИЖ III группа	0,91***	0,46*	0,83***	-0,43*	0,61*	0,78**	0,65**	0,72**	0,59**
ИЖБС II группа	0,78**	0,82***	0,41*	-0,45*	0,63*	0,56**	0,6**	0,69**	0,59**
ИЖБС III группа	0,81**	0,71**	0,78***	-0,51*	0,65*	0,81***	0,72**	0,73***	0,67**

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность значения коэффициента корреляции. VAI – индекс висцерального ожирения, ГПн – глюкоза плазмы крови натощак, ИЖБС – индекс жира брюшной стенки, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер, ТГ – триглицериды, ТИЖ – толщина интраабдоминального жира, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, НОМА IR – индекс инсулинорезистентности

**Таблица 5.** Корреляция между липидными параметрами, толщиной эпикардиального/интраабдоминального жира и параметрами васкулярного ремоделирования

Показатели	ВКИМ			ЭЗВД		
	I	II	III	I	II	III
Группы больных						
ТЭЖ	0,63*	0,59**	0,71**	0,47*	0,68**	0,67**
ТИЖ	0,12	0,79**	0,87**	0,15	0,65**	0,65**
ИЖБС	0,23	0,64**	0,76***	0,31	0,73**	0,73**
ИМТ	0,19	0,75**	0,79***	0,14	0,72**	0,76***
ХС ЛНП	0,66***	0,64**	0,74***	0,47**	0,52**	0,49**
ХС ЛВП	-0,48*	-0,52*	-0,76**	-0,53*	-0,48**	-0,67**
ТГ	0,52*	0,67**	0,63**	0,56**	0,41*	0,51*

Примечание: ВКИМ – величина комплекса интима-медиа, ИЖБС – индекс жира брюшной стенки, ТЭЖ – толщина эпикардиального жира, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ТИЖ – толщина интраабдоминального жира, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность значения коэффициента корреляции.

между показателями ВО и КИМ у тучных больных. Отмечена прямая ассоциация между величиной КИМ и атерогенными липидами и обратная – с ХС ЛВП у всех больных независимо от ИМТ. Подобная тенденция прослеживалась и в отношении висцеральных отложений (эпикардиальных и интраабдоминальных) и эндотелий-зависимой вазодилатации. У больных с избыточной массой тела и ожирением (II и III группы) величина ИМТ прямо коррелировала с показателями ВО и сосудистого ремоделирования (КИМ и ЭЗВД), причем коэффициенты корреляции возрастали одновременно с увеличением ИМТ ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ), табл.5.

## Обсуждение

В клинической практике выделяют подкожную жировую ткань, составляющую более 50% всего жира, и висцеральную (висцеро-абдоминальную), расположенную вокруг внутренних органов.

Косвенным определением абдоминального ожирения является ОТ и отношение ОТ/ОБ. Но окружность талии представляет собой совокупность компонентов подкожного, висцерального жира и мышечного слоя. По всей видимости, более перспективным, информативным и доступным методом, позволяющим дифференцировать и оценивать толщину подкожного и висцерального жира, является УЗИ, которое использовалось в настоящей работе для отдельного определения подкожных и интраабдоминальных жировых масс. Как известно, кардиологические больные в большинстве имеют несколько коморбидных заболеваний, сопровождающихся метаболическими ФР. Артериальная гипертензия, являясь одним из первых клинических осложнений ВО, в 80–90% сочетаясь с ИБС, значительно отягчает прогноз и увеличивает КМР [17, 18].

В проведенном исследовании у больных с МНЗФ, несмотря на различный ИМТ, толщина подкожного жира достоверно не различалась, в то



время как ТЭЖ демонстрировала высокие значения даже у больных с нормальным весом, подтверждая данные литературы о том, что у лиц с нормальной массой тела возможен избыток висцеральной жировой ткани [19, 20]. Кроме того, у больных при нормальном весе, независимо от толщины подкожного жира, наблюдалась дислипидемия, гипертрофия КИМ, констрикция плечевой артерии, свидетельствующая о дисфункции эндотелия. Выявлена прямая ассоциация средней и высокой силы между показателями интраабдоминального ожирения и параметрами углеводного и липидного обмена.

