

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2019

Основан в 2004 г.

Том 15

№ 3

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
2019

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

ИЗДАТЕЛЬ

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН

Тел.: (383) 267-47-43; 211-75-08

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerоз@gmail.com

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций за серий ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Периодичность: 4 раза в год

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс»-11223, или в отделе маркетинга Издательства СО РАН, справки по тел. (383)330-17-58

Редактор *И.А. Абрамова*

Художественный редактор *Е.В. Сентябова*

Оператор электронной верстки *И.В. Мелехов*

Подписано в печать 07.11.2019.

Выход в свет 31.11.2019. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 8,8. Усл. печ. л. 9,7. Тираж 1000 экз.

Заказ № 213. Цена свободная. 16+

Издательство СО РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
E-mail: psb@sibran.ru
Тел.: (383)330-80-50

Отпечатано в Издательстве СО РАН
Интернет-магазин Издательства СО РАН
<http://www.sibran.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Ю.П. Никитин — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Заместители главного редактора:

В.В. Кухарчук — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

Ю.И. Рагино — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова — д.м.н. (Новосибирск)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

М.И. Воевода — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.В. Гафаров — д.м.н., профессор (Новосибирск)

М.В. Ежов — д.м.н., профессор (Москва)

Е.В. Каишанова — д.м.н., доцент (Новосибирск)

Н.Г. Колосова — д.б.н. (Новосибирск)

И.И. Логвиненко — д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.М. Максимов — д.м.н., доцент (Новосибирск)

С.К. Малютин — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Л. Маркель — д.б.н., профессор (Новосибирск)

С.В. Мустафина — д.м.н. (Новосибирск)

К.Ю. Николаев — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Н. Рябиков — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Г.И. Симонова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.М. Чернявский — д.м.н., профессор (Новосибирск)

О.В. Цыганкова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Д.А. Яхонтов — д.м.н., профессор (Новосибирск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Кемерово)

Ю.В. Белов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.А. Бойцов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

В.В. Власов — академик РАН (Новосибирск)

В.С. Гуревич — д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.Д. Денисенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)

Р.С. Карпов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.В. Каишалап — д.м.н., доцент (Кемерово)

А.В. Кочетов — чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор (Новосибирск)

Р.Г. Оганов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.Н. Покровский — д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Попов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.П. Пузырев — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

А.Н. Романова — д.м.н. (Якутск, Республика Саха (Якутия))

И.В. Сергеенко — д.м.н., профессор (Москва)

А.В. Сусеков — д.м.н., профессор (Москва)

В.А. Ткачук — академик РАН, д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Шалаев — д.м.н., профессор (Тюмень)

Е.В. Шляхто — академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.Б. Абдалиев — д.м.н., профессор (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов — д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак — профессор (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев — д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А.Л. Катапано — профессор (Милан, Италия)

К. Кууласма — профессор (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот — профессор (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов — профессор (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка — профессор (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс — профессор (Барселона, Испания)

Ян А. Стассен — профессор (Лёвен, Бельгия)

Я. Туомилехто — профессор (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин — д.м.н., профессор (Окленд, Франция)

Дж. Чепмен — профессор (Париж, Франция)

Свен Эббесон — профессор (Фэрбенкс, США)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2019

Научно-практический журнал

Том 15, № 3

СОДЕРЖАНИЕ

Рекомендации по контролю уровня холестерина в крови: десять ключевых моментов по сокращению риска развития атеросклероза сердечно-сосудистой системы с помощью контроля уровня холестерина	5
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Максимов В.Н., Гуражева А.А., Орлов П.С., Малютина С.К., Иванова А.А., Максимова С.В., Родина И.А., Хамович О.В., Новосёлов В.П. Сравнительный анализ количества копий митохондриальной ДНК в ткани миокарда при внезапной сердечной и несердечной смерти	36
Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Долинчик Т.Р., Кузьмина А.А., Бычкова Е.Е. Диагностика инсулинрезистентности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: фокус на пептидный гормон грелин	42
Орлов П.С., Максимов В.Н., Михайлова С.В., Иванощук Д.Е., Малютина С.К., Воевода М.И. Пилотное исследование ассоциации полиморфизмов генов <i>TRPA1</i> и <i>TRPV1</i> с инфарктом миокарда	50
Мусихина Н.А., Петелина Т.И., Еменева И.В., Дьячков С.М. Биохимические маркеры воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом	56

ОБЗОРЫ

Громов А.А., Кручинина М.В., Кручинин В.Н. Особенности состояния гемостаза и липидного профиля на Севере	62
Полтаранина В.А., Кашталап В.В., Воробьев А.С., Сулейманов Р.Р., Коваленко Л.В., Сатинов А.В., Урванцева И.А. Современные подходы к оценке риска у пациентов с острым коронарным синдромом	78

© НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 2019
© Оформление. Издательство СО РАН, 2019

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2019

Research and Practical Journal

Volume 15, No. 3

CONTENTS

- Guideline on the management of blood cholesterol: top 10 take-home messages to reduce risk of atherosclerotic cardiovascular disease through cholesterol management 5**

ORIGINAL ARTICLES

- Maksimov V.N., Gurazheva A.A., Orlov P.S., Malyutina S.K., Ivanova A.A., Maksimova S.V., Rodina I.A., Khamovich O.V., Novosyolov V.P.**
Comparative analysis of mitochondrial DNA copy numbers in myocardial tissue in sudden cardiac and non-cardiac death 36
- Belik E.V., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Dolinchik T.R., Kuz'mina A.A., Bychkova E.E.**
Diagnosis of insulin resistance in patients at high cardiovascular risk: focus on peptide hormone ghrelin 42
- Orlov P.S., Maksimov V.N., Mikhaylova S.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Voevoda M.I.**
Pilot study of the association of *TRPA1* and *TRPV1* gene polymorphisms with myocardial infarction 50
- Musikhina N.A., Petelina T.I., Emeneva I.V., Dyachkov S.M.**
Biochemical markers of inflammation in patients with acute coronary syndrome 56

REVIEWS

- Gromov A.A., Kruchinina M.V., Kruchinin V.N.**
Hemostasis and lipid profile features in the North 62
- Poltaranina V.A., Kashtalap V.V., Vorobyev A.S., Suleymanov R.R., Kovalenko L.V., Satinov A.V., Urvantseva I.A.**
Modern approaches to risk assessment in patients with acute coronary syndrome 78

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ:
ДЕСЯТЬ КЛЮЧЕВЫХ МОМЕНТОВ ПО СОКРАЩЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА***

Отчет целевой группы по руководству по клинической практике Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (AHA)

Авторы (члены рабочей группы): S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey, C. Beam, K.K. Birtcher, R.S. Blumenthal, L.T. Braun, S. de Ferranti, J. Faiella-Tommasino, D.E. Forman, R. Goldberg, P.A. Heidenreich, M.A. Hlatky, D.W. Jones, D. Lloyd-Jones, N. Lopez-Pajares, C.E. Ndumele, C.E. Orringer, C.A. Peralta, J.J. Saseen, S.C. Smith, Jr., L. Sperling, S.S. Virani, J. Yeboah

(продолжение, начало публикации в № 2)

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Методология и анализ фактических данных

Рекомендации, перечисленные в настоящем руководстве, по мере возможности основаны на фактических данных. С мая 1980 г. по июль 2017 г. проведен их первоначальный обширный обзор, включивший данные литературы об исследованиях с участием людей, опубликованной на английском языке и индексируемой в MEDLINE (PubMed), EMBASE, библиотеке Кокрейна, Агентстве по исследованиям и качеству здравоохранения и других базах данных, имеющих отношение к настоящему руководству. Поиск происходил главным образом по следующим ключевым словам: гиперлипидемия, холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, эзетимиб, секвестранты желчных кислот, ингибиторы PCSK9, образ жизни, диета, физические упражнения, лекарства, ребенок, подросток, скрининг, первичная профилактика, вторичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), кальций коронарных артерий, наследственная гиперхолестеринемия, факторы риска атеросклеротических ССЗ, статинотерапия, сахарный диабет, женщины, приверженность, испанцы/латиноамериканцы, южноазиаты, афроамериканцы. Дополнительные релевантные исследования, опубликованные до августа 2018 г., также были рассмотрены рабочей группой и при необходимости добавлены в таблицы фактических данных, которые в окончательном виде опубликованы в виде он-лайн приложения (Online Data Supplement) и обобщают фактические данные, используемые рабочей группой для формулирования рекомендаций. Отобранные и опубликованные в настоящем документе ссылки носят ознакомительный характер и не являются всеобъемлющими.

Как отмечается в подробном варианте преамбулы, для проведения официального систематического обзора критических клинических вопросов, связанных с холестерином, создан независимый Комитет по оценке доказательств (табл. 1). Рабочая группа рассмотрела результаты данного обзора для включения в настоящее руководство и одновременно оценила данные исследований, относящиеся к остальной части руководства. Выводы Комитета по оценке доказательств и членов рабочей группы официально представлены и обсуждены, на основе чего разработаны рекомендации. Систематический обзор руководства по клинической практике холестерина 2018 г. (S1.1-1) публикуется в сочетании с настоящим руководством и включает в себя соответствующие дополнения к данным.

* Оригинальный текст опубликован в American Journal of Cardiology, 2018, pii: S0735-1097(18)39035-1, doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.004, а также в Circulation, 2019, Vol. 139, N 25, P. e1082-e1143.

© 2018 by the American Heart Association, Inc., and the American College of Cardiology Foundation. Адаптированный перевод с английского языка и публикация настоящих рекомендаций выполнены с разрешения Американского колледжа кардиологии, лицензия № 4604600010550.

Вопросы Комитета по оценке доказательств

Вопрос	Номер раздела
Среди взрослых 20 лет и старше с клиническим случаем атеросклероза (например, ИБС, заболевание периферических артерий или ССЗ) или с высоким риском атеросклеротического ССЗ какова степень улучшения по шкале клинических преимуществ (абсолютное уменьшение числа больных, которых необходимо лечить) в индивидуальных опорных точках и комбинированных ишемических событиях (например, фатальные сердечно-сосудистые события, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная ангина) и какова величина ущерба (абсолютное увеличение числа больных, которых необходимо лечить) в силу побочных эффектов вследствие снижения уровня ХС ЛПНП (например, рак, рабдомиолиз, сахарный диабет) в больших РКИ (более 1000 участников, запланированная продолжительность более 12 месяцев) со статинотерапией плюс второй липид-снижающий препарат по сравнению с монотерапией статинами?	4.1

Примечание. Клиническое атеросклеротическое ССЗ включает острый коронарный синдром с наличием в анамнезе ИМ, стабильной или нестабильной стенокардии, реваскуляризации коронарных или других артерий, инсульта, транзиторной ишемической атаки или заболевания периферических артерий, включая аневризму аорты, все атеросклеротического происхождения. Аббревиатуры развернуты в разделе 1.6.

Численные значения для триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов невысокой плотности приведены как в мг/дл, так и в ммоль/л. Для преобразования в ммоль/л значения в мг/дл для общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов невысокой плотности были разделены на 38,6, а для триглицеридов – на 88,6.

10 мая 2018 г. один из членов рабочей группы обсудил свое участие в поддерживаемом отраслью многоцентровом исследовании, которое, по его мнению, не имеет отношения к настоящему руководству по профилактике. Однако при рассмотрении этого вопроса с использованием конкретных критериев АСС/АНА (Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации по проблемам сердца) решили, что в рамках текущей политики член рабочей группы, занимающийся разработкой клинических рекомендаций по профилактике, не должен быть связан с отраслью. Он был исключен из группы, а два раздела, им написанные, были удалены и заменены новыми материалами, написанными председателями рабочей группы. Проверенные разделы рассмотрены и одобрены всеми остальными членами рабочей группы. Исключенный член рабочей группы не участвовал в каких-либо дальнейших обсуждениях клинических рекомендаций или при рассмотрении рукописи или рекомендаций.

1.2. Структура рабочей группы

Рабочая группа состоит из медицинских экспертов, включая кардиологов, терапевтов, кардиохирургов, практикующих медсестер, фармацевтов, фельдшеров, педиатров, нефрологов и пациентов. В состав группы вошли представители Американской ассоциации по проблемам сердца (АНА), Американской коллегии кардиологов (АСС), Американской Ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации (AACVPR), Американской ассоциации Академии ассистентов врачей (ААРА), Ассоциации чернокожих кардиологов (АВС), Американского колледжа профилактической медицины (АСРМ), Американской диабетической ассоциации (АДА), Американского общества гериатрии (АГС), Американской ассоциации фармацевтов (АPhA), Американского общества профилактической кардиологии (АСРС), Национальной ассоциации липидологов (NLA) и профилактической сердечно-сосудистой Ассоциации медсестер (PCNA). В приложении 1 настоящего руководства перечислены соответствующие взаимоотношения членов группы с промышленностью и другими субъектами. В целях обеспечения абсолютной прозрачности все сведения о раскрытии информации членами группы доступны он-лайн.

1.3. Рассмотрение и утверждение руководства

Руководство рассмотрено 21 официальным рецензентом, каждый из которых был назначен АСС, АНА, ААРА, АВС, АСРМ, АДА, АГС, АPhA, АСПС, NLA и PCNA, а также 27 отдельными

рецензентами. Информация от RWI-рецензентов получена рабочей группой и опубликована в настоящем руководстве (Приложение 2).

Руководство одобрено для публикации руководящими органами АНА, ACC, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA и PCNA.

1.4. Сфера применения клинических рекомендаций

Цель настоящего руководства состоит в решении проблем наблюдения за пациентами с высоким уровнем холестерина в крови и связанными с этим расстройствами. Рабочая группа рассмотрела ранее опубликованные клинические рекомендации, повторные представления доказательств и соответствующие заявления. Таблица S1 в веб-дополнении содержит перечень публикаций и актуальных положений. Основные источники доказательств – результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Большинство РКИ выполнены с применением статинов в качестве единственного препарата, снижающего уровень холестерина (S1.4-1–S1.4-3). После опубликования клинических рекомендаций ACC/АНА по холестерину 2013 г. (S1.4-4) выполнены РКИ с использованием более новых холестерин-снижающих препаратов (не из группы статинов), в том числе эзетимиба и ингибиторов PCSK9, применение которых ограничено главным образом вторичной профилактикой у пациентов с очень высоким риском развития новых атеросклеротических ССЗ. Большинство других пациентов с атеросклеротическими ССЗ лечатся только статинами. Для первичной профилактики статины рекомендуются пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и взрослым в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом или с более высоким риском атеросклеротических ССЗ. В настоящем руководстве, как и в руководстве 2013 г., постоянное внимание уделяется обсуждению риска между врачом и пациентом для принятия общих решений. Обсуждению подлежат не только основные факторы риска объединенных групповых уравнений (PCE), но и другие; при неопределенном статусе риска для облегчения принятия решений у взрослых 40 лет и старше показан скрининг кальция коронарных артерий (ККА). У детей, подростков и молодых людей выявление лиц с семейной гиперхолестеринемией является приоритетной задачей. Однако наибольшее внимание уделяется сокращению риска атеросклеротических ССЗ посредством изменения образа жизни.

1.5. Класс рекомендаций и уровень доказательности

Рекомендации включают в себя класс рекомендаций (COR) и уровень доказательности (LOE). Класс рекомендаций указывает на силу рекомендации, охватывая оценочную величину и степень пользы пропорционально риску. Уровень доказательности оценивает качество научных доказательств, подтверждающих вмешательство на основе типа, количества и согласованности данных клинических испытаний и других источников (табл. 2) (S1.5-1).

1.6. Аббревиатуры

апо В	– аполипопротеин В
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ККА	– кальциноз коронарных артерий
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ОКС	– острый коронарный синдром
ОХ	– общий холестерин
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
ХС	– холестерин
COR	– класс рекомендаций
ЕО	– экспертное мнение
LD	– ограниченные данные
LOE	– уровень доказательности

Таблица 2

Применение класса рекомендаций и уровня доказательств к клиническим стратегиям, вмешательствам, лечению или диагностическому тестированию в уходе за пациентами* (обновлено в августе 2015 г.)

КЛАСС (СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ)	
Класс I (сильные)	Польза >>> Риск
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - рекомендуется - показано/полезно/эффективно/предпочтительно - может быть представлено/административно закреплено/другое - фразы сравнительной эффективности †: • лечение/стратегия А рекомендовано(а) / показано(а) в предпочтение лечению Б • должно быть выбрано лечение А, но не лечение Б	
Класс IIa (умеренные)	Польза >> Риск
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - обосновано - может быть полезно/ эффективно/ выгодно - фразы сравнительной эффективности †: • стратегия/лечение А вероятно рекомендовано / показано в предпочтение лечению Б • обосновано выбрать лечение А в предпочтение лечению Б	
Класс IIb (слабые)	Польза ≥ Риск
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - возможно/может быть обосновано - возможно/может быть учтено - польза/ эффективность не известна/ не ясна/ не определена или неявно установлена	
Класс III: без преимуществ (умеренные)	Польза = Риск
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - не рекомендуется - не показано/не полезно/не эффективно/ не несёт в себе преимуществ - не должно быть выполнено/осуществлено/другое	
Класс III: вред (сильные)	Риск > Польза
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - потенциально вредно - причиняет вред - ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью - не должно быть представлено/ осуществлено/ другое	
УРОВЕНЬ (КАЧЕСТВО) ДОКАЗАТЕЛЬСТВА	
Уровень А	
- Высококачественное доказательство ‡, на основании данных более чем одного РКИ - Метаанализ высококвалифицированного РКИ - Одно или более РКИ, подтверждённое высококвалифицированными исследованиями регистра	
Уровень B-R	(Рандомизированные)
- Доказательства умеренного качества ‡, полученные в одном или более РКИ - Метаанализ в РКИ средней степени качества	
Уровень B-NR	(Нерандомизированные)
- Доказательства умеренного качества ‡, полученные в одном или более хорошо спланированном и хорошо выполненном нерандомизированном исследовании, обзорном исследовании или изучении регистра - Метаанализ подобных исследований	
Уровень C-LD	(Ограниченные данные)
- Рандомизированные или нерандомизированные обзорные исследования или исследования регистра определенной структуры и порядка проведения - Метаанализ подобных исследований - Психологические или механистические исследования людей	
Уровень C-EO	(Экспертное мнение)
Согласованное мнение базируется на клиническом опыте	

- Lp(a) — липопротеин (a)
PCE — объединенные групповые уравнения
QALY — год жизни с учетом ее качества
R — рандомизированный
RD — нерандомизированный
RWI — отношения с промышленностью и другими субъектами

2. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ССЗ

2.1. Сывороточный холестерин, липопротеины и атеросклеротические ССЗ

2.1.1. Холестерин, липопротеины и аполипротеин В

Известно, что сывороточный холестерин и переносящие его липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП) связаны с атеросклеротическими ССЗ. ХС ЛПНП — главная форма атерогенного холестерина. ЛПОНП — главный транспортер триглицеридов, входящий в их состав холестерин также атерогенен. ХС ЛПВП, по-видимому, не атерогенен. Хиломикроны транспортируют жиры, поступающие с пищей, их атерогенность не определена. Сочетание ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, называемое холестерином не-ЛПВП (non-HDL-C), наиболее атерогенно. Основным белком, встроенным в ЛПНП и ЛПОНП, является аполипротеин В (apo B); наряду с non-HDL-C, он более сильный показатель атерогенности, чем только ХС ЛПНП.

2.1.2. Холестерин, ХС ЛПНП и атеросклеротические ССЗ

Доказательства того, что сывороточный холестерин способствует атеросклеротическим ССЗ, поступают из нескольких источников: исследования на животных, генетические формы гиперхолестеринемии, эпидемиологические исследования и РКИ. Популяционные исследования в США (S2.1.2-1, S2.1.2-2) показывают, что оптимальный уровень общего холестерина составляет около 150 мг/дл (3,8 ммоль/л), что соответствует уровню ХС ЛПНП около 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Во взрослых популяциях с концентрацией холестерина в этом диапазоне атеросклеротические ССЗ встречаются реже (S2.1.2-3). РКИ холестерин-понижающих препаратов среди пациентов с факторами высокого риска подтверждают, что снижение содержания ХС ЛПНП приводит к заметному уменьшению заболеваемости атеросклеротическими ССЗ, подтверждая принцип «чем ниже, тем лучше» (S2.1.2-4—S2.1-6). Настоящее руководство опирается на данные новых РКИ с целью их трансляции и персонификации (адаптации под индивидуальные особенности пациентов) (S2.1.2-7).

2.1.3. ХС ЛПНП и прочие факторы риска

Хотя ХС ЛПНП является главной причиной атеросклероза, свой вклад вносят и другие факторы риска, к *основным* из которых относятся табакокурение, гипертония, дисгликемия и другие дислипидемии. Фактором риска служит также возраст человека, поскольку атеросклероз с его увеличением прогрессирует. Путем объединения всех основных факторов риска в уравнение прогнозирования можно оценить вероятность развития атеросклеротического ССЗ у человека. Фрамингемское исследование сердца (S2.1.3-1) занимает лидирующие позиции в создании уравнений прогнозирования рисков. Уравнения были улучшены в клинических рекомендациях АСС/АНА по холестерину

Примечание. Класс рекомендаций и уровень доказательности определены независимо друг от друга (любой класс рекомендаций может быть сопряжен с любым уровнем доказательности).

Уровень доказательности С не подразумевает, что рекомендация слабая. Много важных клинических вопросов, рассмотренных в руководстве, не ведут к клиническим испытаниям. Даже при невозможности проведения РКИ может сформироваться точное клиническое соглашение, что конкретный текст или терапия полезны или эффективны.

* Должен быть указан исходный результат или итог вмешательства (улучшенная клиническая выгода, повышение точности при диагностике или дополнительная прогностическая информация).

† Для рекомендаций сравнительной эффективности (COR I и IIa; только уровни доказательности А и В) в исследованиях, для которых они используются, должны применяться прямые сравнения оцениваемых лечебных процедур или стратегий.

‡ Применяется метод оценки качества, включающий применение стандартизованных, широко используемых и, желательно, подтвержденных инструментов ранжирования. Для систематических отчетов привлекается и Комитет по рассмотрению доказательств.

2013 г. (S2.1.3-2) путем сбора данных из 5 когорт, сформированных по общим признакам (в данном случае это возраст и тип терапевтического воздействия), которые были широко представлены в США. Эти так называемые групповые уравнения проверены на более широком срезе населения США соответственно когортам (S2.1.3-3). Первоначально данные Инициативы по охране женского здоровья современной многонациональной когорты женщин в постменопаузе, по-видимому, указывали на то, что эти объединенные групповые уравнения завышали риск атеросклеротических ССЗ. Однако когда данные из центров услуг Medicare & Medicaid улучшили наблюдение за событиями, авторы обнаружили, что уравнения хорошо дифференцируют риск (S2.1.3-4).

Несколько других факторов связаны с атеросклеротическими ССЗ, в настоящем руководстве они называются *факторами, повышающими риск*. Прогнозы будущего риска, полученные из основных факторов риска и факторов, повышающих риск, могут быть использованы для корректировки интенсивности ЛПНП-снижающей терапии.

2.2. Измерения холестерина ЛПНП и не-ЛПНП

Рекомендации для измерения холестерина ЛПНП и не-ЛПНП. Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложении 1.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	B-NR	1. У взрослых в возрасте 20 лет и старше, не получающих гиполипидемическую терапию, для оценки риска атеросклеротических ССЗ и регистрации исходного уровня ХС ЛПНП эффективно измерение липидного профиля плазмы натощак или не натощак (S2.2-1—S2.2-6)
I	B-NR	2. У взрослых в возрасте 20 лет и старше, у которых в исходном липидном профиле не натощак уровень триглицеридов составляет 400 мг/дл или выше ($\geq 4,5$ ммоль/л), следует повторно оценить липидный профиль натощак для оценки уровня триглицеридов натощак и исходного уровня ХС ЛПНП (S2.2-1—S2.2-4)
IIa	C-LD	3. Для взрослых с уровнем ХС ЛПНП менее 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) измерение прямого или модифицированного ХС ЛПНП является целесообразным для повышения точности по формуле Фридевальда (S2.2-7—S2.2-9)
IIa	C-LD	4. У взрослых в возрасте 20 лет и старше и без анамнеза атеросклеротического ССЗ, но с семейным анамнезом раннего атеросклеротического ССЗ или генетически обусловленной гиперлипидемии измерение липидного профиля плазмы натощак является целесообразным в рамках первоначальной оценки, чтобы помочь в понимании и идентификации наследственных липидных расстройств

Краткое содержание

Стандартным методом расчета содержания ХС ЛПНП является формула Фридевальда: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХ}) - (\text{триглицериды}/5) - (\text{ХС ЛПВП})$. Когда уровень триглицеридов не повышен, это уравнение достаточно точно, однако при гипертриглицеридемии расчет концентрации ЛПНП по Фридевальду может быть ошибочным. После нормального приема пищи содержание ХС ЛПНП со временем изменяется минимально (S2.2-10). Уровни ОХ и ХС ЛПВП натощак и без голодания, по-видимому, имеют довольно сходную прогностическую ценность и ассоциацию с исходами ССЗ (S2.2-1—S2.2-6, S2.2-11). Таким образом, образцы не натощак могут быть использованы для оценки риска при первичной профилактике и для оценки исходного содержания ХС ЛПНП до начала применения статинов при первичной и вторичной профилактике. Если необходима более высокая точность, то можно измерить содержание липидов натощак, но в большинстве случаев целесообразнее использовать образец не натощак. Ненадежность рассчитанной по Фридевальду концентрации ХС ЛПНП представляется наибольшей при более низком уровне ХС ЛПНП, в частности < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) (S2.2-7). Мартин с соавторами апробировали подход к оценке содержания ХС ЛПНП на основе стандартной липидной панели, при концентрации ХС ЛПНП менее 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л), а триглицеридов — более 150 мг/дл ($> 1,7$ ммоль / л) (S2.2-7— S2.2-9).

Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. Если пациент принял очень жирную пищу в течение предшествующих 8 часов, может быть целесообразным измерить содержание липидов на следующий день после консультации с пациентом во избежание таких приемов пищи накануне оценки. Документация о базовом уровне ХС ЛПНП будет полезна при оценке реакции пациента на начало терапии статинами (S2.2-1—S2.2-6). Аналогичным образом, учитывая относительно небольшие различия в содержании ХС ЛПНП, связанные с постпрандиальным состоянием, использование образца не натощак эффективно для оценки исходного уровня липидов до начала терапии статинами у лиц с клиническим атеросклеротическим ССЗ (S2.2-1—S2.2-6). У взрослых с наследственным анамнезом преждевременного атеросклеротического ССЗ или генетической гиперлипидемии липидный профиль натощак достаточен для первоначальной оценки.

2. Учитывая относительно небольшие различия в содержании ХС ЛПНП между образцами натощак и не натощак, последний, как правило, можно использовать для анализа исходного уровня липидов до начала терапии статинами (S2.2-1—S2.2-6).

3. Ненадежность расчета уровня ХС ЛПНП по Фридевальду увеличивается при уменьшении содержания ХС ЛПНП (менее 70 мг/дл, или менее 1,8 ммоль/л). Если при очень низком уровне ХС ЛПНП требуется его точное измерение, в вычислениях можно применить корректировки (S2.2-7—S2.2-9). Измерение содержания аполипопротеина В может быть полезно при определении того, является ли гипертриглицеридемия атерогенным состоянием (S2.2-12, S2.2-13).

4. У взрослых с наследственным анамнезом преждевременного атеросклеротического ССЗ или генетической гиперлипидемии обоснованно определение липидного профиля натощак для первоначальной оценки с целью помочь в понимании и идентификации наследственных липидных нарушений (S2.2-12, S2.2-13).

2.3. Измерения аполипопротеина В и липопротеина (а)

Аполипопротеин В и липопротеин (а) [Lp(a)] – два липопротеиновых объекта, имеющие отношение к ХС ЛПНП. Поскольку апо В является основным аполипопротеином, входящим в состав ЛПНП и ЛПОНП, некоторые исследователи отмечают связь между апо В и атеросклеротическим ССЗ (S2.3-1), другие сообщают о высокой корреляции между апо В и non-HDL-C (не-ХС ЛПВП) (S2.3-2). При определенных обстоятельствах, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией, измерение содержания апо В может быть предпочтительнее (S2.3-3). Тем не менее определение концентрации апо В ведет к дополнительным издержкам, и его измерение в некоторых лабораториях может быть ненадежным (S2.3-4). Относительным показателем для оценки содержания апо В служит уровень триглицеридов 200 мг/дл и более.

Концентрация апо В более 130 мг/дл соответствует уровню ХС ЛПНП ≥ 160 мг/дл и представляет собой фактор, повышающий риск. Постоянное повышение аполипопротеина В можно рассматривать как фактор, повышающий риск. Lp(a) представляет собой модифицированную форму ЛПНП, которая, по-видимому, обладает атерогенным потенциалом (S2.3-5). Показаниями к его анализу являются наследственный анамнез преждевременного развития атеросклеротического ССЗ или личный анамнез атеросклеротического ССЗ, не связанные с основными факторами риска. Lp(a) увеличивает риск развития атеросклеротического ССЗ, особенно при высоких концентрациях. Таким образом, если принимается решение об измерении содержания Lp(a), то при уровне ≥ 50 мг/дл (≥ 125 ммоль/л) он может рассматриваться как фактор, повышающий риск (S2.3-6). Имеющиеся данные показывают, что Lp(a) следует рассматривать у женщин только при наличии гиперхолестеринемии и с учетом того, что улучшение прогноза риска у взрослых женщин в крупном клиническом исследовании было минимальным (S2.3-7).

В настоящем руководстве повышение уровня Lp(a) рассматривается как фактор, повышающий риск (S2.3-6). Это особенно характерно для пациентов с более высоким содержанием Lp(a), а для женщин – только при наличии гиперхолестеринемии (S2.3-7).

2.4. Отслеживание реакции ХС ЛПНП на терапию статинами

В больших РКИ холестерин-понижающей терапии последовательно показано, что понижение уровня ХС ЛПНП приводит к уменьшению риска развития атеросклеротического ССЗ. Обширный метаанализ (S2.4-1) клинических испытаний статинов показал прогрессирующее снижение риска основных событий атеросклеротического ССЗ при уменьшении содержания ХС ЛПНП в ходе ле-

чения. В еще более крупном метаанализе (S2.4-2) 14 исследований статинов отмечено, что снижение уровня ХС ЛПНП на 38,7 мг/дл (на 1 ммоль/л) сопровождается уменьшением риска развития атеросклеротического ССЗ на 21 %. Однако в клинической практике абсолютный ответ ХС ЛПНП на терапию статинами зависит от его исходной концентрации: при широком варьировании первоначального уровня ХС ЛПНП одна и та же доза статинов уменьшает его пропорционально, поэтому более надежным показателем эффективности статинов является процентное снижение. В настоящем руководстве процент снижения содержания ХС ЛПНП используется при последующем мониторинге пациентов для оценки эффективности терапии статинами. Для приблизительной оценки: уменьшение уровня ХС ЛПНП на 1 % приводит к снижению риска развития атеросклеротического ССЗ примерно на 1 % — чуть больше при более высоком исходном уровне и чуть меньше при более низком (S2.4-1).

3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

3.1. Терапия образа жизни

3.1.1. Состав диеты, контроль веса и физическая активность

В течение многих лет АНА и АСС рекомендовали основы здорового питания для широкой общественности и для пациентов с риском развития атеросклеротических ССЗ. Настоящее руководство содержит основанные на фактических данных рекомендации, представленные в клинических рекомендациях АНА/АСС 2013 г. по управлению образом жизни (S3.1.1-1, S3.1.1-2). Пациенты должны придерживаться диеты, предусматривающей потребление овощей, фруктов, цельного зерна, бобовых, здоровых источников белка (молочные продукты с пониженным содержанием жиров, нежирная птица (без кожи), рыба/морепродукты, орехи) и нетропических растительных масел и ограничивающей потребление сладостей, напитков с содержанием сахара и красного мяса. Эта диета должна быть скорректирована с учетом соответствующих потребностей в калориях, личных и культурных предпочтений в еде, а также диетотерапии для прочих медицинских состояний, включая диабет. Следует контролировать калорийность употребляемой пищи, чтобы избежать увеличения массы тела и ожирения, а для пациентов с избыточным весом или ожирением — чтобы способствовать потере веса. В целом, взрослым следует рекомендовать заниматься физическими упражнениями на воздухе 3–4 раза в неделю, продолжительностью в среднем 40 минут за сеанс и активностью от умеренной до сильной.

3.1.2. Терапия образа жизни и метаболический синдром

Терапия образа жизни особенно показана при метаболическом синдроме, представляющем собой кластер факторов риска, связанных с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, сахарного диабета и смерти от всех причин (S3.1.2-1, S3.1.2-2). Метаболический синдром — фактор, повышающий риск развития атеросклеротических ССЗ. Наиболее распространенное клиническое определение метаболического синдрома предложено международным консорциумом сердечно-сосудистых и диабетических организаций (S3.1.2-3). Диагноз ставится при наличии любых 3 из следующих 5 факторов риска: увеличение окружности талии, повышенный уровень триглицеридов, сниженное содержание ХС ЛПВП, повышенное артериальное давление и повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (таблица S2 в веб-дополнении). Метаболический синдром тесно связан с избыточным весом и, особенно, с абдоминальным ожирением (S3.1.2-4). Таким образом, распространенность метаболического синдрома резко повышается как среди взрослых, так и среди детей по мере роста уровня избыточного веса и ожирения. Метаболический синдром в настоящее время встречается примерно у одной трети взрослых в Соединенных Штатах (S3.1.2-5) и, вероятно, недооценен из-за недостаточных показателей скрининга. Распространенность метаболического синдрома увеличивается с возрастом и очень часто встречается у больных сахарным диабетом 2 типа (см. таблицу S2 в веб-дополнении).

3.2. Гиполипидемические препараты

Среди гиполипидемических препаратов статины являются краеугольным камнем терапии, в дополнение к поддержанию здорового образа жизни. Другие ЛПНП-понижающие препараты: эзетимиб, секвестранты желчных кислот и ингибиторы PCSK9. Триглицерид-понижающие препараты — это фибраты и ниацин; они обладают мягким ЛПНП-понижающим действием, но РКИ не поддерживают их использование в качестве дополнительных препаратов к терапии статинами (S3.2-1). Характеристики препаратов, снижающих уровень ЛПНП, обобщены в таблице S3 в веб-дополнении.

Статинотерапия высокой, средней и низкой интенсивности*

	Высокая интенсивность	Средняя интенсивность	Низкая интенсивность
Снижение ХС ЛПНП †	≥50 %	30–49 %	<30 %
Статины	Аторвастатин (40 мг‡) 80 мг Розувастатин 20 мг (40 мг)	Аторвастатин 10 мг (20 мг) Розувастатин (5 мг) 10 мг Симвастатин 20–40 мг§	Симвастатин 10 мг
		Правастатин 40 мг (80 мг) Ловастатин 40 мг (80 мг) Флувастатин XL 80 мг Флувастатин 40 мг дважды в день Питавастатин 1–4 мг	Правастатин 10–20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20–40 мг

Примечание. Процент снижения содержания ХС ЛПНП при применении в клинической практике первичных статинов (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) оценивали с использованием медианы уменьшения содержания ХС ЛПНП из базы данных VOYAGER (индивидуальный метаанализ статинотерапией по данным пациентов в группах риска: эффекты розувастатина, аторвастатина и симвастатина; и XL, пролонгированного действия; S3.2.1-2). Снижение уровня ХС ЛПНП для других статинов (флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин) установлено в соответствии с одобренной FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами в США) маркировкой продукта у взрослых с гиперлипидемией, первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией (S3.2.1-4). **Жирным шрифтом** выделены конкретные статины и дозы, которые были оценены в РКИ (S3.2.1-3, S3.2.1-5–S3.2.1-16), а также метаанализе 2010 г. исследователей по лечению холестерина (S3.2.1-17). Все эти РКИ продемонстрировали снижение основных сердечно-сосудистых событий.

* Процентное снижение оценивается на основе данных, полученных на больших популяциях. Индивидуальные реакции на терапию статинами различались в РКИ и, вероятно, будут различаться в клинической практике (S3.2.1-2).

† Снижение содержания ХС ЛПНП, которое должно происходить при определенной дозировке, указано в каждом столбце под «интенсивностью».

‡ Данные только по одному РКИ: снижение дозировки при неспособности переносить аторвастатин 80 мг в исследовании IDEAL (Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering) (S3.2.1-3).

§ Хотя в РКИ также был исследован симвастатин 80 мг, первоначальное назначение такой дозировки или титрование до 80 мг не рекомендуется FDA из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз.

3.2.1. Статинотерапия

Интенсивность статинотерапии делится на 3 категории: высокоинтенсивная, умеренно интенсивная и низкоинтенсивная (S3.2.1-1). Высокоинтенсивная статинотерапия обычно снижает уровень ХС ЛПНП на ≥50 %, среднеинтенсивная – на 30–49 %, низкоинтенсивная – на <30 % (табл. 3). Конечно, выраженность уменьшения содержания ХС ЛПНП в клинической практике варьирует (S3.2.1-2). Отдельные азиатские народности могут иметь большую реакцию на определенные статины (S3.2.1-18). Фармакокинетические профили статинов неоднородны (таблица S4 в веб-дополнении). Их безопасность была тщательно проанализирована (S3.2.1-19). Побочные эффекты, связанные со статинами, обсуждаются в разделе 5. Распространенные препараты, которые потенциально могут взаимодействовать со статинами, перечислены в таблице S5 в веб-дополнении. Дополнительную информацию о взаимодействии статинов с лекарственными препаратами можно получить у менеджера АСС по ХС ЛПНП (S3.2.1-20).

3.2.2. Нестатиновая терапия

Эзетимиб является наиболее часто используемым нестатиновым агентом. Он понижает уровень ХС ЛПНП на 13–20 % и имеет низкий уровень побочных эффектов (S3.2.2-1, S3.2.2-2). Секвестранты желчных кислот уменьшают содержание ХС ЛПНП на 15–30 % в зависимости от дозы. Секвестранты желчных кислот не всасываются и не вызывают системных побочных эффектов, но они связаны с желудочно-кишечными расстройствами (например, запорами) и могут вызывать выработанную гипертриглицеридемию (≥300 мг/дл, или ≥3,4 ммоль/л, натошак). Ингибиторы PCSK9 являются мощными ЛПНП-понижающими препаратами.

Препараты данной группы, как правило, хорошо переносятся, но их долговременная безопасность не доказана (S3.2.2-4–S3.2.2-6). Две группы лекарств, снижающих уровень триглицеридов, ниацин и фибраты, также могут незначительно уменьшать содержание ХС ЛПНП у пациентов с

нормальной концентрацией триглицеридов. Их можно назначать некоторым пациентам с тяжелой формой гипертриглицеридемии, но в настоящем руководстве они не перечислены в качестве препаратов, снижающих уровень ЛПНП (см. таблицу S4 в веб-дополнении).

3.2.3. Дополнительные нестатиновые препараты в статинотерапии

При определенных обстоятельствах нестатиновые препараты (эзетимиб, секвестранты желчных кислот и ингибиторы PCSK9) могут быть полезны в комбинации со статинами. Добавление секвестранта желчной кислоты или эзетимиба к лечению статинами увеличивает выраженность снижения содержания ХС ЛПНП примерно на 15–30 и 13–20 % соответственно (S3.2.3-1, S3.2.3-2). Дополнительное назначение ингибитора PCSK9 при лечении статинами уменьшает уровень ХС ЛПНП на 43–64 % (S3.2.3-3, S3.2.3-4) (см. таблицу S5 в веб-дополнении).

4. ГРУППЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

4.1. Профилактика вторичных атеросклеротических ССЗ

Рекомендации по применению статинотерапии у пациентов с атеросклеротическими ССЗ.

Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложениях 6 и 8 и в систематическом обзорном отчете.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. У пациентов в возрасте 75 лет и моложе с клиническим атеросклеротическим ССЗ* следует начинать или продолжать высокоинтенсивную терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 50 % или более (S4.1-1–S4.1-5)
I	A	2. У пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которым противопоказана высокоинтенсивная статинотерапия или у которых наблюдаются побочные эффекты, связанные со статинами, следует начинать или продолжать терапию статинами средней интенсивности с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 30–49 % (S4.1-3, S4.1-6–S4.1-13)
I	B-NR	3. У пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся в группе очень высокого риска и которым показана терапия ингибиторами PCSK9, максимально переносимая терапия снижения уровня ХС ЛПНП должна включать максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом (S4.1-14, S4.1-15)
IIa	A ^{SR}	4. Пациентам с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся в группе очень высокого риска и на максимально переносимой терапии снижения ХС ЛПНП с уровнем ХС ЛПНП 70 мг/дл или выше ($\geq 1,8$ ммоль/л) или уровнем ХС не-ЛПВП 100 мг/дл или выше ($\geq 2,6$ ммоль/л)), целесообразно добавить ингибитор PCSK9 после обсуждения суммарного положительного эффекта, безопасности и стоимости (S4.1-15–S4.1-19)
IIa	B-R	5. У пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся на максимально переносимой терапии статинами и в группе очень высокого риска и имеют уровень ХС ЛПНП 70 мг/дл или выше ($\geq 1,8$ ммоль/л), целесообразно добавлять терапию эзетимибом (S4.1-14, S4.1-15)
Показатель ценности: Низкое значение (LOE: B-NR)		6. В середине 2018 г. ингибиторы PCSK9 имели низкую стоимость (>\$150 000 за QALY) в сравнении с выгодной стоимостью (<\$50 000 за QALY) (в разделе 7 приводится полное обсуждение динамического взаимодействия различных цен и клинической пользы) (S4.1-20–S4.1-22)
IIa	B-R	7. У пациентов старше 75 лет с клиническим атеросклеротическим ССЗ целесообразно начинать терапию статинами средней или высокой интенсивности после оценки потенциала снижения риска развития атеросклеротического ССЗ, побочных эффектов и лекарственного взаимодействия, а также степени ослабленности и предпочтений пациента (S4.1-23–S4.1-31)

IIa	C-LD	8. У пациентов старше 75 лет, которые находятся на высокоинтенсивной статинотерапии, целесообразно ее продолжать после оценки потенциала снижения риска атеросклеротических ССЗ, побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также степени ослабленности и предпочтений пациента (S4.1-3, S4.1-10, S4.1-23, S4.1-26, S4.1-31—S4.1-36)
IIb	B-R	9. Пациентам с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся на максимально переносимой терапии статинами и чей уровень ХС ЛПНП остается 70 мг/дл или выше ($\geq 1,8$ ммоль/л), может быть целесообразным добавить эзетимиб (S4.1-15)
IIb	B-R	10. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, связанной с ИБС, которые имеют приемлемую ожидаемую продолжительность жизни (от 3 до 5 лет) и уже не находятся на статине из-за атеросклеротического ССЗ, лечащие врачи могут рассмотреть возможность начала терапии статинами средней интенсивности для уменьшения риска возникновения событий атеросклеротического ССЗ (S4.1-37)

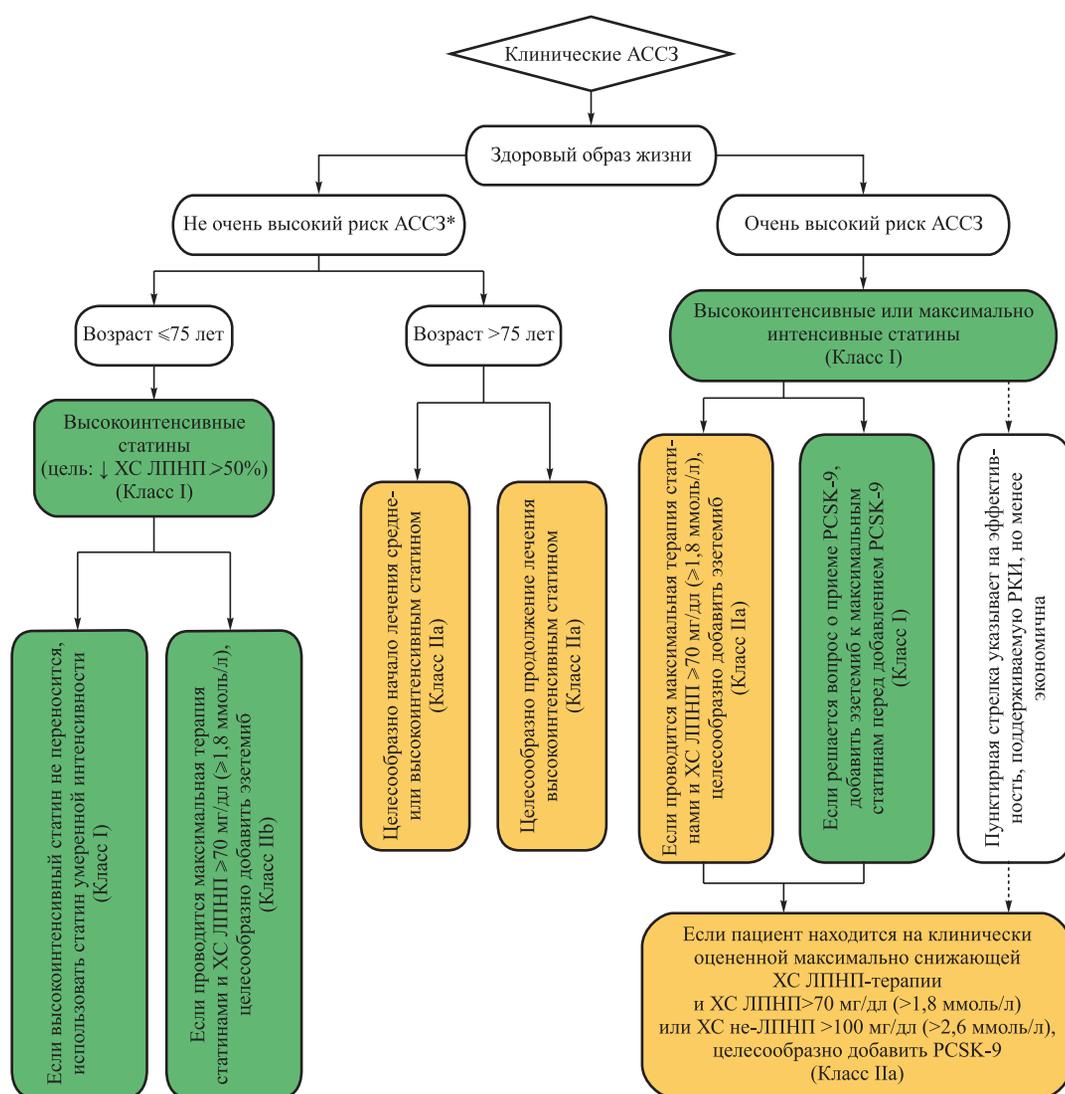


Рис. 1. Вторичная профилактика у пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ

Здесь и на рис. 2 цвета соответствуют классу рекомендаций в табл. 2; АССЗ – атеросклеротическое ССЗ; «очень высокий риск» предполагает историю нескольких крупных событий атеросклеротических ССЗ или одно крупное и несколько с высокой степенью риска (см. табл. 4).

Краткий обзор

Клинические атеросклеротические ССЗ включают ОКС, стабильную или нестабильную стенокардию или коронарную или другую артериальную реваскуляризацию, инсульт, транзиторную ишемическую атаку или заболевание периферических артерий, включая аневризму аорты, все атеросклеротического происхождения. Рабочая группа использовала главным образом метаанализ РКИ статинов плюс 4 других РКИ (S4.1-1, S4.1-2, S4.1-38, S4.1-39) исследователей по лечению холестерина (S4.1-3, S4.1-4). Дополнительные РКИ использовали нестатиновые препараты в качестве дополнений к терапии статинами, их результаты включены в настоящее руководство. В качестве первичной рекомендации для клинического атеросклеротического ССЗ показана высокоинтенсивная статинотерапия, но в случае ее неприменимости может быть начата среднеинтенсивная статинотерапия (рис. 1). Первая цель заключается в снижении уровня ХС ЛПНП на 50 % и более, но если он остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) на максимально переносимой терапии статинами, то, вероятно, целесообразно добавление эзетимиба. У пациентов старше 75 лет с атеросклеротическим ССЗ потенциальные преимущества, по сравнению с побочными эффектами терапии статинами, должны быть рассмотрены до начала лечения. Наконец, у пациентов группы очень высокого риска с множественными клиническими факторами высокого риска к максимально переносимой терапии статинами можно добавить эзетимиб. Кроме того, если содержание ХС ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), целесообразно добавить ингибитор PCSK9 при хорошем соотношении затратности и эффективности. Для пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, могут рассматриваться статины средней интенсивности.

Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. Метаанализ исследователей по лечению холестерина (S4.1-3, S4.1-4) показал, что снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов сокращает количество основных событий атеросклеротических ССЗ. Пациенты с инсультом (S4.1-1) или заболеванием периферических артерий (S4.1-5) также имеют эти преимущества. В метаанализе пяти РКИ (S4.1-3), (S4.1-3), высокоинтенсивные статины по сравнению со статинами средней интенсивности значительно уменьшили основные сосудистые события на 15 % без существенного снижения коронарных смертей. Большое абсолютное уменьшение содержания ХС ЛПНП было связано с большим пропорциональным снижением основных сосудистых событий (S4.1-4). Высокоинтенсивная терапия статинами обычно снижает уровень ХС ЛПНП на 50 % и более; такое относительное уменьшение можно использовать для оценки их клинической эффективности. Абсолютная польза от терапии статинами зависит от исходного уровня ХС ЛПНП, наибольшую получают пациенты с самым высоким первоначальным содержанием ХС ЛПНП. Относительное снижение концентрации ХС ЛПНП – наиболее адекватный инструмент для оценки ожидаемой эффективности. Альтернативой при оценке адекватности терапии является исследование ответа ХС ЛПНП на статины максимальной интенсивности. Пациенту с атеросклеротическим ССЗ допустимо дополнительное назначение эзетимиба при уровне ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) (см. рекомендацию 3).

2. Терапия статинами средней интенсивности также снижает основные сосудистые события и смертность от ИБС у пациентов с атеросклеротическими ССЗ (S4.1-13, S4.1-40). В РКИ, большинство из которых включали терапию статинами средней интенсивности, наблюдалось значительное снижение основных сосудистых событий даже среди лиц старше 75 лет. Таким образом, верхний возрастной порог для терапии статинами средней интенсивности у пациентов с атеросклеротическими ССЗ не выявлен.

3. Пациенты с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые оцениваются как группа очень высокого риска, включают тех, у кого в анамнезе было несколько крупных событий атеросклеротического ССЗ или одно крупное событие атеросклеротического ССЗ и несколько состояний высокого риска (табл. 4). У этих пациентов дополнительная польза от дальнейшего снижения содержания ХС ЛПНП, когда оно составляет ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), или ХС не-ЛПВП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л) эзетимибом и 2 ингибиторами PCSK9 (эволокумаб и алирокумаб) продемонстрирована в трех РКИ (S4.1-15, S4.1-17, S4.1-18). Данное руководство дает настоятельную рекомендацию (COR I) лечащим врачам добавить эзетимиб к максимально переносимой терапии статинами в качестве первого шага в дальнейшем снижении ХС ЛПНП. Хотя эффект от первоначального приема эзетимиба с последующим назначением ингибитора PCSK9 специально не тестировался в РКИ, эзетимиб назначался в начале, наряду с терапией статинами, в обоих исследованиях ингибиторов PCSK9 (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES), при этом не показав существенной эффектив-

Очень высокий риск будущих событий атеросклеротических ССЗ

Основные события атеросклеротических ССЗ
Недавние ОКС (в течение последних 12 мес.)
Анамнез ИМ (помимо недавнего события ОКС, указанного выше)
Анамнез ишемического инсульта
Симптоматическое заболевание периферических артерий (хромота в анамнезе с ЛПИ <0,85 или предшествующая реваскуляризация или ампутация [S4.1-40])
Условия повышенного риска
Возраст ≥ 65 лет
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
Анамнез предшествующей операции аортокоронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства вне основного события атеросклеротического ССЗ
Сахарный диабет
Гипертония
Хроническое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин/1,73 м ²) (S4.1-15, S4.1-17)
Курение (в настоящем)
Устойчиво повышенный уровень ХС ЛПНП (≥ 100 мг/дл [$\geq 2,6$ ммоль/л]), несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом
Анамнез застойной сердечной недостаточности

ности (3 и 5 % соответственно). Стратегия приема эзетимиба перед ингибитором PCSK9 рекомендуется в силу его широкой доступности как универсального препарата, доказавшего свою безопасность и хорошую переносимость (S4.1-15). Этот подход поддерживается двумя модельными исследованиями на больших популяциях пациентов в группе очень высокого риска: добавление эзетимиба к терапии статинами снижало содержание ХС ЛПНП до <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) у большинства пациентов; препаратом выбора для остальных больных является ингибитор PCSK9 (S4.1-42, S4.1-43). Эти два хорошо продуманных модельных исследования свидетельствуют в пользу стратегии назначения эзетимиба перед ингибитором PCSK9 и гарантируют уровень доказательности В-NR.

4. В исследовании FOURIER (дальнейшее исследование сердечно-сосудистых исходов с ингибированием PCSK9 у лиц с повышенным риском) оценивали ингибитор PCSK9 эволокумаб у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые соответствовали по крайней мере одному основному или двум второстепенным критериям (S4.1-17). Набор был ограничен пациентами с содержанием ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) (или ХС не-ЛПВП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л)) на максимально переносимой терапии статинами \pm эзетимиб. При медиане наблюдения 2,2 года эволокумаб значительно снижал комбинированные атеросклеротические ССЗ (15 % относительного снижения риска; 1,5 % абсолютного снижения риска) без побочных нейрокогнитивных эффектов (S4.1-16, S4.1-17). В исследовании ODYSSEY OUTCOMES (ODYSSEY Outcomes: оценка сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома во время лечения алирокумабом) тестировался алирокумаб у пациентов с ОКС на максимально переносимой терапии статинами эзетимиб в течение медианы 2,8 года, наблюдалось 15 % относительного снижения риска (1,6 % абсолютного снижения риска) в сложных событиях атеросклеротических ССЗ (S4.1-18). Результаты исследований FOURIER и ODYSSEY подтверждают класс рекомендаций IIa для ингибиторов PCSK9 (признавая их эффективность при условии ограниченного опыта долгосрочной переносимости дорогостоящих моноклональных антител, что также нецелесообразно, поскольку требует повторного парентерального введения). Вследствие статистически значимых результатов в данных двух больших РКИ, показывающих снижение событий атеросклеротических ССЗ у пациентов с очень высоким риском и содержанием ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) несмотря на максимально переносимую терапию его снижения, настоящее руководство гарантирует уровень доказательности А. Существуют два альтернативных пути для начала назначения ингибиторов PCSK9:

(а) у пациентов, получающих максимально переносимый статин \pm эзетимиб; и (б) у пациентов, получающих только максимально переносимый статин. Стратегия (а) статин \pm эзетимиб перед ин-

гибитором PCSK9 оценена классом рекомендаций I по причинам, приведенным в рекомендации 3. Стратегия (б), исключая эзетимиб, подвергнет больше пациентов неудобству терапии антителимами и снизит общую экономическую эффективность. Если у пациентов развивается два последовательных уровня LDL-C <25 мг/дл при использовании ингибитора PCSK9, следует использовать клиническое суждение, чтобы определить, является ли оправданным снижение интенсивности липидного режима, так как долгосрочная безопасность таких низких уровней LDL-C остается неизвестной. Если у пациентов развиваются два последовательных уровня ХС ЛПНП <25 мг/дл при использовании ингибитора PCSK9, следует использовать клиническое суждение, чтобы определить, оправдана ли деинтенсификация гиполипидемического режима, так как долгосрочная безопасность такого низкого содержания ХС ЛПНП неизвестна.

5. В исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (S4.1-15) добавление эзетимиба к терапии статинами средней интенсивности среди пациентов с ОКС и уровнем ХС ЛПНП ≥ 50 мг/дл ($\geq 1,3$ ммоль/л) привело к значительному снижению риска атеросклеротических ССЗ (7 % относительного снижения риска; 2 % абсолютного снижения риска) при медиане наблюдения 6 лет. Оценка риска ТИМ1 (тромболизис при ИМ) для вторичной профилактики (TRS 2oP) является целочисленным инструментом стратификации риска для пациентов с атеросклеротическими ССЗ. TRS 2oP включает 9 легко доступных клинических признаков высокого риска и была первоначально разработана на популяции пациентов с ИМ в течение 2 недель до 1 года рандомизации на антагонист рецептора тромбина (S4.1-44) и далее подтверждена в IMPROVE-IT (S4.1-14). Больше количество этих признаков высокого риска связано с более высоким риском повторных событий атеросклеротических ССЗ. У пациентов после ОКС с ≥ 3 признаками высокого риска добавление эзетимиба ассоциировалось со значительным снижением риска (19 % относительного снижения риска; 6,3 % абсолютного снижения риска; число больных, которых необходимо лечить, – 16); у пациентов с 2 признаками высокого риска наблюдался некоторый положительный эффект, тогда как у больных с 0 или 1 дополнительным признаком положительного эффекта не было (S4.1-14). Поэтому целесообразно назначать эзетимиб пациентам с атеросклеротическими ССЗ, которые находятся на максимально переносимой терапии статинами и относятся к группе очень высокого риска. Для настоящего руководства определение очень высокого риска объединено с TRS 2oP и критериями набора 2 испытаний с ингибиторами PCSK9 (см. табл. 4).

6. Экономическая эффективность использования ингибиторов PCSK9 для вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ оценена в семи опубликованных имитационных моделях, как подробно описано в разделе 7 (и в электронных данных 44 и 45). Приведенные коэффициенты добавочной рентабельности варьируются от \$141 700 до \$450 000 на добавленную стоимость (QALY), причем все модели, кроме 1, сообщают о «низкой стоимости» (>\$150 000 на добавленную стоимость). Все модели совпадают в том, что значение, обеспечиваемое ингибиторами PCSK9, будет значительно улучшено за счет снижения цен на 70–85 % с середины 2018 г. по преискуртанту США примерно \$14 000 в год.

7. При сравнении высоко- и среднеинтенсивной статинотерапии у пациентов >75 лет с атеросклеротическими ССЗ (S4.1-3) не выявлено гетерогенности эффекта среди возрастных групп >75, от >65 до ≤ 75 и ≤ 65 лет. Однако анализы РКИ, в которых сравнивали терапию статинами (в основном умеренной интенсивности) с плацебо среди пациентов >75 лет с атеросклеротическими ССЗ, показали статистически значимое снижение основных сосудистых событий (S4.1-3). Поскольку пожилые люди могут иметь более высокий риск нежелательных явлений (например, нарушения функции печени), более низкую восприимчивость к статинам и более высокие показатели прекращения высокоинтенсивной терапии (S4.1-45), для них могут быть более предпочтительными статины средней интенсивности. Тем не менее решение о начале терапии статинами средней или высокой интенсивности у пациентов >75 лет с атеросклеротическими ССЗ должно основываться на ожидаемом положительном эффекте по сравнению с сопутствующими заболеваниями (S4.1-23— S4.1-31).

8. Данная рекомендация основана на наблюдении, что возраст, указанный в клинических испытаниях статинотерапии у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, представляет собой возраст пациента на момент начала исследования. Поэтому целесообразно рассмотреть возможность продолжения высокоинтенсивной терапии у пациентов старше 75 лет с атеросклеротическими ССЗ, если они хорошо переносят статины и имеют низкий риск сопутствующих заболеваний (S4.1-23, S4.1-26, S4.1-31). РКИ (S4.1-32, S4.1-33, S4.1-35, S4.1-36) не показали отрицательного влияния терапии статинами на когнитивные функции.

9. Хотя терапия статинами средней интенсивности уменьшает число событий атеросклеротических ССЗ, она менее эффективна, чем терапия высокой интенсивности (S4.1-3), что, по-видимому,

связано с различиями в ХС ЛПНП-понижающей эффективности. Следовательно, если эзетимиб добавить к терапии умеренной интенсивности, чтобы компенсировать разницу в способности к снижению ХС ЛПНП между статинами умеренной и высокой интенсивности, такая комбинация потенциально могла бы привести к снижению уровня риска атеросклеротических ССЗ, аналогичному тому, что достигается только при высокоинтенсивной терапии. Эта гипотеза подтверждается выводом о том, что эзетимиб усиливает снижение риска в сочетании с терапией умеренной интенсивности у пациентов после ОКС (S4.1-15). Таким образом, может быть целесообразным добавление эзетимиба к терапии умеренной интенсивности у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, для которых высокоинтенсивная терапия показана, но не может быть использована при условии, что их уровень ХС ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) на терапии умеренной интенсивности. То же самое рассуждение справедливо для любого пациента, у которого уровень ХС ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) на максимально переносимой терапии статинами.

10. В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) (S4.1-38) (пациентов с ишемической сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка < 40 %) и исследовании GISSI HF (влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и розувастатина на смертность-заболеваемость пациентов с симптоматической хронической сердечной недостаточностью) (S4.1-39) (пациенты с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью, 9,8 % – с фракцией выброса левого желудочка > 40 %) оценивали эффективность и безопасность введения 10 мг розувастатина ежедневно по сравнению с плацебо. Ни одно из этих испытаний не принесло значимого результата. Розувастатин снижал риск всех госпитализаций, госпитализаций по сердечно-сосудистой причине и госпитализаций с ухудшением симптомов сердечной недостаточности в исследовании CORONA. Последующий анализ, учитывающий повторные госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, показал значительное сокращение госпитализаций по причине сердечной недостаточности (S4.1-46). Апостериорный анализ данных исследования CORONA показал, что пациенты, рандомизированные на розувастатин с менее выраженной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (самый низкий тертиль NT-proBNP), имели значительное снижение первичного исхода в отличие от больных с более тяжелой степенью сердечной недостаточности (S4.1-47)). Исследования CORONA и GISSI отличались высокими показателями общей и сердечно-сосудистой смертности, при этом ИМ встречался в небольшом меньшинстве. Последующий анализ на уровне пациента (S4.1-37), который объединил данные обоих исследований и учел конкурирующие причины смерти, показал значительное снижение риска развития ИМ с розувастатином у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью на 19 %, хотя абсолютное снижение риска было небольшим.

4.2. Выраженная гиперхолестеринемия (ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл [$\geq 4,9$ ммоль/л])

Рекомендации по первичной тяжелой гиперхолестеринемии (содержание ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл [$\geq 4,9$ ммоль/л]). Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложениях 9 и 10.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	B-R	1. У пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ($\geq 4,9$ ммоль/л) рекомендуется максимально переносимая терапия статинами (S4.2-1—S4.2-7)
IIa	B-R	2. У пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ($\geq 4,9$ ммоль/л), которые достигают снижения содержания ХС ЛПНП менее чем на 50 % несмотря на максимально переносимую терапию статинами и/или имеют уровень ХС ЛПНП 100 мг/дл или выше ($\geq 2,6$ ммоль/л), терапия эзетимибом является целесообразной (S4.2-8—S4.2-10)
IIb	B-R	3. У пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с исходным уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ($\geq 4,9$ ммоль/л), которые достигают снижения содержания ХС ЛПНП менее чем на 50 % и у которых концентрация триглицеридов натощак составляет 300 мг/дл или менее ($\leq 3,4$ ммоль/л), может быть рассмотрено добавление секвестранта желчной кислоты (S4.2-11, S4.2-12)

Пb	B-R	4. У пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП 100 мг/дл или выше ($\geq 2,6$ ммоль/л) несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом может быть рассмотрено добавление ингибитора PCSK9 (S4.2-9, S4.2-13—S4.2-15)
Пb	C-LD	5. У пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с исходным уровнем ХС ЛПНП 220 мг/дл или выше ($\geq 5,7$ ммоль/л) и достигших на фоне лечения уровня ХС ЛПНП 130 мг/дл или выше ($\geq 3,4$ ммоль/л) несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом можно рассматривать добавление ингибитора PCSK9 (S4.2-13—S4.2-17)
Показатель ценности: Неустановленное значение (B-NR)		6. Среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией без признаков клинического атеросклеротического ССЗ, принимающих максимально переносимые статины и эзетимиб, ингибиторы PCSK9 показывают неопределенное значение по американским преискурантным ценам середины 2018 г.

Краткий обзор

Пациенты с тяжелой формой гиперхолестеринемии имеют высокий риск в течение всей жизни, и решение о приеме статинов у них не требует оценки риска развития атеросклеротического ССЗ. Такие пациенты получают чистый лечебный эффект снижения данного риска от вмешательств, которые увеличивают экспрессию рецепторов ЛПНП. Наиболее значимые данные получены из статинных РКИ, продемонстрировавших большее уменьшение риска при терапии статинами, чем плацебо, и статинами высокой интенсивности, чем статинами средней интенсивности. Комбинация эзетимиба со статинами умеренной интенсивности ассоциирована с большим снижением ХС ЛПНП, чем монотерапия статинами, у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, и снижает риск атеросклеротических ССЗ больше, чем монотерапия статинами умеренной интенсивности у пациентов, которые имели недавнюю ОКС. У отдельных пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии, у которых ХС ЛПНП недостаточно контролируется лекарственной терапией, возможен аферез ЛПНП, что может стать основанием для направления к липидологу.

Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. Пациенты с первичной тяжелой формой гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл [$\geq 4,9$ ммоль/л]) имеют высокий риск развития атеросклеротических ССЗ (S4.2-2, S4.2-4, S4.2-18) и преждевременных и рецидивирующих коронарных событий (S4.2-3). Рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования терапии статинами, выполненные исключительно на испытуемых с содержанием ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л), не велись. Вместе с тем плацебо-контролируемое первично-профилактическое исследование, проведенное среди мужчин со средним исходным уровнем ХС ЛПНП 192 ± 17 мг/дл ($4,9 \pm 0,4$ ммоль/л), продемонстрировало снижение частоты ИМ и сердечно-сосудистой смерти у тех, кто получал правастатин по 40 мг ежедневно (S4.2-5). Эти наблюдения были дополнены в ходе апостериорного анализа среди 2560 исключительно первично-профилактируемых испытуемых в этом РКИ и в 20-летнем наблюдательном долгосрочном последующем исследовании (S4.2-19). Кроме того, ретроспективные когортные исследования показали, что терапия статинами снижает риск возникновения ИМ (S4.2-6), ИБС и смерти от всех причин (S4.2-1) у пациентов с фенотипически или генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией. Поскольку показано, что статины средней или высокой интенсивности снижают риск атеросклеротических ССЗ как в первично-, так и во вторично-профилактических исследованиях, и поскольку статины высокой интенсивности обеспечивают большее снижение риска атеросклеротических ССЗ, чем статины средней интенсивности или плацебо (S4.2-7), пациентам с первичной тяжелой формой гиперхолестеринемии должна назначаться максимально переносимая терапия статинами.

2. Большое плацебо-контролируемое РКИ исследовало влияние симвастатина 80 мг ежедневно, с эзетимибом 10 мг или без него ежедневно, на толщину комплекса «интима – медиа» сонных артерий и содержание липопротеинов плазмы в течение 2 лет. Среднее снижение концентрации ХС ЛПНП было больше в группе комбинированной терапии; различий по толщине комплекса «интима – медиа» сонных артерий не выявлено. Риск развития событий атеросклеротических ССЗ не исследовался (S4.2-10). Однако крупное плацебо-контролируемое РКИ по изучению исходов атеросклеротических ССЗ у пациентов после ОКС, проводимое в течение 7 лет, показало, что до-

бавление эзетимиба 10 мг к симвастатину 40 мг ежедневно приводило к большему снижению риска атеросклеротических ССЗ, чем при монотерапии статинами (S4.2-8). Пациенты вторичной профилактики с определенными показателями риска атеросклеротических ССЗ демонстрируют большее снижение такого риска при терапии эзетимибом, чем пациенты без этих характеристик (S4.2-20). Лица с тяжелой формой гиперхолестеринемии, приверженные лечению статинами, достигают < 50 % снижения уровня ХС ЛПНП при максимально переносимой терапии статинами; при содержании ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л) пациент, вероятно, получит дополнительное снижение риска атеросклеротических ССЗ от назначения эзетимиба вследствие еще большего снижения концентрации ХС ЛПНП (S4.2-9).

3. При назначении секвестрантов желчных кислот пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии, принимающим максимально переносимые статины с эзетимибом или без него, показана их эффективность в снижении уровня ХС ЛПНП (S4.2-11, S4.2-12). Однако клиническая полезность секвестрантов желчных кислот ограничена отсутствием данных об исходах атеросклеротических ССЗ при использовании в комбинации со статинами, а также проблемами дозировки дважды в день, высокой нагрузкой от таблеток, отсутствием хорошо переносимых генерических препаратов, лекарственными взаимодействиями и возможным повышением уровня триглицеридов. Тем не менее при крайне тяжелой форме гиперхолестеринемии может быть рассмотрено добавление секвестрантов к максимальной терапии снижения холестерина у пациентов, которым не подходит ингибитор PCSK9.

4. Ингибиторы PCSK9 являются перспективными препаратами для лечения семейной гиперхолестеринемии (S4.2-9, S4.2-13—S4.2-15). Два плацебо-контролируемых РКИ по эффективности и безопасности ингибиторов PCSK9 среди пациентов 18 лет и старше с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, которые принимали стабильную, максимально переносимую терапию статинами, продемонстрировали благоприятные профили безопасности и дополнительное ≥ 50 % снижение содержания ХС ЛПНП (S4.2-10, S4.2-15). В настоящее время нет доступных результатов исследований ингибиторов PCSK9 у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и атеросклеротическими ССЗ. У больных с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л) пожилой возраст ассоциирован с прогрессирующим увеличением риска атеросклеротических ССЗ (S4.2-4), и риск, связанный с возрастом, вероятно, существует и для лиц с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии вследствие постоянно повышенной концентрации ХС ЛПНП (S4.2-18). Долгосрочное проспективное когортное регистровое исследование 2404 пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (подтвержденной молекулярно-генетически), принимающих современные статины со схемами лечения эзетимибом или без них, выявило возраст >30 лет, мужской пол, наличие атеросклеротических ССЗ в анамнезе, высокое кровяное давление, увеличение окружности талии, активное курение, содержание Lp(a) ≥ 50 мг/дл и ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л) в качестве независимых предикторов развития атеросклеротических ССЗ в течение 5,5-летнего периода наблюдения (S4.2-14). Поскольку другие медицинские вмешательства, снижающие уровень ХС ЛПНП через повышение экспрессии рецепторов ЛПНП, уменьшают риск атеросклеротических ССЗ (S4.2-9), применение ингибиторов PCSK9 у выбранных пациентов с максимальным лечением гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии с устойчиво повышенным уровнем ХС ЛПНП может быть рассмотрено после обсуждения с пациентом чистой клинической пользы такой терапии по сравнению с ее стоимостью.

5. Независимо от того, обнаружена ли у пациента с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л) генетическая мутация, связанная с семейной гиперхолестеринемией, пациенты с очень высоким содержанием ХС ЛПНП, скорее всего, получают наибольшую пользу от доказательной терапии его снижения. Следовательно, пациентам, у которых исходный уровень ХС ЛПНП ≥ 220 мг/дл ($\geq 5,7$ ммоль/л) и при лечении ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,4$ ммоль/л), несмотря на максимально переносимую терапию статином и эзетимибом, может быть назначен ингибитор PCSK9. Перед этим необходимо обсудить с пациентом чистую клиническую пользу такой терапии по сравнению с затратами на нее.

6. Экономическая эффективность ингибиторов PCSK9 для первичной профилактики среди пациентов с уровнем ХС ЛПНП >190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л) или с семейной гиперхолестеринемией не была широко оценена, как и не установлена их клиническая эффективность в снижении событий атеросклеротических ССЗ. Две опубликованные модели экономической эффективности первичной профилактики (см. электронные данные 44 и 45 и раздел 7.) описывают различные результаты, причем в одной из них предлагается инкрементный коэффициент экономической эффективности \$503 000 на добавленный QALY, а в другой — \$75 000. Из-за отсутствия последовательных

доказательств применение ингибиторов PCSK9 имеет неопределенное значение для первичной профилактики атеросклеротических ССЗ у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии.

4.3. Сахарный диабет у взрослых

Рекомендации для больных сахарным диабетом. Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложениях 11 и 12.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. У взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом независимо от предполагаемого 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ показана терапия статинами средней интенсивности (S4.3-1—S4.3-9)
IIa	B-R	2. У взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом и уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) целесообразно оценить 10-летний риск первого события атеросклеротического ССЗ с помощью объединенного группового уравнения по расовому и половому признаку для стратификации риска атеросклеротического ССЗ (S4.3-10, S4.3-11).
IIa	B-R	3. У взрослых с сахарным диабетом, имеющих множественные факторы риска развития атеросклеротического ССЗ, целесообразно назначать высокоинтенсивную статинотерапию с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 50 % и более (S4.3-12, S4.3-13)
IIa	B-R	4. У взрослых старше 75 лет с сахарным диабетом, уже находящихся на статинотерапии, целесообразно ее продолжать (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13)
IIb	C-LD	5. У взрослых с сахарным диабетом и 10-летним риском развития атеросклеротического ССЗ от 20 % и выше может быть целесообразным добавление эзетимиба к максимально переносимой терапии статинами для снижения уровня ХС ЛПНП на 50 % и более (S4.3-14, S4.3-15)
IIb	C-LD	6. У взрослых старше 75 лет с сахарным диабетом может быть целесообразным начать статинотерапию после обсуждения с пациентом потенциальных преимуществ и рисков (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13)
IIb	C-LD	7. У взрослых в возрасте от 20 до 39 лет, больных сахарным диабетом продолжительный период времени (≥ 10 лет сахарного диабета 2 типа, ≥ 20 лет сахарного диабета 1 типа), с альбуминурией (≥ 30 мкг альбумина/мг креатинина), расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ² , ретинопатией, нейропатией или ЛПИ $< 0,9$, может быть целесообразным начать терапию статинами (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-16—S4.3-25)

Краткий обзор

Хотя большинство взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом имеют промежуточный или высокий риск первого события атеросклеротического ССЗ (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-9), его оценка поможет уточнить оценки риска и принятие терапевтических решений. Поскольку первично-профилактические исследования показывают, что терапия статинами средней интенсивности в больших когортах больных сахарным диабетом дает значительный положительный эффект (S4.3-1—S4.3-4, S4.3-7), подобное лечение показано таким пациентам. Учитывая повышенную заболеваемость и смертность, связанные с первым событием при сахарном диабете, и остаточный риск среди групп, получающих статины, а также доказательства положительного эффекта высокоинтенсивного лечения статинами в первичной профилактике среди мужчин > 50 лет и женщин > 60 лет (S4.3-13), можно утверждать, что высокоинтенсивная терапия статинами предпочтительна для максимального снижения риска у пациентов с сахарным диабетом по мере их старения или при наличии модификаторов риска. Взрослые (в возрасте от 20 до 39 лет) в основном подвержены низкому 10-летнему риску, хотя у лиц с длительным сахарным диабетом или сопутствующим состоянием более высокого риска может быть целесообразной терапия статинами средней интенсив-

**Специфические для сахарного диабета усилители риска,
не зависящие от других факторов риска при сахарном диабете**

Усилители риска
<ul style="list-style-type: none"> • Большая продолжительность (≥ 10 лет для сахарного диабета 2 типа (S4.3-20) или ≥ 20 лет для сахарного диабета 1 типа (S4.3-6)) • Альбуминурия ≥ 30 мкг альбумина/мг креатинина (S4.3-25) • Расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/ мин/1,73 м² (S4.3-25) • Ретинопатия (S4.3-19) • Нейропатия (S4.3-16) • ЛПИ $< 0,9$ (S4.3-22, S4.3-24)

ности (табл. 5) (S4.3-17, S4.3-20, S4.3-21). Взрослые > 75 лет с сахарным диабетом находятся в группе высокого риска (S4.3-5, S4.3-8), и данные клинических испытаний (S4.3-26) позволяют предположить, что они, вероятно, выиграют от продолжения или начала терапии статинами, хотя это может увеличить риск снижения продолжительности жизни и возникновения побочных эффектов.

Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. Большинство взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом находятся в группе среднего или высокого риска (по объединенным групповым уравнениям 10-летний риск $\geq 7,5$ %) событий атеросклеротических ССЗ (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-9). Три из четырех двойных слепых первично-профилактических РКИ умеренной статинотерапии в больших когортах больных сахарным диабетом в данном возрастном диапазоне показали значительное снижение случаев атеросклеротических ССЗ (S4.3-1, S4.3-2, S4.3-4, S4.3-7). Метаанализ этих исследований показал, что терапия статинами средней интенсивности связана со снижением риска на 25 % (S4.3-3) — до величины, аналогичной уровню риска у людей без сахарного диабета, при отсутствии значимых различий в положительном эффекте для больных сахарным диабетом типов I и II. Поэтому, исходя из высокого уровня доказательности, для первичной профилактики у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом показана статинотерапия средней интенсивности.

2. Хотя хорошо известно, что частота первого события атеросклеротического ССЗ у взрослых с сахарным диабетом значительно увеличивается по сравнению с лицами без него, спектр риска среди больных сахарным диабетом широк (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-9) и варьирует в зависимости от возраста, длительности заболевания и наличия традиционных факторов риска и модификаторов риска, единых для общей популяции, а также специфичных для популяции с сахарным диабетом (см. табл. 5). Поскольку на решение о переходе от среднеинтенсивных статинов к высокоинтенсивным влияет уровень риска развития атеросклеротических ССЗ, его принятию у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом поможет оценка риска посредством объединенных групповых уравнений (S4.3-10, S4.3-11). Оценка риска развития атеросклеротических ССЗ, однако, не определяет, следует ли увеличивать интенсивность статинов. Скорее, она помогает начать анализ, который включает в себя клиническое суждение об общем риске для больного, о возможности получения положительного лечебного эффекта от высокоинтенсивного статина в сравнении с вероятными побочными эффектами или лекарственными взаимодействиями. Оценка также должна включать предпочтения и ценности пациента.

3. Возникновение первого случая атеросклеротического ССЗ у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом связано с повышением заболеваемости и смертности по сравнению с лицами без сахарного диабета, что обуславливает особенно высокую важность первичной профилактики у пациентов в этом возрастном диапазоне. Исследования с использованием статинов средней интенсивности демонстрируют значительный положительный эффект у таких лиц при наличии, в то же время, высокого остаточного риска (например, у 8,5 % случались основные сердечно-сосудистые события через 3,8 года) (S4.3-3). Значительные общие данные указывают на то, что польза от терапии статинами связана как с общим риском, так и с интенсивностью лечения (S4.3-12), при этом РКИ терапии высокоинтенсивными статинами в когортах пациентов только с сахарным диабетом не проводились. Исходя из этих соображений и того факта, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокую тенденцию к пожизненному риску, чем лица без него,

высокоинтенсивная терапия статинами предпочтительна у пациентов с сахарным диабетом по мере их старения или развития модификаторов риска (см. табл. 5).