При нарастании веса практически все показатели, отражающие метаболическое «нездоровье» увеличивались. Так, у тучных больных оказались более высокими цифры ТИЖ, ИЖБС, «ответственные» за висцеральное ожирение. ИМТ был ассоциирован с компонентами ВО исключительно у тучных пациентов. Именно у больных с избыточной массой тела и ожирением определяющим оказался индекс VAI, как предиктор адипозопатии и сердечно-сосудистого риска [21]. Все компоненты, характеризующие МНЗФ, включая величину КИМ, носили более высокие цифровые значения и тесно коррелировали между собой. То есть, больные с кардиальной патологией несли в себе метаболические риски,

включая субклинические сосудистые изменения, возрастающие по мере прибавки в весе.

## Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоком КМР у больных с ожирением. Висцеральное отложение жира у больных кардиальной патологией способствует существенному повышению факторов КМР, ассоциированных между собой и усугубляющих ремоделирование сосудов. Диагностика ВО с помощью УЗИ, альтернативного антропометрической методике, позволяет говорить об интраабдоминальном ожирении, как об одном из ведущих факторов метаболического риска. Документированная толщина интраабдоминального жира, наряду с показателем эпикардального жира, по-видимому, может являться маркером ВО. Косвенный предиктор ожирения – ИМТ – продолжает служить одним из критериев высокого КМР при МНЗФ.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. World Health Organization. Fact sheet Updated, 2016. *Obesity and overweight. (ВОЗ. Информационный бюллетень. 2016 год. Ожирение и избыточный вес).*
2. Koksharova EO, Mayorov AY, Sbestakova MV, Dedov II. *Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and 'beige' adipose tissues. Diabetes Mellitus. 2014; (4): 5-15. Russian (Кокшарова ЕО, Майоров АО, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. 2014; (4): 5-15).*
3. Chumakova GA, Veselovskaya N.G. *Clinical significance of visceral obesity. 2016; 102-130. Russian (Чумакова ГА, Веселовская НГ. Клиническое значение висцерального ожирения. 2016; 102-30).*
4. Druzhilov MA, Beteleva YuE, Kuznetsova TYu. *Epicardial adipose tissue thickness – an alternative to waist circumference as a stand – alone or secondary main criterion in metabolic syndrome diagnostics? Russian Journal of Cardiology. 2014; 3(107): 76-81. Russian (Дружилов МА, Бетелева ЮЕ, Кузнецова ТЮ. Толщина эпикардального жира – альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? Российский кардиологический журнал. 2014; 3(107): 76-81).*
5. Danforth E Jr. *Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? Nature Genetics. 2000; 26:13.*
6. Ibrahim MM. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity Reviews. 2010; 11 (1):11-8.*
7. Serra MS, Goldberg AP. *Reduced LPL and subcutaneous lipid storage capacity are associated with metabolic syndrome in postmenopausal women with obesity. Obesity Science Practice. 2017; 3(1):106-11.*
8. Sblyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. *The concept of new national clinical references on an obesity. Russian Journal of Cardiology. 2016; 4(132): 7-13. Russian. (Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал. 2016; 4 (132):7-13).*
9. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. *Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest. 2011; 121(6):2094-101.*
10. Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH. *Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. Brazilian journal of medical and biological research. 2012; 45(5):392-400.*
11. Rosen ED, Spiegelman BM. *What we talk about when we talk about fat. Cell. 2014; 156:20-44.*

12. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J.* 2015;29(3):748-58.
13. Suslyayeva NM, Zavadovskaya VD, Shoulga OS. Algorithm for radiological examination of visceral obesity in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2012; 5:27-35. Russian. (Сусляева НМ, Завадовская ВД, Шульга ОС. Алгоритм лучевого исследования висцерального ожирения у больных с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2012; 5:27-35).
14. Guliyev ZZ, Ryabikov AN, Maluyutina SK. Ultrasonic evaluation of lipometric parameters: validation using computed tomography. *Medicine and Education in Siberia.* 2014; 3:56-66. Russian (Гулиев ЗЗ, Рябиков АН, Малутина СК. Ультразвуковая оценка липометрических показателей: валидизация с помощью КТ. *Медицина и образование в Сибири* 2014; 3:56-66).
15. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *International Journal of Endocrinology.* 2014; 28(7):213-7.
16. Logacheva IV, Ryazanova TA, Makarova VR et al. Heart remodeling in overweight and cardiac comorbidities. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;4(144):40-6. Russian. (Логачева ИВ, Рязанова ТА, Макарова ВР. и др. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4(144):40-6).
17. Oganov RG. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015;11(1):4-7. Russian. (Оганов РГ. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(1):4-7).
18. Barbarash OL, Semjonov VYu, Samorodskaya IV. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass crafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;3:6-13. Russian. (Барбараш ОЛ, Семенов ВЮ, Самородская ИВ и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;3:6-13).
19. Wiklund P, Tormakangas T, Shi Y, Wu N, Vainionpaa A, Alen M, Cheng S. Normal-weight obesity and cardiometabolic risk: A 7-year longitudinal study in girls from prepuberty to early adulthood. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(6): 1077-82.
20. Stefan N, Haring HU. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152-62.
21. Xianglan Z, Xiao-Ou S. Visceral adiposity and risk of coronary heart disease in relatively lean Chinese adults. *Int J Cardiol.* 2013;168(3): 2141-5.

# Отсутствие эффекта эволокумаба у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией

К.С. Бенимецкая<sup>1, 2</sup>, К.В. Макаренко<sup>1</sup>, Л.Д. Латынцева<sup>1</sup>, О.В. Цыганкова<sup>1, 3</sup>, С.В. Астраков<sup>2</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>1</sup>, Ю.И. Рагино<sup>1</sup>, М.И. Воевода<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

<sup>2</sup> Институт медицины и психологии, Новосибирский национальный исследовательский государственный Университет (НГУ), Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Новосибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Новосибирск

## Абстракт

*Семейная гиперхолестеринемия – аутомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся значительным подъёмом уровня холестерина крови, преждевременным развитием и прогрессированием атеросклероза. При гомозиготной форме уровень общего холестерина превышает 14 ммоль/л. Приводится случай отсутствия эффекта препарата класса ингибиторов PCSK9 у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией, компаунд-гетерозиготы по гену рецепторов липопротеидов низкой плотности, нуждающейся в терапии ингибиторами PCSK9, согласно российским рекомендациям по лечению семейной гиперхолестеринемии.*

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, компаунд-гетерозигота, холестерин липопротеидов низкой плотности, атеросклероз, ксантомотоз, ингибиторы PCSK9, эволокумаб.

## Evolocumab had no effect in young women with familial hypercholesterolemia

K.S. Benimetskaya<sup>1, 2</sup>, K.V. Makarenkova<sup>1</sup>, L.D. Latyntseva<sup>1</sup>, O.V. Cigankova<sup>1, 3</sup>, S.V. Astrakov<sup>2</sup>, E. V. Shakhshneider<sup>1</sup>, Yu. I. Ragino<sup>1</sup>, M. I. Voevoda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal State Budget Scientific Institution The Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Novosibirsk

<sup>2</sup> Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University (NSU), Novosibirsk

<sup>3</sup> Department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

## Abstract

*Familial hypercholesterolemia is an autosomal dominant genetic disorder characterized by a significant increase of blood cholesterol level, premature development and progression of atherosclerosis. In case of homozygous form total cholesterol level exceeds 14 mmol/l. The article presents the case of absence of PCSK9 inhibitor effect in a young woman with familial hypercholesterolemia, compound heterozygous for the low density lipoprotein receptor gene, who needs therapy with PCSK9 inhibitors, according to the Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia.*

**Key words:** familial hypercholesterolemia, compound heterozygous, low density lipoprotein cholesterol, atherosclerosis, xanthomatosis, PCSK9 inhibitors, evolocumab.

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является моногенным аутосомно-доминантным заболеванием, которое сопровождается преждевременным развитием и прогрессированием атеросклероза. Гомозиготная форма встречается в одном случае из 300 тыс. – 1 млн человек и характеризуется крайне высокими уровнями общего холестерина (ОХС) – 14–26 ммоль/л [1].

Введение ингибиторов PCSK9 приводит к дополнительному снижению холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 50–60% у пациентов уже принимавших статины в сочетании с эзетемибом или без него [2–13]. Мы наблюдали случай неэффективности ингибитора PCSK9 эволокумаба у молодой женщины с СГХС, с перенесённым Q-позитивным инфарктом миокарда, множественными операциями чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), стенокардией напряжения, являющейся компаунд-гетерозиготой по гену рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

## Клинический случай

Пациентка А., 28 лет, при поступлении в Клинику «НИИТПМ» предъявляла жалобы на смешанную одышку, боли за грудиной сжимающего характера с иррадиацией в шею, которые возникают при физической нагрузке (ходьба 150–300 метров) и купируются приемом нитратов или самостоятельно в покое, отёки ног до нижних третей голеней.

Анамнез заболевания пациентки можно проследить с детства: уже в четырёхлетнем возрасте у неё появились первые ксантомы, некоторые были удалены в 13 лет, затем рецидивировали. В возрасте 23 лет впервые отметила повышение АД и уже спустя три года стала получать постоянную антигипертензивную терапию. В возрасте 24 лет пациентка перенесла ОРВИ, на фоне которой отметила ранее не беспокоящие жалобы на одышку при физической нагрузке, соответствующую II функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской Ассоциацией кардиологов (НУНА), и учащённое сердцебиение.

При лабораторном обследовании был выявлен уровень общего холестерина 24 ммоль/л, после чего была диагностирована СГХС, назначенные статины принимала нерегулярно. К 25 годам одышка усилилась до уровня III–IV ФК ХСН по НУНА, дебютировала клиника стенокардии напряжения на уровне I ФК, по данным коронароангиографии (КАГ) было выявлено трёхсосудистое поражение с гемодинамически значимыми стенозами, а также гемодинамически значимые стенозы правой и левой внутренних сонных артерий (ВСА). В течение следующих четырёх месяцев в Новосибирском научно-исследовательском институте патологии

кровообращения (ННИИПК) выполнены операции ЧТКА со стентированием ствола левой коронарной артерии (ЛКА), правой коронарной артерии (ПКА), огибающей артерии (ОА), чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТА) со стентированием правой и левой ВСА. Через год клиника стенокардии напряжения прогрессировала и достигла II–III ФК, вновь проведена КАГ, выявлен стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) 80%, окклюзия ПКА в стенке, окклюзия ОА в стенке. По данным ЭхоКГ – акинез задней и нижней стенок левого желудочка (ЛЖ), снижение фракции выброса (ФВ) до 47%, умеренная митральная недостаточность. Рекомендовано решение вопроса о проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ), в связи с чем поступила в ННИИПК на фоне медикаментозной терапии: ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки нерегулярно, изосорбида динитрат 40 мг в сутки, метопролола сукцинат 25–50 мг в сутки, спиронолактон 100 мг в сутки.

Анализ липидного спектра в ННИИПК: ОХС 21,9 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) 2,9 ммоль/л, ХС ЛНП 18,5 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 2,1 ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) 1,0 ммоль/л. В коагулограмме обращало на себя внимание повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (42,7 сек), фибриногена (4,4 г/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (11,0), Д-димера (0,89 мг/л), что было расценено как состояние тромботической готовности, выявлены мутации в генах альфа-2-интегрина, тромбоцитарного гликопротеина III А, ингибитора активатора плазминогена. По результатам КАГ: стеноз проксимального сегмента ПНА 65%, среднего сегмента – 85%, рестеноз стентированного участка проксимальной трети ОА 70%, дистально реокклюзия в стенке, окклюзия ветви тупого края (ВТК), субокклюзия устья ПКА с последующей реокклюзией в стенке, с межсистемными коллатеральными.

Учитывая значимые нарушения системы гемостаза и липидного спектра, риск периоперационных осложнений при прямой реваскуляризации миокарда и устранении стенозов брахиоцефальных артерий (БЦА) был оценён как крайне высокий, рекомендовано первым этапом скорректировать метаболические показатели, а вторым этапом – провести аутоартериальное коронарное шунтирование. Для этого пациентка поступает в Клинику «НИИТПМ», где проводится дальнейшее обследование.