4. Риск развития атеросклеротических ССЗ при сахарном диабете увеличивается постепенно с возрастом (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8). В долгосрочном когортном исследовании сахарного диабета II типа без атеросклеротических ССЗ частота возникновения ИМ в среднем составляла 25,6 на 1000 человеко-лет (S4.3-5) в возрасте >75 лет, в то время как в другой когорте лиц с сахарным диабетом I типа 10-летний риск смерти от ССЗ в возрасте >75 лет составлял 70 % у мужчин и 40 % у женщин (S4.3-8). Хотя нет никакой информации по контролируемым трайлам применения статинов у пациентов >75 лет, метаанализ исследований JUPITER и HOPE-3 продемонстрировал их преимущества в уменьшении атеросклеротических ССЗ среди пациентов >70 лет в сравнении с лицами моложе 70 лет (S4.3-26). Несмотря на то, что это исследование включало недостаточное количество больных сахарным диабетом, оно поддерживает продолжение терапии статинами средней или высокой интенсивности для первичной профилактики пациентов в возрасте >75 лет с сахарным диабетом, которые составляют 21 % населения в этой возрастной категории. Лечащий врач должен знать, что преимущество может быть компенсировано снижением продолжительности жизни или повышенной восприимчивостью к неблагоприятным явлениям у пациентов этой возрастной группы.

5. Согласно анализу исследователей по лечению холестерина (S4.3-12), чем выше 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ, тем больше положительный эффект от увеличения выраженности снижения уровня ХС ЛПНП. Это подтверждается метаанализами, сравнивающими высоко- и низкоинтенсивную терапию статинами (S4.3-12), а также положительный эффект статинов и нестатиновых препаратов (т. е. эзетимиба, секвестрантов желчных кислот, антагонистов PCSK9), которые активируют рецепторы ЛПНП (S4.3-27). Поэтому обсуждение рисков может быть проведено по преимуществам достижения ≥ 50 % понижения уровня ХС ЛПНП у взрослых с сахарным диабетом и риском развития атеросклеротических ССЗ ≥ 20 %. Добавление эзетимиба 10 мг/сут к терапии статинами средней интенсивности позволяет достичь такого же относительного снижения уровня ХС ЛПНП, как и при терапии статинами высокой интенсивности (S4.3-14); в этом РКИ у 27 % пациентов имелся сахарный диабет (S4.3-28). Таким образом, эзетимиб, добавленный к статину умеренной интенсивности, может рассматриваться, если статин высокой интенсивности не переносим или не снижает содержание ХС ЛПНП, как ожидалось, на 50 % и более.

6. Хотя риск развития атеросклеротических ССЗ высок у взрослых старше 75 лет с сахарным диабетом (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8), которые не получают терапию статинами (особенно у тех, кто имеет дополнительные факторы риска или модификаторы риска), положительный эффект от начала терапии статинами у этих пациентов может быть ограничен уменьшением продолжительности их жизни или повышенной восприимчивостью к побочным эффектам лечения. К их числу также относятся люди с недавно диагностированным сахарным диабетом, для которых влияние заболевания на риск развития атеросклеротических ССЗ известен недостаточно. Поэтому может быть целесообразным провести обсуждение между врачом и пациентом, в котором будут рассмотрены потенциальные преимущества и риски начала терапии статинами в этой возрастной группе.

7. Существует ограниченная информация об атеросклеротических ССЗ среди лиц в возрасте от 20 до 39 лет с сахарным диабетом, и нет сведений о том, приносит ли польза терапия статинами этим людям. Имеющиеся данные свидетельствуют, что частота атеросклеротических ССЗ, будучи низкой в возрасте <30 лет, увеличивается со временем (S4.3-6, S4.3-17, S4.3-20, S4.3-23) и может достигать уровней среднего риска к 30–39 годам, особенно у лиц с длительным сахарным диабетом II типа (S4.3-17), у которых может быть более выраженный субклинический коронарный атеросклероз, чем у лиц без диабета (S4.3-21) и у лиц с сахарным диабетом I типа продолжительностью более 20 лет (S4.3-23). На частоту атеросклеротических ССЗ также влияют артериальная гипертензия и диабетические микрососудистые осложнения, часто встречающиеся в этих возрастных группах (S4.3-18, S4.3-23). Таким образом, может быть целесообразным обсуждение вопроса о начале терапии статинами средней интенсивности с пациентами, страдающими сахарным диабетом II типа не менее 10 лет или сахарным диабетом I типа не менее 20 лет, и с пациентами с одним или более основными факторами риска ССЗ или осложнениями, такими как диабетическая ретинопатия (S4.3-19), нейропатия (S4.3-16), нефропатия (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² или альбуминурия ≥ 30 мкг альбумина/мг креатинина) (S4.3-25), или с ЛПИ <0,9 (S4.3-22, S4.3-24) (см. табл. 5).

4.4. Первичная профилактика

Первичная профилактика атеросклеротических ССЗ в течение всей жизни требует внимания к профилактике или управлению факторами их риска начиная с раннего возраста (рис. 2). Одним из основных факторов риска атеросклеротических ССЗ является повышенный уровень холестерина в сыворотке крови, обычно определяемый клинически путем измерения содержания ХС ЛПНП.

Скрининг может проводиться с измерением липидов как натощак, так и после еды. У детей, подростков (в возрасте от 10 до 19 лет) и молодых людей (в возрасте от 20 до 39 лет) приоритетное внимание следует уделять оценке риска на протяжении всей жизни и содействию снижению риска, связанного с образом жизни. Медикаментозная терапия необходима только отдельным пациентам с умеренно высоким уровнем ХС ЛПНП (≥ 160 мг/дл [$\geq 4,1$ ммоль/л]) или пациентам с очень высоким уровнем ХС ЛПНП (190 мг/дл [4,9 ммоль/л]). Три основные категории повышенного риска – это пациенты с тяжелой формой гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл [$\geq 4,9$ ммоль/л]), взрослые с сахарным диабетом и взрослые в возрасте от 40 до 75 лет. Пациенты с выраженной гиперхолестеринемией и взрослые в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом являются кандидатами на незамедлительную терапию статинами без дальнейшей оценки риска. Взрослые с сахарным диабетом должны начинать со статинов умеренной интенсивности, а при увеличении факторов риска могут быть показаны высокоинтенсивные статины. Среди других взрослых от 40 до 75 лет 10-летний риск атеросклеротических ССЗ должен определяться терапевтически соображениями. Чем выше риск атеросклеротического ССЗ, тем больше вероятность того, что пациент получит пользу от доказательной терапии статинами. При обсуждении риска следует рассмотреть несколько «усилителей риска», которые могут быть использованы для начала лечения или интенсификации терапии статинами. Когда риск неопределен или если терапия статинами проблематична, для уточнения степени риска может быть полезным измерение индекса ККА, оценка которого предсказывает события атеросклеротических ССЗ дифференцированным образом и не зависит от других факторов риска, таких как возраст, пол и этническая принадлежность (S4.4-1). Индекс ККА, равный нулю, позволяет отнести пациента в группу более низкого риска и, зачастую, не начинать или отложить терапию статинами при отсутствии факторов более высокого риска. Для пациентов >75 лет показания РКИ к терапии статинами не являются достаточными, поэтому для принятия решения о продолжении или начале лечения статинами необходима клиническая оценка состояния риска в ходе обсуждения риска между врачом и пациентом (S4.4-2— S4.4-21).

4.4.1. Оценка рисков

4.4.1.1. Основной процесс оценки рисков

Детей и подростков необходимо проверять на наличие дислипидемий, как описано в разделе 4.4.4.3. Оценка риска у молодых людей в возрасте от 20 до 39 лет обсуждается в разделе 4.4.4.2. В группе молодых взрослых анализ факторов риска позволяет оценить пожизненный риск атеросклеротических ССЗ (см. калькуляторы рисков, представленные на веб-сайтах ACC и АНА (S4.4.1.1-1, S4.4.1-2)). Молодые люди с умеренной гиперхолестеринемией (содержание ХС ЛПНП 160–189 мг/дл [4,1–4,8 ммоль/л]) могут быть кандидатами на препараты, снижающие уровень холестерина. После 20 лет традиционные факторы риска должны оцениваться каждые 4–6 лет (S4.4.1.1-3, S4.4.1.1-4).

У взрослых, не имеющих атеросклеротических ССЗ, традиционные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ должны оцениваться каждые 4–6 лет (S4.4.1.1-3, S4.4.1.1-4). Взрослые от 40 до 75 лет являются потенциальными кандидатами на терапию статинами. Отбор пациентов для статинотерапии – многоступенчатый процесс. Первым шагом для определения индивидуального риска клинического атеросклеротического ССЗ является классификация пациентов на 4 категории риска, от высокого до низкого. Категории с самым высоким общим риском (вторичная профилактика и первичный уровень ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл [$\geq 4,9$ ммоль/л]) требуют оперативного лечения для снижения риска развития атеросклеротического ССЗ без использования расчета риска с помощью объединенных групповых уравнений, которые были введены в 2013 г. Взрослым в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом требуется назначение статинов умеренной интенсивности без использования расчета риска по объединенным групповым уравнениям, которые, однако, целесообразно использовать для дальнейшей стратификации риска (раздел 4.3 по сахарному диабету). Четвертая категория включает в себя взрослых от 40 до 75 лет, чей 10-летний риск развития атеросклеротического ССЗ оценивается по объединенным групповым уравнениям. Это приводит к обсуждению риска между врачом и пациентом для рассмотрения плюсов и минусов терапии ста-

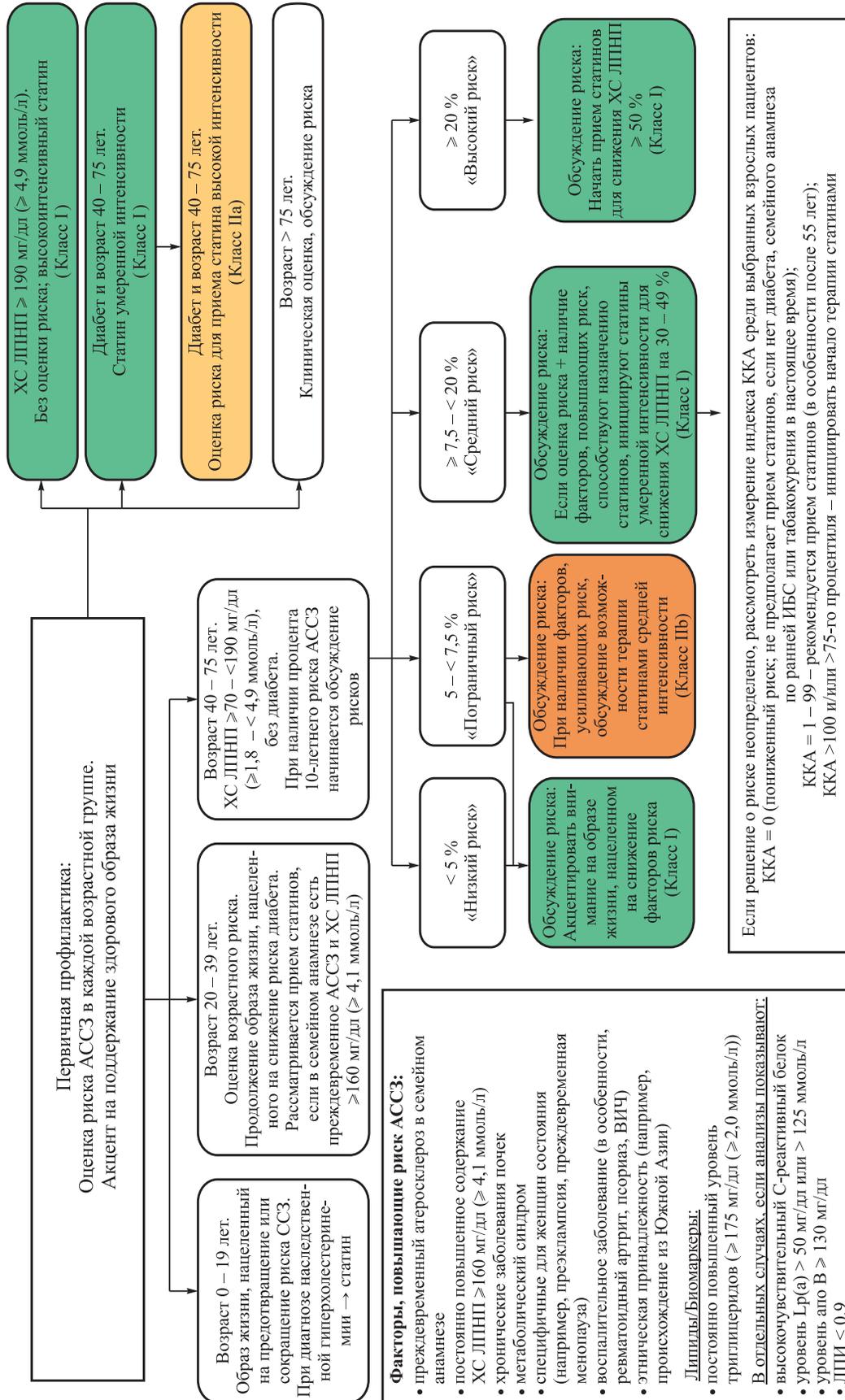


Рис. 2. Первичная профилактика

тинами; факторами, которые следует учитывать, являются оценка по объединенным групповым уравнениям, наличие или отсутствие других факторов, повышающих риск, потенциальный положительный эффект от усиления терапии образа жизни, вероятность побочных эффектов, связанных со статинами или лекарственными взаимодействиями, а также выбор пациента. Если состояние риска остается неопределенным после такого обсуждения, дополнительную информацию для принятия решения о назначении статинов может дать измерение индекса ККА.

4.4.1.2. Объединенные групповые уравнения

Для оценки 10-летнего риска предложено несколько алгоритмов (S4.4.1.2-1—S4.4.1.2-6). Полезным и наиболее репрезентативным алгоритмом для США является полученный из 5 проспективных исследований на базе сообщества, представляющих широкий спектр населения США (S4.4.1.2-4, S4.4.1.2-5), и подтвержденный в аналогичном естественно-научном исследовании (S4.4.1.2-7). Объединенные групповые уравнения оценивают риск тяжелых событий атеросклеротических ССЗ (ИМ и инсульт, как фатальные, так и нефатальные), оценки легко использовать в клинической практике. Факторы риска включают возраст, табакокурение, кровяное давление, ОХ в сыворотке, ХС ЛПВП, присутствие или отсутствие сахарного диабета. Расовые и половые особенности объединенных групповых уравнений лучше всего подтверждаются у чернокожих нелатиноамериканцев и у нелатиноамериканцев-европеоидов в возрасте от 40 до 75 лет (S4.4.1.2-1—S4.4.1.2-3, S4.4.1.2-7—S4.4.1.2-19). В других расовых/этнических группах уравнения изучаются менее широко. Поскольку объединенные уравнения являются популяционными, они могут переоценивать или недооценивать риск для отдельных лиц или подгрупп населения, поэтому их результаты при принятии решения о применении статинотерапии необходимо рассматривать в контексте конкретных обстоятельств пациента. Используя объединенные групповые уравнения, рекомендации ACC/АНА 2013 г. (S4.4.1.2-5) определили 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ $\geq 7,5$ % как поддержанный РКИ порог для преимущества терапии статинами. В этом руководстве 10-летний риск для атеросклеротических ССЗ классифицируется как низкий (< 5 %), пограничный (от 5 до $< 7,5$ %), промежуточный (от 7,5 до < 20 %) и высокий (≥ 20 %) риск. У взрослых в возрасте от 20 до 39 лет оценка 30-летнего или пожизненного риска первого события атеросклеротического ССЗ может быть использована для информирования об интенсивности первичной профилактики (S4.4.1.2-20, S4.4.1.2-21). Оценки объединенных групповых уравнений могут быть рассчитаны из двух онлайн-ссылок: ACC (S4.4.1.1-1) или АНА (S4.4.1.1-2).

4.4.1.3. Факторы, повышающие риск

Генерические статины средней интенсивности позволяют проводить эффективную и экономичную первичную профилактику у пациентов с 10-летним риском развития атеросклеротических ССЗ $\geq 7,5$ % (S4.4.1.3-1). РКИ HOPE-3 (S4.4.1.3-3), выполненное после публикации рекомендаций ACC/АНА 2013 г. (S4.4.1.3-2), выявило дополнительные доказательства их правомерности. Объединенные групповые уравнения наиболее надежны для оценки 10-летнего риска у взрослых США в возрасте от 40 до 75 лет. Их эффективность может быть объяснена включением основных независимых факторов риска. Одно из ограничений объединенных групповых уравнений, применительно к отдельным лицам, заключается в том, что возраст считается фактором риска и доминирует при оценке риска с возрастом. Возраст — мощный фактор риска для населения, но необязательно отражает индивидуальный риск. Другой фактор, влияющий на риск, — базовые характеристики популяций (базовый риск), к которым относятся как генетические, так и приобретенные факторы риска, отличные от установленных основных факторов риска. Различия в исходном риске объясняются различиями в риске среди этнических групп. Абсолютные прогнозы риска зависят от базового риска населения (на примере населения США). Эти соображения необходимо учитывать при обсуждении между врачом и пациентом с промежуточным риском, чтобы не начинать или отложить терапию статинами, в зависимости от возраста, характера факторов риска, предпочтений и ценностей пациента.

В целом объединенные групповые уравнения являются мощным инструментом для прогнозирования риска для населения, но они имеют ограничения, когда применяются к отдельным лицам. Одной из целей обсуждения риска с пациентом является индивидуализация статуса риска на основе объединенных групповых уравнений, а также других факторов, которые могут способствовать прогнозированию риска. К числу других относятся рассмотренные в данном руководстве факторы, повышающие риск, они перечислены в табл. 6, а доказательная база и сила их связи с атеросклеротическими ССЗ приведены в таблице S6. В общей популяции они могут предсказывать либо не предсказывать риск независимо от прогноза, но при беседе с пациентом могут быть полезны для

Факторы, повышающие риск, для обсуждения риска между лечащим врачом и пациентом

Факторы, повышающие риск
<ul style="list-style-type: none"> • Семейный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ (мужчины <55 лет; женщины <65 лет) • Первичная гиперхолестеринемия (содержание ХС ЛПНП 160–189 мг/дл [4,1–4,8 ммоль/л); ХС не-ЛПВП 190–219 мг/дл [4,9–5,6 ммоль/л]) • Метаболический синдром (увеличение окружности талии, повышенный уровень триглицеридов [>150 мг/дл], повышенное кровяное давление, повышенный уровень глюкозы и низкий уровень ХС ЛПВП [<40 мг/дл у мужчин; <50 мг/дл у женщин]; трех факторов из перечисленных достаточно для диагноза) • Хроническое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин /1,73 м² с альбинурией или без нее; не лечится диализом или трансплантацией почек) • Хронические воспалительные заболевания (такие как псориаз, ревматоидный артрит или ВИЧ/СПИД) • В анамнезе преждевременная менопауза (до 40 лет) и состояния, связанные с беременностью, которые повышают риск развития атеросклеротических ССЗ в более поздние сроки, такие как преэклампсия • Раса/этническая группа высокого риска (например, южноазиатское происхождение) • Липиды/биомаркеры: ассоциированные с увеличением риска развития атеросклеротических ССЗ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Постоянная* первичная гипертриглицеридемия (≥ 175 мг/дл); ▪ Если были определены: <ol style="list-style-type: none"> 1. Повышенное содержание высокочувствительного С-реактивного белка ($\geq 2,0$ мг/л). 2. Повышенное содержание Lp(a): относительным показанием для его измерения является семейный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ. Lp(a) ≥ 50 мг/дл или ≥ 125 нмоль/л представляет собой фактор, повышающий риск, особенно при более высоких уровнях Lp(a). 3. Повышенное содержание apo B ≥ 130 мг/дл: относительным показанием к его измерению будет концентрация триглицеридов ≥ 200 мг/дл. Уровень apo B ≥ 130 мг/дл соответствует содержанию ХС ЛПНП >160 мг/дл и представляет собой фактор, повышающий риск. 4. ЛПИ $<0,9$.

* Оптимально число измерений 3.

выявления конкретных факторов, влияющих на риск. Наличие других факторов помогает подтвердить состояние повышенного риска и, тем самым, поддерживает решение о начале или усилении терапии статинами. Они полезны для выяснения того, какие атерогенные факторы присутствуют у конкретного пациента. А у некоторых больных определенные факторы, повышающие риск, несут больший риск на всю жизнь, чем обозначено 10-летним прогнозом риска в объединенных групповых уравнениях. Наконец, несколько факторов, повышающих риск, могут быть целью специфической терапии, выходящей за рамки объединенных групповых уравнений.

Потенциальную полезность обсуждения с пациентом факторов, повышающих риск, могут проиллюстрировать следующие замечания. Содержание ХС ЛПНП ≥ 160 мг/дл ($\geq 4,1$ ммоль/л), apo B ≥ 130 мг/дл (особенно в сочетании с устойчивым увеличением концентрации триглицеридов) и повышенный уровень Lp(a) означают высокий риск развития атеросклеротического ССЗ в течение всей жизни и благоприятствуют началу терапии статинами. Наличие в наследственном анамнезе атеросклеротического ССЗ, преждевременной менопаузы и южноазиатское происхождение, по-видимому, свидетельствуют о более высоком исходном риске и обосновывают возможность начала терапии статинами. Состояния, связанные с системным воспалением (хронические воспалительные заболевания, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность и повышение содержания высокочувствительного С-реактивного белка), по-видимому, предрасполагают к развитию атеротромботических событий, что обоснованно оправдывает терапию статинами у пациентов среднего риска.

4.4.1.4. Кальциноз коронарных артерий

За последние 5 лет достигнут значительный прогресс в анализе риска с помощью оценки индекса ККА, одной из ее целей является переквалификация риска у пациентов, которые потенциально выиграют от терапии статинами. Это особенно полезно, когда врач и пациент не уверены, стоит ли начинать прием статинов. Действительно, наиболее важным недавним наблюдением был вывод о том, что нулевой индекс ККА указывает на низкий риск развития атеросклеротического ССЗ в течение последующих 10 лет (S4.4.1.4-1–S4.4.1.4-8). Таким образом, измерение индекса ККА позволит лечащему врачу отменить терапию статинами у пациентов с нулевым показателем. Есть исключения:

например, у постоянных курильщиков табака, пациентов с сахарным диабетом, лиц с отягощенным семейным анамнезом по атеросклеротическим ССЗ и, возможно, с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ВИЧ, 10-летний риск атеросклеротического ССЗ высок даже при нулевом индексе (S4.4.1.4-9—S4.4.1.4-12). Тем не менее у значительной части пациентов среднего и старшего возраста индекс ККА равен нулю, что может позволить отказаться от терапии статинами у тех пациентов среднего риска, которые в соответствии с объединенными групповыми уравнениями для получения терапии статинами имеют достаточно высокий риск (см. рис. 2). Большинство пациентов с индексом ККА ≥ 100 единиц Агатстона имеют 10-летний риск развития атеросклеротического ССЗ $\geq 7,5\%$ – общепринятый порог для начала терапии статинами (S4.4.1.4-13).

С увеличением возраста 10-летний риск, сопряженный с величиной индекса ККА от 1 до 99, повышается, обычно превышая порог 7,5 % в позднем среднем возрасте (S4.4.1.4-13). Когда индекс ККА равен нулю, некоторые исследователи предпочитают повторять измерение показателя через 5–10 лет (S4.4.1.4-14—S4.4.1.4-16). Определение индекса ККА не имеет смысла у пациентов, уже получавших статины. Статины ассоциированы с более медленным прогрессированием общего объема коронарного атеросклероза и уменьшением признаков наличия бляшки с высоким риском тромбоза, однако увеличивают индекс ККА (S4.4.1.4-17).

Проспективное РКИ оценки индекса ККА показало улучшение модификации факторов риска без необходимости дополнительного последующего медицинского тестирования или увеличения стоимости (S4.4.1.4-18). В исследовании MESA (многоэтническое исследование атеросклероза) для определения индекса ККА использована доза облучения от 0,74 до 1,27 мЗв, приблизительно равная дозе облучения от клинической маммограммы (S4.4.1.4-19). Сканирование ККА назначает лечащий врач, который полностью разбирается в плюсах и минусах диагностической радиологии.

4.4.2. Первичная профилактика у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л)

Рекомендации по первичной профилактике для взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л). Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложении 16.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. У взрослых с промежуточным риском статинотерапия снижает риск развития атеросклеротического ССЗ, и в контексте обсуждения риска, если принимается решение о терапии статинами, следует рекомендовать статины средней интенсивности (S4.4.2-1— S4.4.2-8)
I	A	2. У пациентов среднего риска уровень ХС ЛПНП необходимо уменьшить на 30 % или более, а для оптимального снижения риска развития атеросклеротического ССЗ, особенно у пациентов высокого риска, – на 50 % или более (S4.4.2-1, S4.4.2-4— S4.4.2-9)
I	B-NR	3. Для первичной профилактики клинического атеросклеротического ССЗ* у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет без сахарного диабета и с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) 10-летний риск развития первого «тяжелого» атеросклеротического сердечно-сосудистого события (фатальный и нефатальный ИМ или инсульт) следует оценивать с использованием расовых и половых объединенных групповых уравнений, а взрослых следует классифицировать как имеющих низкий риск (<5 %), пограничный риск (от 5 до <7,5 %), промежуточный риск (от $\geq 7,5$ до <20 %) и высокий риск ($\geq 20\%$) (S4.4.2-10, S4.4.2-11)
I	B-NR	4. Лечащие врачи и пациенты должны участвовать в обсуждении риска, которое учитывает факторы риска, приверженность здоровому образу жизни, возможные преимущества снижения риска атеросклеротических ССЗ, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия, а также предпочтения пациентов для индивидуального решения о лечении (S4.4.2-12—S4.4.2-14)
IIa	B-R	5. У взрослых с промежуточным риском повышающие риск факторы способствуют началу лечения или интенсификации статинотерапии (S4.4.2-6, S4.4.2-15—S4.4.2-22)

IIa	B-NR	6. У взрослых с промежуточным или пограничным риском, если необходимость статинотерапии не очевидна, для принятия решения о воздерживании от нее, отсрочке или начале целесообразно использовать измерение индекса ККА (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-23)
IIa	B-NR	7. У взрослых с промежуточным или пограничным риском, у которых с целью принятия решения о лечении измеряется индекс ККА, и <ul style="list-style-type: none"> ▪ если индекс ККА равен нулю, целесообразно воздержаться от терапии статинами и вновь рассмотреть эту возможность через 5–10 лет (пока отсутствуют более явные факторы риска – сахарный диабет, семейный анамнез преждевременной ИБС, курение); ▪ если индекс ККА составляет от 1 до 99, целесообразно начать терапию статинами для пациентов ≥ 55 лет; ▪ если индекс ККА составляет 100 или выше или находится в 75-м процентиле или выше, целесообразно начать терапию статинами (S4.4.2-17, S4.4.2-23)
IIb	B-R	8. У взрослых с промежуточным риском, которые получают пользу от более интенсивного снижения ХС ЛПНП и которым статины высокой интенсивности рекомендованы, но у которых они не применимы или не переносимы, может быть целесообразным добавить нестатиновый препарат (эзетимиб или секвестрант желчных кислот) к статину средней интенсивности (S4.4.2-9)
IIb	B-R	9. У пациентов с пограничным риском при обсуждении риска наличие факторов, повышающих риск, может оправдать начало терапии статинами средней интенсивности (S4.4.2-17, S4.4.2-24)

Краткий обзор

Взрослых в возрасте от 40 до 75 лет в целях первичной профилактики можно разделить на лиц с пограничным (10-летний риск атеросклеротического ССЗ от 5 до $<7,5$ %), промежуточным (от 7,5 до <20 %) и высоким (20 %) риском. Для пациентов с промежуточным риском при обсуждении вариантов лечения следует учитывать терапию статинами средней и высокой интенсивности. Дополнительные рекомендации в пользу применения статинов у пациентов с промежуточным риском включают другие независимые условия риска и, у некоторых, повышающие риск факторы, связанные с большим риском развития атеросклеротических ССЗ (см. табл. 6). Хотя вариабельность относительного снижения содержания ХС ЛПНП при использовании статинов высокой интенсивности высока, его эффективность пропорциональна величине полученного уменьшения концентрации ХС ЛПНП (S4.4.2-18). Систематические обзоры показывают, что лица с более высоким базовым риском развития атеросклеротических ССЗ получают большую абсолютную пользу от большего относительного снижения содержания ХС ЛПНП с доказательной терапией (S4.4.2-1, S4.4.2-7). Соответственно, при статинотерапии уровень ХС ЛПНП должен быть уменьшен на 30 % и более, оптимально – на 50 % и более. Когда есть неопределенность, принять решение позволяет рассмотрение факторов, повышающих риск (включая наследственный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ и оценку ККА), категориальных факторов риска и выбранных биомаркеров. Измерение индекса ККА особенно полезно у пожилых людей для повышения специфичности (S4.4.2-15). Нулевой индекс ККА способствует пересмотру риска развития атеросклеротических ССЗ в сторону понижения и отбору людей, у которых положительный эффект от начала приема статинов будет незначительным (S4.4.2-20).

Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. В предыдущих рекомендациях мы советовали статины средней или высокой интенсивности в качестве первой линии ХС ЛПНП – понижающей терапии при первичной профилактике атеросклеротических ССЗ после обсуждения вариантов лечения с учетом риска. Это было основано на трех крупномасштабных первично-профилактических РКИ, продемонстрировавших, что среднеинтенсивная (S4.4.2-5, S4.4.2-25) и высокоинтенсивная (S4.4.2-6) терапия статинами связана со снижением риска развития атеросклеротических ССЗ, что перевешивает наблюдаемые риски. Крупномасштабное РКИ в расово/этнически разнообразной популяции, выполненное после публикации рекомендаций АСС/АНА 2013 г., подтвердило пользу от среднеинтенсивной терапии статинами по сравнению с плацебо у пациентов с промежуточным риском. В это РКИ были включены мужчины

≥55 лет и женщины ≥65 лет с как минимум одним фактором сердечно-сосудистого риска. В группе плацебо 10-летний риск развития «жесткого» атеросклеротического ССЗ составил 8,7 %, а риск расширенного исхода атеросклеротического ССЗ, включившего коронарную реваскуляризацию, – 10 % (S4.4.2-8). Через 5,6 года у лиц, которым назначали розувастатин в дозе 10 мг/сут, наблюдалось значительное абсолютное снижение риска в обеих первичных конечных точках с приемлемым показателем безопасности. Для сравнения, после медианы наблюдения в 1,9 года пациенты, которым назначили высокоинтенсивную дозу розувастатина в РКИ JUPITER, достигли большего снижения уровня ХС ЛПНП и исходов атеросклеротических ССЗ. Этот метаанализ подтверждает увеличение чистого положительного эффекта доказательной терапии снижения содержания ХС ЛПНП в группе риска при достижении значительного уменьшения уровня ХС ЛПНП (S4.4.2-1, S4.4.2-9).

2. Если в контексте обсуждения риска желательное максимальное снижение риска развития атеросклеротического ССЗ, то для снижения содержания ХС ЛПНП на 50 % и более целесообразно использовать высокоинтенсивный статин. Он дает увеличение положительного эффекта, особенно при 10-летнем риске развития атеросклеротического ССЗ ≥20 %. В исследовании JUPITER были включены мужчины ≥50 лет и женщины 60 лет с содержанием высокочувствительного С-реактивного белка 2,0 мг/л. Его участники, которым случайным образом был назначен розувастатин в дозе 20 мг в день, достигли среднего снижения концентрации ХС ЛПНП на 50 % и высокого снижения риска развития атеросклеротического ССЗ в течение 1,9 года (S4.4.2-6). Исследование было досрочно прекращено из-за очень значительного снижения сердечно-сосудистой смертности, однако была отмечена широкая индивидуальная изменчивость в относительном снижении содержания ХС ЛПНП. Важно отметить, что положительный эффект определял относительное снижение концентрации ХС ЛПНП (S4.4.2-18). Систематический обзор по терапии статинами в рамках первичной профилактики целевой группы по профилактическим услугам в США показал снижение риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний и случаев атеросклеротических ССЗ, отметив большой абсолютный положительный эффект у лиц с большим исходным риском (S4.4.2-4), что согласуется с данными других высококвалифицированных систематических обзоров и метаанализов (S4.4.2-1, S4.4.2-7, S4.4.2-24). Это подчеркивает необходимость агрессивного и безопасного снижения риска в группах высокого риска, а также последующего измерения уровня ХС ЛПНП для определения приверженности пациента и адекватности эффекта назначенного статина (S4.4.2-26).

3. У лиц в возрасте от 40 до 75 лет 10-летнюю оценку риска развития атеросклеротических ССЗ следует начинать с его обсуждения между врачом и пациентом (S4.4.2-13, S4.4.2-26). Необходимая информация включает возраст, пол и расу/этническую принадлежность; наличие сахарного диабета или табакокурения и леченой гипертензии; а также текущий уровень артериального давления и уровни ОХ и ХС ЛПВП натощак или после еды. Объединенные групповые уравнения включают инсульт (как исход) и коэффициенты, зависящие от расы. Это определяет, что, например, афро-американка подвержена гораздо более высокому уровню риска, чем белокожая с аналогичными факторами риска. Объединенные групповые уравнения были признаны в высококвалифицированном естественно-научном исследовании, опубликованном вскоре после того, как были представлены рекомендации по холестерину ACC/АНА 2013 г. (S4.4.2-11). Эти уравнения могут недооценивать риск у лиц южноазиатского происхождения и других групп высокого риска, при этом переоценивая его в отдельных группах более низкого риска (S4.4.2-10). В отличие от других оценок риска, объединенные групповые уравнения используют только фатальный и нефатальный инсульт и ИБС в качестве конечных точек. Другие оценки риска, которые включают реваскуляризацию и дополнительные сердечно-сосудистые исходы, обеспечивают оценки риска, которые не могут быть напрямую сопоставлены с теми, которые даны с использованием объединенных групповых уравнений. Наконец, возможность ошибок в оценке риска развития атеросклеротических ССЗ на обоих концах кривой риска (низкий риск и высокий риск), как отмечено для отдельных лиц, может быть рассмотрена при обсуждении риска между врачом и пациентом (см. табл. 6).

4. В настоящем руководстве вновь подчеркивается важность обсуждения риска между врачом и пациентом (S4.4.2-12—S4.4.2-14, S4.4.2-27, S4.4.2-28). У лиц с 10-летним риском развития атеросклеротических ССЗ ≥7,5 % рекомендуется, чтобы обсуждение происходило до того как будет выписан рецепт на статины (S4.4.2-26). Эта откровенная дискуссия, как рекомендовано в руководстве ACC/АНА по холестерину 2013 г. (S4.4.2-26), должна затронуть вопрос о том, были ли рассмотрены факторы риска развития атеросклеротических ССЗ, оценить, придерживался ли пациент оптимального образа жизни, и рассмотреть предположительный позитивный эффект от статинов в сравнении с возможностью побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Затем, на основе

Чек-лист для совместного принятия лечащим врачом и пациентом решения о начале терапии

Пункт чек-листа	Рекомендации
Оценка риска развития атеросклеротического ССЗ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Назначьте группу статиновых препаратов; использовать ASCVD Risk Estimator Plus*. <ul style="list-style-type: none"> ◦ У взрослых с первично-профилактически низким риском 40–75 лет с содержанием ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л). ◦ Не требуется при вторичной профилактике у лиц с содержанием ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л) или в возрасте 40–75 лет с сахарным диабетом ▪ Оцените другие показатели пациента, влияющие на риск. См. факторы, повышающие риск (раздел 4.4.1.3 и табл. 6) ▪ Оцените индекс ККА (раздел 4.4.1.4.), если решение о риске неоднозначно и требуется дополнительная информация для определения риска развития атеросклеротического ССЗ <ul style="list-style-type: none"> ◦ Используйте системы принятия врачебных решений для определения риска (например, ASCVD Risk Estimator Plus,* Mayo Clinic Statin Choice Decision Aid†)
Изменения образа жизни	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Пересмотрите привычки (например, режим питания, физическую активность, вес или индекс массы тела и табакокурение) ▪ Поддерживайте здоровый образ жизни и предоставляйте соответствующие советы, материалы или рекомендации (например, CardioSmart‡, AHA Life's Simple 7§, NLA Patient Tear Sheets^, PCNA Heart Healthy Toolbox¶, кардиореабилитация, диетолог, программа отказа от курения)
Потенциальная чистая клиническая польза фармакотерапии	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Рекомендуйте статины в качестве терапии первой линии ▪ Рассмотрите комбинацию статинов и нестатиновой терапии у отдельных пациентов ▪ Обсудите потенциальное снижение риска от гиполипидемической терапии ▪ Обсудите возможность побочных эффектов или взаимодействий лекарственных препаратов
Стоимость	<ul style="list-style-type: none"> • Обсудите потенциальную фактическую стоимость лечения для пациента (например, покрытие страхового плана, уровень цен, доплату)
Совместное принятие решения	<ul style="list-style-type: none"> • Поощряйте пациента проговаривать услышанное вслух (например, личный риск развития атеросклеротического ССЗ пациента, доступные варианты и риски/преимущества) • Предложите пациенту задать вопросы, описать ценности и выразить предпочтения, а также предоставьте ему возможность заявить о его способности придерживаться изменений в образе жизни и принятии лекарств • Предоставьте пациенту надежные материалы, чтобы помочь понять проблемы, связанные с принятием решений о риске • Сотрудничайте с пациентом, чтобы совместно определить последующий план терапии.

* ASCVD Risk Predictor Plus (калькулятор риска развития атеросклеротических ССЗ плюс) доступен по ссылке: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/> и <http://static.heart.org/riskcalc/app/index.html#!/baseline-risk>. Дата последнего обращения 1 сентября 2018 года.

† Информация по Mayo Clinic Statin Decision Aid доступна по ссылке: <https://statindecisionaid.mayoclinic.org>.

‡ Информация по CardioSmart health доступна по ссылке: <https://www.cardiosmart.org/About>

§ Информация по AHA Life's Simple 7 доступна по ссылке: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/my-life-check-lifes-simple-7>

^ Информация по NLA Patient Tear Sheets доступна по ссылке: <https://www.lipid.org/practicetools/tools/tearsheets>

¶ Информация по PCNA Heart Healthy Toolbox доступна по ссылке: <http://pcna.net/clinical-tools/tools-for-healthcare-providers/heart-healthy-toolbox>

индивидуальных особенностей и с учетом осознанного предпочтения пациента, совместно может быть принято решение о возможности терапии статинами (табл. 7). Лечащие врачи должны указать, что по мере увеличения риска развития атеросклеротических ССЗ также увеличивается и положительный эффект от доказательной ХС ЛПНП-понижающей терапии. Они, возможно, желают ознакомиться с разделами настоящего руководства, посвященными лекарствам и безопасности, чтобы получить информацию, важную для взвешенного обсуждения. Необходимо отметить, что для лиц с промежуточным риском, особенно в возрасте >55 лет, повышающие риск факторы или ККА могут использоваться для уточнения риска, если решение о риске является неоднознач-

ным (S4.4.2-16). Повышающие риск факторы, такие как семейный анамнез преждевременного развития атеросклеротических ССЗ или уровень ХС ЛПНП от 160 до 189 мг/дл (4,1–4,8 ммоль/л), определяют лиц, у которых риск развития атеросклеротических ССЗ может указывать на риск развития генетически обусловленной гиперхолестеринемии и, следовательно, которые могут получить положительный эффект от статинов средней и высокой интенсивности (S4.4.2-21) (см. табл. 6).