В анамнезе жизни стоит отметить, что женщина курит, ее индекс пачка/лет равен 7,5. В 17 лет родила здорового сына, беременность и роды протекали без осложнений. При анализе родословной прослеживается четкая наследственная отягощенность в отношении сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятными исходами по материнской линии. Сын пациентки не имеет фенотипических стигм дислипидемии.

При объективном осмотре обращали на себя внимание ксантомы в межпальцевых промежутках обеих кистей, в области локтевых и коленных суставов, липоидная дуга роговицы обоих глаз, ксантелазмы век, сухожильные ксантомы обоих пястно-фаланговых суставов, сгибателей стоп, коленных и локтевых суставов, ахиллово сухожилие утолщено с обеих сторон до 2,5 см (при норме

< 2 см). Аускультативно определялся систолический шум над обеими сонными артериями. Артериальное давление 140/80 мм рт ст на обеих руках. Отеки нижних конечностей до нижней трети голени.

Анализ липидного спектра в «НИИТПМ» представлен в табл. 1.

По данным ЭКГ выявлены признаки коронарной недостаточности в передне-перегородочной

**Таблица 1.** Изменения уровня липидов через 4 недели терапии в Клинике «НИИТПМ»

Показатель	Исходно, единицы измерения	Через 4 недели терапии, ммоль/л*	Разница, ммоль/л	Разница, %
ОХС, ммоль/л	18,6	12,6	6	32,3
ХС ЛНП, ммоль/л	16,1	11,1	5	31,1
не-ХС ЛВП, ммоль/л	16,8	11,6	5,2	31
ХС ЛВП, ммоль/л	1,8	1	0,8	44,4
ТГ, ммоль/л	1,5	1,2	0,3	20
Лп(а), мг/дл	32,3	–	–	–

*Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, не-ХС ЛВП – холестерин не-липопротеидов высокой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, Лп(а) – липопротеид(а). \* – розувастатин 40 мг в сутки, эзетимиб 10 мг в сутки*

области, верхушечной области, рубцовые крупноочаговые изменения миокарда нижней стенки ЛЖ. По данным дуплексного сканирования сонных артерий: гетерогенная атеросклеротическая бляшка в средней трети правой общей сонной артерии (ОСА) (стеноз 73%), гемодинамически значимые стенозы в устьях обеих передних коммуникантных артерий, устье правой позвоночной артерии. По данным МСКТ – стеноз во втором сегменте правой подключичной артерии до 75%.

Необходимо отметить, что при оценке по голландским (Dutch Lipid Clinic Network) диагностическим критериям СГХС пациентка набрала 17 баллов (без учёта генетического исследования), что относит её к категории «Определённая СГХС». По британским (Simon Broome Registry) диагностическим критериям СГХС, пациентка также относилась к категории «Определённая СГХС».

Генетический скрининг СГХС может не использоваться в рутинной клинической практике, но он крайне полезен при проведении каскадного скрининга, нередко выявление мутаций увеличивает приверженность пациентов к терапии [1]. Пациентке было проведено таргетное секвенирование четырёх генов, ответственных за развитие аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной СГХС (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1). Были найдены мутации в гене рецептора ЛНП – D266N и C352R – две редко встречающиеся мутации, представленные в гетерозиготном варианте, ассоциированные по данным литературы с СГХС [14–23]. Более того,

первая приводит к крайне низкому содержанию рецепторов ЛНП [15]. Наличие двух мутаций в гетерозиготном варианте в одном гене дают клинику гомозиготной СГХС, в этом случае говорят о «компаунд-гетерозиготе».