5. У пациентов с промежуточным риском развития атеросклеротического ССЗ от 7,5 до ≥ 20 % знание факторов, повышающих риск, полезно для понимания особенностей, которые увеличивают его как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе (см. табл. 6). Как и в руководстве ACC/AHA 2013 г., оценка развития атеросклеротических ССЗ не означает, что будет прописано лечение статином; она лишь инициирует процесс принятия решения, который включает в себя рассмотрение факторов, повышающих риск. Например, в одном из РКИ (S4.4.2-45-9) были выявлены женщины ≥ 60 лет с преждевременными атеросклеротическими ССЗ в семейном анамнезе и повышенным содержанием высокочувствительного С-реактивного белка, но без атеросклеротических ССЗ, прошедшие высокоинтенсивную терапию статинами. Те, у кого первичный уровень ХС ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), имеют повышенный пожизненный риск развития атеросклеротического ССЗ и получают пользу от терапии статинами (S4.4.2-21, S4.4.2-22, S4.4.2-25, S4.4.2-29, S4.4.2-30). Повышенный риск развития атеросклеротического ССЗ (S4.4.2-2) наблюдается при метаболическом синдроме (S4.4.2-20), воспалительных заболеваниях, включая псориаз (S4.4.2-31) и ревматоидный артрит, а также при ВИЧ при лечении ингибиторами протеазы (S4.4.2-32). У женщин осложненная преэклампсией или преждевременной менопаузой беременность в анамнезе (возраст < 40 лет) также повышает риск развития атеросклеротического ССЗ (см. раздел 4.5.3.). ЛПИ $< 0,9$ позволяет переквалифицировать риск в соответствии с рекомендациями оценки рисков 2013 г. (S4.4.2-33). Наличие факторов, повышающих риск, может повлиять на порог начала или увеличения интенсивности приема статинов (см. разделы 4.4.2, 4.4.4, и 4.5). Наконец, у отдельных лиц измерение биомаркеров может помочь идентифицировать повышенный риск развития событий атеросклеротического ССЗ. Повышенное содержание Lp(a), особенно у лиц с семейным анамнезом преждевременного атеросклеротического ССЗ, может увеличивать риск его развития (S4.4.2-16). Однако никакие имеющиеся доказательства РКИ не свидетельствуют о том, что целью терапии должен быть уровень Lp(a). Умеренная исходная концентрация триглицеридов, ХС не-ЛПВП (ОХ минус ХС ЛПВП) и апо В могут улучшить процесс отбора лиц с увеличенным риском развития атеросклеротических ССЗ (S4.4.2-22).

6. Данные показывают, что нулевой индекс ККА может «снизить риск» у лиц, которые в противном случае могли бы претендовать на назначение статинов на основе своего 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ. Отбор пациентов, могущих получить больший положительный эффект от терапии статинами, как показано в РКИ по первичной профилактике различных групп населения (S4.4.2-6, S4.4.2-8), и тех, для кого польза будет минимальной, улучшит специфичность (S4.4.2-34). Например, нулевой индекс ККА в анализе объединенных популяционных исследований в США точно разграничивал низкие и высокие риски ИБС у пожилых людей (S4.4.2-19, S4.4.2-27). Исследование BioImage среди пожилых людей (S4.4.2-15) и исследование MESA (S4.4.2-17) выявили усовершенствованный способ обнаружения лиц, которые вряд ли получат положительный эффект от статинов, если индекс ККА равен нулю. Примеры отобранных кандидатов для оценки индекса ККА, для которых она была бы информативной, приведены в табл. 8. Лечащие врачи не должны снижать риск у пациентов, имеющих семейный анамнез, отягощенный сахарным диабетом или атеросклеротическим ССЗ, у заядлых курильщиков, а также у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, чей нулевой индекс ККА не исключает риска некальцинированной бляшки (S4.4.2-35).

7. Измерение индекса ККА может помочь большому количеству взрослых с промежуточным риском (прогнозируемый 10-летний риск от 7,5 % до < 20 %) (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-36–S4.4.2-49). У таких взрослых с промежуточным риском и с индексом ККА ≥ 100 единиц Агатстона или ≥ 75 -го перцентиля частота событий атеросклеротических ССЗ может свидетельствовать в пользу эффективности терапии статинами (S4.4.2-17, S4.4.2-23). У лиц с нулевым индексом ККА 10-летняя частота событий, по-видимому, меньше, что предполагает ограниченную эффективность у них терапии статинами, за исключением пациентов с сахарным диабетом, постоянным курением и семейным анамнезом или преждевременным атеросклеротическим ССЗ. Табакокурение остается значимым фактором риска даже при индексе ККА, равном нулю (S4.4.2-50, S4.4.2-51). При бессимптомном сахарном диабете нулевой индекс ККА ассоциируется с благоприятным 5-летним прогнозом,

**Избранные примеры пациентов, которым показано определение индекса ККА
и которым может помочь, если он равен нулю**

- Пациенты, неохотно начинающие статинотерапию и желающие более точно понять риски и потенциальный положительный эффект
- Пациенты, обеспокоенные необходимостью возобновления терапии статинами после прекращения лечения из-за связанных с ними симптомов
- Пожилые пациенты (мужчины 55–80 лет; женщины 60–80 лет) с малым количеством факторов риска (S4.4.2-60), которые задаются вопросом, выиграют ли они от терапии статинами
- Лица среднего возраста (40–55 лет) с рассчитанным с помощью объединенных групповых уравнений 10-летним риском развития атеросклеротического ССЗ от 5 до <7,5 % с факторами, которые увеличивают риск развития атеросклеротического ССЗ, хотя они находятся в пограничной группе риска

Предостережения: если пациент находится в группе промежуточного риска, решение о риске является неоднозначным и индекс ККА измерен, то целесообразно отказаться от статинотерапии в случае отсутствия факторов более высокого риска (табакокурение, семейный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ или сахарный диабет) и вновь измерить индекс ККА через 5–10 лет. Кроме того, если показано определение индекса ККА, его следует выполнять с помощью современных аппаратов, обеспечивающих наименьшее излучение.

но через 5 лет у таких пациентов риск смертности значительно возрастает даже при наличии исходного нулевого индекса ККА (S4.4.2-52). У пациентов с семейным анамнезом атеросклеротического ССЗ нулевой индекс ККА может давать меньший краткосрочный эффект от терапии статинами, но, учитывая высокий пожизненный риск, долгосрочный эффект нельзя сбрасывать со счетов (S4.4.2-53). То же самое относится к нулевому индексу ККА и высокому 10-летнему риску (например, ≥ 20 %) (S4.4.2-34). Для лиц с индексом ККА от 1 до 99 единиц Агатстона 10-летняя частота событий атеросклеротических ССЗ составляет 3,8, 6,5 и 8,3 % для возрастных групп от 45 до 54 лет, от 55 до 64 лет и от 65 до 74 лет (S4.4.2-23), свидетельствуя о том, что индекс ККА в этом диапазоне указывает на необходимость начала терапии статинами только у взрослых >55 лет, и об умеренной необходимости переквалификации риска. Поэтому с пациентом с индексом ККА от 1 до 99 целесообразно обсудить риски повторно. Если эти больные остаются без лечения, повторное измерение индекса ККА через 5–10 лет может иметь определенное значение для оценки его прогрессирования, но данные ограничены (S4.4.2-12, S4.4.2-13). Систематический обзор и метаанализ показывают, что определение индекса ККА достаточно информативно (S4.4.2-38).

8. Перед лечащими врачами может возникнуть проблема снижения риска развития атеросклеротических ССЗ у пациентов с более высоким риском первичной профилактики, которые либо не желают принимать статины, либо не могут переносить рекомендованную интенсивность статинотерапии. У них может быть целесообразно использовать ХС ЛПНП-снижающие препараты, которые доказали свою безопасность и эффективность в РКИ, либо в качестве монотерапии, либо в сочетании со статинами (S4.4.2-9). В качестве такой замены можно применять ингибиторы абсорбции холестерина. В РКИ у взрослых ≥ 40 лет с развитой хронической болезнью почек и без известной ИБС добавление эзетимиба к статину средней интенсивности снижало содержание ХС ЛПНП на 43 мг/дл (1,1 ммоль/л) за 1 год (S4.4.2-54). Через 4,9 года (медиана) приема эзетимиба и симвастина 40 мг в день количество основных атеросклеротических событий уменьшилось на 17 % по сравнению с плацебо (S4.4.2-2). Еще одним вариантом замены являются несистемные секвестранты желчных кислот. Используемые в качестве монотерапии, они снижали исходы ИБС в большом первично-профилактическом исследовании (S4.4.2-55). Секвестранты желчных кислот могут связывать другие препараты, поэтому последние следует принимать за 1 час до приема секвестрантов и не менее чем через 3–4 часа после. Добавление псиллиума (шелуха семян подорожника блошного) позволит минимизировать запоры и уменьшить дозу секвестрантов желчных кислот (S4.4.2-56). Эти методы лечения следует рассматривать в контексте обсуждения рисков, в котором рассматривается потенциальный положительный эффект, наряду с вопросами переносимости и безопасности.

9. Показан положительный эффект от терапии статинами у пациентов с более низким риском (S4.4.2-24). Рассмотрение вопроса о расширении числа факторов у отдельных молодых людей в более низком диапазоне риска улучшит способность выявлять молодых пациентов, у которых развивается ИМ в возрасте до 50 лет (S4.4.2-58, S4.4.2-59). При этом проблема среди пациентов в более низкой категории риска атеросклеротических ССЗ заключается в необходимости включить только тех из них, кто получил бы положительный эффект от назначения статинов, без неоправ-

данного включения слишком большого количества пациентов. Эта группа риска значительно выигрывает от обсуждения риска между врачом и пациентом. Чтобы прийти к общему решению по риску, лечащему врачу необходимо оценить приоритеты пациента в области здравоохранения, понимание больным риска атеросклеротических ССЗ и предшествующий опыт его снижения, а также использовать передовую практику для представления риска в цифрах (S4.4.2-27). Наличие факторов, повышающих риск, дает полезную информацию о краткосрочном риске атеросклеротического ССЗ, при котором показано начать терапию статинами (см. табл. 6) (S4.4.2-58). Хотя в отдельных случаях может быть полезно измерение индекса ККА, в группе низкого риска оно информативно в меньшей степени, чем в группе с более высоким уровнем риска атеросклеротических ССЗ, и не рекомендуется на регулярной основе (S4.4.2-17).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.15372/ATER20190302

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВА КОПИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ТКАНИ МИОКАРДА ПРИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ И НЕСЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

В.Н. Максимов^{1,2}, А.А. Гуражева¹, П.С. Орлов¹, С.К. Малютина^{1,2}, А.А. Иванова¹,
С.В. Максимова², И.А. Родина³, О.В. Хамович³, В.П. Новосёлов^{2,3}

¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²ФГБОУ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ГБУЗ НСО Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134

Цель работы – сравнить количество копий мтДНК в ткани миокарда у лиц, умерших внезапной сердечной и несердечной смертью. **Материал и методы.** Группа внезапной сердечной смерти (ВСС, 150 образцов): аутопсийный материал набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений лиц, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию по стандартному протоколу. В качестве группы контроля ($n = 150$) использована выборка образцов лиц (подобранная по полу и возрасту), которые по заключению судебно-медицинской экспертизы погибли внезапно от других причин (ВС). Исследование количества копий мтДНК выполнялось в образцах ДНК, выделенной из ткани миокарда методом фенол-хлороформной экстракции, с помощью количественной ПЦР в реальном времени. **Результаты.** В обеих изучаемых группах как у мужчин, так и у женщин отсутствуют значимые корреляции количества копий мтДНК с возрастом. При общем регрессионном анализе с введением в модель возраста получено различие между группами ВСС и ВС по количеству копий мтДНК ($p = 0,01$). При разделении по полу в группе женщин различия между ВСС и ВС по количеству копий мтДНК отсутствуют ($p = 0,089$), у мужчин – сохраняются ($p = 0,023$). Отмечена высокая вариабельность количества копий мтДНК в миокарде даже в пределах одной группы у лиц одного пола и сопоставимого возраста по сравнению с вариабельностью количества копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови (по данным литературы). Вероятно, это связано с гетерогенностью групп по этиологии и патогенезу внезапной смерти. У мужчин

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: medik11@mail.ru

Гуражева Анна Александровна – м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний e-mail: annapalna1@mail.ru

Орлов Павел Сергеевич – н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; e-mail: smalyutina@hotmail.com

Иванова Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Максимова Софья Владимировна – студентка 3-го курса педиатрического факультета, e-mail: 99naruto@mail.ru

Родина Ирина Александровна – канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, e-mail: ziza76@bk.ru

Хамович Олеся Викторовна – канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, e-mail: hamovicholessya@mail.ru

Новосёлов Владимир Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, e-mail: nokbsme@nso.ru

© Максимов В.Н., Гуражева А.А., Орлов П.С., Малютина С.К., Иванова А.А., Максимова С.В., Родина И.А., Хамович О.В., Новосёлов В.П., 2019

снижение количества копий мтДНК в группе с ВСС по сравнению с умершими внезапно от других причин больше выражено в возрасте 50 лет и старше. **Заключение.** Количество копий мтДНК в ткани миокарда у мужчин, умерших ВСС, меньше, чем у умерших внезапно от других причин (особенно в возрасте старше 50 лет).

Ключевые слова: количество копий митохондриальной ДНК (мтДНК), фактор риска, атеросклероз, ИБС, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть (ВСС), популяция.

Термин «внезапная сердечная смерть» (ВСС) используется в случаях, когда врожденное или приобретенное потенциально смертельное заболевание сердца было известно при жизни умершего, или на аутопсии обнаружено заболевание сердца/сосудов, которое, возможно, привело к летальному исходу, или в ходе проведения посмертного исследования не выявлено экстракардиальных причин развития внезапного летального исхода, и тогда, предположительно, смерть является аритмической [1]. По приблизительным оценкам частота ВСС в Российской Федерации составляет 200–250 тыс. человек в год [2]. С возрастом смертность по причине ВСС увеличивается как у мужчин, так и у женщин, достигая пика после 40 лет. Женщин в структуре умерших ВСС в два раза меньше, чем мужчин [3, 4]. В России разработаны Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике ВСС, однако все они касаются лиц с уже известной сердечно-сосудистой патологией [2]. Несмотря на то что риск развития ВСС наивысший у людей, перенесших остановку сердца, инфаркт миокарда или имеющих сердечную недостаточность в анамнезе, до 80 % случаев ВСС развиваются у пациентов с асимптомным течением какого-либо сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [4]. Поэтому активно изучаются молекулярно-генетические маркеры ВСС, которые могут быть использованы при разработке стратегии диагностики предрасположенности и проведения профилактики ВСС у лиц с как известной, так и неизвестной сердечно-сосудистой патологией. Один из активно изучаемых молекулярно-генетических маркеров ВСС – количество копий митохондриальной ДНК (мтДНК).

Митохондрии влияют практически на все основные метаболические процессы в организме, с их функционированием связаны старение и продолжительность жизни. При этом, с одной стороны, количество копий мтДНК определяется сугубо биологическими факторами, такими как пол, возраст, с другой стороны, оно зависит от целого ряда факторов внешней среды [5–7]. Мыши, имеющие ядерную ДНК (ядНК) от одной линии, а мтДНК – от другой, живут в среднем на 16 % дольше (при существенном замедлении скорости развития симптомов старе-

ния) [8]. В другом эксперименте удалось увеличить среднюю продолжительность жизни мышей в 2 раза, также с уменьшением скорости развития симптомов старения, однако добиться увеличения максимальной продолжительности жизни мышей не получилось [9].

Многокопийность мтДНК – ее отличительная особенность, которая обеспечивает «буферную» устойчивость к изменениям энергетического статуса организма и повреждающим воздействиям. Окислительные повреждения мтДНК останавливают синтез ее цепи, приводя к снижению числа молекул мтДНК. Количество копий мтДНК в клетке можно рассматривать как динамичный показатель, который отражает функциональное состояние митохондриального генома и может быть потенциальным биомаркером митохондриальной дисфункции. Некоторые исследователи предлагают использовать количественный анализ мтДНК как генетический маркер возраст-зависимых изменений. По их мнению, если отношение мтДНК/ядНК, рассчитанное для индивидуума, меньше референтного значения в его возрастной группе, то необходимо медицинское наблюдение [10]. В США показали, что снижение числа копий мтДНК на одно стандартное отклонение ассоциировано с повышением относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 1,23 раза (95%-й доверительный интервал 1,19–1,26), т. е. число копий мтДНК независимо связано со случаями ССЗ и потенциально может быть использовано для повышения точности оценки риска их развития [11].

При исследовании на китайской популяции найдена связь количества копий мтДНК с сердечной недостаточностью: пациенты с меньшим числом копий мтДНК имели повышенный в 1,7 раза риск развития сердечной недостаточности. Дальнейшее наблюдение показало, что снижение числа копий мтДНК ассоциировано с повышением смертности от ССЗ в 1,58 раза независимо от других факторов риска [12].

В рамках проекта ARIC при проспективном 20-летнем наблюдении анализ с корректировкой по возрасту, расе и полу показал повышение риска ВСС в 2,2 раза при сравнении 1-й и 5-й квинты числа копий мтДНК. Ассоциация осталась значимой и почти линейной после корректировки стандартных факторов риска ССЗ,

частоты сердечных сокращений (ЧСС), продолжительности интервала QT и комплекса QRS [13]. По данным F.N. Ashar et al., имеется обратная связь числа копий мтДНК с возрастом (у женщин более значимая по сравнению с мужчинами). Число копий мтДНК – независимый прогностический фактор риска смерти от всех причин (относительный риск для самого низкого квантиля числа копий мтДНК в 1,5 раза выше, чем для самого высокого) [14]. Исследований влияния количества копий мтДНК на риск ВСС пока выполнено сравнительно немного.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу ВСС сформировали с использованием критериев внезапной сердечной смерти ВОЗ и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology). Аутопсийный материал (150 образцов) набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений жителей Октябрьского района г. Новосибирска, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию, которое было проведено по стандартному протоколу на базе ГБОУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы». Средний возраст лиц, включенных в группу ВСС, составил $53,2 \pm 8,7$ года, доля мужчин – 80,0 %, женщин – 20,0 %. С учетом ограниченной информации о времени развития летального исхода в группу ВСС включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или не более 24 часов при отсутствии свидетелей смерти и расцененные по данным судебно-медицинского исследования как смерть сердечного генеза. Основные патолого-анатомические диагнозы протоколов судебно-медицинского исследования лиц, включенных в группу ВСС, – острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения.

Критериями исключения из группы ВСС служило наличие морфологических изменений ткани сердца, характерных для инфаркта миокарда и кардиомиопатий: согласно МКБ-10 смерть вследствие инфаркта миокарда не относится к ВСС, а кардиомиопатии – отдельная этиологическая группа ВСС, для которой изучаются собственные молекулярно-генетические маркеры. Кроме того, из группы исключены лица, находившиеся в состоянии алкогольного, наркотического опьянения. В ходе проведения судебно-медицинского исследования у умерших забирали ткань миокарда массой 5–10 г, которую в дальнейшем хранили при температуре -20 °С до этапа выделения ДНК. В качестве группы контроля ($n = 150$) использована выборка образцов лиц (подобранная по полу и возрасту), которые по заключению судебно-меди-

цинской экспертизы погибли внезапно от других причин (ВС). Средний возраст в группе не-сердечной смерти $48,4 \pm 9,6$ года. Возрастной интервал 25–65 лет.

Выделение ДНК из 200–500 мг ткани миокарда проводили методом фенол-хлороформной экстракции с гуанидином. Образцы тканей тщательно гомогенизировали, после чего добавлялся буфер с гуанидином. Для лизиса образцы помещали на ночь в термостат при температуре 65 °С. Депротеинизацию выполняли последовательно смесью фенола с хлороформом (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора изопропилового спирта. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге Eppendorf в течение 10 минут, промывали 70%-м этанолом, растворяли в воде и доводили концентрацию ДНК до 0,5 мкг/мкл.

Исследование количества копий мтДНК выполняли с помощью количественной ПЦР в реальном времени на основе методики S. Ajaz et al. с модификациями [15]. В качестве однокопийного референсного гена (ядНК) взят ген бета-2-микроглобулина (В2М). Отдельные количественные реакции для мтДНК и В2М ставили в парных 96-луночных планшетах в идентичных позициях. Каждый планшет включал серию разведений ДНК (1,25, 6,25, 25 и 100 нг), которые были использованы для создания калибровочной кривой и количественной оценки каждого образца. В каждую индивидуальную реакцию были взяты 10 нг ДНК.

Реакционная смесь для анализа количества копий мтДНК содержала следующие реагенты: 270 нМ праймера hMitoF3 (5'-ctaaatagccca-cacgttccc-3'), 900 нМ праймера hMitoR3 (5'-agagctcccgtgagtggta-3'), 0,2X SYBR Green I, 5 мМ дитиотреитола, 1 % диметилсульфоксида, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ $MgCl_2$, 1,25 ед. ДНК-полимеразы в конечном объеме 15 мкл буфера для ПЦР. Циклы ПЦР: 10 мин на 95 °С, потом 26 циклов 95 °С – 15 с, 55 °С – 30 с, 60 °С – 60 с. Реакционная смесь для анализа В2М содержала следующие реагенты: 300 нМ праймера hB2MF1 (5'-gctggtagctctaaacaatgtattca-3'), 300 нМ праймера hB2MR1 (5'-ccatgtactaacaatgtctataaatgt-3'), 0,2X SYBR Green I, 5 мМ дитиотреитола, 1 % диметилсульфоксида, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ $MgCl_2$, 1,25 ед. ДНК-полимеразы в конечном объеме 15 мкл буфера. Циклы ПЦР: 94 °С – 15 мин, затем 30 циклов 94 °С – 30 с, 60 °С – 30 с и 72 °С – 90 с, далее 72 °С – 7 мин. Обе реакции ставились с использованием системы StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США).

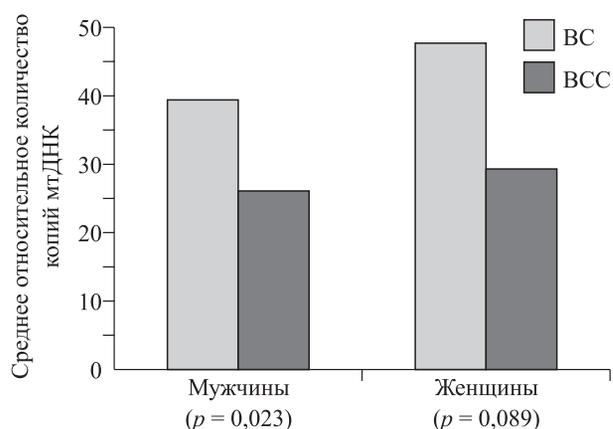
Для расчетов использовали штатное программное обеспечение амплификатора. Выполняли контроль качества и расчет отношения

мтДНК/ядНК. Если кривые амплификации образца в трех репликах имели стандартное отклонение больше 0,5, то такой образец исключался из дальнейшего анализа. Каждый планшет включал контрольный образец ДНК (один и тот же для всех планшетов). Были проверены относительные интенсивности сигнала от контрольного образца, чтобы гарантировать сопоставимость между плашками. Число копий мтДНК оценивали по значениям величины порогового цикла C_t (threshold cycle, точка пересечения графика накопления ДНК и пороговой линии), позволяющей судить об исходном количестве копий ДНК и сравнивать образцы между собой [16].

При статистическом анализе полученных данных использовали стандартные подходы. Выполняли попарный корреляционный анализ по Пирсону, сравнение количества копий мтДНК в исследуемых группах проводили с помощью общей линейной модели со стандартизацией по возрасту. При общем регрессионном анализе в качестве независимой переменной взята принадлежность к группе (ВСС и ВС) с введением в модель возраста и количества копий мтДНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При корреляционном анализе возраста и количества копий мтДНК в ткани миокарда значи-



Среднее относительное количество копий мтДНК в ткани миокарда у лиц, умерших ВСС и ВС (со стандартизацией по возрасту, GLM)

мых зависимостей не обнаружено, хотя ранее на большой популяционной выборке (996 человек) нами показана отрицательная корреляция относительного числа копий мтДНК лейкоцитов крови с возрастом у мужчин ($p = 0,005$) и женщин ($p < 0,001$) [6].

При общем регрессионном анализе, с введением в модель возраста, получено достоверное различие между группами ВСС и ВС по количеству копий мтДНК ($p = 0,01$). При разделе-

Среднее относительное количество копий мтДНК в группах умерших внезапной смертью разного генеза

Группа	n	M	SD	Процентили		
				25	50	75
Общая группа умерших внезапной смертью						
Мужчины до 50 лет	130	33,231	24,082	15,220	27,277	42,597
Мужчины 50 лет и старше	110	28,98	17,680	14,924	26,650	39,392
Женщины до 50 лет	20	37,313	22,375	22,687	35,403	42,320
Женщины 50 лет и старше	40	35,259	20,425	13,262	38,832	41,356
Группа умерших ВСС						
Мужчины до 50 лет	65	25,573	13,878	14,239	21,932	38,819
Мужчины 50 лет и старше	55	24,782	14,128	14,178	20,046	32,037
Женщины до 50 лет	10	37,152	14,242	31,559	40,396	49,090
Женщины 50 лет и старше	20	34,484	15,691	21,324	35,470	45,320
Группа умерших ВС						
Мужчины до 50 лет	65	39,484	28,644	15,939	32,235	50,822
Мужчины 50 лет и старше	55	38,181	21,212	21,072	33,403	46,192
Женщины до 50 лет	10	43,755	33,918	26,585	35,040	41,130
Женщины 50 лет и старше	20	33,604	25,568	12,278	32,080	40,961

Примечание. M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение.

нии по полу у женщин различия между ВСС и ВС по количеству копий мтДНК отсутствуют ($p = 0,089$) (возможно, из-за небольшой численности женщин, 20 % от всей группы), но имеется достоверная ассоциация количества копий мтДНК с возрастом ($p = 0,034$). У мужчин различия между группами ВСС и ВС по количеству копий мтДНК сохраняются (рисунок), но отсутствует ассоциация с возрастом ($p = 0,604$).

Отмечена высокая вариабельность количества копий мтДНК в миокарде даже в пределах одной группы лиц одного пола и сопоставимого возраста по сравнению с вариабельностью количества копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови [6]. Вероятно, это связано с гетерогенностью групп по этиологии и патогенезу внезапной смерти. У мужчин снижение количества копий мтДНК в группе с ВСС по сравнению с ВС больше выражено в возрасте старше 50 лет ($p = 0,001$). Видимо, в младшей возрастной группе в качестве причин ВСС ($p = 0,011$) преобладают наследственно обусловленные нарушения ритма сердца, тогда как в старшей группе на первый план выходит ИБС (таблица). Китайские ученые показали, что у пациентов с ИБС число копий мтДНК снижено [7, 17]. С учетом гетерогенности причин ВСС и относительно небольшого размера исследуемых групп результаты нуждаются в реплицировании на больших по размеру группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество копий мтДНК в ткани миокарда у мужчин, умерших ВСС, меньше по сравнению с мужчинами, умершими внезапно от других причин (особенно в возрасте старше 50 лет).

Финансовая поддержка: исследование выполняется в рамках Интеграционного проекта РАН № АААА-А17-117112870170-0.

ЛИТЕРАТУРА

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., van Veldhuisen D.J. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2016. Vol. 17, N 2. P. 108–170.
2. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // *Арх. внутр. медицины*. 2013. № 4. С. 5–15.
3. Winkel B.G., Jabbari R., Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 237. P. 6–9.
4. Faragli A., Underwood K., Priori S.G., Mazzanti A. Is there a role for genetics in the prevention of sudden cardiac death? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016. Vol. 27, N 9. P. 1124–1132.
5. Максимов В.Н., Гуражева А.А., Максимова Ю.В. Количество копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер предрасположенности к ИБС и ВСС // *Атеросклероз*. 2018. Т. 14, № 3. С. 64–69.
6. Максимов В.Н., Малютина С.К., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В., Шапкина М.Ю., Hubacek J., Holmes M., Bobak M., Воевода М.И. Число копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер старения и риска развития возраст-зависимых заболеваний у человека // *Успехи геронтологии*. 2019. Т. 32, № 3. С. 422–430.
7. Chen S., Xie X., Wang Y., Gao Y., Xie X., Yang J., Ye J. Association between leukocyte mitochondrial DNA content and risk of coronary heart disease: a case-control study // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 237, N 1. P. 220–226.
8. Latorre-Pellicer A., Moreno-Loshuertos R., Lechuga-Vieco A.V., Sánchez-Cabo F., Torroja C., Acín-Pérez R., Calvo E., Aix E., González-Guerra A., Logan A., Bernad-Miana M.L., Romanos E., Cruz R., Cogliati S., Sobrino B., Carracedo Á., Pérez-Martos A., Fernández-Silva P., Ruíz-Cabello J., Murphy M.P., Flores I., Vázquez J., Enríquez J.A. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing // *Nature*. 2016. Vol. 535. P. 561–565.
9. Зиновкин Р.А., Скулачев М.В., Скулачев В.П. Митохондриальный геном и продолжительность жизни (мини-обзор) // *Биохимия*. 2016. Т. 81, № 12. С. 1669–1674.
10. Воробаев Е.В., Зятков А.А., Осипкина О.В., Баранов О.Ю., Галиновская Н.В., Доценко В.Н. Метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов ядерной и митохондриальной ДНК // *Пробл. здоровья и экологии*. 2016. № 1. С. 46–50.
11. Ashar F.N., Zhang Y., Longchamps R.J., Lane J., Moes A., Grove M.L., Mychaleckyj J.C., Taylor K.D., Coresh J., Rotter J.I., Boerwinkle E., Pankratz N., Guallar E., Arking D.E. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease // *JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2, N 11. P. 1247–1255.
12. Huang J., Tan L., Shen R., Zhang L., Zuo H., Wang D.W. Decreased peripheral mitochondrial DNA copy number is associated with the risk of heart failure and long-term outcomes // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 15. ID e3323.
13. Zhang Y., Guallar E., Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ikhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 46. P. 3443–3448.
14. Ashar F.N., Moes A., Moore A.Z., Grove M.L., Chaves P.H.M., Coresh J., Newman A.B., Matteini A.M.,

- Bandeen-Roche K., Boerwinkle E., Walston J.D., Arking D.E.** Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2015. Vol. 93, N 2. P. 177–186.
15. **Ajaz S., Czajka A., Malik A.** Accurate measurement of circulating mitochondrial DNA content from human blood samples using real-time quantitative PCR // *Methods Molec. Biol.* 2015. Vol. 1264. P. 117–131.
16. **Venegas V., Halberg M.C.** Measurement of mitochondrial DNA copy number // *Methods Molec. Biol.* 2012. Vol. 837. P. 327–335.
17. **Liu L.P., Cheng K., Ning M.A., Li H.H., Wang H.C., Li F., Chen S.Y., Qu F.L., Guo W.Y.** Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 261. P. 105–110.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBERS IN MYOCARDIAL TISSUE IN SUDDEN CARDIAC AND NON-CARDIAC DEATH

V.N. Maksimov^{1,2}, A.A. Gurazheva¹, P.S. Orlov¹, S.K. Malyutina^{1,2}, A.A. Ivanova¹, S.V. Maksimova², I.A. Rodina³, O.V. Khamovich³, V.P. Novosyolov^{2,3}

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

³Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medicine
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 134

The aim of the work is to compare the number of copies of mtDNA in myocardial tissue in persons who died of sudden cardiac and non-cardiac death. **Material and methods.** Group of sudden cardiac death (SCD, 150 samples): the autopsy material was collected from those who suddenly died outside the medical and preventive treatment facilities of persons who underwent a forensic medical examination according to a standard protocol. As a control group ($n = 150$), a sample of individuals (selected by gender and age) was used, which, according to the conclusion of the forensic medical examination, died suddenly from other causes (SD). The study of the number of copies of mtDNA was performed in DNA samples isolated from myocardial tissue by the method of phenol-chloroform extraction, using real-time quantitative PCR (qPCR). **Results.** In both studied groups, there are no significant correlations of the number of copies of mtDNA with age in both men and women. In the general regression analysis, with the introduction of age into the model, the difference between the SCD and SD groups was obtained in the number of copies of mtDNA ($p = 0.01$). When divided by sex in the group of women, there are no differences between SCD and SD in the number of copies of mtDNA ($p = 0.089$). In men, differences in the number of copies of mtDNA persist between SCD and SD ($p = 0.023$). High variability in the number of copies of mtDNA in the myocardium was noted even within the same group in individuals of the same sex and of comparable age compared to the variability in the number of copies of mtDNA in peripheral blood leukocytes (according to the literature). This is probably due to the heterogeneity of the groups on the etiology and pathogenesis of sudden death. In men, the decrease in the number of copies of mtDNA in the group with SCD, compared with those who died suddenly from other causes, is more pronounced at the age of 50 years and older. **Conclusion.** The number of copies of mtDNA in myocardial tissue in men who have died of SCD is lower, compared with men who died suddenly from other causes (especially over the age of 50 years).

Keywords: mitochondrial DNA (mtDNA) copy number, risk factor, atherosclerosis, IHD, myocardial infarction, sudden cardiac death (SCD), population.

*Статья поступила 1 августа 2019 г.
Принята к печати 23 сентября 2019 г.*

ДИАГНОСТИКА ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА:
ФОКУС НА ПЕПТИДНЫЙ ГОРМОН ГРЕЛИН

Е.В. Белик¹, О.В. Груздева^{1,2}, Ю.А. Дылева¹, Т.Р. Долинчик³, А.А. Кузьмина¹, Е.Е. Бычкова²

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

³ГБУЗ КО Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

Цель исследования – определить диагностическое значение грелина у пациентов с инфарктом миокарда. **Материал и методы.** Обследовано 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин), средний возраст которых составил $61,4 \pm 1,12$ года, с диагнозом «инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST». На 1-е и 12-е сутки развития ИМ в сыворотке крови определяли содержание глюкозы, инсулина, С-пептида, свободных жирных кислот и грелина. **Результаты.** Инсулинрезистентность (ИР) является достаточно распространенным и характерным феноменом для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Наличие ИР у лиц с ИМ было ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного и липидного метаболизма по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без признаков ИР. Уровень грелина был существенно снижен у пациентов с ИМ на протяжении всего периода госпитализации. Установлено, что грелин явился наиболее чувствительным и специфичным маркером ИР, особенно в ранние сроки ИМ. Определение содержания грелина в комбинации со свободными жирными кислотами увеличивает их диагностическую значимость в отношении ИР. **Заключение.** Дефицит грелина является одним из значимых факторов наличия ИР при инфаркте миокарда. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина как нового диагностического маркера метаболических нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инсулинрезистентность, грелин, свободные жирные кислоты.

Инсулинрезистентность (ИР) как патофизиологический феномен широко обсуждается при различных заболеваниях, включая инфаркт миокарда, являющийся главной причиной инвали-

дизации и смертности населения [1, 2]. Общая доля кардиологических больных с нарушением толерантности к глюкозе составляет 20–36 %, а доля пациентов, у которых после инфаркта мио-

Белик Екатерина Владимировна – м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: sionina.ev@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; доцент кафедры медицинской биохимии, Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Долинчик Татьяна Ринатовна – врач клинико-лабораторной диагностики, e-mail: dolitr@kemcardio.ru

Кузьмина Анастасия Александровна – м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: stusha76@mail.ru

Бычкова Евгения Евгеньевна – ординатор кафедры медицинской биохимии, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

карда (ИМ) развивается сахарный диабет (СД) 2 типа, может достигать 45–53 %. Традиционно считается, что ключевым механизмом развития СД 2 типа является патология углеводного обмена с увеличением содержания глюкозы и нарушением инсулинсекреторной функции поджелудочной железы [3]. Вместе с тем при ИМ гликемия не является специфическим показателем прогрессирования ИР в силу многофакторности процесса в условиях развития катехоламинового и глюкокортикоидного стресса [4]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что более специфическим маркером ИР и СД может быть грелин – гастроинтестинальный эндокринный пептид, регулирующий секрецию гормона роста, индукцию приема пищи и энергетический гомеостаз [5]. Продемонстрировано, что грелин способствует экспрессии α - и β -субъединиц рецептора инсулина. В то же время инсулин в концентрациях 1–10 нм/л ингибирует базальную и стимулированную норадреналином секрецию грелина, но не влияет на экспрессию мРНК гормона [6, 7]. Кроме того, у пациентов с СД и коронарным атеросклерозом терапия метформином, повышающим тканевую чувствительность к инсулину, сопровождается увеличением уровня грелина в сыворотке крови [8]. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина в качестве нового маркера ИР у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Целью настоящего исследования являлось определение диагностического значения грелина у пациентов с ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин, средний возраст которых составил $61,4 \pm 1,12$ года) с диагнозом «ИМ с подъемом сегмента ST». Диагноз ИМ верифицировался на основании клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и биохимических характеристик этого заболевания (ВНОК, 2007). Критериями исключения пациентов из исследования являлось наличие СД 2 типа, а также тяжелых заболеваний, влияющих на прогноз (анемия, почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, длительное лечение кортикостероидами). Все пациенты при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре получали комбинированную коронароактивную, антитромботическую терапию. В контрольную группу вошли 33 человека без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемых групп.

На 1-е и 12-е сутки после развития ИМ в сыворотке крови определяли содержание инсулина и С-пептида с помощью тест-систем фирмы Monobind (Германия). Концентрацию глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) оценивали с помощью тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (США) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Содержание грелина определяли с использованием тест-систем фирмы Immundiagnostik AG (Германия). ИР оценивали на 1-е и 12-е сутки с помощью структурной математической модели, основанной на определении концентрации инсулина и глюкозы плазмы натощак, с вычислением индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [2]: $QUICKI = 1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальная гликемия (мг/дл); G_0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл). Согласно A. Katz et al. [3], среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, свидетельствует о нормальной тканевой чувствительности к инсулину; значения QUICKI, равные $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$, говорят об умеренной и выраженной степени тканевой ИР соответственно.

Результаты представлены в виде медианы и значений 25%-го и 75%-го перцентилей, Me (Q1; Q3). Для количественных данных с распределением, отличным от нормального, использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Уилкоксона. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Значение уровня $p < 0,05$ свидетельствовало о статистической значимости. Наиболее информативные показатели в оценке развития ИР с определением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) выявляли методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой (receiver operating characteristic) с определением площади под ней (AUC, area under ROC curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что ИР является достаточно распространенным и характерным феноменом для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Так, у 154 пациентов с ИМ (77 %) обнаружена умеренная и выраженная степень ИР, индекс QUICKI равнялся $0,308$ ($0,306$; $0,310$). У 46 человек (23 %) отсутствовали признаки ИР, индекс QUICKI составил $0,380$ ($0,378$; $0,384$). При этом в контрольной выборке индекс QUICKI составил $0,387$ ($0,397$; $0,379$), что соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину. В зависимости от наличия или отсутствия

ИР пациенты с ИМ были разделены на 2 группы: в первую вошли 46 больных (23 %) с ИМ и нормальной тканевой чувствительностью к инсулину, во вторую – 154 человека (77 %) с уме-

ренной и выраженной степенью ИР. Пациенты этих двух групп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). В группе лиц с ИР закономерно чаще наблюдались следующие факторы

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМ
в зависимости от наличия или отсутствия ИР в госпитальном периоде заболевания, n (%)**

Показатель	Пациенты без ИР (n = 46)	Пациенты с ИР (n = 154)	p
Количество мужчин, n (%)	29 (63,04)	90 (58,44)	0,21
Возраст, лет	58,15 (44,00; 73,50)	59,43 (48,00; 72,10)	0,07
Индекс массы тела, кг/м ²	25,86 (23,20; 30,10)	29,97 (26,85; 34,50)	0,04
Избыточная масса тела, n (%)	14 (30,43)	117 (75,97)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (39,13)	93 (60,39)	0,03
Дислипидемия, n (%)	18 (39,13)	80 (51,94)	0,02
Курение, n (%)	23 (50,00)	75 (48,70)	0,35
Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, n (%)	15 (32,61)	66 (42,86)	0,04
Клиника стенокардии до развития ИМ, n (%)	28 (60,87)	83 (53,89)	0,54
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (17,39)	52 (33,77)	0,04
Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	5 (10,87)	9 (5,84)	0,68
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	23 (50,00)	60 (38,96)	0,04
ИМ:			
Q-образующий	28 (60,87)	106 (68,83)	0,04
Q-необразующий	18 (39,1)	48 (31,17)	0,05
Локализация ИМ:			
задняя стенка ЛЖ	29 (63,04)	76 (49,35)	0,03
задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	3 (6,52)	9 (5,84)	0,56
передняя стенка ЛЖ	14 (30,43)	69 (44,81)	0,04
циркулярный	0	0	
Класс острой левожелудочковой недостаточности при поступлении (Killip), n (%):			
I	29 (63,04)	84 (54,54)	0,03
II	9 (19,57)	44 (28,57)	0,03
III	6 (13,04)	25 (16,23)	0,08
IV	2 (4,35)	1 (0,65)	0,53
Нарушения ритма сердца, n (%)	3 (6,52)	60 (38,96)	0,02
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	8 (17,39)	6 (3,89)	0,65
Рецидив ИМ (за период нахождения в стационаре), n (%)	2 (4,35)	15 (9,74)	0,54
Характеристика поражения коронарного русла:			
1-сосудистое поражение КА, n (%)	10 (21,74)	28 (18,18)	0,31
2-сосудистое поражение КА, n (%)	18 (39,13)	49 (31,82)	0,02
3-сосудистое поражение КА, n (%)	18 (39,13)	77 (50,0)	0,04
Биохимические маркеры повреждения миокарда:			
содержание креатинкиназы, МЕ/л	228,00 (103,00; 735,00)	343,00 (148,00; 2169,00)	0,02
содержание креатинкиназы МВ, мг/дл	60,00 (20,00; 114,00)	78,00 (31,70; 180,00)	0,04
содержание тропонина Т, нг/мл	0,58 (0,17; 2,00)	1,01 (0,20; 3,04)	0,02
Функциональная характеристика левого желудочка:			
фракция выброса, %	59,00 (48,00; 64,00)	48,00 (43,00; 55,00)	0,04

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; КА – коронарные артерии.

Таблица 2
Базальный и постпрандиальный уровень маркеров ИР на 1-е и 12-е сутки развития ИМ, динамика концентрации грелина и СЖК

Группа	Содержание глюкозы, ммоль/л	Содержание инсулина, мМЕ/мл	Содержание С-пептида, нг/мл	Содержание грелина, нг/мл	Содержание СЖК, мкмоль/л
Контрольная группа (n = 33):					
базальный уровень	4,4 (3,60; 5,50)	12,5 (8,70; 18,5)	1,2 (0,73; 1,87)	55,20 (31,61; 90,21)	0,20±0,01
постпрандиальный уровень	4,38 (3,40; 5,80)	28,12 (4,80; 43,20)	1,78 (0,73; 1,98)		
Пациенты с ИМ без ИР (n = 46):					
1-е сутки	6,20 (5,51; 8,10)*	12,71 (2,51; 19,80)	1,03 (0,35; 1,79)	18,36 (18,14; 18,43)*	1,41±0,08*^#
12-е сутки:				18,21 (17,89; 18,73)	0,61±0,04^.#
базальный уровень	5,60 (5,01; 6,20)^	12,52 (2,61; 15,23)	1,01 (0,50; 1,41)		
постпрандиальный уровень	5,80 (4,91; 6,80)	26,72 (2,37; 41,01)	2,43 (0,81; 3,43)		
Пациенты с ИМ в сочетании с ИР (n = 154):					
1-е сутки	6,70 (5,81; 8,10)*	14,11 (8,61; 21,0)	1,01 (0,68; 1,46)	15,07 (13,81; 17,59)*.#	2,20±0,18*
12-е сутки:				14,97 (13,57; 17,61)&	0,93±0,10^
базальный уровень	6,00 (4,80; 7,01)	15,32 (10,52; 22,50)	1,75 (0,72; 1,95)^.#		
постпрандиальный уровень	6,70 (5,81; 8,11)#	38,55 (4,72; 63,60)*.#.&	3,51 (1,06; 6,74)*.&		

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, ^ – на 1-е сутки, # – пациентов с ИМ без ИР на 1-е сутки, & – пациентов с ИМ без ИР на 12-е сутки; содержание СЖК представлено как среднее арифметическое значение ± ошибка среднего.

ОШ, 95%-й ДИ и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при выявлении ИР у пациентов с ИМ (биохимические маркеры)

Показатель	1-е сутки ИМ				12-е сутки ИМ			
	ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>	AUC	ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>	AUC
Содержание глюкозы, ммоль/л	1,17	0,97–1,40	0,09	0,58	3,65	1,79–7,41	0,00	0,79
Содержание инсулина, мМЕ/мл	1,10	1,04–1,17	0,02	0,76	3,65	1,79–7,41	0,00	0,98
Содержание С-пептида, нг/мл	1,08	0,72–1,62	0,71	0,58	0,10	1,02–4,33	0,04	0,64
Содержание СЖК, мкмоль/л	2,90	1,38–6,11	0,01	0,70	1,82	0,60–5,51	0,29	0,56
Содержание грелина, нг/мл	0,22	0,09–0,52	0,01	0,87	0,57	0,42–0,76	0,00	0,82

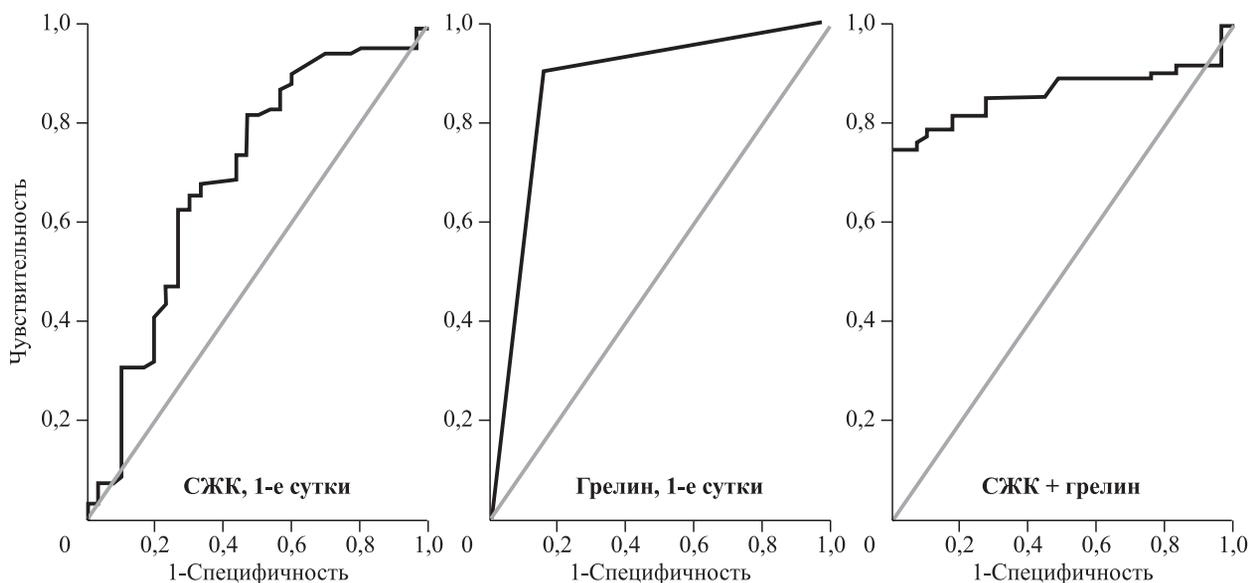
Примечание. *p* – достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля.

кардиоваскулярного риска: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, в анамнезе фиксировалось больше случаев стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Наличие ИР у больных первой группы ассоциировалось с преобладанием Q-образующего ИМ передней стенки левого желудочка; среди госпитальных осложнений ИМ часто наблюдались II класс острой сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца и ранняя постинфарктная стенокардия. Доля курящих пациентов была высокой в обеих группах (см. табл. 1).

Наличие ИР у лиц с ИМ ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного и липидного метаболизма по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без признаков

ИР. Так, в первой группе пациентов на 1-е и 12-е сутки ИМ наблюдалась базальная и постпрандиальная гипергликемия и гиперинсулинемия, а также статистически значимое увеличение концентрации СЖК (табл. 2). Обращал на себя внимание дефицит грелина у всех обследованных, однако наиболее существенным он был в группе пациентов с ИР (в 3,7 раза) (см. табл. 2).

Для выявления наиболее значимых верификаций ИР-показателей был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 3. Установлено, что грелин – наиболее чувствительный и специфичный маркер ИР, особенно в ранние сроки ИМ. Так, низкий уровень грелина на 1-е сутки ИМ увеличивал шансы развития ИР на 78 %. Определено пороговое значение концентрации грелина, оцененное на 1-е



Результаты ROC-анализа – диагностические возможности отдельного определения содержания грелина и в комбинации с СЖК

сутки, для определения наличия ИР по ROC-кривой, которое составило 17,6 нг/мл. Чувствительность – 71,2 %, специфичность – 62,1 %; AUC = 0,780, 95%-й ДИ (0,649–0,910), $p = 0,002$. Кривые кумулятивной доли пациентов по времени дожития относительно концентрации грелина подтвердили достоверность разделения групп, и наибольшее расхождение кривых приходилось на точку 17,6 нг/мл при логарифмическом ранговом критерии (Мантеля – Кокса), равном 3,17, и $p = 0,029$. Одновременное измерение концентрации грелина и СЖК увеличивает их диагностическую значимость в отношении ИР. При комбинации этих показателей, определенных в ранние сроки развития ИМ, площадь под кривой составила 0,95, что соответствует хорошему качеству модели (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ИР является фактором риска при многих патологических состояниях, в том числе при ИМ. Впервые манифестировавшая на фоне ИМ ИР может служить независимым прогностическим фактором развития неблагоприятных исходов в остром периоде ИМ и при повторных острых коронарных событиях. Кроме того, D.P. Sinha et al. показали, что определение ИР у пациентов, поступивших с ИМ, превосходит по диагностической значимости неблагоприятного прогноза измерение уровня гликемии при поступлении [9]. В этой связи особый клинический интерес представляют выявление ИР и оценка ее степени у пациентов кардиологического профиля с целью осуществления стратификации риска для данной категории больных.

Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о высокой распространенности ИР среди пациентов с ИМ, которая была выявлена у 77 % обследованных лиц; о высокой частоте встечаемости ИР у больных ИМ на госпитальном этапе заболевания (68 % и более) сообщают и другие авторы [10]. Наличие ИР сопровождалось преобладанием общепризнанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе пациентов и более тяжелым течением заболевания на госпитальном периоде, включая нарушения углеводного и липидного обмена. Подобные результаты продемонстрированы L.G. Slavijo et al.: в проведенном ими исследовании ИР при остром ИМ была ассоциирована со значительным увеличением уровня креатинкиназы МВ, большим размером зоны повреждения, повышенным количеством осложнений и частотой острой почечной недостаточности на госпитальном этапе [11].

Гипергликемия служит общепризнанным маркером ИР и независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ИМ [12]. Однако в последнее время появляются данные о возможной тесной ассоциации уровня грелина с ИР и его потенциальной роли при диагностике ИР. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что грелин способен регулировать метаболизм инсулина и глюкозы: ингибирует секрецию инсулина островками Лангерганса у грызунов, при внутривенном введении здоровым молодым мужчинам нарушает чувствительность к инсулину [13], а у тучных женщин с синдромом поликистозных яичников вызывает снижение концентрации инсулина и незначительное повышение уровня глюкозы [14].

Грелин представляет собой многофункциональный 28-аминокислотный гормон с молекулярной массой 3,3 кДа с ориксигенными свойствами, первоначально он был определен в 1999 г. как эндогенный лиганд для рецептора гормона роста типа 1a [15]. Хотя грелин синтезируется преимущественно в железах желудка, его экспрессия и секреция также обнаружены в других органах и тканях, таких как головной мозг, гипофиз и гипоталамус, почки, легкие, поджелудочная железа, плацента и сердце [16]. Поскольку продемонстрирована широкая экспрессия системы грелина в тканях миокарда и кровеносных сосудах, предполагается, что данный гормон обладает сердечно-сосудистыми функциями. Кроме того, обнаружена способность культуры кардиомиоцитов синтезировать грелин, который, таким образом, может оказывать паракринное/аутокринное влияние на сердце, обладая сосудорасширяющим эффектом, улучшая сердечную функцию и снижая периферическое сосудистое сопротивление у больных с хронической сердечной недостаточностью. Действительно, показано, что грелин подавляет апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, улучшает функционирование левого желудочка при ишемии/реперфузии и ослабляет развитие кахексии у крыс с сердечной недостаточностью [17].

У обследованных нами пациентов с ИМ отмечалось уменьшение содержания грелина в сыворотке крови по сравнению с контролем, причем в группе с ИР – более выраженное. Аналогичные результаты получены другими авторами, согласно которым низкий уровень грелина наблюдается при ряде заболеваний, ассоциированных с ИР, в том числе при акромегалии, ожирении и синдроме поликистозных яичников, гипогонадизме, неалкогольной жировой болезни печени [18]. Однако единого мнения относительно взаимосвязи между ИР и грелином на сегодняшний день не существует. Сообщалось как о стимулирующем, так и об ингибирующем влиянии гормона на инсулин. Ранее проведенные исследования на животных *in vitro* и у лю-

дей во время инфузии инсулина демонстрируют стимулирующее влияние инсулина на секрецию грелина, но данный эффект не подтвержден в аналогичных исследованиях у людей [19]. Показано, что грелин оказывает положительное влияние на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину, в связи с чем низкий его уровень, выявленный у пациентов с ИР, может служить неблагоприятным маркером при ИМ.

Немногочисленные данные демонстрируют, что гастроинтестинальные гормоны, в частности грелин, способны оказывать влияние на энергетический и липидный метаболизм, приводя к развитию ИР. Полученные нами результаты подтверждают это предположение, поскольку у лиц с ИР наблюдалась базальная и постпрандиальная гипергликемия и гиперинсулинемия, а также статистически значимое повышение содержания СЖК (см. табл. 2). Кроме того, недавно показано, что СД 2 типа и сопутствующая ИР тесно ассоциированы с низким уровнем грелина в плазме [20]. Таким образом, секреция грелина может регулироваться уровнем ИР посредством механизмов, требующих дальнейшего изучения.

В результате проведенного однофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что наиболее чувствительным и специфичным маркером ИР уже на 1-е сутки развития ИМ является грелин, при этом одновременное измерение содержания грелина и СЖК повышает их диагностическую значимость в стратификации риска развития ИР (см. рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из значимых факторов наличия ИР при ИМ является дефицит грелина. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина как нового диагностического маркера метаболических нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Необходимы дальнейшие исследования, разъясняющие клиническую эффективность и безопасность, а также вклад каждого механизма в кардиопротекторное воздействие грелина.

ЛИТЕРАТУРА

- Lazzeri C., Sori A., Chiostrì M., Gensini G.F., Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009. Vol. 26. P. 856–862.
- Rask-Madsen C., Kahn C. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 2052–2059.
- Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2402–2410.
- Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Kashtalov V., Barbarash O. Relationship between free fatty acids, insulin resistance markers, and oxidized lipoproteins in myocardial infarction and acute left ventricular failure // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 103–111.
- Lee H.M., Wang G., Englander E.W., Kojima M., Greeley G.H. Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations // *Endocrinology.* 2002. Vol. 143. P. 185–190.
- Yada T., Dezaki K., Sone H., Koizumi M., Damin-dorj B., Nakata M., Kakei M. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential // *Curr. Diabetes. Rev.* 2008. Vol. 4. P. 18–23.
- Blom W.A., Stafleu A., de Graaf C., Kok F.J., Schaafsma G., Hendriks H.F.J. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 367–375.
- Doogue M.P., Begg E.J., Moore M.P., Lunt H., Pemberton C.J., Zhang M. Metformin increases plasma ghrelin in type 2 diabetes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 68. P. 875–882.
- Sinha D.P., Ahmed S., Baneerjee A.K., Das M., Hassan H. Significance of an index of insulin resistance in non-diabetic patients with impaired fasting glucose with acute myocardial infarction and its correlation to short term outcome // *Indian Heart J.* 2009. Vol. 61 (1). P. 40–43.
- Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Токсанбаева Г.Т., Мусаев А.А., Кодасбаев А.Т., Мусаев А.Т., Оспанов Б.Ж., Альмухамбетов М.К., Жангелова М.Б., Рустамова Ф.Е., Арипов М.А., Ералиева Л.Т., Батырбаева Д.Ж., Ложкин А.А., Бектураева С.У. Синдром инсулинорезистентности у больных кардиологического профиля // *Соврем. пробл. науки и образования.* 2016. (3). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24413> (дата обращения: 21.06.2019).
- Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti P.K., Torguson R., Chu W.W., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., Pichard A.D., Waksman R. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications // *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2006. Vol. 7 (1). P. 7–11.
- Timmer J.R., Ottervanger J.P., de Boer M.J., Dambrink J.H., Hoorntje J.C., Gosselink A.T., Suryapranata H., Zijlstra F., van 't Hof A.W. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45, N 7. P. 999–1002.
- Vestergaard E.T., Hansen T.K., Gormsen L.C., Jakobsen P., Moller N., Christiansen J.S., Jorgensen J.O. Constant intravenous ghrelin infusion in healthy young

- men: clinical pharmacokinetics and metabolic effects // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. P. E1829–E1836.
14. Guido M., Romualdi D., de Marinis L., Porcelli T., Giuliani M., Costantini B., Lanzone A. Administration of exogenous ghrelin in obese patients with polycystic ovary syndrome: effects on plasma levels of growth hormone, glucose, and insulin // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88. P. 125–130.
 15. López M., Lage R., Saha A.K., Pérez-Tilve D., Vázquez M.J., Varela L., Sangiao-Alvarellos S., Torvar S., Raghay K., Rodríguez-Cuenca S., Deoliveira R.M., Castañeda T., Datta R., Dong J.Z., Culler M., Sleeman M.W., Alvarez C.V., Gallego R., Lelliott C.J., Carling D., Tschöp M.H., Diéguez C., Vidal-Puig A. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin // *Cell Metab.* 2008. Vol. 7. P. 389–399.
 16. van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. P. 426–457.
 17. Chang L., Ren Y., Liu X., Li W.G., Yang J., Geng B., Weintraub N.L., Tang C. Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004. Vol. 43. P. 165–170.
 18. Marchesini G., Pagotto U., Bugianesi E., de Iasio R., Manini R., Vanni E., Pasquali R., Melchionda N., Rizzetto M. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88 (12). P. 5674–5679.
 19. Schaller G., Schmidt A., Pleiner J., Woloszczuk W., Wolzt M., Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study // *Diabetes.* 2003. Vol. 52 (1). P. 16–20.
 20. Qarni A., Joatar F., Das N., Awad M., Eltayeb M., Al-Zubair A., Ali M., Masaud A., Shire A., Gumaa K., Giha H. Association of plasma ghrelin levels with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus among Saudi subjects // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2017. Vol. 32 (2). P. 230–240.

DIAGNOSIS OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK: FOCUS ON PEPTIDE HORMONE GHRELIN

E.V. Belik¹, O.V. Gruzdeva^{1,2}, Yu.A. Dyleva¹, T.R. Dolinichik³, A.A. Kuz'mina¹, E.E. Bychkova²

¹*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

²*Kemerovo State Medical Academy of Minzdrav of Russia
650029, Kemerovo, Voroshilov str., 22A*

³*Kemerovo Regional Clinical Cardiology Clinic named after Academician L.S. Barbarash
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

The aim of the research: to determine the diagnostic value of ghrelin in patients with myocardial infarction. **Material and methods.** 200 patients (130 men and 70 women) were examined whose average age was 61.4 ± 1.12 years with a diagnosis of myocardial infarction (MI) with an ST segment elevation. On the 1st and 12th day of the development of MI in the blood serum, the content of glucose, insulin, C-peptide, free fatty acids and ghrelin was determined. **Results.** Insulin resistance (IR) is a fairly common and characteristic phenomenon for patients with high cardiovascular risk. The presence of insulin resistance in people with MI was associated with more pronounced disorders of carbohydrate and lipid metabolism compared with patients in whom MI was without signs of IR. Ghrelin levels were significantly reduced in patients with MI during the entire period of hospitalization. It was established that ghrelin was the most sensitive and specific marker of IR, especially in the early stages of MI. The determination of ghrelin in combination with free fatty acids increases their diagnostic significance in relation to IR. **Conclusion:** ghrelin deficiency is one of the significant factors for the presence of IR in myocardial infarction. The results of the study indicate the potential suitability of ghrelin as a new diagnostic marker of metabolic disorders in cardiovascular diseases.

Keywords: myocardial infarction, insulin resistance, ghrelin, free fatty acids.

*Статья поступила 9 августа 2019 г.
Принята к печати 6 сентября 2019 г.*

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TRPA1* И *TRPV1* С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

П.С. Орлов^{1,2,3}, В.Н. Максимов^{1,2,3}, С.В. Михайлова², Д.Е. Иванощук^{1,2,3},
С.К. Малютина¹, М.И. Воевода^{1,2,3,4}

¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

³ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

⁴ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Цель работы – исследовать ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов *TRPA1* (rs13268757) и *TRPV1* (rs222747) с инфарктом миокарда. **Материал и методы.** Группы инфаркта миокарда (200 человек) и контроля (420 человек) сформированы в рамках работы по международному проекту HAPIEE. Генотипирование групп по исследуемым полиморфизмам rs13268757 и rs222747 выполнено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе «StepOnePlus» («Applied Biosystems», США) с использованием TaqMan зондов («Applied Biosystems») согласно стандартному протоколу. Межгрупповое сравнение частот аллелей/генотипов каждого из изученных полиморфизмов проводили с использованием точного критерия Фишера. Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверяли с использованием метода χ^2 . Относительный риск инфаркта миокарда (ИМ) по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (OR, odds ratio) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты.** Частота гомозиготного генотипа AA полиморфизма rs13268757 гена *TRPA1* у пациентов с ИМ была достоверно выше, чем у лиц группы контроля (GG + AG), OR = 2,621 (95%-й ДИ 1,112–6,175; $p = 0,034$). Для rs222747 *TRPV1* статистически значимых различий не получено. **Заключение.** Впервые в России проведена проверка полиморфизма rs222747 гена *TRPV1* и полиморфизма rs13268757 гена *TRPA1* на ассоциацию с ИМ. Для полиморфизма rs13268757 гена *TRPA1* установлена ассоциация с ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, *TRPA1*, *TRPV1*, rs222747, rs13268757.

Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из самых распространенных заболеваний, приводящих к смерти в развитых странах [1]. В развитии заболевания участвует большое количе-

ство факторов: гиперхолестеринемия, гиподинамия, курение, стресс, пищевые привычки, сопутствующие хронические заболевания и возраст. Доля наследственности в вероятности раз-

Орлов Павел Сергеевич – н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Михайлова Светлана Васильевна – канд. биол. наук, н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, email: mikhail@bionet.nsc.ru

Иванощук Динара Евгеньевна – м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, e-mail: dinara2084@mail.ru

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Воевода Михаил Иванович – академик РАН, проф., д-р мед. наук, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, e-mail: mvovoda@ya.ru

вития заболевания составляет от 40 до 60 % и включает большое число различных генов с неизвестными метаболическими путями. Как следствие, найдено объяснение лишь для чуть более половины наследственной компоненты заболевания [2], что делает проблему поиска новых факторов риска ИМ до сих пор актуальной. В недавних исследованиях высказаны предположения о потенциально связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями белками семейства ионных каналов (transient receptor potential channel, TRP channels) [3]. Семейство включает 28 белков семи подсемейств (TRPC, TRPV, TRPA, TRPM, TRPP, TRPML, TRPN), большинство из них проявляет себя как медиаторы различных ощущений, таких как чувство боли, температуры, давления и др. [4]. Из всего многообразия белков этого семейства нами выбраны два, TRPA1 и TRPV1, которые, по данным литературы, влияют на сердечно-сосудистую систему посредством кальциевой проводимости. Так, показана токсичность TRPA1 для кардиомиоцитов [5], в то время как TRPV1 проявлял кардиопротективный эффект в отношении острого ИМ [6]. Белки TRPA1 и TRPV1 обладают антагонистичным действием на проводимость кальция и гладкомышечную мускулатуру кровеносных сосудов [3]. Также они могут образовывать гетеромультимерные каналы в сенсорных нервах [7].

TRPA1 (transient receptor potential channels ankyrin 1) – рецептор стресса и терморецептор, активируемый тиоизоцианатами. У TRPA1 высокая эффективность проведения ионов кальция (за исключением TRPV1-4) по сравнению с остальными белками семейства. [3]. Также стоит отметить, что TRPA1 активируется при окислительном стрессе [3]. Ген белка *TRPA1* лежит на 8-й хромосоме, его экспрессия показана в аорте [8] и эндотелии сосудов в мозге, периферийных нервах [8]. Впервые доказательства возможной роли продуктов этого гена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний получены на мышах, когда показали, что он может регулировать артериальное давление [9] посредством вазодилатации [8]. Авторы независимого исследования [10] подтверждают эти данные, однако говорят о небольшом вкладе продукта гена *TRPA1* в регуляцию артериального давления. Ранее также установлено, что TRPA1 выполняет свою функцию вазодилатации через привлечение большого количества Ca^{2+} [11].

Несмотря на то что исследовалась возможность связи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене *TRPA1* с большим количеством заболеваний, например астмой, биполярным расстройством и другими, работ об их эффектах на предрасположенность к развитию ИМ нами не найдено. Вследствие этого мы подобрали ОНП

по следующим параметрам: нахождение ОНП в кодирующей последовательности генов, замена аминокислоты в белке, частота минорного аллеля не ниже 10 %. В результате проведенной работы для гена *TRPA1* выбран полиморфизм rs13268757, который лежит в первом экзоне и приводит к замене аргинина на цистеин. Ранее rs13268757 исследовался только на ассоциацию с предрасположенностью к курению [12].

TRPV1 (transient receptor potential channels vanilloid 1) является медиатором резкого запаха, а также боли и высокой температуры, активируется при действии капсаицина и пиперина [13]. Так же как и TRPA1, TRPV1 – хороший проводник кальция, при этом стоит заметить, что в ряду TRPV1 – TRPV4 проводимость кальция снижается [3]. Ген *TRPV1* лежит на 17-й хромосоме, экспрессируется в аорте, скелетных мышцах, брыжейке и периферийных нервах [3]. По характеру воздействия на сердечно-сосудистую систему TRPV1 является антагонистом TRPA1 и может вызывать вазоконстрикцию [3]. Кроме того, для этого белка описана связь с сахарным диабетом как первого, так и второго типа, а также весом [14], продемонстрирован протективный эффект в отношении развития острого ИМ [6].

В литературе нами не найдены ОНП *TRPV1*, ассоциированные с ИМ, и использованы те же параметры для подбора ОНП, что и в случае *TRPA1*. Был выбран rs222747, который находится в 5-м экзоне и приводит к замене метионина на изолейцин, что, учитывая нахождение данного ОНП в домене, содержащем анкритиновые повторы, может привести к нарушению белок-белковых взаимодействий и гомотетрамеризации канала [8]. Ранее этот полиморфный локус исследовался на связь с диабетом первого типа [12] и восприятием боли при различных заболеваниях [15].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты с ИМ и контрольная группа были отобраны из популяционной выборки жителей г. Новосибирска в рамках работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины. Характеристика групп приведена в табл. 1.

Исследование построено по принципу «случай – контроль». При формировании группы больных использовались эпидемиологические критерии ИМ (регистр ИМ, программа ВОЗ MONICA [16], на основе кодирования ЭКГ изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и документированного ИМ в анамнезе: определенный ИМ (М.К. 1-1-1-2-7), возмож-

Таблица 1

Характеристика групп

Показатель	Контроль	ИМ
Возраст, лет	59,35±6,48	59,15±6,5
Количество	420	200
Мужчины/женщины	270/150	129/71
Содержание общего холестерина, мг/дл	239,38±45,93	245±48,51
Содержание альфа-холестерина, мг/дл	61,24±14,75	53,38±11,69
Систолическое давление, мм рт. ст.	140,46±20,81	149,05±25,53
Диастолическое давление, мм рт. ст.	87,75±12,10	91±14,94
Пульсовое давление, мм рт. ст.	52,72±12,95	57,35±15,38
Индекс массы тела, кг/м ²	26,77±4,33	29,39±5,58
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,73±1,43	6,55±2,38

ный ИМ (М.К. 1-2-8-1-3), документированный ИМ в анамнезе). Группу контроля составили лица без ишемической болезни сердца в анамнезе и на момент обследования. Обе группы сопоставимы по возрасту и полу.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование групп по исследуемым

полиморфизмам rs13268757 и rs222747 выполнено методом ПЦР в реальном времени на приборе «StepOnePlus» («Applied Biosystems», США) с использованием TaqMan зондов («Applied Biosystems») согласно стандартному протоколу. Для подтверждения правильности генотипирования 10 % образцов подвергалось повторному анализу.

Межгрупповое сравнение частот аллелей/генотипов каждого из изученных полиморфизмов рассчитывали с использованием точного критерия Фишера. Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверяли с использованием метода χ^2 . Относительный риск ИМ по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (OR, odds ratio) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Также был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с включением исследуемых полиморфизмов генов и факторов риска (возраст, частота сердечных сокращений, курение, индекс массы тела, уровень в плазме крови глюкозы, общего и альфа-холестерина, индекс атерогенности, систолическое, диастолическое и пульсовое давление).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты генотипирования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей rs222747 и rs13268757 у пациентов с ИМ и в контрольной группе

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (n)		p
	ИМ N = 200	Контроль N = 420	
rs222747			
CC	7,0 (14)	9,3 (39)	0,442
CG	41,7 (83)	45,5 (190)	0,388
GG	51,3 (102)	45,2 (189)	0,168
G	27,9 (111)	32,1 (268)	0,147
C	72,1 (287)	67,9 (568)	0,147
χ^2 HW	0,27	0,79	
rs13268757			
AA	6,1 (12)	2,4 (10)	0,034
AG	25,9 (51)	27,3 (114)	0,77
GG	68,0 (134)	70,3 (294)	0,574
A	19,0 (75)	16,0 (134)	0,194
G	71,0 (319)	74,0 (702)	0,194
χ^2 HW	5,05	0,07	

Примечание. n – количество человек; N – размер выборки; χ^2 HW – значение критерия χ^2 , соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга.

Для двух изученных ОНП в группе контроля, а также для полиморфизма rs222747 в группе пациентов с ИМ наблюдалось соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга. В группе пациентов с ИМ по ОНП rs13268757 гена *TRPA1* наблюдаемое распределение частот генотипов не соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга. При сравнении частот генотипов и аллелей между группами по полиморфизму rs222747 гена *TRPV1* нами не получено статистически значимых различий. Частота гомозиготного генотипа AA полиморфизма rs13268757 гена *TRPA1* у пациентов с ИМ была достоверно выше, чем у лиц группы контроля (GG + AG), OR = 2,621 (95%-й ДИ 1,112–6,175; $p = 0,034$) (см. табл. 2). При межгрупповом сравнении с разделением по полу для обоих ОНП статистически значимых ассоциаций с ИМ не обнаружено.

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа в конечный вариант модели риска ИМ вошли индекс массы тела ($p < 0,001$), содержание альфа-холестерина ($p < 0,001$) и глюкозы в плазме крови ($p = 0,011$), курение ($p = 0,009$), среднее артериальное давление ($p = 0,024$). Генотип rs13268757 AA сохранил свою прогностическую значимость ($p = 0,029$).

Таким образом, нами обнаружено, что гомозиготный генотип AA rs13268757 гена *TRPA1* достоверно чаще встречается в выборке пациентов с ИМ по сравнению с контролем, вне зависимости от других факторов риска.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для rs222747 гена *TRPV1* нами не получено статистически значимых различий между пациентами с ИМ и лицами без ишемической болезни сердца. Данный результат может быть обусловлен не отсутствием связи *TRPV1* с ИМ (так, показана зависимость между *TRPV1* и сужением сосудов мозговых артерий в ответ на алкоголь и кофеин [17]), а небольшим влиянием rs222747 на функционирование *TRPV1 in vivo*. Данный вывод подтверждается исследованием эффекта ОНП гена *TRPV1* на тепловую боль и чувствительность к капсаицину у японцев, где этот ОНП не показал каких-либо статистически достоверных связей [18].

Полученные данные для rs13268757 гена *TRPA1* свидетельствуют о возможном существенном влиянии полиморфизма на работу *TRPA1* [19]. Для самого же белка *TRPA1* показана токсичность в отношении кардиомиоцитов из-за накопления ионов кальция; нокаутные по *TRPA1* крысы имели значительно меньший размер ИМ,

нежели крысы дикого типа [5]. Вышеперечисленное вместе с полученными нами данными о несоответствии частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в выборке ИМ ставят вопрос о вовлеченности *TRPA1* и rs13268757 в смертность от ИМ, что требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые в России проведена проверка полиморфизмов rs222747 гена *TRPV1* и rs13268757 гена *TRPA1* на ассоциацию с ИМ. Для rs13268757 гена *TRPA1* показана ассоциация с ИМ, для rs222747 гена *TRPV1* статистически значимых результатов не получено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.I., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Mackey R.H., Magid D.J., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R. 3rd, Moy C.S., Mussolino M.E., Neumar R.W., Nichol G., Pandey D.K., Paynter N.P., Reeves M.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2014. Vol. 129, N 3. P. e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
2. Girelli D., Martinelli N., Peyvandi F., Olivieri O. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging «golden dozen» loci // *Semin. Thromb. Hemost.* 2009. Vol. 35, N 7. P. 671–682. doi: 10.1055/s-0029-1242721.
3. Earley S., Brayden J.E. Transient receptor potential channels in the vasculature // *Physiol. Rev.* 2015. Vol. 95, N 2. P. 645–690. doi: 10.1152/physrev.00026.2014.
4. Vriens J., Nilius B., Voets T. Peripheral thermosensation in mammals // *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 15, N 9. P. 573–589. doi:10.1038/nrn3784. PMID 25053448.
5. Conklin D.J., Guo Y., Nystoriak M.A., Jagatheesan G., Obal D., Kilfoil P.J., Hoetker J.D., Guo L., Bolli R., Bhatnagar A. TRPA1 channel contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019. Vol. 316, N 4. P. H889–H899. doi: 10.1152/ajpheart.00106.2018.
6. Lupiński S.L., Schlicker E., Pędzińska-Betiuk A., Malinowska B. Acute myocardial ischemia enhances the vanilloid TRPV1 and serotonin 5-HT3 receptor-mediated Bezold-Jarisch reflex in rats // *Pharmacol. Rep.* 2011. Vol. 63, N 6. P. 1450–1459.
7. Fischer M.J., Balasuriya D., Jeggle P., Goetze T.A., McNaughton P.A., Reeh P.W., Edwardson J.M. Direct evidence for functional TRPV1/TRPA1 heteromers // *Pflügers Arch.* 2014. Vol. 466, N 12. P. 2229–2241.

8. Yanaga A., Goto H., Nakagawa T., Hikiami H., Shibahara N., Shimada Y. Cinnamaldehyde Induces Endothelium-Dependent and -Independent Vasorelaxant Action on Isolated Rat Aorta // *Biol. Pharm. Bull.* 2006. Vol. 29, N 12. P. 2415–2418.
9. Cavanaugh D.J., Chesler A.T., Jackson A.C., Sigal Y.M., Yamanaka H., Grant R., O'Donnell D., Nicoll R.A., Shah N.M., Julius D., Basbaum A.I. Trpv1 reporter mice reveal highly restricted brain distribution and functional expression in arteriolar smooth muscle cells // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31, N 13. P. 5067–5077.
10. Bodkin J.V., Thakore P., Aubdool A.A., Liang L., Fernandes E.S., Nandi M., Spina D., Clark J.E., Aaronson P.I., Shattock M.J., Brain S.D. Investigating the potential role of TRPA1 in locomotion and cardiovascular control during hypertension // *Pharmacol. Res. Perspect.* 2014. Vol. 2, N 4. ID e00052. doi: 10.1002/prp2.52.
11. Qian X., Francis M., Solodushko V., Earley S., Taylor M.S. Recruitment of dynamic endothelial Ca²⁺ signals by the TRPA1 channel activator AITC in rat cerebral arteries // *Microcirculation.* 2013. Vol. 20, N 2. P. 138–148.
12. Sadeh M., Glazer B., Landau Z., Wainstein J., Bezaleti T., Dabby R., Hanukoglu A., Boaz M., Leshinsky-Silver E. Association of the M3151 variant in the transient receptor potential vanilloid receptor-1 (TRPV1) gene with type 1 diabetes in an Ashkenazi Jewish population // *Isr. Med. Assoc. J.* 2013. Vol. 15, N 9. P. 477–480.
13. Xue Q., Yu Y., Trilk S.L., Jong B.E., Schumacher M.A. The genomic organization of the gene encoding the vanilloid receptor: Evidence for multiple splice variants // *Genomics.* 2001. Vol. 76, N 1-3. P. 14–20. doi:10.1006/geno.2001.6582.
14. Derbenev A.V., Zsombok A. Potential therapeutic value of TRPV1 and TRPA1 in diabetes mellitus and obesity // *Semin. Immunopathol.* 2015. Vol. 38, N 3. P. 397–406.
15. Binder A., May D., Baron R., Maier C., Tölle T.R., Treede R.D., Berthele A., Faltraco F., Flor H., Gierthmühlen J., Haenisch S., Hüge V., Magerl W., Maihöfner C., Richter H., Rolke R., Scherens A., Uçeyler N., Ufer M., Wasner G., Zhu J., Cascorbi I. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, N 3. ID e17387. doi: 10.1371/journal.pone.0017387.
16. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. The World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends (1979-2002) / Ed. H. Tunstall-Pedoe. Geneva, 2003. 237 p.
17. North K.C., Chang J., Bukiya A.N., Dopico A.M. Extra-endothelial TRPV1 channels participate in alcohol and caffeine actions on cerebral artery diameter // *Alcohol.* 2018. Vol. 73. P. 45–55. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.04.002.
18. Okamoto N., Okumura M., Tadokoro O., Sogawa N., Tomida M., Kondo E. Effect of single-nucleotide polymorphisms in TRPV1 on burning pain and capsaicin sensitivity in Japanese adults // *Molecular Pain.* 2018. Vol. 14. ID 1744806918804439. doi: 10.1177/1744806918804439.
19. Uhl G.R., Walther D., Behm F.M., Rose J.E. Menthol preference among smokers: association with TRPA1 variants // *Nicotine Tob. Res.* 2011. Vol. 13, N 12. P. 1311–1315. doi: 10.1093/ntr/ntr119.