Целью гиполипидемической терапии является достижение уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, так как у пациентки с СГХС присутствует ИБС [1]. Вследствие того, что речь идёт о компаунд-гетерозиготе по гену рецепторов ЛНП, которая клинически проявляется как гомозиготная СГХС, в лечении данной пациентки мы можем использовать высокоинтенсивную статинотерапию, программный аферез ЛНП, эволокумаб, эзетимиб [1]. Пациентке были рекомендованы все методы немедикаментозной коррекции дислипидемии, назначен оригинальный розувастатин в дозе 40 мг в сутки, эзетимиб 10 мг в сутки, кроме того, продолжена двойная антиагрегантная терапия, назначен бисопролол, периндоприл, спиронолактон, нитраты пролонгированного действия. Через четыре недели пребывания в Клинике «НИИТПМ» на фоне проводимой гиполипидемической терапии было достигнуто некоторое снижение липидов крови (табл. 1).

После выписки из Клиники «НИИТПМ» пациентка вернулась в Сахалинскую область, где проживала, через непродолжительное время самостоятельно отменила гиполипидемические препараты. В Сахалине пациентка трижды получила инъекции эволокумаба в режиме 140 мг раз в две недели, но самостоятельно прервала лечение.

Эффект трех доз эволокумаба отсутствовал: уровень ХС ЛНП вырос на 0,2 ммоль/л по сравнению с его концентрацией до начала терапии ингибитором PCSK9. Вероятно, это связано с тем, что пациентка является носителем мутации, ассоциированной со сниженным количеством рецепторов ЛНП (D266N гена рецепторов ЛНП) [15], а, учитывая механизм действия, ингибиторы PCSK9 эффективны в снижении ХС ЛНП у пациентов с адекватным синтезом рецепторов ЛНП в печени. При недостаточности рецепторного поля ЛНП высоко вероятен слабый ответ на терапию ингибитором PCSK9 [24].

### Заключение

Был рассмотрен клинический случай неэффективности эволокумаба у молодой женщины с СГХС, с перенесенным Q-позитивным инфарктом миокарда, множественными ЧТКА, стенокардией напряжения, являющейся компаунд-гетерозиготой по гену рецепторов ЛНП. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз у таких пациентов, СГХС необходимо своевременно диагностировать и использовать все имеющиеся немедикаментозные и фармакологические возможности для достижения

целевых уровней ХС ЛНП. Важно помнить, что в редких случаях такой инновационный и высокоэффективный метод лечения дислипидемий как применение ингибиторов PCSK9, может быть неэффективен в связи с мутациями в гене рецепторов ЛНП, вызывающими их недостаточность на поверхности гепатоцитов.

### Благодарности

Авторы благодарят сотрудников Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, принимавших участие в лечении данной пациентки, в частности д.м.н. Чернявского А.М., к.м.н. Бобошко А.В., д.м.н. Альсова С.А., Ефремову О.С. Авторы благодарят врача-кардиолога Чичину Е.Е., проводившую лечение пациентки в Сахалине.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Ezhov MV, Sergienko IV, Rozbkova TA, Kubarchuk WW, Kononov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leontieva IV, Bazhan SS, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *JAD*. 2016;4(25):21–29. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, Еришова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Бажан СС, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *АиД*. 2016;4(25):21–29).
2. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stabl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Gary D, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108–1118.
3. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–1819.
4. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS; OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(2):234–243. Epub 2013 Nov 19.
5. Koren MJ, Lundquist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531–2540. Epub 2014 Mar 29.
6. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870–1882.
7. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–2548.

8. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, Wild RA, Grundy SM, Daviglius M, Ferdinand KC, Vijayaraghavan K, Deedwania PC, Aberg JA, Liao KP, McKenney JM, Ross JL, Braun LT, Ito MK, Bays HE, Brown WV, Underberg JA; NLA Expert Panel. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6 Suppl):1-122. Epub 2015 Sep 18.
9. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin Type 9 Antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):40-51.
10. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, for the TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9665):341-350. Epub 2014 Oct 01.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA, for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
12. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, B Xu. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a metaanalysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13:123.
13. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lbermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(6):536-545. Epub 2015 Nov 17.
14. Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet*. 2001;109(6):602-15. Epub 2001 Nov 9.
15. Slimane M, Lestavel S, Clavey V, Maatouk F, Ben F, Fruchart J, Hammami M, Benlian P. CYS127S (FH-Kairouan) and D245N (FH-Tozeur) mutations in the LDL receptor gene in Tunisian families with familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet*. 2002;39(11):e74.
16. Yu W, Nobara A, Higashikata T, Lu H, Inazu A, Mabuchi H. Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population. *Atherosclerosis*. 2002;165(2):335-342.
17. Dedoussis GV, Genschel J, Bochow B, Pitsavos C, Skoumas J, Prassa M, Lkbagvasuren S, Toutouzas P, Vogt A, Kassner U, Thomas HP, Schmidt H. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in German and Greek patients. *Hum Mutat*. 2004;23(3):285-6.
18. Leren TP, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, Surensen S, Bakken KS. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med*. 2004;4(1):75-85.
19. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, Jensen LG, Faergeman O. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):155-60. Epub 2005 Jan 12.
20. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, Pederiva C, Martini S, Abello F, Baracco V, Pisciotto L, Pino E, Calandra S, Bertolini S. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;155(2):199-204.e2. Epub 2009 May 15.
21. Duková L, Kopeková L, Jansová E, Tichá L, Freiburger T, Zapletalová P, Šokva V, Ravuková B, Fajkusová L. An APEX-based genotyping microarray for the screening of 168 mutations associated with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011;16(1):139-45. Epub 2011 Jan 21.
22. Widbalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):239-247.
23. Alonso R, Defesche JC, Tejedor D, Castillo S, Stef M, Mata N, Gomez-Enterria P, Martinez-Faedo C, Forga L, Mata P. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. *Clin Biochem*. 2009;42(9):899-903. Epub 2009 Feb 6.
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner J, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;253:281-344.

# Сообщение об исследовании REAL-CAD

«Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease» (REAL-CAD) – (Рандомизированное сравнение агрессивной или умеренной гиполипидемической терапии питавастатином при ишемической болезни сердца).

**Сообщение об исследовании REAL-CAD «Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease» (REAL-CAD) – (Рандомизированное сравнение агрессивной или умеренной гиполипидемической терапии питавастатином при ишемической болезни сердца).**

На завершившейся 13 ноября 2017 года ежегодной сессии Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) значительный интерес среди присутствующих вызвало сообщение о клиническом исследовании REAL-CAD, проведенном японскими врачами и которое заключалось в сравнительной оценке результатов лечения, полученных при назначении высокой дозы (4 мг) питавастатиона и умеренной (1 мг) дозы этого препарата. Период наблюдения за каждым пациентом составил в среднем 3,9 года. В исследование были включены 13,054 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте от 20 до 80 лет.

Целью исследования REAL-CAD являлась проверка гипотезы о том, что терапия питавастатином в высокой дозе (4 мг/сут.), по сравнению с низкой дозой (1 мг/сут.), позволит существенно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС1.

Для оценки эффективности терапии питавастатином в высокой дозе была принята комбинированная первичная конечная точка, включавшая в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда без смертельного исхода, ишемический инсульт без смертельного исхода и нестабильную стенокардию1.

Пациенты, отвечавшие всем критериям включения, в течение месяца вводного периода принимали питавастатин в дозе 1 мг/сутки; по прошествии 1 месяца они были распределены на 2 группы: для приёма питавастатиона в дозе 1 мг/сут. (группа терапии умеренной интенсивности) или в дозе 4 мг/сут2 (группа интенсивной терапии).

Нужно отметить, что по своей гиполипидемической активности 1 мг питавастатиона приблизительно эквивалентен 5 мг аторвастатиона, а 4 мг – 20 мг аторвастатиона. Следует так же отметить, что японская популяция более чувствительна к развитию побочных эффектов при приёме статинов, поэтому

в Японии традиционно назначают более низкие дозы статинов по сравнению с теми, которые назначают в Европейских странах и США. В группу терапии умеренной интенсивности было включено 6528 пациентов, в группу высокой интенсивности – 6526 пациентов; группы были сопоставимы по всем традиционно сравниваемых клиническим параметрам, сопутствующим заболеваниям и проводимой терапии. Исследование носило характер открытого, т.е. было максимально приближено к условиям реальной клинической практики.