PILOT STUDY OF THE ASSOCIATION OF *TRPA1* AND *TRPV1* GENE POLYMORPHISMS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

P.S. Orlov^{1,2,3}, V.N. Maksimov^{1,2,3}, S.V. Mikhaylova², D.E. Ivanoshchuk^{1,2,3},
S.K. Maljutina¹, M.I. Voevoda^{1,2,3,4}

¹*Research Institute of Therapy and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 10*

²*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 10*

³*Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

⁴*Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The aim of the study was to investigate the association of SNPs in the *TRPA1* (rs13268757) and *TRPV1* (rs222747) genes with myocardial infarction. **Material and methods.** Myocardial infarction (MI) (200 individuals) and control (420 individuals) groups were formed as a part of international HAPIEE project. Genotyping the groups for the studied rs13268757 and rs222747 polymorphisms was performed by a real-time PCR on a StepOnePlus device (Applied Biosystems, USA) using TaqMan

probes (Applied Biosystems, USA) according to a standard protocol. Intergroup comparison of the allele/genotype frequencies for each of the studied polymorphisms was calculated using Fisher's exact test and the SPSS 11.0 program. The correspondence of genotype frequencies to Hardy-Weinberg equilibrium was tested using the χ^2 method. The relative risk of MI for a particular allele or genotype was calculated as an odds ratio (OR) using Fisher's exact two-sided test and Pearson chi-square test. Differences were considered statistically significant with a significance level $p < 0.05$. **Results.** The frequency of the homozygous AA genotype for the *TRPA1* gene rs13268757 polymorphism differed significantly in patients with MI as compared with the control, AA vs GG + AG OR = 2.621 (95 % CI 1.112–6.175; $p = 0.034$). No statistically significant results were shown for the *TRPV1* rs222747. **Conclusion.** The association of the *TRPV1* gene rs222747 and *TRPA1* gene rs13268757 polymorphisms with MI was for the first time checked in Russia. The association with MI was shown for the *TRPA1* gene rs13268757 polymorphism.

Keywords: myocardial infarction, *TRPA1*, *TRPV1*, rs222747, rs13268757.

Статья поступила 6 сентября 2019 г.
Принята к печати 19 сентября 2019 г.

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ****Н.А. Мусихина, Т.И. Петелина, И.В. Еменева, С.М. Дьячков**

*Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111*

Цель исследования – выявить отличительные особенности маркеров воспалительной реакции при инфаркте миокарда (ИМ) в сравнении с нестабильной стенокардией (НС) и определить, активация каких биохимических маркеров воспаления сопровождается повреждением кардиомиоцитов на раннем этапе развития некроза у пациентов с ИМ. **Материал и методы.** Обследовано 279 пациентов с острым коронарным синдромом, вошедших в регистр чрескожных коронарных вмешательств в 2012–2013 гг. В 1-ю группу вошли 69 человек с НС, во 2-ю – 210 больных ИМ. Определялись биохимические маркеры воспаления и маркеры повреждения миокарда при поступлении в стационар, для оценки характера взаимосвязи между ними выполнено автоматизированное построение искусственной нейронной сети (ИНС). **Результаты.** Закономерно в сыворотке крови больных ИМ было выше, чем у пациентов с НС, содержание тропонина-Т (соответственно 0,71 [0,10; 2,00] и 0,00 [0,00; 0,00] нг/мл, $p < 0,01$) и МВ-фракции креатининфосфокиназы (КФК-МВ) (соответственно 70,7 [31,2; 159,6] и 20,1 [11,6; 29,7] ед/л, $p < 0,001$), а также С-реактивного белка (СРБ) (соответственно 6,20 [2,01; 10,22] и 3,40 [0,86; 6,03] мг/л, $p < 0,001$) и гомоцистеина (соответственно 15,4 [12,2; 18,3] и 13,8 [10,4; 16,4] мкмоль/л, $p = 0,028$); данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]. В дальнейшем получена модель ИНС (многослойный персептрон) с входным слоем, состоящим из трех нейронов, представляющих следующие биохимические параметры сыворотки крови: концентрация КФК-МВ, гомоцистеина и СРБ. Наибольшую предсказательную ценность для подтверждения повреждения миокарда имели содержание гомоцистеина и СРБ. **Заключение.** Отличительных особенностей в уровне цитокинов при ИМ и НС не выявлено. В полученной модели ИНС-активация гомоцистеина, как маркера системного воспаления, и СРБ, как маркера локального воспалительного ответа, сопровождают повреждение кардиомиоцитов на раннем этапе развития некроза у пациентов с ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, С-реактивный белок, гомоцистеин.

Воспаление играет важную роль в патофизиологии острого коронарного синдрома (ОКС). В момент ишемии миокарда усиливается местная и системная воспалительная реакция; в ишемизированном миокарде повышается экспрессия провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6, который опосредует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка (СРБ). В свою

очередь СРБ активирует каскад комплемента и тем самым способствует лизису и удалению поврежденных кардиомиоцитов [1, 2]. Воспалительный ответ на ранней стадии инфаркта миокарда (ИМ) путем стимуляции аутофагии кардиомиоцитов может носить защитный характер [3]. В ряде исследований установлена корреляция между уровнем СРБ в крови, высвобождением

Мусихина Наталья Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, e-mail: musihina@infarkta.net

Петелина Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, e-mail: petelina@infarkta.net

Еменева Ирина Владимировна – врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, e-mail: emeneva@infarkta.net

Дьячков Сергей Михайлович – м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования (эксперт-статистик), e-mail: dyachkov@infarkta.net

креатининфосфокиназы (КФК), размером зоны некроза, риском развития недостаточности левого желудочка и разрывов его стенки [4, 5]. Некоторые авторы считают, что содержание СРБ и лейкоцитов как по отдельности, так и в сочетании является сильным и независимым предиктором исхода у пациентов с ОКС [6].

Клинические и популяционные исследования доказали, что, наряду с увеличением содержания цитокинов и СРБ, гипергомоцистеинемия является таким же мощным независимым фактором риска развития атеросклероза, как гиперхолестеринемия, курение и артериальная гипертензия. Доказательства значимости роли гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых событий впервые получены при проведении крупномасштабного исследования Physicians Health Study в 1992 г. Анализ его результатов показал, что повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска ИМ. У 5 % лиц с наибольшим уровнем гомоцистеина относительный риск развития ИМ был в 3 раза выше, чем у представителей остальных обследуемых групп [7]. Некоторые авторы считают, что повышенное содержание гомоцистеина, наряду с возрастанием концентрации СРБ, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), связано с большим количеством пораженных артерий [8].

Выводы многочисленных исследований позволили установить, что гипергомоцистеинемия сопровождается повышением риска раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных артерий с неблагоприятным прогнозом у больных ИМ независимо от возраста, а также является предиктором в долгосрочной перспективе общей смертности и сердечно-сосудистых событий [9–12]. Таким образом, биохимические компоненты сосудистой воспалительной реакции способны играть роль инициирующих факторов процесса повреждения кардиомиоцитов у больных ОКС либо сопровождать этот процесс, однако механизмы этого участия изучены не до конца.

Цель исследования – выявить отличительные особенности маркеров воспалительной реакции при ИМ в сравнении с НС и определить, активация каких биохимических маркеров воспаления сопровождается повреждением кардиомиоцитов на раннем этапе развития некроза у пациентов с ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе представлены данные, полученные в результате регистрового исследования («Регистр чрескожных коронарных вмешательств»), проведенного в период с октября 2012 г. по ноябрь 2013 г. на базе отделения неотложной

кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. В регистр последовательно включили 1018 пациентов, которым выполняли чрескожное коронарное вмешательство, из них у 359 пациентов выставлен диагноз ОКС. В анализ вошли 279 пациентов с ОКС, критерием отбора была длительность болевого синдрома до поступления в стационар не более 12 часов (1-я группа – 69 пациентов с нестабильной стенокардией (НС), 2-я группа – 210 пациентов с ИМ). Диагноз «ИМ с подъемом сегмента ST» и «ИМ без подъема сегмента ST», «НС» устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2007 г.), Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов (2011 г.). ИМ с подъемом сегмента ST был диагностирован у 154 пациентов (55,2 %), ИМ без подъема сегмента ST – у 56 человек (20,1 %).

Забор венозной крови выполняли при поступлении в стационар до проведения коронароангиографии. В качестве биохимических маркеров воспаления в сыворотке крови определяли концентрацию высокочувствительного СРБ (иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов «C-reactive protein hs» («BioSystem», Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» («RAL Tecnica para el Laboratorio», Испания)), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), гомоцистеина, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) (методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматической системе «IMMULITE 1000» («Siemens Diagnostics», США)), растворимого лиганда рецептора CD40 (sCD40L), рецептора CD40 и матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) (с использованием наборов для иммуноферментного анализа и на анализаторе «Bender MedSystems GmbH», Австрия), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) (с использованием наборов для иммуноферментного анализа «Invitrogen» (США) на анализаторе «Personal Lab» («Adaltis», Италия)). В качестве маркеров повреждения миокарда использовали содержание в сыворотке тропонина-T и МВ-фракции креатининфосфокиназы (КФК-МВ), которое определяли на иммунохимическом экспресс-анализаторе «Cobas H232» (Швейцария).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол его проведения одобрен Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра. Перед включением в исследование у каждого из участников

получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования в научных целях.

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Колмогорова – Смирнова. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25 %; 75 %]). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для выявления различий между группами количественных переменных с нормальным распределением использовали критерий t Стьюдента, с распределением, отличным от нормального, – непараметрический тест Манна – Уитни; для оценки

различий номинальных данных применяли точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Для определения характера взаимосвязи маркеров повреждения кардиомиоцитов и воспалительной реакции сосудистого ответа при ОКС проведено автоматизированное построение искусственной нейронной сети (ИНС). Для анализа оценки воспроизводимости полученных данных результатов классификации исходная выборка была разделена на три: обучающую (197 пациентов), тестовую (41 пациент) и контрольную (41 пациент).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Включенные в исследование пациенты 1-й и 2-й групп не имели значимых различий по возрасту, гендерному признаку, индексу массы тела (ИМТ) и факту курения, но среди лиц с НС нарушения липидного обмена встречались чаще (табл. 1). Из биохимических маркеров повреждения закономерно в сыворотке крови больных с ИМ было выше, чем у пациентов с НС, содержание тропонина-Т (соответственно 0,71 [0,10; 2,00] и 0,00 [0,00; 0,00] нг/мл, $p < 0,01$) и МВ-фракции креатининфосфокиназы (КФК-МВ) (соответственно 70,7 [31,2; 159,6] и 20,1 [11,6; 29,7] ед/л, $p < 0,001$), а также СРБ и гомоцистеина, что отражает заинтересованность реакции как системного (гомоцистеин), так и локального (СРБ) воспалительного ответа в патогенезе повреждения при ИМ (табл. 2).

Чтобы определить, какие маркеры воспаления в большей степени связаны с повреждением кардиомиоцитов, построена модель ИНС с пред-

Таблица 1
Характеристика пациентов 1-й (НС) и 2-й (ИМ) групп

Характеристика	1-я группа, $n = 69$	2-я группа, $n = 210$
Возраст, лет	59 [53; 67]	58 [54; 63]
Количество мужчин, $n (\%)$	49 (71,0)	142 (67,6)
Количество женщин, $n (\%)$	20 (29,0)	68 (32,4)
ИМТ, кг/м ²	29 [26; 30]	30 [26; 30]
Курение, $n (\%)$	36 (52,2)	96 (45,7)
Дислипидемия, $n (\%)$	29 (42,0)	54* (25,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – отличие от величины соответствующего показателя 1-й группы статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Маркеры воспалительной реакции пациентов 1-й (НС) и 2-й (ИМ) групп

Показатель, содержание	1-я группа, $n = 69$	2-я группа, $n = 210$
CD40, нг/мл	26,36 [10,66; 38,44]	28,18 [13,70; 40,86]
sCD40L, нг/мл	2,50 [1,65; 5,20]	3,08 [1,75; 5,07]
CD40/sCD40L	7,33 [4,24; 14,10]	8,18 [4,68; 13,46]
TIMP-1, нг/мл	243,94 [170,92; 316,16]	250,13 [162,29; 337,97]
MMP-9, нг/мл	178,35 [145,98; 209,20]	185,55 [139,4; 233,45]
ИЛ-1 β , пг/мл	3,38 [2,71; 3,82]	3,47 [2,58; 4,33]
ИЛ-6, пг/мл	2,42 [1,56; 3,70]	2,48 [1,60; 3,45]
ФНО- α , пг/мл	5,61 [4,53; 7,45]	5,60 [4,55; 7,47]
СРБ, мг/л	3,40 [0,86; 6,03]	6,20 [2,10; 10,25] *
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,8 [10,40; 16,40]	15,40 [12,20; 18,28] *

Примечание. CD40 – рецептор; SCD40L – растворимый лиганд рецептора CD40; TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ИЛ-1 β и ИЛ-6 – интерлейнин-1 β и интерлейкин-6; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; СРБ – С-реактивный белок.

сказательной ценностью для подтверждения или отрицания некроза миокарда. Мы получили модель ИНС (многослойный перцептрон) с входным слоем, состоящим из трех нейронов, представляющих следующие биохимические параметры сыворотки крови: концентрация КФК-МВ, гомоцистеина и СРБ; скрытым слоем, состоящим из пяти нейронов с функцией активации гиперболический тангенс; выходным слоем, состоящим из двух нейронов: логистической функцией активации выходного слоя и нормировкой значений функцией Softmax, на выходе которых являются классификационные диагностические по-

казатели, определяющие наличие или отсутствие повреждения миокарда, соответственно $\|MI(1)\|$ или $\|MI(0)\|$. Если $\|MI(1)\| \geq \|MI(0)\|$, то, согласно данным модели ИНС, можно говорить о наличии повреждения миокарда.

По результатам построения моделей проведено сравнение их диагностической значимости (табл. 3). Наибольшую предсказательную ценность для подтверждения повреждения миокарда имели содержание гомоцистеина и СРБ (табл. 4). После построения ИНС выполнен анализ чувствительности модели на основании суммы квадратов ошибок прогнозирования (residual sum of

Таблица 3

Сравнение диагностической значимости моделей

Общая диагностическая значимость модели				
ИМ		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	59	10	69
	1	46	164	210
%	0	85,51	14,49	100,00
	1	21,90	78,10	100,00
Диагностическая значимость модели на обучающей выборке				
ИМ		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	45	5	50
	1	114	33	147
%	0	90,00	10,00	100,00
	1	22,45	77,55	100,00
Диагностическая значимость модели на тестовой выборке				
ИМ		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	8	0	8
	1	26	7	33
%	0	100,00	0,00	100,00
	1	21,21	78,79	100,00
Диагностическая значимость модели на контрольной выборке				
ИМ		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	6	5	11
	1	6	24	30
%	0	54,55	45,45	100,00
	1	20,00	80,00	100,00

Таблица 4

Анализ чувствительности показателей входных узлов ИНС

	Гомоцистеин	СРБ	КФК-МВ
Сумма квадратов ошибок прогнозирования	1,33560422	1,18951109	1,17077796

squares) при принятии значения исследуемого показателя за среднее в общей выборке. По данным ROC-анализа, площадь под ROC-кривой составила 0,837, что свидетельствует о хорошем качестве построенной модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Имеются противоречивые данные по активации цитокинов в первые сутки ИМ. В ряде работ отмечено повышение уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 [13–15], в то время как в других исследованиях не получено подтверждения, что ФНО- α и интерлейкины являются значимыми воспалительными маркерами как при ИМ, так и при НС [16]. Мы не обнаружили различий между содержанием цитокинов у пациентов с ИМ и НС, возможно, в связи с тем, что исследование биомаркеров проводилось в ранние сроки развития ОКС (до 12 часов).

Многие авторы рассматривают уровень СРБ в крови не только как предвестник, но и как маркер повреждения миокарда [4, 16, 17]. Взаимосвязь СРБ и таких маркеров некроза, как КФК-МВ и тропонин Т, полученная в нашем исследовании, подтверждает, что повреждение миокарда может быть мощным стимулом для продукции СРБ на раннем этапе развития ИМ [18]. Активное участие СРБ в прогрессировании инфаркта миокарда после ишемического и реперфузионного повреждения подтверждено и в эксперименте [19].

В клинических и популяционных исследованиях показано, что гипергомоцистеинемия наряду с увеличением содержания цитокинов и СРБ является независимым фактором риска ИМ [8, 9]. Основным механизмом выявленной в нашем исследовании взаимосвязи гомотеина с маркерами повреждения служит усиление окислительного стресса [20–22]. Эта взаимосвязь может быть обусловлена и полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы – одного из ключевых ферментов метаболизма гомотеина [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы не выявили отличительных особенностей в уровне цитокинов при ИМ и НС. В полученной нами модели ИНС активация гомотеина, как маркера системного воспаления, и СРБ, как маркера локального воспалительного ответа, сопровождает повреждение кардиомиоцитов на раннем этапе развития некроза у пациентов с ИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biasucci L.M., Colizzi C., Rizzello V., Vitrella G., Crea F., Liuzzo G. Role of inflammation in the patho-

- genesis of unstable coronary artery diseases // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1999. Vol. 230. P. 12–22.
2. Kubková L., Spinar J., Pávková Goldbergová M., Jarkovský J., Pařenica J. Inflammatory response and C-reactive protein value in patient with acute coronary syndrome [Article in Czech] // Vnitřní Lek. 2013. Nov. Vol. 59 (11). P. 981–988.
3. Wang X., Guo Z., Ding Z., Mehta J.L. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7, N 9. P. e008024.
4. Борова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Рос. кардиол. журн. 2003. № 4. С. 95–98.
5. Vanhaverbeke M., Veltman D., Pattyn N., de Crem N., Gillijns H., Cornelissen V., Janssens S., Sinnaeve P.R. C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up // Clin. Cardiol. 2018. Vol. 41. P. 1201–1206.
6. Fiechter M., Ghadri J.R., Jaguszewski M., Siddique A., Vogt S., Haller R.B., Halioua R., Handzic A., Kaufmann P.A., Corti R., Lüscher T.F., Templin C. Impact of inflammation on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). 2013. Vol. 14, N 11. P. 807–814.
7. Ridker P.M., Manson J.E., Goldhaber S.Z., Hennekens C.H., Buring J.E. Comparison of delay times to hospital presentation for physicians and nonphysicians with acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 1992. Vol. 70, N 1. P. 10–13.
8. Oudi M.E., Aoumi Z., Mazigh C., Khochkar R., Gazoueni E., Haouela H., Machghoul S. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome // Exp. Clin. Cardiol. 2010. Vol. 15, N 2. P. e25–e28.
9. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушения внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда // Рос. кардиол. журн. 2007. № 2. С. 41–46.
10. Prajapati J., Jain S., Virpariya K., Rawal J., Joshi H., Sharma K., Roy B., Thakkar A. Novel atherosclerotic risk factors and angiographic profile of young Gujarati patients with acute coronary syndrome // J. Assoc. Physicians India. 2014. Vol. 62, N 7. P. 584–588.
11. Fu Z., Qian G., Xue H., Guo J., Chen L., Yang X., Shen M., Dong W., Chen Y. Hyperhomocysteinemia is an independent predictor of long-term clinical outcomes in Chinese octogenarians with acute coronary syndrome // Clin. Interv. Aging. 2015. Vol. 10. P. 1467–1474.
12. Han T.W., Zhou S.S., Li J.T., Tian F., Mu Y., Jing J., Han Y.F., Chen Y.D. Homocysteine is associated with the progression of non-culprit coronary lesions in elderly acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention // J. Geriatr. Cardiol. 2016. Vol. 13, N 4. P. 299–305.
13. Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т., Михайлова З.Д. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца // Клин. медицина. 2013. № 11. С. 14–20.
14. Зорина В.Н., Белоконева К.П., Бичан Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Клин. лаб. диагностика. 2012. № 1. С. 28–30.

15. Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Ложкина Н.Г., Балабушевич Т.А., Еременко Н.В., Негмаджонов У.Н. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме // Кардиология. 2012. № 2. С. 18–22.
16. Mihlan M., Blom A.M., Kupreishvili K., Lauer N., Stelzner K., Bergström F., Niessen H.W., Zipfel P.F. Monomeric C-reactive protein modulates classic complement activation on necrotic cells // FASEB J. 2011. Vol. 25, N 12. P. 4198–4210.
17. Reindl M., Reinstadler S.J., Feistritzer H.J., Klug G., Tiller C., Mair J., Mayr A., Jaschke W., Metzler B. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. 2017. Vol. 7. P. 640–649.
18. Bavia L., Lidani K.C.F., Andrade F.A., Sobrinho M.I.A.H., Nisihara R.M., de Messias-Reason I.J. Complement activation in acute myocardial infarction: An early marker of inflammation and tissue injury? // Immunol. Lett. 2018. Vol. 200. P. 18–25.
19. Oh S.J., Na Kim E., Jai Kim C., Choi J.S., Kim K.B. The effect of C-reactive protein deposition on myocardium with ischaemia-reperfusion injury in rats // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2017. Vol. 25, N 2. P. 260–267.
20. Бутенко А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека // Молодой ученый. 2016. № 1. С. 78–82. URL: <https://moluch.ru/archive/105/24912/> (дата обращения: 25.09.2019).
21. Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases // Arch. Med. Sci. 2012. Vol. 8, N 1. P. 138–153.
22. Alam N., Khan H.I., Chowdhury A.W., Haque M.S., Ali M.S., Sabah K.M., Amin M.G. Elevated serum homocysteine level has a positive correlation with serum cardiac troponin I in patients with acute myocardial infarction // Bangladesh Med. Res. Coun. Bull. 2012. Vol. 38, N 1. P. 9–13.
23. Xu H., Liu C., Wang Q. Plaque image characteristics, hyperhomocysteinemia, and gene polymorphism of homocysteine metabolism-related enzyme (MTHFR C677T) in acute coronary syndrome // Cell Biochem. Biophys. 2013. Vol. 66, N 2. P. 403–407.

BIOCHEMICAL MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

N.A. Musikhina, T.I. Petelina, I.V. Emeneva, S.M. Dyachkov

*Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk National Research Medical Center of RAS
625026, Tyumen, Melnikayte str., 111*

Aim of the study was to reveal differential features of inflammatory response markers in myocardial infarction (MI) compared to unstable angina (UA) and to determine activation of which inflammatory biochemical markers accompanies cardiomyocyte damage at early stage of necrosis development in patients with MI. **Materials and methods.** A total of 279 patients with acute coronary syndrome (ACS) included in the database of percutaneous coronary interventions in 2012–2013 were examined. Group 1 included 69 patients with UA, group 2 consisted of 210 patients with MI. Biochemical markers of inflammation and myocardial injury were determined upon admission to the hospital, in order to clarify the nature of the relationship between them an automated artificial neural network (ANN) was constructed. **Results.** Patients with MI compared to UA patients had higher serum levels of troponin-T (0,71 [0.10; 2.00] and 0.00 [0.00; 0.00] ng/ml, respectively, $p < 0.01$) and creatine phosphokinase MB isoenzyme (CPK-MB) (70,7 [31.2; 159.6] and 20.1 [11.6; 29.7] u/l, respectively, $p < 0.001$) as well as C-reactive protein (CRP) (6.20 [2.01; 10.22] and 3.40 [0.86; 6.03] mg/l, respectively, $p < 0.001$) and homocysteine (15.4 [12.2; 18.3] and 13.8 [10.4; 16.4] $\mu\text{mol/l}$, respectively, $p = 0.028$); data are presented as: median [lower quartile; upper quartile]. Later, the ANN model (multilayer perceptron) was obtained with an input layer consisting of three neurons representing the following serum biochemical parameters: CPK-MB, homocysteine and CRP concentration. The greatest predictive value for the confirmation of myocardial injury were homocysteine and CRP content. **Conclusions.** Patients with MI and UA did not differ in cytokine level. According to the obtained ANN model, homocysteine activation as a marker of systemic inflammation and CRP as a marker of local inflammatory response accompany cardiomyocyte damage at early stages of necrosis development in patients with MI.

Keywords: myocardial infarction, inflammation, C-reactive protein, homocysteine.

*Статья поступила 12 августа 2019 г.
Принята к печати 26 сентября 2019 г.*

ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20190306

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НА СЕВЕРЕ

А.А. Громов¹, М.В. Кручинина^{1,2}, В.Н. Кручинин³

¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ФГБНУ Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН
630089, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13

В обзоре проведен анализ данных исследований последних десятилетий, связанных с изучением особенностей системы гемостаза и липидного профиля на Севере, как с точки зрения развития механизмов успешной адаптации к неблагоприятным условиям, так и с позиций неадекватной реактивности системы, приводящей к развитию патологии. Приведены результаты метаанализов по ассоциации «диеты эскимосов» с системой гемостаза, проанализированы механизмы антитромбоцитарного эффекта омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, подробно описан новый физиологический феномен адаптации в условиях Севера – реакция завершения воспалительного ответа, освещены новые группы физиологических медиаторов (резолвины, марезины и др.). Отмечены особенности полиморфизма генов факторов гемостаза, обеспечивающих адаптацию к условиям Севера. Проанализированы особенности современного образа жизни коренных народов Севера, влияние на систему гемостаза, механизмы адаптации пришлого населения.

Ключевые слова: система гемостаза, липидный профиль, Север, адаптация, механизмы.

Система гемостаза обеспечивает адекватное агрегатное состояние крови, кровотока и одна из первых реагирует на любые их нарушения в условиях изменяющейся среды. Эти нарушения являются одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза. Изучение особенностей системы гемостаза на Севере направлено на освещение двух фундаментальных проблем: выявление механизмов успешной адаптации народов Севера к условиям жизни в неблагоприятной среде, сопровождающейся низкой частотой сердечно-сосудистых заболеваний,

и необходимость обеспечения защиты пришлого населения от влияния новых для них факторов образа жизни и внешней среды, связанных с жизнью в условиях Севера.

Резкое изменение климатических и социальных условий влияет практически на все функции и системы организма. Система гемостаза реагирует одной из первых, однако ее неадекватная реактивность, избыточное тромбообразование или ослабление защиты сосудистой стенки лежат в основе развития различной патологии [1, 2].

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, с.н.с., рук. группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, НИИТП – филиал ИЦиГ СО РАН; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней НГМУ, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Кручинин Владимир Николаевич – канд. хим. наук, н.с. лаборатории эллипсометрии, e-mail: vladd.kruch@yandex.ru

Цель настоящего обзора — анализ данных исследований последних десятилетий, связанных с изучением особенностей системы гемостаза, липидного профиля на Севере, как с точки зрения развития механизмов успешной адаптации к неблагоприятным условиям, так и с позиций неадекватной реактивности системы, приводящей к развитию патологии. Приведенные данные метаанализов исследований системы гемостаза, липидного профиля, биохимии рутинными методами и с применением современных технологий позволяют выявить сложность и неоднозначность рассматриваемой проблемы.

Ассоциации «диеты эскимосов» с системой гемостаза

Огромный интерес к этой проблеме возник в связи с работами датских исследователей J. Dyerberg и Н. О. Bang [3]. Они отметили, что эскимосы Гренландии имеют низкую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний несмотря на преимущественно липидный тип питания. Исследователи описали «диету эскимосов» как питание с большим количеством мяса и жира тюленя, китового жира и рыбы и предположили, что эта диета является ключевым фактором защиты от сердечно-сосудистых заболеваний. Показатели сердечно-сосудистой смертности в Гренландии были на 10–30 % ниже, чем в Дании. J. Dyerberg и Н. О. Bang с коллегами совершили несколько экспедиций в Гренландию и в серии работ выдвинули теорию о замещении омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) доли ненасыщенных жирных кислот, приходящихся у материкового населения на омега-6 ПНЖК.

В отличие от материкового населения, эскимосы употребляют в пищу морских млекопитающих, богатых омега-3 ПНЖК. На каждые 3000 ккал энергетической ценности пищи, потребляемой эскимосами, в среднем приходится 10 г омега-3 ПНЖК, в связи с чем в плазме их крови выявляются низкие уровни арахидоновой кислоты и высокий уровень докозагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) кислот. Повышение содержания в крови омега-3 ПНЖК сопровождается уменьшением индуцированной АДФ, коллагеном или адреналином агрегации тромбоцитов и почти двукратным удлинением времени кровотечения по сравнению с датчанами. На фоне применения арахидоновой кислоты подобных эффектов не отмечалось. Аналогичные особенности гемостаза позже были обнаружены в Японии и Нидерландах, отличающихся высоким уровнем потребления рыбы [4, 5].

Обнаружение этих данных обусловило поток исследований, посвященных кардиопротек-

торным эффектам «диеты эскимосов». По данным, накопившимся за последние 40 лет, установлено, что эскимосы Гренландии и инуиты канадских и аляскинских народов имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС) так же часто, как и неэскимосские популяции. Однако, сравнивая разные этнические группы населения, живущего в условиях севера Канады и Аляски, исследователи отмечали относительно низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний у инуитов, находящихся на традиционно морской диете, несмотря на самую высокую распространенность среди них ожирения и курения [5]. Примечательно, что в исследованиях Банга и Дайерберга в 1970-х годах не изучалась распространенность ИБС у этой группы населения [6, 7]. Низкая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний северных народов оказалась преувеличением, в целом отмечается существенное снижение относительной смертности по сравнению с группами населения, получающими материковый тип питания, и пришлым населением.

В ряде крупных проспективных наблюдательных исследований показана обратная связь между употреблением рыбы и сердечно-сосудистой и/или общей смертностью [8–10]. В других исследованиях с аналогичным дизайном такой взаимосвязи обнаружено не было [11, 12]. Это может быть связано с традиционным употреблением достаточно большого количества рыбы в группе «сравнения» [8, 11]. Введение в рацион блюд из жирной рыбы один раз в неделю привело в Сиэтлском исследовании типа «случай — контроль» к 50%-му снижению риска первичной остановки сердца у пациентов без предшествующего сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с контрольной группой [13]. Наряду со столь наглядным защитным эффектом обнаружено значительное повышение содержания омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов [14, 15]. Из метаанализа следует, что кардиопротективный эффект употребления рыбы более выражен у пациентов группы высокого риска [4, 16, 17].

Во вторичных интервенционных исследованиях пациентам, выжившим после первого сердечно-сосудистого события, назначали рыбную диету, препараты рыбьего жира или плацебо. Полученные результаты подтвердили благотворное влияние употребления рыбы (рыбьего жира) на сердце. Исследование DART (Diet and Reinforcement Trial — влияние диеты на частоту повторного инфаркта миокарда [18, 19]), в котором принимали участие 2033 человека, показало снижение риска смертности на 29 % при употреблении 300 г рыбы в неделю в течение 2 лет по сравнению с контрольной группой, однако при

этом значимого воздействия на риск нового сердечно-сосудистого события не наблюдалось [20].

Длинноцепочечные жирные кислоты семейства омега-3 (эйкозапентаеновая (ЭПК) 20:5, докозагексаеновая (ДГК) 22:6) вырабатываются водорослями и планктоном. Глубоководные рыбы холодных вод (семга, форель, лосось, скумбрия, сельдь, сардина, тунец) питаются планктоном, и получаемый из них рыбий жир является для человека основным источником жирных кислот семейства омега-3 [21]. Жирная рыба (например, тунец, макрель, форель, лосось) обеспечивают более ЭПК и ДГК и придают большую степень защиты от сердечно-сосудистых заболеваний, чем белая рыба [22–24]. У населения, употребляющего в пищу глубоководную рыбу и морепродукты, отмечается включение в клеточные мембраны ЭПК и ДГК, что приводит к снижению содержания омега-6 жирных кислот. У населения материковой суши преобладает омега-6 ПНЖК арахидоновая кислота. При употреблении жирных кислот семейства омега-3 они частично замещают жирные кислоты семейства омега-6 в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Часть ЭПК встраивается в фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, но не в анионные фосфолипиды [25].

По химической структуре арахидоновая кислота (20:4, омега-6) и ЭПК близки (основное отличие заключается в наличии у ЭПК одной дополнительной двойной связи), поэтому данные жирные кислоты конкурируют в мембранах за одни и те же ферментные системы, которые превращают их в эйкозаноиды. Эта конкуренция на ферментативном уровне (циклооксигеназно-липоксигеназно) проявляется в изменении состава образующихся эйкозаноидов – простагландинов (ПГ), тромбоксанов и лейкотриенов (ЛТ) [26].

При активации тромбоцитов происходит каскад реакций. Одно из его ключевых звеньев – активация фосфолипазы A_2 в мембранах тромбоцитов и эндотелии сосудов, сопровождающаяся освобождением арахидоновой кислоты из фосфолипидов. Арахидоновая кислота является основой синтеза простагландинов. Под действием циклооксигеназы из нее синтезируются две серии ПГ и тромбоксаны (ПГ E_2 , ПГ I_2 , тромбоксан A_2), под действием 5-липоксигеназы – четыре серии ЛТ (ЛТ V_4 , C_4 , D_4 , E_4) [27]. ЭПК метаболизируется теми же ферментами с образованием трех серий ПГ и тромбоксанов (ПГ E_3 , ПГ I_3 , тромбоксан A_3), а также пяти серий лейкотриенов (ЛТ V_5 , C_5 , D_5 , E_5).

При избыточном накоплении в мембране омега-3 жирных кислот уменьшается продукция ПГ E_2 и его метаболитов, снижается уровень тромбоксана A_2 (мощного активатора агрегации

тромбоцитов и сосудосуживающего индуктора), уменьшается образование ЛТ V_4 (индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов). После добавления жирных кислот как *in vitro*, так и *in vivo* образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах падает до 60–80 % [28]. На фоне метаболизма ЭПК повышается уровень ПГ I_3 , что при отсутствии снижения содержания ПГ I_2 приводит к увеличению концентрации общего простагландина [29]. ПГ I_2 и ПГ I_3 подавляют агрегацию тромбоцитов и препятствуют сосудистому спазму. Синтезируемый тромбоцитами тромбоксан A_3 отличается от тромбоксана A_2 более слабым активирующим эффектом. Баланс между простаглицлином и тромбоксаном смещается в сторону простаглицлина. Дублирующим механизмом активации клеток служит каскад лейкотриенов. Но здесь из эйкозапентаеновой кислоты под действием 5-липоксигеназы синтезируется лейкотриен ЛТВ₅, который отличается слабой противовоспалительной и хемотаксической активностью.

У человека потребление рыбьего жира приводит к уменьшению образования *in vivo* важнейших медиаторов клеточного гемостаза и воспалительного ответа ПГ E_2 , тромбоксана A_2 , ЛТ V_4 , 5-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты и ЛТ E_4 [30–32]. Омега-3 ПНЖК снижают агрегационную активность тромбоцитов. Активированные тромбоциты образуют агрегаты с лейкоцитами, эритроцитами и оседают на поврежденной поверхности эндотелия [33]. Клеточные комплексы из адгезированных тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов выявляются при исследовании агрегации тромбоцитов у трети больных с ИБС. Препараты омега-3 ПНЖК уменьшают риск развития тромбоза, число агрегатов и величину спонтанной агрегации тромбоцитов, вмешиваясь в метаболизм простагландинов и снижая уровень тромбоксана A_2 .

Наиболее выраженное снижение агрегации тромбоцитов происходит при встраивании ДГК в клеточную мембрану, меньший эффект наблюдается при встраивании ЭПК или их комбинации [34]. ДГК более активно, чем ЭПК, подавляет синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах [35, 36]. ДГК и ЭПК в определенной мере являются антагонистами рецепторов H_2 тромбоцитов к тромбоксану и простагландинам, снижая их активацию [37–39]. В целом данный механизм не только защищает от тромбообразования, но и в какой-то степени препятствует развитию легочной гипертензии, склонность к которой отмечается у народов Севера. Это происходит не только за счет уменьшения образования артериальных тромбов, но и за счет снижения спазма артериальных сосудов и брон-

хоспазма (ЛТ, тромбоксан), улучшения реологических свойств клеток крови, повышения эластичности клеточных мембран (и снижения напряжения сдвига).

Соотношение омега-3 ПНЖК в мембранах клеток влияет на функционирование клетки в целом и на характер ее ответа. Особенно значимо это становится для условий Севера с характерными низкими температурами окружающей среды. Текучесть клеточных мембран зависит от содержания и состава фосфолипидов и ПНЖК. С увеличением длины углеводородной цепи и количества двойных связей падает температура плавления жирных кислот. Появление одной двойной связи в молекуле насыщенной стеариновой кислоты (18:0) и образование мононенасыщенной олеиновой кислоты (18:1) снижают температуру плавления с 60 до 16 °С [40, 41]. Арахидоновая кислота и ДГК при температуре тела 36 °С становятся жидкими веществами. Текучее состояние мембран, обеспеченное ПНЖК, позволяет функционировать встроенным в мембрану ферментам и клеточным насосам, обеспечивает правильную конформацию клеточных рецепторов.

ЭПК и ДГК могут также оказывать влияние на гемостаз и сосудодвигательную реакцию за счет уменьшения экспрессии или активности ферментов, участвующих в синтезе эйкозаноидов [36, 42]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что омега-3 ПНЖК обладают антиагрегантной активностью и удлиняют время кровотечения [43]. На фоне поступления омега-3 ПНЖК в организм происходит удлинение времени свертывания крови, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов [44]. ЭПК оказывает максимальный антиагрегантный эффект в дозе 6 г/день [45]. Чтобы достичь существенного снижения агрегации тромбоцитов, необходимы дозы потребления омега-3 ПНЖК 3 г в день, приводящие к удлинению времени кровотечения [46]. В этой дозе омега-3 ПНЖК снижают экспрессию тромбоцитарных поверхностных белков, обеспечивающих межклеточные взаимодействия (тромбоцитарно-тромбоцитарные и тромбоцитарно-лейкоцитарные) [47]. Но даже в относительно небольшой дозе, при потреблении рыбьего жира на уровне 1 г в день, происходят достоверные изменения уровней 65 тромбоцитарных белков (ответственных за структуру тромбоцитов, воспаление и тромбоз) у здоровых добровольцев после трех недель наблюдения [48, 49].

По данным недавнего метаанализа 52 исследований [50] снижение агрегационной функции тромбоцитов не сопровождалось увеличением риска серьезных кровотечений и осложнений хирургических вмешательств. Тем не менее в

итоговых рекомендациях признано, что применение омега-3 ПНЖК большими хирургического профиля нецелесообразно.

Механизмы антитромбоцитарного эффекта омега-3 ПНЖК

Механизмы антитромбоцитарного эффекта омега-3 ПНЖК довольно сложны. Так, изменение состава жирных кислот при встраивании омега-3 ПНЖК в мембраны тромбоцитов способно не только повлиять на проницаемость мембран, но и изменять активность мембранных белков-транспортеров [51, 52]. Применение омега-3 ПНЖК обеспечивало снижение синтеза лейкоцитами мощного индуктора агрегации – фактора активации тромбоцитов [53]. *In vitro* исследования показали, что омега-3 ПНЖК, особенно ДГК, ингибируют экспрессию молекул внутриклеточной адгезии (ICAM)-1, VCAM-1, IL-6, IL-8 и E-селектина, тем самым способствуя снижению адгезии и хемотаксиса моноцитов и лейкоцитов. Это частично обусловлено ингибированием транскрипции фактора NF-κB под влиянием ДГК и ЭПК [9, 54, 55].

Омега-3 ПНЖК подавляют выработку провоспалительных цитокинов [56], молекул адгезии и ростового фактора эндотелиальных клеток VEGF [57], оказывают влияние на уровень металлопротеиназ, уменьшают адгезию лимфоцитов к эндотелию сосудов. Тромбоциты запускают не только тромбообразование, но и иммунный ответ и воспаление. Активированные тромбоциты способны вступать во взаимодействие с лейкоцитами, формируя лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты. Провоспалительные медиаторы, освобождаемые активированными моноцитами и макрофагами, такие как интерлейкин ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11 и фактор некроза опухоли, а также эндотоксины, в первую очередь воздействуют на эндотелий сосудов [58]. Избыточная экспрессия молекул адгезии на эндотелии обеспечивает активацию тромбоцитов – ключевую реакцию не только гемостаза и тромбоза, но и воспалительного, иммунного ответа. В результате запускается замкнутый каскад реакций и возрастает риск тромботических осложнений [59].