Результаты исследования показали, что по сравнению с исходными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицеридов (ТГ), достигнутыми на фоне приема питавастатиона в дозе 1 мг/сут, и которые составили  $87,9 \pm 19,0$  мг/дл ( $2,26$  ммоль/л),  $50,7 \pm 12,6$  мг/дл ( $1,3$  ммоль/л) и  $144,7 \pm 89,6$  мг/дл ( $1,6$  ммоль/л) соответственно, уже через 6 месяцев в группе высокой дозы питавастатиона средний уровень ХС ЛНП составил  $73,8 \pm 20,3$  мг/дл ( $1,9$  ммоль/л), а в группе низкой дозы –  $89,4 \pm 21,4$  мг/дл<sup>1</sup> ( $2,3$  ммоль/л). Таким образом, в группе принимавшей 1 мг питавастатиона, по сравнению с уровнем в начале включения, дальнейшего снижения ХС ЛНП не наблюдалось, в то время как в группе больных принимавших 4 мг. препарата уровень ХС ЛНП снизился на 13%. Исследователи так же наблюдали достоверное снижение уровня С-реактивного белка в группе интенсивной терапии. Но, конечно, главное достижение исследования REAL-CAD – это результаты по конечным точкам. В группе интенсивной терапии наблюдали снижение сердечно-сосудистых событий, заявленных в первичной комбинированной конечной точке на 19%. Смертность от всех причин в этой группе снизилась на 19%, а смертность от сердечно-сосудистых осложнений на 22 процента. Такой интегральный показатель, как число больных, которых нужно лечить в течение 5 лет, чтобы предотвратить 1 событие (NNT) составил 63. Этот результат оправдывает назначение питавастатиона в высокой дозе в популяции высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Профиль безопасности сравниваемых доз был сопоставим в обеих группах: в группе терапии умеренной интенсивности наблюдали 1 случай рабдомиолиза,



в группе высокой интенсивности – 2 случая, то есть риск рабдомиолиза при приеме питавастатина минимален вне зависимости от дозы. Случаи миалгии/миопатии без повышения креатинкиназы наблюдались достоверно чаще в группе интенсивной терапии (45 против 121 соответственно). Что касается появления новых случаев сахарного диабета, то разницы между двумя исследуемыми группами не было (279 случаев в первой группе и 285 во второй – различие не достоверно). Следует заметить, что питавастатин имеет репутацию наименее диабетогенного статина и проведенное исследование подтверждает это убеждение. Не было также существенной разницы по уровню сывороточных ферментов; их повышение было минимальным.

### Заключение

Таким образом, в исследовании REAL-CAD получены важные дополнительные сведения об эффективности и безопасности высокой дозы питавастатина, что лишний раз подтверждает целесообразность назначения высоких доз статинов у больных с очень

высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. К сожалению, до настоящего времени у многих врачей существует предубеждение в отношении назначения статинов в высоких дозах у больных высокого и очень высокого риска. В то же время исследования TNT, PROVE-IT и теперь REAL-CAD убедительно развеивают эти предубеждения.

Несмотря на то, что исследование REAL-CAD было проведено только на японской популяции, которая отличается от европейской своей более высокой склонностью к развитию осложнений при приеме статинов в высоких дозах, тем не менее, его результаты можно экстраполировать и на другие этнические группы, руководствуясь принципом, что терапия статинами должна быть адекватной степени сердечно-сосудистого риска и должна проводиться в оптимально переносимых дозах. Соблюдение этого правила ведет к реальному снижению, как в популяции, так и на индивидуальном уровне, частоты сердечно – сосудистых осложнений, таких как коронарная смерть, различные варианты острого коронарного синдрома, ишемический мозговой инсульт и другие осложнения атеросклероза.

### Список литературы

1. *'Does High-Intensity Pitavastatin Therapy Further Improve Clinical Outcomes? The REAL-CAD Study in 13,054 Patients with Stable Coronary Artery Disease', Late Breaking Clinical Trial Session, American Heart Association (AHA) Annual Scientific Sessions 2017, November 13, 2017.*
2. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058.*
3. *'Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD)'. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730>.*
4. *Pitavastatin SmPC.*

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

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

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

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