Отмечена достоверная обратная корреляция между уровнем омега-3 ПНЖК и С-реактивного белка в плазме крови [60]. Предполагается, что жирные кислоты напрямую влияют на уровень растворимой эпоксидгидролазы, регулирующей доступность и метаболизм кардиопротективной и противовоспалительной эпоксиЭТК [61]. ЭпоксиЭТК ингибирует экспрессию VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина через NF-κB-зависимый механизм [62], в свою очередь растворимая эпоксидгидро-

лаза катализирует гидролиз биоактивной эпокси-ЭТК в менее биологически активную дигидрокси-ЭТК [63]. ПНЖК восстанавливают нарушенную сосудодвигательную функцию эндотелия за счет стимуляции выработки оксида азота, снижают вазоспастический ответ на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина.

Реакция завершения воспалительного ответа, новые группы физиологических медиаторов

Изучение эффектов липидных метаболитов омега-3 и омега-6 ПНЖК в реакциях адаптации народов Севера дало возможность выявить новый физиологический феномен – реакцию завершения воспалительного ответа, и новые группы физиологических медиаторов. Появилась концепция разрешения воспаления, физиологического механизма, который дает возможность эффективно завершить воспалительный процесс, не приводя к его хронизации, что крайне важно для народов Севера, живущих в рамках традиционной культуры [64, 65].

В дебюте воспаления полиморфно-ядерные лейкоциты периферической крови локально секретируют медиаторы воспалительного ответа – простагландины и лейкотриены, обеспечивая развитие каскада воспалительной реакции. Они являются причиной локального тромбообразования, отека, хемотаксиса. Нейтрофилы впервые попадают в очаг воспаления во время острого воспалительного ответа. Однако чрезмерное накопление нейтрофилов может приводить к повреждению тканей, усилению воспалительной реакции, хронизации воспаления.

Неконтролируемое воспаление в настоящее время считается патологическим и связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, диабета, ожирения и астмы, а также с развитием классических воспалительных заболеваний (артритов, периодонтальных процессов) [66]. Полиморфно-ядерные лейкоциты и острые воспалительные реакции запрограммированы на самоограничение. Липидные медиаторы, такие как ПГ и ЛТ, играют решающую роль в возникновении острого воспаления [67], тогда как резолвины и протектины стимулируют активное разрешение [68, 69].

Вторым этапом воспалительного ответа является реакция переключения. Во время воспаления эйкозаноиды арахидоновой кислоты [70] переключаются с ПГ и ЛТ в воспалительных эксудатах на липоксины, которые, в свою очередь, останавливают рекрутирование нейтрофилов [71]. Этот переход в профилях эйкозаноидов частично обусловлен производными циклооксигеназы ПГ E₂ и ПГ D₂, которые влияют на

транскрипционную регуляцию ферментов, участвующих в биосинтезе липоксинов [72, 73]. Следовательно, появление липоксинов в воспалительных эксудатах сопровождается самоограничением или описывается в литературе как спонтанное разрешение воспаления [73], и эти химические медиаторы являются невоспалительными стимуляторами рекрутирования моноцитов и фагоцитоза макрофагами полиморфно-ядерных лейкоцитов в состоянии апоптоза [46, 74].

Через несколько часов после развития воспалительной реакции ПГ E₂ и ПГ D₂ стимулируют синтез медиаторов процесса разрешения воспаления [75]. Медиаторы разрешения воспалительного процесса включают резолвины D-серии (resolvin D1 – resolvin D6) и протектины (включая самый мощный нейропротектин D1) и марежины (MaR1 и MaR2), синтезируемые из омега-3 ДГК, резолвины E-серии (производные ЭПК), липоксины и аспирин-индуцированные липоксины (производные омега-6 арахидоновой кислоты) [65, 76–78]. Название резолвинов подчеркивает значение этих липидных медиаторов в разрешении воспаления [79]. Медиаторы разрешения воспаления стимулируют очистку очага от микробных клеток и полиморфно-ядерных лейкоцитов, способствуют уменьшению боли и тромбообразования, стимулируют регенерацию тканей. Это позволяет восстановить гомеостаз и предотвратить распространение воспаления, его хронизацию и дальнейший переход в болезнь.

Резолвины D-серии обладают мощными противовоспалительными эффектами, ингибируют нейтрофильную инфильтрацию [80, 81], активируют захват макрофагами бактерий и апоптотических клеток, обладают антибактериальным эффектом, тем самым снижая дозу антибиотиков, необходимых для уничтожения и очистки от бактерий. Резолвин E1 на 40 % уменьшает подвижность лейкоцитов, снижает их трансэндотелиальную миграцию, важное звено атерогенеза [82], ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ или агонистом рецептора тромбоксана U46619 [83]. Антиагрегационный эффект отсутствовал при агрегации тромбоцитов с коллагеном. Резолвин E2 проявляет мощное противовоспалительное действие преимущественно через снижение нейтрофильной инфильтрации [84]. Резолвин E1 и аспирин-триггерный липоксин подавляли миграцию гладкомышечных клеток большой подкожной вены человека при стимуляции тромбоцитарно-зависимым ростовым фактором и уменьшали фосфорилирование его рецептора. Рецепторы к резолвину E1 и аспирин-триггерному липоксину обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов человека.

Марезины влияют на макрофаги, стимулируют рассасывание очага воспаления и регенерацию тканей [85]. Наряду с противовоспалительным действием протектина прямо ингибируют вирус гриппа, подавляя репликацию вируса. Самый мощный из них нейропротектин D1 синтезируется из ДГК через липоксигеназо-зависимый путь [74]. Его основным свойством является подавление хемотаксиса нейтрофилов: в дозе 10 ммоль/л нейропротектин снижает миграцию нейтрофилов человека примерно на 50 % [86].

Ведущей системой антитромбинов в организме человека является система антитромбина III. Она отвечает за быструю инактивацию ферментов – факторов свертывания (тромбина и всех ферментов каскада свертывания – VIIa, IXa, Xa, XIIa). В нормальных условиях антитромбин III ингибирует 75 % активности тромбина. Он синтезируется в клетках эндотелия и печени. Уже в первых исследованиях обнаружено, что содержание и активность иммунореактивного антитромбина III значительно выше у эскимосов, чем у пришлого населения (датчан). Эскимосы, эмигрировавшие в Данию, имели значительно более низкий уровень антитромбина III, чем эскимосы в Гренландии, хотя и выше, чем датчане. На фоне приема рыбьего жира уже через 3 недели отмечалось увеличение содержания антитромбина III [87].

Повышение уровня антитромбина III у эскимосов, по крайней мере частично, является следствием высокого потребления пищевых ПНЖК и, вероятно, играет роль в развитии защиты от тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний у эскимосов Гренландии и жителей приморского Севера [88]. Обращает на себя внимание, что содержание этого белка одним из первых снижается в условиях хронического стресса, неэффективной адаптации: достаточно двух ночных дежурств, чтобы у здоровых людей отмечалось его уменьшение. Тем более значимым для защиты от тромбозов и сердечно-сосудистых событий является достигнутое в результате эффективной адаптации эскимосов повышение уровня антитромбина III.

Существенных изменений со стороны системы фибринолиза не отмечено. Выявлено влияние ряда компонентов диеты эскимосов, в частности ЭПК и олеиновой кислоты, на стимуляцию синтеза ингибитора активатора плазминогена I-го типа (PAI-1) *in vitro*, однако в исследованиях *in vivo* этот эффект не подтверждался [25]. В то же время при исследовании ненцев, жителей российского Крайнего Севера, находившихся на «полярном» типе питания, отмечено снижение уровня ключевого элемента системы фибринолиза, тканевого активатора плазминогена

(t-PA), который является сериновой протеазой, катализирующей образование активного плазмина из профермента плазминогена.

Исследование адаптационных механизмов жителей Севера и системы гемостаза продолжается. При анализе адаптационных механизмов в системе гемостаза у Юпикских народов, коренных жителей Аляски и Дальнего Востока России, входящих в эскимосские народы [89], обнаружено наличие сильных обратных корреляционных связей уровня растворимого P-селектина и потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Учитывая ограниченную доступность листовых овощей в субарктических районах, исследователи пытались выяснить, не отражается ли это на состоянии факторов протромбинового комплекса. У 36 % населения отмечен субклинический дефицит витамина K по концентрации PIVKA-II в плазме. Однако это не отражалось на уровне факторов свертывания и активности коагуляционных тестов.

Особенности полиморфизма генов факторов гемостаза, обеспечивающих адаптацию к условиям Севера

Авторы работы [89] обнаружили у эскимосов народа Юпик генетический вариант адаптации к условиям жизни в среде с низкой доступностью витамина K. У лиц этой национальности более чем в два раза чаще встречались аллели CYP4F2*3 гена гидроксилазы витамина K, чем у других мировых популяций; наличие такой мутации способствовало поддержанию относительно достаточного уровня витамина K (филлохинона) в плазме крови и в печени и снижало риск развития состояний гипокоагуляции. Содержание витамина K в тундровой зелени, измеренное в этом исследовании, было очень похоже на содержание витамина K в овощах из местной потребительской корзины.

Близкие закономерности отмечены при исследовании генов коренного населения на российском Крайнем Севере [90]. При исследовании полиморфизмов гена фермента эпоксидредуктазы витамина K (*VKORC1*) выявлено отчетливое преобладание аллелей с более медленным типом метаболизма у коренного населения (ненцев) по сравнению с частотой у пришлого населения Северо-Западного региона и населением европейской части России. Полиморфный аллель 1173T гена *VKORC1* обнаружен у 76,1 % обследованных ненцев, а аллель 3730A – у 53,2 %. Соответствующие показатели для популяции Северо-Западного региона составляют 56,5 и 61,7 %. У людей с генотипом T/T скорость синтеза, а поэтому и концентрация эпоксидредук-

тазы витамина К минимальна, в связи с этим возникает склонность к гипокоагуляции, обладающей протективным эффектом по отношению к венозной тромбоэмболии. Эпоксидредуктаза витамина К играет важную роль в обызвествлении сосудов. М. Teichert et al. выявили взаимосвязь полиморфизма 1173 с обызвествлением артерий, риск которого увеличивается на 19 % для носителей хотя бы одного Т-аллеля (цит. по [91]).

Среди наиболее часто выявляемых в мировой популяции генетических мутаций, определяющих состояние гематогенной тромбофилии, признаны мутация гена фактора V Лейден (G1691A) и мутация гена протромбина – фактора II (G20210A). Мутация фактора V Лейден сопровождается снижением скорости расщепления молекул неферментных факторов свертывания V и VIII и накоплением их в плазме крови. Она встречается у 15 % населения Южной Швеции, у 4 % европеоидов. Неожиданностью для исследователей оказалось бимодальное распределение в активности фактора свертывания плазмы V, где приблизительно 11 % образцов имели значения ниже 30 % [89].

При генетических исследованиях также обнаружено отсутствие у эскимосов и чукчей мутации гена фактора V Лейден, приводящей к гематогенной тромбофилии [2]. По данным российских исследователей, также отмечается отсутствие мутаций генов факторов V и протромбина у коренного населения российского Крайнего Севера (якутов, бурят, ненцев) или единичные случаи [92, 93]. Аналогичные данные получили при исследовании популяций лесных и тундровых ненцев специалисты ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Также статистически реже у ненцев отмечалось носительство полиморфизма гена фибриногена (фактора I) [92]. Статистически достоверные ассоциации с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у ненцев отмечались для носительства аллелей 1691A гена фактора V и 1S65C гена *ITGB3* (GpVIII тромбоцитов), которые повышали риск развития заболеваний соответственно в 14 и 2 раза.

Более частым, чем у пришлого населения, тромбогенным полиморфизмом среди якутов, бурят и ненцев являлось носительство полиморфизма гена *SERPINE1*, который кодирует PAI-1 [92, 93]. Гомозиготное носительство полиморфизма гена *PAI-1* 4G/4G отмечалось у 32 % ненцев [94]. Избыточный синтез PAI-1 приводит к снижению активности фибринолиза; ограничение лизиса тромба в месте повреждения сосуда физиологически обусловлено в условиях высокого травматизма и объясняет широкое распространение этого полиморфизма в коренной популяции Севера.

Также в популяции российских бурят отмечалось более частое носительство полиморфного варианта VNTR в интроне 5 кодирующего эндотелиальную синтазу оксида азота гена *NOS3*, который играет существенную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и тромбогенеза. Он представлен двумя аллелями: аллель В, в котором имеются пять повторяющихся фрагментов по 27 пуриновых оснований, и аллель А, содержащий четыре таких повтора. Генотипу АА соответствует минимальный уровень базального синтеза оксида азота и максимальный уровень артериального давления, у людей с генотипом ВВ стационарная концентрация оксида азота в 2 раза больше, гетерозиготы занимают промежуточное значение по выработке данного биологического медиатора [93].

Особенности современного образа жизни у коренных народов Севера, влияние на систему гемостаза

С приходом унифицированного образа жизни и питания в настоящее время адаптационные механизмы к условиям Севера начинают утрачиваться, что характерно как для российского Севера, так и для народов Севера в целом. Несмотря на большой интерес общества к здоровому образу жизни, при исследовании потребления с питанием омега-3 ПНЖК и уровня ПНЖК в сыворотке крови молодых канадцев они оказались ниже рекомендованных значений [95].

Снижение потребления продуктов морского происхождения, богатых ПНЖК, отмечено и у народов Севера, и в популяциях с традиционно «морским» типом рациона. Данные Датского национального института общественного здоровья демонстрируют уменьшение потребления морепродуктов жителями Гренландии, наиболее значительное у людей молодого возраста и детей [96]. Исследование характера питания здоровых людей в Норвегии выявило пограничные по сравнению с рекомендуемыми значениями потребления ПНЖК. Происходит замещение продуктов, богатых ПНЖК, на продукты, богатые насыщенными жирами, и превышение рекомендованных значений потребления насыщенных жиров. Содержание ДГК в эритроцитах норвежцев прямо определялось потреблением рыбьего жира [97].

В определенной степени снижение потребления морепродуктов обусловлено не только переходом на западные стереотипы питания, но и наблюдаемым в последние десятилетия загрязнением океана ртутью, в связи с чем увеличивается ее концентрация в мясе морских млекопитающих (моржей, котиков, тюленей и др.). При обследовании населения Гренландии избы-

точное содержание ртути выявлено в сыворотке крови, и необходимость снизить потребление традиционного питания из-за превышения допустимых уровней ртути приводит к потере традиционных адаптационных механизмов [96, 98].

При обследовании современного рациона питания коренных ненцев, живущих в Ненецком автономном округе, выяснилось, что его существенную часть занимают мясо и рыба. В то же время ежедневное употребление овощей и фруктов отмечали 17,7 % населения и несколько раз в неделю – 30,5 % [90]. В целом отмечалось обеднение диеты фолатами и повышение риска развития гипергомоцистеинемии.

Адаптация пришлого населения

Значительные районы в области полярного круга, Арктика, районы Крайнего Севера отличаются существенным воздействием низких температур. У жителей Севера происходят характерные адаптивные изменения системы крови, в первую очередь эритроцитов и гемоглобина. Эритропоэз у адаптированных жителей Севера, включая аборигенов, значительно усилен. Его интенсификация у северян сочетается с увеличенным распадом и снижением продолжительности жизни эритроцитов. Содержание гемоглобина и число эритроцитов находятся в пределах физиологической нормы, но возможны заметные колебания.

В ответ на экстремальные условия Севера у пришлых жителей возникает долговременный хронический стресс, в основе которого лежат процессы, способные влиять на систему гемостаза [99]. Для жителей Севера характерны относительный тромбоцитоз, повышенная активность агрегационной и секреторной функции тромбоцитов, свертывающей системы и системы фибринолиза. В связи с изменением характера окислительных реакций происходит разобщение процессов фосфорилирования и свободного окисления с доминированием последних. В тканях увеличивается продукция активных форм кислорода и снижается содержание антиоксидантов с последующим изменением структуры клеточных мембран, что в конечном итоге приводит к трансформации клеток [100, 101]. Гипоксия и свободнорадикальные процессы через активацию тромбоцитов усиливают свертывание крови [102].

При исследовании тромбоцитарного гемостаза и эндотелиальных маркеров активации у коренных ненцев, жителей Ненецкого автономного округа, отмечены активация тромбоцитов, повышение уровней P-селектина и sCD40L, обеспечивающих лейкоцитарно-тромбоцитарную агрегацию и адгезию лейкоцитов.

Наряду с ними повышалось содержание маркеров воспаления (Lowe G.D., 2005 [96]), участвующих в формировании стрессового ответа (ИЛ-8, MCP-1), гомоцистеина, а также снижалась активность t-PA [103].

Исследования гемостаза у работников вахтового и экспедиционно-вахтового труда указывают, что триггерным механизмом, обуславливающим гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза, являются стресс-реакция, активация ПОЛ, снижение функциональной активности сосудистой стенки [104, 105]. А.М. Вершинина и соавт. показали, что при артериальной гипертензии в условиях Крайнего Севера выражены мембранодестабилизирующие процессы с чрезмерной активацией процессов перекисного окисления липидов, ослаблением антиоксидантной защиты, более выраженным нарушением липидного спектра клеточных мембран в сравнении с артериальной гипертензией умеренной климатической зоны [106].

Уровень кортизола, отражающий состояние стресса, у пришлого населения Чукотского, Таймырского и Ямало-Ненецкого автономных округов практически в два раза превышал значения жителей средних широт: 506,3+19,7, 503,0+15,5, 478,4+14,5 и 289,1+12,4 нмоль/л соответственно.

С формированием северного типа метаболизма происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный [107]; взаимосвязь последнего и системы гемостаза общеизвестна [1, 18, 108]. При исследовании показателей жирового обмена и системы регуляции агрегатного состояния крови здоровых коренных жителей Эвенкии обнаружено, что для них характерны гипокоагуляция и низкоатерогенный липидный профиль. Аналогичные результаты получены при исследовании гемостаза у аборигенов Гренландии, местных жителей Якутии [102]. Это состояние можно расценить как благоприятное, препятствующее развитию и прогрессированию атеросклероза и тромбообразования [109]. В определенной мере эти изменения можно объяснить характером питания, невысоким уровнем потребления листовых овощей, богатых витамином К. Гиперкоагуляционные показатели у страдающих ИБС коренных жителей были сопоставимы с таковыми у пришлых жителей Эвенкии без ИБС. При этом у больных коренной народности отмечалось усиление противосвертывающей активности, что свидетельствовало о сохранении резервов системы гемостаза в защите от внутрисосудистого тромбообразования. У пришлых больных ИБС динамическое равновесие было нарушено в сторону гиперкоагуляции при отсутствии активации противосвертывающих механизмов [102, 110].

Большое значение в повышении устойчивости организма человека к действию экстремальных климатогеографических факторов Севера придается адаптивным метаболическим перестройкам мембран клеток. Гомеовязкостная адаптация мембран к холоду и гипоксии сопровождается накоплением в них липидов и перестройкой фосфолипидов, делающих мембрану более стабильной [111]. С накоплением липидов в мембранах клеток связывают высокий уровень окислительно-восстановительных процессов у жителей Севера [105]; М.Т. Луценко [112] высказывает мнение, что выраженная интенсивность процессов перекисного окисления липидов и низкий уровень антиоксидантной защиты патогномичны для коренных народов Севера.

Как известно, у пришлого населения Крайнего Севера содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови увеличивается с удлинением стажа проживания на Севере [113]. Полученные на популяции г. Норильска данные указывают на то, что у коренного населения Севера имеется закрепленный в эволюции значительный сдвиг энергетического обмена в сторону преимущественного использования липидов. Однако то, что для коренных жителей Севера является нормой, может быть предпосылкой для развития патологии у пришлого населения [114]. Основой формирования дезадаптивных, а в последующем — патологических расстройств на Севере становится северный экологически обусловленный стресс, который сказывается на состоянии системы гемостаза [114, 115].

По данным большинства авторов, холод как экстремальный фактор способствует сдвигу гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции, поэтому тромбозы и тромбоземболии чаще возникают в осенне-зимний период. При этом сезонность в частоте тромбоземболических осложнений прослеживается по всем климатическим поясам [116–118]. Результаты исследований Н.М. Фатеевой с коллегами, полученные при обследовании здоровых лиц, проживающих в г. Тюмени, подтверждают состояние напряжения в системе гемостаза в зимнее время [119, 120]. При перемещении в Заполярье и воздействии на организм климатического контраста авторами выявлено усиление напряжения в системе гемостаза, механизмах вегетативной регуляции и повышение реактивности сердечно-сосудистой системы по гипертоническому типу.

Н.М. Фатеевой с коллегами [119–121] на основании анализа хронофизиологических исследований системы гемостаза, активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты мембран клеток у рабочих

с экспедиционно-вахтовой формой труда при меридиональных перемещениях в условия Заполярья и действии климатического контраста установлено развитие трех степеней выраженности десинхроноза. I степень десинхроноза отмечалась у вахтовиков адаптивного типа реакции и характеризовалась уменьшением мезора всех показателей гемостаза (начало свертывания крови — до 76 %, конец свертывания крови — до 94 %, тотальное свертывание крови — до 84 %, количество тромбоцитов — до 70 % от исходных значений). Косинор-анализ суточного ритма выявил наличие значимых 24-часовых ритмов основных показателей. Акрофазы изучаемых показателей распределялись на более ранние часы суток. Это свидетельствует о напряжении в системе гемостаза.

Десинхроноз II степени отмечался у вахтовиков со вторым типом реакции. Для данной группы характерна гипертензивная реакция сердечно-сосудистой системы. В системе гемостаза отмечалось снижение тотального времени свертывания крови до 72 %, увеличение количества тромбоцитов до 124 % и изменения, характеризующие процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты мембран тромбоцитов (увеличение содержания малонового диальдегида до 163 %, снижение активности супероксиддисмутазы до 83 %). Косинор-анализ выявил отсутствие значимых 24-часовых ритмов основных показателей изучаемых систем. Акрофазы изучаемых показателей распределялись на разное время суток.

Десинхроноз III степени выраженности регистрировался в основном у вахтовиков со вторым типом реакции в конце вахты. Отмечалось внутрисистемное рассогласование суточных ритмов, смещение акрофаз показателей гемостаза (тотальное свертывание крови — на 17'25" вместо 5'15"; количество тромбоцитов — на 2'20" вместо 16'58"), отсутствие значимых 24-часовых ритмов и появлением 12-часовых составляющих суточного ритма некоторых параметров. Акрофазы показателей процессов перекисного окисления липидов были разнонаправленны (содержание диеновых конъюгатов — 23'18", малонового диальдегида — 15'12", шиффовых оснований — 3'21"), а акрофазы показателей активности антиоксидантной защиты мембран тромбоцитов соответствовали: содержание α -ТФ — 20'32", активность каталазы — 20'19", супероксиддисмутазы — 17'09". Все это указывает на значительные внутрисистемные нарушения синхронизации ритмов изучаемых показателей гемодинамики, гемостаза и редокс-баланса мембран тромбоцитов.

При исследовании гематологических показателей женщин-участниц лыжного перехода по Антарктиде отмечены признаки активации системы гемостаза (увеличение среднего объема тромбоцитов при незначительной тенденции к нарастанию их общего количества). В.П. Скипетров, В.В. Мартынова [101] отмечали у 50 % обследованных в зимний период угнетение фибринолиза. E. Azevedo et al. [110] выдвинули гипотезу, что холод может являться триггерным фактором в развитии цереброваскулярной болезни, в основе которой лежат и нарушения в системе гемостаза. Имеются немногочисленные работы, приводящие другие данные: по мнению С.Л. Лашенко [122], зимний период характеризуется склонностью к гипокоагуляции с одновременным снижением активности противосвертывающей системы крови. Различия в показателях могут быть объяснимы климатогеографическими и другими особенностями региона, где проводились исследования, а также разной активностью Солнца [101].

Неблагоприятный фактор Севера заключается еще и в том, что северные широты обладают меньшим магнитным полем, чем южные, поэтому напряженные гелиогеомагнитные связи прежде всего характерны для северных территорий. Скорость свертывания крови резко увеличивается в неблагоприятные по геомагнитным возмущениям дни, что может привести к возникновению тромбозов в жизненно важных органах и системах [102].

Следует отметить, что изменения, влияющие на состояние гемостаза, затрагивают и клетки красной крови. Так, П.В. Мокрушниковым и соавт. [123] изучены показатели относительной микровязкости мембран эритроцитов у двух групп жителей пос. Самбург Ямало-Ненецкого автономного округа: коренных (тундровых и лесных ненцев) и приехавших из средней полосы России. Выявлено достоверное увеличение микровязкости в липид-липидной области взаимодействия у коренных жительниц в возрасте 46–55 лет ($p < 0,05$) по сравнению с приезжими. Повышенная микровязкость мембран может затруднить прохождение эритроцитов по микрокапиллярному руслу и привести к развитию северной гипоксии, усугубить нарушения в системе гемостаза [123–125].

Таким образом, нарушение здоровья мигрантов может быть обусловлено воздействием экстремальных погодных, геомагнитных, гравитационных и антропогенных факторов. Пришломому населению Севера присущи дезадаптационные процессы, катализатором которых является окислительный стресс. Для синдрома дезадаптации характерны повышенная склонность к внутри-

сосудистой агрегации тромбоцитов, усиленное тромбообразование, снижение фибринолитической активности [102, 126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, некомпенсированные реакции хронического стресса и дезадаптационные нарушения лежат в основе формирования хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, в которых участвуют все элементы и системы гемостаза. В связи с этим целесообразны их детальная оценка, выявление факторов риска, разработка методов коррекции, а также методов контроля эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Выявленные адаптивные механизмы питания эскимосов отличаются высокой эффективностью и затрагивают несколько ключевых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Агрегационная активность тромбоцитов лежит в основе формирования артериального тромба. Антитромбин III является ключевым звеном блокады тромбина, венозного тромбообразования, к тому же он наиболее зависим от хронического стресса. Молекулы клеточной адгезии участвуют в развитии сосудистого воспалительного и пролиферативного ответа.

Комбинированный ответ – это одна из составляющих высокой эффективности адаптационного процесса у эскимосов. Очевидно, что профилактические мероприятия, направленные на эффективную адаптацию к Северу, также должны носить комбинированный характер и затрагивать ключевые звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Продолжающееся изучение адаптационных механизмов народов Севера и «диеты эскимосов» позволило выявить новый физиологический механизм – реакцию завершения воспалительного ответа, в котором участвуют липидные производные омега-3 и омега-6 ПНЖК; данный механизм позволяет избежать хронизации воспаления, что крайне важно для жизни на Севере в рамках традиционной культуры.

Резкое изменение условий жизни коренного населения привело к потере существенной части защитного адаптационного эффекта, выработывавшегося веками. Изменение образа жизни и характера питания, появление новых факторов риска привели к росту сердечно-сосудистых заболеваний у коренного населения. Вместе с тем резкая смена образа жизни и недостаточный адаптационный эффект у пришлого населения Крайнего Севера ведут к увеличению артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца. Насущной зада-

чей является выработка новых адаптационных механизмов, рекомендаций, продуктов лечебного питания и оценка их влияния на состояние физиологических систем.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ройтман Е.В.** Обзор. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. № 3. С. 13–27.
2. **Arbour L., Asuri S., Whittome B., Polanco F., Hegele R.A.** The genetics of cardiovascular disease in Canadian and international aboriginal populations // *Can. J. Cardiol.* 2015. Vol. 31, N 9. P. 1094–1115.
3. **Dyerberg J., Bang H.O.** Lipid metabolism, atherogenesis, and haemostasis in Eskimos: the role of the prostaglandin-3 family // *Haemostasis.* 1979. Vol. 8, N 3-5. P. 227–233.
4. **Marckmann P., Gronbaek M.** Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 53, N 8. P. 585–590.
5. **Ruxton C.H., Reed S.C., Simpson M.J., Millington K.J.** The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2004. Vol. 17, N 5. P. 449–459.
6. **Chateau-Degat M.L., Dewailly E., Louchini R., Counil E., Noel M., Ferland A., Lucas M., Valera B., Ekoe J.M., Ladouceur R., Dery S., Egeland G.** Cardiovascular burden and related risk factors among Nunavik (Quebec) Inuit: insights from baseline findings in the circumpolar Inuit health in transition cohort study // *Can. J. Cardiol.* 2010. Vol. 26, N 6. P. 190–196.
7. **Fodor J.G., Helis E., Yazdekhashti N., Vohnout B.** «Fishing» for the origins of the «Eskimos and heart disease» story: facts or wishful thinking? // *Can. J. Cardiol.* 2014. Vol. 30, N 8. P. 864–868.
8. **Kromhout D., Bosschieter E.B., de Lezenne Coulander C.** The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 312, N 19. P. 1205–1209.
9. **De Caterina R.** n-3 fatty acids in cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364, N 25. P. 2439–2450.
10. **Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J., Ajani U.A., Carey V.J., Willett W.C., Ruskin J.N., Manson J.E.** Fish consumption and risk of sudden cardiac death // *JAMA.* 1998. Vol. 279, N 1. P. 23–28.
11. **Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E.L., Willett W.C.** Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332, N 15. P. 977–982.
12. **Morris M.C., Manson J.E., Rosner B., Buring J.E., Willett W.C., Hennekens C.H.** Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study // *Am. J. Epidemiol.* 1995. Vol. 142, N 2. P. 166–175.
13. **Savelieva I., Kourliouros A., Camm J.** Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010. Vol. 381, N 3. P. 1–13.
14. **Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., Weinmann S., Wicklund K.G., Albright J., Bovbjerg V., Arbogast P., Smith H., Kushi L.H.** Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // *JAMA.* 1995. Vol. 274, N 17. P. 1363–1367.
15. **Siscovick D.S., Raghunathan T., King I., Weinmann S., Bovbjerg V.E., Kushi L., Cobb L.A., Copass M.K., Psaty B.M., Lemaitre R., Retzlaff B., Knopp R.H.** Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71, N 1 Suppl. P. 208S–212S.
16. **Mozaffarian D., Wu J.H.** Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 20. P. 2047–2067.
17. **Mozaffarian D., Marchioli R., Macchia A., Silletta M.G., Ferrazzi P., Gardner T.J., Latini R., Libby P., Lombardi F., O'Gara P.T., Page R.L., Tavazzi L., Tognoni G.** Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 308, N 19. P. 2001–2011.
18. **Tarantino G., Saldalamacchia G., Conca P., Arena A.** Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22, N 3. P. 293–303.
19. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet.* 1999. Vol. 354, N 9177. P. 447–455.
20. **Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., Rogers S., Holliday R.M., Sweetnam P.M., Elwood P.C., Deadman N.M.** Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) // *Lancet.* 1989. Vol. 2, N 8666. P. 757–761.
21. **Yusof H.M., Miles E.A., Calder P.** Influence of very long-chain n-3 fatty acids on plasma markers of inflammation in middle-aged men // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2008. Vol. 78, N 3. P. 219–228.
22. **Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D., Laffaye N., Mariani J., Ferrante D., Badra R., Figal J., Ramos S., Tognoni G., Doval H.C.** Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61, N 4. P. 463–468.

23. **Ramel A., Martinez A., Kiely M., Morais G., Bandarra N.M., Thorsdottir I.** Beneficial effects of long-chain n-3 fatty acids included in an energy-restricted diet on insulin resistance in overweight and obese European young adults // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51, N 7. P. 1261–1268.
24. **Thies F., Miles E.A., Nebe-von-Caron G., Powell J.R., Hurst T.L., Newsholme E.A., Calder P.C.** Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults // *Lipids*. 2001. Vol. 36, N 11. P. 1183–1193.
25. **Lunn J., Theobald H.E.** The health effects of dietary unsaturated fatty acids // *Nutrition Bull.* 2006. Vol. 31, N 3. P. 178–224.
26. **Pairet M., Engelhardt G.** Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 10, N 1. P. 1–17.
27. **Smith W.L.** Cyclooxygenases, peroxide tone and the allure of fish oil // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2005. Vol. 17, N 2. P. 174–182.
28. **Christensen J.H., Korup E., Aaroe J., Toft E., Moller J., Rasmussen K., Dyerberg J., Schmidt E.B.** Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79, N 12. P. 1670–1673.
29. **Lluis L., Taltavull N., Munoz-Cortes M., Sanchez-Martos V., Romeu M., Giralt M., Molinar-Toribio E., Torres J.L., Perez-Jimenez J., Pazos M., Mendez L., Gallardo J.M., Medina I., Nogues M.R.** Protective effect of the omega-3 polyunsaturated fatty acids: Eicosapentaenoic acid/Docosahexaenoic acid 1:1 ratio on cardiovascular disease risk markers in rats // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. P. 140.
30. **Kelley D.S., Taylor P.C., Nelson G.J., Schmidt P.C., Ferretti A., Erickson K.L., Yu R., Chandra R.K., Mackey B.E.** Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men // *Lipids*. 1999. Vol. 34, N 4. P. 317–324.
31. **Trebble T., Arden N.K., Stroud M.A., Wootton S.A., Burdge G.C., Miles E.A., Ballinger A.B., Thompson R.L., Calder P.C.** Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation // *Br. J. Nutr.* 2003. Vol. 90, N 2. P. 405–412.
32. **Hudert C.A., Weylandt K.H., Lu Y., Wang J., Hong S., Dignass A., Serhan C.N., Kang J.X.** Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103, N 30. P. 11276–11281.
33. **Schiano V., Laurenzano E., Brevetti G., De Maio J.I., Lanero S., Scopacasa F., Chiariello M.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid in peripheral arterial disease: effect on lipid pattern, disease severity, inflammation profile, and endothelial function // *Clin. Nutr.* 2008. Vol. 27, N 2. P. 241–247.
34. **Croset M., Lagarde M.** *In vitro* incorporation and metabolism of icosapentaenoic and docosahexaenoic acids in human platelets-effect on aggregation // *Thromb. Haemost.* 1986. Vol. 56, N 1. P. 57–62.
35. **Jorgensen K.A., Hoj Nielsen A., Dyerberg J.** Hemostatic factors and renin in Greenland Eskimos on a high eicosapentaenoic acid intake. Results of the Fifth Umanak Expedition // *Acta Med. Scand.* 1986. Vol. 219, N 5. P. 473–479.
36. **Kramer H.J., Stevens J., Grimminger F., Seeger W.** Fish oil fatty acids and human platelets: dose-dependent decrease in dienoic and increase in trienoic thromboxane generation // *Biochem. Pharmacol.* 1996. Vol. 52, N 8. P. 1211–1217.
37. **Swann P.G., Venton D.L., le Breton G.C.** Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are antagonists at the thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor in human platelets // *FEBS Lett.* 1989. Vol. 243, N 2. P. 244–246.
38. **Massaro M., Habib A., Lubrano L., del Turco S., Lazzarini G., Bourcier T., Weksler B.B., de Caterina R.** The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADP(H) oxidase and PKC epsilon inhibition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103, N 41. P. 15184–15189.
39. **Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., de Caterina R.** Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2008. Vol. 79, N 3-5. P. 109–115.
40. **Uauy R., Castillo C.** Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133, N 9. P. 2962S–2972S.
41. **Макарова С.Г., Вишнева Е.А.** Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов -3 и -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // *Педиатр. фармакология* 2013. Т. 10, № 4. С. 80–88.
42. **Lemaitre D., Vericel E., Polette A., Lagarde M.** Effects of fatty acids on human platelet glutathione peroxidase: possible role of oxidative stress // *Biochem. Pharmacol.* 1997. Vol. 53, N 4. P. 479–486.
43. **Сорокин А.В., Лазаренко В.А., Прибылов С.А.** Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и аспирин как источники нового класса биологически активных веществ: теория и практика // *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2013. № 3. С. 114–122.
44. **Mori T.A., Woodman R.J., Burke V., Puddey I.B., Croft K.D., Beilin L.J.** Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. Vol. 35, N 7. P. 772–781.
45. **Li X.L., Steiner M.** Dose response of dietary fish oil supplementations on platelet adhesion // *Arterioscler. Thromb.* 1991. Vol. 11, N 1. P. 39–46.
46. **Hornstra G.** Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency // *J. Nutr. Health Aging*. 2001. Vol. 5, N 3. P. 160–166.
47. **Vanschoonbeek K., Feijge M.A., Paquay M., Rosing J., Saris W., Klufft C., Giesen P.L., de Maat M.P., Heemskerk J.W.** Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level

- and thrombin generation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, N 9. P. 1734–1740.
48. **de Roos B., Geelen A., Ross K., Rucklidge G., Reid M., Duncan G., Caslake M., Horgan G., Brouwer I.A.** Identification of potential serum biomarkers of inflammation and lipid modulation that are altered by fish oil supplementation in healthy volunteers // *Proteomics*. 2008. Vol. 8, N 10. P. 1965–1974.
 49. **de Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I.A.** Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 158, N 2. P. 413–428.
 50. **Begtrup K.M., Krag A.E., Hvas A.M.** No impact of fish oil supplements on bleeding risk: a systematic review // *Dan. Med. J.* 2017. Vol. 64, N 5.
 51. **Thorngren M., Gustafson A.** Effects of 11-week increases in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation // *Lancet*. 1981. Vol. 2, N 8257. P. 1190–1193.
 52. **Larson M.K., Ashmore J.H., Harris K.A., Vogelaa J.L., Pottala J.V., Sprehe M., Harris W.S.** Effects of omega-3 acid ethyl esters and aspirin, alone and in combination, on platelet function in healthy subjects // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 100, N 4. P. 634–641.
 53. **Lee H.N., Surh Y.J.** Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 84, N 10. P. 1340–1350.
 54. **Weber C., Erl W., Pietsch A., Danesch U., Weber P.C.** Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15, N 5. P. 622–628.
 55. **Mbodji K., Charpentier C., Guerin C., Querec C., Bole-Feysot C., Aziz M., Savoye G., Dechelotte P., Marion-Letellier R.** Adjunct therapy of n-3 fatty acids to 5-ASA ameliorates inflammatory score and decreases NF-kappaB in rats with TNBS-induced colitis // *J. Nutr. Biochem.* 2013. Vol. 24, N 4. P. 700–705.
 56. **Kang J.X., Weylandt K.H.** Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids // *Subcell. Biochem.* 2008. Vol. 49. P. 133–143.
 57. **Calder P.C.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 75, N 3. P. 645–662.
 58. **Pillai P.S., Leeson S., Porter T.F., Owens C.D., Kim J.M., Conte M.S., Serhan C.N., Gelman S.** Chemical mediators of inflammation and resolution in post-operative abdominal aortic aneurysm patients // *Inflammation*. 2012. Vol. 35, N 1. P. 98–113.
 59. **Кухарчук В.В., Сумароков А.Б., Каминный А.И., Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Широкова Т.Е., Мазур Н.А.** Клеточные и биохимические предпосылки применения омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения ИБС // *PMЖ: Рус. мед. журн.* 2007. № 4. С. 290–296.
 60. **Scirica B.M., Morrow D.A.** Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out // *Circulation*. 2006. Vol. 113, N 17. P. 2128–2134; discussion 2151.
 61. **Spector A.A., Norris A.W.** Action of epoxyeicosatrienoic acids on cellular function // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 292, N 3. P. C996–C1012.
 62. **Node K., Huo Y., Ruan X., Yang B., Spiecker M., Ley K., Zeldin D.C., Liao J.K.** Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids // *Science*. 1999. Vol. 285, N 5431. P. 1276–1279.
 63. **Spector A.A., Fang X., Snyder G.D., Weintraub N.L.** Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function // *Prog. Lipid Res.* 2004. Vol. 43, N 1. P. 55–90.
 64. **Serhan C.N., Chiang N., van Dyke T.E.** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8, N 5. P. 349–361.
 65. **Serhan C.N.** Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms // *FASEB J.* 2017. Vol. 31, N 4. P. 1273–1288.
 66. **Hansson G.K.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, N 16. P. 1685–1695.
 67. **Dalli J., Serhan C.N.** Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators // *Blood*. 2012. Vol. 120, N 15. P. e60–e72.
 68. **Costanzo S., di Niro V., di Castelnuovo A., Gianfagna F., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L.** Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013. Vol. 146, N 4. P. 906–911.
 69. **Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., Lowe G.D., Pepys M.B., Gudnason V.** C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 14. P. 1387–1397.
 70. **Grundt H., Nilsen D.W., Mansoor M.A., Hetland O., Nordoy A.** Reduction in homocysteine by n-3 polyunsaturated fatty acids after 1 year in a randomised double-blind study following an acute myocardial infarction: no effect on endothelial adhesion properties // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33, N 2. P. 88–95.
 71. **Fujioka S., Hamazaki K., Itomura M., Huan M., Nishizawa H., Sawazaki S., Kitajima I., Hamazaki T.** The effects of eicosapentaenoic acid-fortified food on inflammatory markers in healthy subjects--A randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2006. Vol. 52, N 4. P. 261–265.
 72. **Fer M., Dreano Y., Lucas D., Corcos L., Salaun J.P., Berthou F., Amet Y.** Metabolism of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids by recombinant human cytochromes P450 // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 471, N 2. P. 116–125.
 73. **Gajos G., Rostoff P., Undas A., Piwowska W.** Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI

- (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55, N 16. P. 1671–1678.
74. **Hong S., Gronert K., Devchand P.R., Moussignac R.L., Serhan C.N.** Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, N 17. P. 14677–14687.
 75. **Vega-Lopez S., Kaul N., Devaraj S., Cai R.Y., German B., Jialal I.** Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers // *Metabolism.* 2004. Vol. 53, N 2. P. 236–240.
 76. **Engstrom K., Wallin R., Saldeen T.** Effect of low-dose aspirin in combination with stable fish oil on whole blood production of eicosanoids // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2001. Vol. 64, N 6. P. 291–297.
 77. **Chiang N., Serhan C.N.** Aspirin triggers formation of anti-inflammatory mediators: New mechanism for an old drug // *Discov. Med.* 2004. Vol. 4, N 24. P. 470–475.
 78. **Serhan C.N., Dalli J., Colas R.A., Winkler J.W., Chiang N.** Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1851, N 4. P. 397–413.
 79. **Zhang M.J., Spite M.** Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids // *Annu. Rev. Nutr.* 2012. Vol. 32. P. 203–227.
 80. **Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Colgan S.P., Devchand P.R., Mirick G., Moussignac R.L.** Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196, N 8. P. 1025–1037.
 81. **Ho K.J., Spite M., Owens C.D., Lancero H., Kroemer A.H., Pande R., Creager M.A., Serhan C.N., Conte M.S.** Aspirin-triggered lipoxin and resolvin E1 modulate vascular smooth muscle phenotype and correlate with peripheral atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177, N 4. P. 2116–2123.
 82. **Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Chiang N., Gronert K.** Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192, N 8. P. 1197–1204.
 83. **Dona M., Fredman G., Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Goodarzi A., Cheng G., von Andrian U.H., Serhan C.N.** Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets // *Blood.* 2008. Vol. 112, N 3. P. 848–855.
 84. **Tjonahen E., Oh S.F., Siegelman J., Elangovan S., Percarpio K.B., Hong S., Arita M., Serhan C.N.** Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis // *Chem. Biol.* 2006. Vol. 13, N 11. P. 1193–1202.
 85. **Moore K.J., Tabas I.** Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // *Cell.* 2011. Vol. 145, N 3. P. 341–355.
 86. **Colas R.A., Shinohara M., Dalli J., Chiang N., Serhan C.N.** Identification and signature profiles for proresolving and inflammatory lipid mediators in human tissue // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014. Vol. 307, N 1. P. C39–C54.
 87. **Brox J.H., Killie J.E., Osterud B., Holme S., Nordoy A.** Effects of cod liver oil on platelets and coagulation in familial hypercholesterolemia (type IIa) // *Acta Med. Scand.* 1983. Vol. 213, N 2. P. 137–144.
 88. **Bellentani S., Marino M.** Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Ann. Hepatol.* 2009. Vol. 8, Suppl 1. P. S4–S8.
 89. **Au N.T., Reyes M., Boyer B.B., Hopkins S.E., Black J., O'Brien D., Fohner A.E., Yracheta J., Thornton T., Austin M.A., Burke W., Thummel K.E., Rettie A.E.** Dietary and genetic influences on hemostasis in a Yup'ik Alaska Native population // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 4. P. e0173616.
 90. **Белова Н.И., Лавринов П.А., Воробьева Н.А.** Особенности алиментарного статуса коренных жителей Ненецкого автономного округа // *Бюл. СГМУ.* 2012. № 2. С. 59–60.
 91. **Белова Н.И., Лавринов П.А., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Зуева Т.Н.** Особенности распространения полиморфизмов гена *VKORC1* среди коренного населения европейской части Крайнего Севера Российской Федерации // *Гематология и трансфузиология.* 2012. № 3. С. 31.
 92. **Леушева Ю.И.** Исследование полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза у жителей Крайнего Севера // *Бюл. СГМУ.* 2012. № 2. С. 63–64.
 93. **Трифоновна Е.А., Сереброва В.Н., Габидулина Т.В., Бухарина И.Ю., Бутко Ю.К., Ворожищева А.Ю., Павлова К.К., Максимова Н.Р., Еремина Е.Р., Степанов В.А.** Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения // *Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: сб. науч. тр. Вып. 10.* Томск: Печатная мануфактура, 2014. С. 161–168.
 94. **Белова Н.И., Воробьева Н.А.** Распространенность полиморфизма протромбогенных генов системы гемостаза в популяции ненцев Ненецкого автономного округа // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2015. № 4. С. 20–26.
 95. **Garneau V., Rudkowska I., Paradis A.M., Godin G., Julien P., Perusse L., Vohl M.C.** Omega-3 fatty acids status in human subjects estimated using a food frequency questionnaire and plasma phospholipids levels // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 46.
 96. **Bjerregaard P., Mulvad G.** The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health // *Int. J. Circumpolar Health.* 2012. Vol. 71. P. 18588.
 97. **Min Y., Blois A., Geppert J., Khalil F., Ghebremeskel K., Holmsen H.** Dietary fat intake, circulating and membrane fatty acid composition of healthy Norwegian men and women // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2014. Vol. 27, N 1. P. 69–75.

98. **Hu X.F., Laird B.D., Chan H.M.** Mercury diminishes the cardiovascular protective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the modern diet of Inuit in Canada // *Environ. Res.* 2017. Vol. 152. P. 470–477.
99. **Кобзева Т.В., Беспалова Т.А.** Гемостатическая реактивность организма при стрессе // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2003. № 3. С. 36–40.
100. **Бойко Е.Р., Бичкаева Ф.А.** Фосфолипидный профиль у жителей Европейского Севера России // *Физиол. человека.* 2000. Т. 26, № 2. С. 105–110.
101. **Скипетров В.П., Мартынова В.В.** Сезонная динамика гемостаза и фибринолиза в средней полосе России // *Гематология и трансфузиология.* 1993. № 3. С. 28–30.
102. **Хаснулин В.И., Вильгельм В.Д., Скосырева Г.А.** Современный взгляд на народную медицину Севера. Новосибирск, 1999. 281 с.
103. **Белова Н.И., Воробьева Н.А.** Маркеры воспаления сосудистой стенки в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа // *Учен. зап. Первого СПбГМУ.* 2016. Т. XXIII, № 1. С. 32–36.
104. **Агаджанян Н.А., Георгиева С.А., Гладилин Г.П.** Влияние вахтового и экспедиционно-вахтового методов трудовой деятельности на гемостатическую функцию организма // *Физиол. человека.* 1997. Т. 23, № 5. С. 103–107.
105. **Вахнина Н.А.** Содержание продуктов свободнорадикального окисления в крови жителей Европейского Севера // *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2011. № 9. С. 182–185.
106. **Петелина Т.И., Вершинина А.М., Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Бажухина И.Ф., Савельева Н.Ю.** Эффективность эмоксипина в лечении артериальной гипертензии на Крайнем Севере // *Клин. медицина.* 1999. № 12. С. 43–46.
107. **Martin de Santa Olalla L., Sanchez Muniz F.J., Vaquero M.P.** N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity // *Nutr. Hosp.* 2009. Vol. 24, N 2. P. 113–127.
108. **Астафьева И.А., Ли Е.Д., Данилова Л.Л., Барин В.Г., Верткин А.Л., Мартынов А.И.** Влияние антилипидемической терапии на гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* 1996. Т. 5. С. 11–16.
109. **Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Chan L.** Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators // *FASEB J.* 2008. Vol. 22, N 10. P. 3595–3606.
110. **Azevedo E., Ribeiro J.A., Lopes F., Martins R., Barros H.** Cold: a risk factor for stroke? // *J. Neurol.* 1995. Vol. 242, N 4. P. 217–221.
111. **Зайцева О.И., Терешенко В.П., Колодяжная Т.А., Дворяшина Е.М.** Адаптивные вариации фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей различных регионов Сибири // *Сиб. мед. обозрение.* 2008. Т. 51, № 3. С. 18–21.
112. **Луценко М.Т.** Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // *Бюл. физиологии и патол. дыхания.* 1998. № 1. С. 1–14.
113. **Старцева О.Н., Белоусов В.В., Фролова О.В.** Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера // *Клин. лаб. диагностика.* 2007. № 8. С. 22–24.
114. **Панин Л.Е.** Человек в экстремальных условиях Арктики // *Бюл. СО РАМН.* 2010. № 3. С. 92–98.
115. **Николаев Ю.А., Дарянина С.А., Пальцев А.И., Кейль В.Р., Кузнецова И.Ю., Митрофанов И.М.** Эпидемиология, патогенез, профилактика и лечение артериальной гипертензии у пришлого населения на Севере. Новосибирск, 2005. 200 с.
116. **Брезицкая О.Н., Ноздрачев К.Г., Ганкин М.И.** Показатели гемостаза при ишемической болезни сердца у коренных и пришлых жителей Севера // *Пробл. гематологии и переливания крови.* 1998. № 3. С. 37–39.
117. **Daviglus M.L., Stamler J., Orenicia A.J., Dyer A.R., Liu K., Greenland P., Walsh M.K., Morris D., Shekelle R.B.** Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, N 15. P. 1046–1053.
118. **Lau G.** Pulmonary thromboembolism is not uncommon—results and implications of a five-year study of 116 necropsies // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1995. Vol. 24, N 3. P. 356–365.
119. **Ватеева Н.М.** Адаптивные реакции систем гемостаза и гемодинамики вахтовиков в условиях Заполярья // *Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы X Междунар. симп. М., 2001.* С. 551.
120. **Фатеева Н.М., Колесник Ю.Ю., Колпаков В.В.** Особенности перестройки биоритмов системы гемостаза человека при трансширотных производственных перемещениях // *Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы VIII Междунар. симп. М., 1998.* С. 393.
121. **Фатеева Н.М., Абубакирова О.Ю.** Хронобиологические исследования показателей гемостаза, перекисного окисления липидов в условиях Крайнего Севера // *Вестн. РУДН. Сер. Мед.* 2010. № 3. С. 201–203.
122. **Лашенко Л.С.** Влияние сезонов года и погодных факторов на состояние систем гемостаза и фибринолиза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1986.
123. **Мокрушников П.В., Осипова Л.П., Гольцова Т.В., Розуменко А.А.** Микровязкость мембран эритроцитов у жителей пос. Самбург Ямало-Ненецкого автономного округа // *Якут. мед. журн.* 2016. № 2. С. 15–16.
124. **Куницын В.Г., Мокрушников П.В., Панин Л.Е.** Механизм микроциркуляции эритроцита в капиллярном русле при физиологическом сдвиге рН // *Бюл. СО РАМН.* 2005. № 5. С. 28–32.
125. **Панин Л.Е., Мокрушников П.В.** Взаимодействие синтетических производных витамина Е на реологические свойства эритроцитарных мембран // *Вестн. НГПУ.* 2013. № 5. С. 101–110.
126. **Салкина С.В.** Влияние препарата эмоксипина на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз при холодном воздействии на организм // *Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы VIII Междунар. симп. М., 1998.* С. 332.

HEMOSTASIS AND LIPID PROFILE FEATURES IN THE NORTH

A.A. Gromov¹, M.V. Kruchinina^{1,2}, V.N. Kruchinin³

*¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

*²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

*³Rzhanov Institute of Semiconductor Physics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 13*

The reviews analyzed the research data of recent decades, as a result of which the features of the hemostatic system and lipid profile in the North were studied, which allows us to look at development under conditions of successful adaptation to adverse conditions, as well as from the standpoint of inadequate reactivity of the system leading to the development of pathology. The results of meta-analyses according to the association of the “Eskimo diet” with a hemostasis system, which analyzes the mechanisms of the antiplatelet effect of the omega-3 polyunsaturated fatty acids, are described in detail, a new physiological phenomenon of adaptation in the North is described - the reaction of the transformation of the inflammatory response, illuminated by new groups of physiological mediators (resolvines, maresins, etc.). Peculiarities of polymorphism of hemostasis factor genes that provide adaptation to the conditions of the North are noted. Affect the hemostatic system, adaptation mechanisms of the newcomer population.

Keywords: hemostasis system, lipid profile, North, adaptation, mechanisms.

*Статья поступила 10 сентября 2019 г.
Принята к печати 18 сентября 2019 г.*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ****В.А. Полтаранина^{1,2}, В.В. Кашталап^{1,3}, А.С. Воробьев¹, Р.Р. Сулейманов^{1,4},
Л.В. Коваленко¹, А.В. Сатинов², И.А. Урванцева^{1,4}**¹*Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, ул. Ленина, 1*²*Нижевартовская окружная клиническая больница
628609, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 18*³*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*⁴*БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
628400, г. Сургут, ул. Ленина, 69/1*

Цель исследования — на основании анализа данных литературы отечественных и зарубежных авторов, клинических рекомендаций изучить современные подходы к оценке риска у пациентов с острым коронарным синдромом. **Материал и методы.** Проведен анализ данных литературы в базах данных Scopus, PubMed, КиберЛенинка и других, с глубиной поиска 15 лет. **Результаты.** На основании выполненного обзора литературы описаны современные шкалы и маркеры, позволяющие оценить прогноз пациентов с острым коронарным синдромом с характеристикой каждой из них. Для удобного использования в практической деятельности представленные модели разделены на две группы с учетом оценки прогноза на ближайший и отдаленные периоды от начала заболевания. Обозначена актуальность поиска универсальной модели оценки прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, факторы риска, прогноз, повторные коронарные события.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной смертности населения во всем мире. Согласно данным за 2018 г. в России смертность от болез-

ней системы кровообращения составляет 46,3 %, и 52,6 % от этой цифры занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Самой распространенной причиной летального исхода при ИБС

Полтаранина Виктория Анатольевна — аспирант кафедры кардиологии, e-mail: pobeda.vp@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич — д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; проф. кафедры кардиологии, Медицинский институт, СГУ, e-mail: v_kash@mail.ru

Воробьев Антон Сергеевич — канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра, e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com

Сулейманов Рафаэль Ринатович — зам. главного врача по поликлинической работе, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; аспирант кафедры кардиологии, СГУ, e-mail: suleymanov@cardioc.ru

Коваленко Людмила Васильевна — д.м.н., проф., директор медицинского института, зав. кафедрой патофизиологии и общей патологии, e-mail: medsurdirector@gmail.com

Сатинов Алексей Владимирович — главный врач, e-mail: adm@okbnv.ru

Урванцева Ирина Александровна — канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт, СГУ; главный врач Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; e-mail: priem@cardioc.ru

является ее обострение — острый коронарный синдром (ОКС). До 30 % пациентов, покидающих стационар после ОКС, повторно госпитализируются в течение первых шести месяцев [2]. Поиск универсального маркера неблагоприятных событий при ОКС является одной из основных задач современного здравоохранения и науки в целом. Анализируя научную современную литературу, можно встретить различные шкалы оценки ближайшего и отдаленного исходов ОКС, основанные на клинико-анамнестических данных пациента, на результатах лабораторно-инструментальных методов исследований и на оценке «нетрадиционных» факторов риска (тип личности Д, приверженность к лечению). На основании проведенного обзора литературы в статье представлены наиболее часто встречающиеся подходы к оценке риска неблагоприятного исхода ОКС. Обозначена актуальность изучения новых факторов риска, требующих дальнейшего включения в шкалы оценки прогноза у пациентов с ОКС, а также необходимость создания универсальных шкал рискотметрии.

Цель исследования — на основании анализа данных литературы отечественных и зарубежных авторов, клинических рекомендаций описать современные подходы к оценке прогноза у пациентов с ОКС. Выполнен анализ данных литературы в базах данных Scopus, PubMed, КиберЛенинка и других с глубиной поиска 15 лет по ключевым словам «острый коронарный синдром», «факторы риска», «прогноз», «повторные коронарные события».

Оценка прогноза у пациентов с ОКС влияет на дальнейшую тактику ведения больного и опосредованно определяет качество и объем медицинской помощи. Установлено, что на исход пациента с ОКС оказывают влияние исходные социально-демографические факторы, клинический статус пациента, сопутствующая патология, поражение коронарного русла, а также тяжесть ранних осложнений острой коронарной катастрофы — жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, разрывы миокарда [3]. Клинико-анамнестические данные больных используются в большинстве шкал оценки риска. Так, в распространенной в клинической практике шкале GRACE, основанной на данных регистра Global Registry of Acute Coronary Events, используются такие критерии, как возраст, класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического артериального давления (АД), концентрация креатинина и наличие кардиальных биомаркеров; в качестве дополнительных критериев используются отклонение сегмента ST и остановка сердца, что в

комплексе позволяет оценить риск летального исхода и рецидива инфаркта миокарда (ИМ) в течение 30 дней, а также смерти и развития повторного ИМ в течение шести месяцев [4]. Оценить отдаленный прогноз на ближайшие 3 года у пациентов с еще неизвестным уровнем креатинина и классом острой сердечной недостаточности по Т. Killip можно с помощью модифицированной шкалы GRACE 2,0 [3].

Другая широко используемая шкала, TIMI, позволяет оценить риск наступления неблагоприятных событий в течение 14 дней для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, а для больных с ОКС с подъемом сегмента ST с помощью шкалы TIMI можно судить о риске смерти в течение 30 дней после ОКС. Так, для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST о высоком риске смерти, инфаркте миокарда и повторной ишемии, требующей реваскуляризации, свидетельствует высокий балл при наличии ряда критериев: возраст больше 65 лет, наличие факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет, артериальная гипертония), ранее выявленный стеноз коронарной артерии от 50 % и более, отклонение сегмента ST, два и более приступа стенокардии в предыдущие 24 часа, прием аспирина в течение последних семи суток, повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови. Для пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST для стратификации риска учитывают, помимо возраста, сахарного диабета, гипертонической болезни или стенокардии, еще и величину систолического АД и ЧСС, класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip, вес, локализацию инфаркта миокарда и время до начала проведения реперфузионной терапии в часах [4].

В настоящее время за рубежом активно применяются оценочные инструменты вероятности развития кровотечений у пациентов с ОКС, поскольку большое кровотечение может значительно ухудшить ранний и отдаленный исход заболевания [3]. Так, существует шкала оценки риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКС без подъема ST — CRUSADE, для применения которой необходимы сведения о гематокрите, ЧСС, клиренсе креатинина, половой принадлежности пациента, тяжести сердечной недостаточности, статусе по сахарному диабету и наличию сосудистого заболевания в анамнезе. Пациент, набравший 40 баллов по шкале CRUSADE, нуждается в назначении мероприятий, направленных на профилактику развития больших кровотечений (использование менее агрессивных дезагрегантов, сниженных дозировок антикоагулянтов, применение радиального до-

ступа при проведении коронарографии, назначение ингибиторов протоновой помпы).

Вышеприведенные модели оценки риска (GRACE, TIMI, CRUSADE) включены в современные рекомендации по ведению пациентов с ОКС и хорошо зарекомендовали себя в практической деятельности врача. Однако в литературе встречаются и другие модели оценки прогноза при ОКС – шкалы PURSUIT, CADILLAC, AMIs, PREDICT, SYNERGY, NERS ZWOLLE, Piombo, NCDR FRISC II, Mehr и др. [5]. Так, шкала PURSUIT основывается на результатах исследования эффективности эптифибатида, назначаемого в дополнение к стандартной терапии у больных ОКС (Platelet Glycoprotein IIb–IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy, 2000) [6]. Высокие баллы по этой шкале у пациента с ОКС ассоциируются с высоким риском смерти и инфаркта миокарда в течение 30 дней. Шкала PURSUIT учитывает дополнительные критерии риска, которые не используются в шкалах GRACE и CADILLAC, такие как мужской пол, высокий функциональный класс стенокардии напряжения, а также градацию возраста с утяжелением прогноза на каждые 10 лет жизни, начиная с 50 лет.

Прогностическая модель CADILLAC (построена на данных статистической обработки результатов рандомизированного клинического исследования The Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) включает 7 факторов (класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip, фракцию выброса левого желудочка менее 40 %, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, послеоперационный кровоток по шкале TIMI 0–2, возраст старше 65 лет, анемию и трехсосудистое поражение коронарных артерий). Высокий балл у пациента с ОКС по этой шкале ассоциируется с высоким риском 30-дневной и 12-месячной летальности [7].

Интересен опыт формирования трансформированных моделей рискметрии ОКС по данным национальных регистров. Так, в Португалии для пациентов с ОКС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), разработана модель определения риска 30-дневной летальности при инфаркте миокарда PAMI risk score по данным наблюдательного регистрового исследования. В Италии известны шкалы CSS, NERS, ACEF, в Корее – KAMIR, в Польше – STEMI, в Испании – PAMISCA, в России разработана шкала на основе регистра ОКС РЕКОРД [5]. Общим для этих шкал является использование в качестве факторов, дискриминирующих пациентов высокого риска неблагоприятного исхода, учетных критериев, которые

в ходе многофакторного анализа показали свою связь с различными вариантами неблагоприятного исхода. Аналогично исследователи из Северо-Восточного Китая разработали локальную шкалу определения прогноза ОКС на основании индекса шока [8]. Значимым ограничением таких шкал является явно локальный либо национальный характер выборки пациентов с ОКС, что ограничивает их универсальность в отличие от результатов многоцентровых международных клинических исследований.

Другой подход заключается в использовании при формировании шкал рискметрии ОКС помимо кардиальных факторов еще и различных критериев мультиморбидности. Это такие шкалы, как KemSCORE, KemSCORE-2, KemSCORE-3 [9, 10], которые учитывают в качестве прогностических критериев данные ультразвуковой диагностики мультифокального атеросклероза, а также ряд молекулярных факторов системного воспалительного ответа (интерлейкины).

Перспективным представляется учет индекса коморбидности Чарлсона в перспективных моделях рискметрии у пациентов с ОКС, особенно пожилого возраста. Совершенно понятно, что наличие сопутствующей патологии (сахарный диабет, почечная недостаточность, анемия, заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания и хронические заболевания легких) не может не оказывать негативного влияния на ранний и отдаленный исходы пациентов с ОКС. Вероятно, в ближайшее время практикующие врачи могут встретиться с такими новыми моделями оценки риска на основе информации о коморбидности при ОКС. Так, имеются данные, что сочетание острой почечной недостаточности и ОКС ассоциируется с более чем двукратным увеличением показателя отдаленной смертности [11], а гипергликемия и гиперкреатинемия при поступлении зарекомендовали себя в качестве предикторов госпитальной летальности при ОКС и ИМ [9, 12].

Ряд исследований посвящен сравнению имеющихся шкал на локальных популяциях пациентов с ОКС [4, 13]. Благодаря этим данным мы имеем понимание того, что прогностические возможности шкалы GRACE в отношении ранней и отдаленной летальности носят универсальный характер и не зависят от возраста и пола пациента, а также типа ОКС. Однако риск повторных сосудистых событий эта шкала может занижать. Для пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, шкала SYNTAX может быть более мощной в оценке госпитального прогноза, чем шкалы GRACE, TIMI, ZWOLLE и PAMI, у этих же пациентов шкала CADILLAC лучше, чем другие, дискриминирует пациентов с высо-

ким риском неблагоприятного отдаленного исхода [14].

Следует отметить, что в реальной клинической практике России «прижилась» шкала GRACE, реже используются шкалы TIMI и CRUSADE. Однако клинические исследования и регистры, результаты которых послужили основой для разработки этих шкал, не охватывали российскую популяцию пациентов с ОКС. Именно вследствие этого потенциально возможна некорректная оценка риска у пациентов с ОКС в России с их помощью.

Шкала рискосметрии ОКС РЕКОРД разработана и валидизирована на российских пациентах с ОКС, что не исключает возможности применения ее и в других странах. Согласно результатам регистра РЕКОРД-3 факторами, определяющими летальный исход в течение 12 месяцев после ОКС, являются возраст более 75 лет, невыполнение коронарографии и ЧКВ в стационаре, элевация сегмента ST на исходной ЭКГ [15]. Таким образом, использование прогностических шкал при ОКС оптимизирует клиническую оценку пациента с ОКС и регламентирует сроки инвазивного вмешательства при этом заболевании, что объективно способствует улучшению прогноза [16].

Поскольку все перечисленные шкалы обладают значимыми ограничениями, интерес кардиологов к разработке более эффективных моделей оценки прогноза при ОКС и ИМ не ослабевают. Известно, что имеется связь между тяжестью ишемии миокарда и отдаленным прогнозом у пациента с ИБС [3]. Маркеры, оценивающие эффективность кровоснабжения миокарда и тяжесть его ишемии и повреждения, могут быть использованы в оценке риска. «Золотым» стандартом определения повреждения миокарда при обострении ИБС является детекция в крови высокочувствительных тропонинов T или I, значительное повышение содержания которых может ассоциироваться с высоким риском раннего неблагоприятного исхода ИМ [3].

Другой биомаркер, продуцируемый кардиомиоцитами в ответ на чрезмерное растяжение, мозговой натрийуретический пептид (BNP), оценивается самостоятельно либо в совокупности с N-концевым неактивным фрагментом (NT-про-BNP). Их высокое содержание характеризует выраженность у пациента с ОКС (а также при других заболеваниях, не связанных с атеросклерозом) сердечной недостаточности [17]. Имеются данные о том, что возрастание концентрации NT-про-BNP у больных с ОКС выше медианной увеличивает риск смерти в 4 раза [18]. Известны и другие биомаркеры ремоделирования миокарда, фиброза и тяжести сердечной недостаточности,

перспективные для оценки риска у пациента с ОКС, – ST2, пентраксин-3 (Ptx-3), галектин-3 [19]. Высокий уровень галектина-3 может свидетельствовать в пользу активно протекающих процессов фиброобразования и ремоделирования миокарда, а его увеличение до 17,8 нг/мл и более ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов, перенесших ИМ [20, 21].

В настоящее время активно изучаются иммунохимические маркеры системного воспаления при ИМ в отношении их прогностической значимости. Так, недавно опубликованные результаты метаанализа [22] показали, что увеличение отношения содержания нейтрофилов к концентрации лимфоцитов ассоциировано с более высокой внутрибольничной смертностью у пациентов с ОКС. Известно также, что белок острой фазы воспалительного ответа липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (NGAL), при содержании более 2 нг/мл ассоциируется с высоким риском смерти в течение 3 лет у больных, подвергшихся первичному ЧКВ по поводу ИМ без подъема сегмента ST [23].

К биологическим маркерам системного сосудистого воспаления, ассоциирующимся с высоким риском повторных ишемических событий после первичного ОКС, относятся, по мнению ряда авторов, миелопероксидаза, связывающий жирные кислоты белок (h-FABP), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (PAPP-A), фибриноген, асимметричный диметиларгинин (ADMA), С-реактивный белок (СРБ), система сигнальных молекул «рецептор CD40 – лиганд CD40» (CD40–CD40L), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) и тканевой ингибитор MMP-1 (ТИМП-1) [24–26].

Хорошо известно, что риск развития атеросклероза может быть опосредован увеличением содержания СРБ вне зависимости от генеза этого повышения. Аналогичные данные имеются и для провоспалительных интерлейкинов – 1, 6, 12, персистирующая активность которых связана с высоким риском повторных сосудистых событий [17]. В целом системное воспаление препятствует стабилизации атеросклеротической бляшки. Имеются данные, что возрастание концентрации в плазме крови СРБ, непосредственного маркера системного воспаления, ассоциируется с внутрибольничными и отдаленными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями – рестенозами стентов и повторными эпизодами ишемии миокарда [27, 28].

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество лабораторных маркеров, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом после эпизода ОКС. Признанными мар-

керами неблагоприятного прогноза ИМ являются высокочувствительные тропонины, СРБ и NT-pro-BNP, однако в настоящее время обсуждаются и другие биологические маркеры, перспективные для использования в моделях рискметрии.

Среди инструментальных маркеров неблагоприятных исходов при ОКС важное значение придается определению фракции выброса левого желудочка. Ее существенное снижение (<40 %) имеет прогностическую значимость как неблагоприятный предиктор отдаленного прогноза при ОКС, а также определяет развитие повторных коронарных событий в отдаленные сроки наблюдения [24]. Прогностическая значимость результатов эхокардиографии после эпизода ОКС увеличивается при использовании нагрузочных тестов: динамический дефект сократимости миокарда при нагрузке свидетельствует в пользу наличия скрытой коронарной недостаточности и высокого риска повторных коронарных событий [29]. Перспективным направлением оценки прогноза у пациентов с ОКС является использование ультразвуковой технологии оценки растяжимости миокарда Speckle Tracking Imaging (Strain). Благодаря этому режиму можно более точно вычислить объем некротизированного миокарда у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, что позволяет в ранние сроки выбрать инвазивную тактику лечения и оптимизировать прогноз [30].

Еще одной возможностью инструментальной оценки риска неблагоприятных событий у пациентов с ОКС является холтеровский мониторинг ЭКГ (глобальное время ишемии миокарда, наличие эпизодов жизнеугрожающих нарушений ритма – желудочковой эктопии, наличие удлиненного интервала QT) [31]. Такие данные активно используют практикующие врачи, однако расчетных шкал оценки риска с использованием этих инструментальных маркеров нами не найдено.

С помощью данных внутрисосудистого (коронарного) ультразвукового исследования (ВСУЗИ) можно определить объем и характер (эхогенность) бляшки. Низкая эхогенность атеросклеротической бляшки свидетельствует о высоком риске ее разрыва и атеротромбоза, что может привести к повторному инфаркту миокарда [32, 33]. Стандартное сердечно-сосудистое УЗИ может быть эффективно для рискметрии ОКС не только с позиции оценки глобальной сократительной активности миокарда, но и для выявления некоронарных атеросклеротических поражений (сонных и бедренных артерий), что в настоящее время также учитывается в некоторых шкалах (KemSCORE) [9, 33].

Еще одной возможной опцией оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов после ОКС является оценка и коррекция их психологического статуса. Депрессивные расстройства – доказанный фактор риска развития ОКС, который значительно коррелирует с частотой летальности и повторными коронарными событиями [34]. Выявление и коррекция этого фактора с помощью анкетирования и дальнейших психологических программ внедрены в современные лечебно-реабилитационные программы ведения пациентов после ОКС. С депрессией напрямую связана и низкая приверженность к назначенному лечению. Если она присутствует у больного с ОКС, то риск неблагоприятного отдаленного исхода увеличивается в несколько раз, что также требует выявления факторов низкой приверженности и их коррекции – прежде всего с помощью индивидуальных занятий с пациентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все представленные модели и маркеры прогноза при ОКС доказали возможность своего практического использования. Большое разнообразие факторов прогноза ОКС требует их четкой структуризации для использования в практической деятельности врача. Так, с целью прогнозирования ближайшего неблагоприятного исхода ОКС могут быть использованы шкалы GRACE, TIMI, CRUSADE, оценка тяжести острой сердечной недостаточности, биологические маркеры некроза и миокардиальной дисфункции, а также ультразвуковые методики оценки риска. Прогнозирование в отдаленном периоде после ОКС является более сложной задачей. В этом отношении все представленные в обзоре подходы могут быть использованы для прецизионного выявления пациентов высокого риска. Многофакторная рискметрия является оправданным подходом в ведении пациентов с ОКС. Необходимо продолжить разработку новых моделей оценки прогноза на основе использования дополнительных факторов, таких как различные биомаркеры, индексы коморбидности и приверженности к лечению, а также социально-психологического статуса пациентов с ОКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник. М., 2018. 694 с.
2. Turpie A.G. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes // Am. J. Manag. Care. 2006. Vol. 12, N 16, Suppl. P. S430–S434.
3. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явлов И.С. Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и ле-

- чение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Ч. 1 // Кардиология. 2017. Т. 57, № 8. С. 80–100.
4. **Довгалецкий Я.П., Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Панина А.В.** Современный подход к стратификации риска у больных с острым коронарным синдромом // Скорая мед. помощь. 2012. Т. 13, № 4. С. 37–45.
 5. **Алиева М.Г.** Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме // Юг России: экол., развитие. 2017. Т. 12, № 3. С. 159–165.
 6. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339, N 7. P. 436–443.
 7. **Halkin A., Singh M., Nikolsky E., Grines C., Tchong J., Garcia E., Turco C., Stuckey D., Na Y., Lansky A., Gersh B., O'Neill W., Mehran R., Stone G.** Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45, N 9. P. 1397–1405.
 8. **Yu T., Tian C., Song J., He D., Sun Z., Sun Z.** Derivation and validation of shock index as a parameter for predicting long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 11929.
 9. **Зыков М.В., Барбараш О.Л., Зыкова Д.С., Каретникова В.Н., Тавлуева Е.В., Кашталап В.В.** Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда // *Рос. кардиол. журн.* 2012. № 1. С. 11–16.
 10. **Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Груздева О.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.** Применение шкалы GRACE при остром коронарном синдроме в сочетании с почечной дисфункцией // *Рос. кардиол. журн.* 2017. № 11. С. 36–42.
 11. **Pickering J.W., Blunt I.R.H., Than M.P.** Acute kidney injury and mortality prognosis in acute coronary syndrome patients: A meta-analysis // *Nephrology (Carlton)*. 2018. Vol. 23, N 3. P. 237–246.
 12. **Sanchis J., Soler M., Nunez J., Ruiz V., Bonanad C., Formiga F., Ariza-Solé A.** Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome // *Eur. J. Intern. Med.* 2019. N 4. P. 48–53.
 13. **Мальцева О.В.** Сравнительный анализ моделей оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2011.
 14. **Brkovic V., Dobric M., Beleslin B., Giga V., Vukcevic V., Stojkovic S., Stankovic G., Nedeljkovic M.A., Orlic D., Tomasevic M., Stepanovic J., Ostojic M.** Additive prognostic value of the SYNTAX score over GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC and PAMI risk scores in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 29, N 6. P. 1215–1228.
 15. **Эрлих А.Д.** 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3» // *Рос. кардиол. журн.* 2018. № 3. С. 23–30.
 16. **Белялов Ф.И.** Прогнозирование заболеваний с помощью шкал // *Комплекс. проблемы сер.-сосуд. заболеваний.* 2018. Т. 7, № 1. С. 84–93.
 17. **Brozaitiene J., Mickuviene N., Podlipskyte A., Burkauskas J., Bunevicius R.** Relationship and prognostic importance of thyroid hormone and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide for patients after acute coronary syndromes: a longitudinal observational study // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016. Vol. 16. P. 45.
 18. **Galvani M., Ferrini D., Ottani F.** Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes // *Eur. J. Heart Fail.* 2004. Vol. 6, N 3. P. 327–333.
 19. **Хамитова А.Ф., Загидуллин Ш.З., Лакман И.Р., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш.** Отдаленные сердечно-сосудистые события в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов с инфарктом миокарда // *Рос. кардиол. журн.* 2019. № 3. С. 24–31.
 20. **Agnello L., Bivona G., Lo Sasso B., Scazzone C., Bazan V., Bellia C., Ciaccio M.** Galectin-3 in acute coronary syndrome // *Clin. Biochem.* 2017. Vol. 50, N 13-14. P. 797–803.
 21. **Драпкина О.М., Деева Т.А.** Галектин-3 — биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом // *Рос. кардиол. журн.* 2015. № 9. С. 96–102.
 22. **Dong C.H., Wang Z.M., Chen S.Y.** Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Biochem.* 2018. Vol. 52. P. 131–136.
 23. **Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Хрячкова О.Н., Калаева В.В., Шафранская К.С., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.** Клиническое и прогностическое значение сывороточного липокалина (NGAL) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Кардиология.* 2016. № 5. С. 24–29.
 24. **Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г.** Прогнозирование риска развития повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения // *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 5. С. 18–22.
 25. **Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н., Вавилова Т.В., Бурбелло А.Т., Шабров А.В.** Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // *Вестн. аритмологии.* 2010. № 58. С. 52–59.
 26. **James S.K., Armstrong P., Barnatan E., Callif R., Lindahl B., Siegbahn A., Simoons M.L., Topol E.J., Venge P., Wallentin L.** Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41, N 6. P. 916–924.
 27. **Mincu R.-I., Jánosi R.A., Vinereanu D., Rassaf T., Totzeck M.** Preprocedural C-reactive protein predicts outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction a systematic meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 41530.
 28. **de Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H., Omland T., Sabatine M.S., McCabe C.H., Hall C., Cannon C.P.,**

- Braunwald E.** The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345, N 14. P. 1014–1021.
29. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации стресс-эхокардиография: согласованное мнение экспертов европейской эхокардиографической ассоциации (ЕАЕ) (часть европейского кардиологического общества) // *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 4, Прил. 2. С. 1–28.
30. **Louffi M., Ashour S., El-Sharkawy E., El-Fawal S., El-Touny K.** Identification of high-risk patients with non-ST segment elevation myocardial infarction using strain Doppler echocardiography: Correlation with cardiac magnetic resonance imaging // *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2016. Vol. 10. P. 51–59.
31. **Rodríguez-Jiménez A.E., Cruz-Inerarity H., Negrín-Valdés T., Fardales-Rodríguez R., Chávez-González E.** Corrected QT-interval dispersion: An electrocardiographic tool to predict recurrence of myocardial infarction // *MEDICC Rev.* 2019. Vol. 21, N 2-3. P. 22–25.
32. **Subherwal S., Bhatt D.L., Li S., Wang T.Y., Thomas L., Alexander K.P., Patel M.R., Ohman E.M., Givler W.B., Peterson E.D., Roe M.T.** Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2012. Vol. 5, N 4. P. 541–549.
33. **Гучаева Д.А., Трипотень М.И., Погорелова О.А., Хеймец Г.И., Шахнович Р.М., Балахонова Т.В.** Эхогенность атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом и ее влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий // *Рос. кардиол. журн.* 2019. № 5. С. 30–36.
34. **Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A., Carney R.M., Doering L.V., Frasure-Smith N., Freedland K.E., Jaffe A.S., Leifheit-Limson E.C., Sheps D.S., Vaccarino V., Wulsin L.** Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2014. Vol. 129, N 12. P. 1350–1369.

MODERN APPROACHES TO RISK ASSESSMENT IN PATIENTS
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

V.A. Poltaranina^{1,2}, V.V. Kashtalap^{1,3}, A.S. Vorobyev¹, R.R. Suleymanov^{1,4},
L.V. Kovalenko¹, A.V. Satinov², I.A. Urvantseva^{1,4}

¹*Surgut State University
628412, Surgut, Lenin str., 1*

²*Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital
628609, Nizhnevartovsk, Lenin str., 18*

³*Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

⁴*Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery
628400, Surgut, Lenin str., 69/1*

The aim of the study was to investigate modern approaches to risk assessment in patients with acute coronary syndrome, based on the analysis of literature data of Russian and foreign authors, clinical guidelines. **Material and methods.** Analysis of literature in databases: Scopus, PubMed, CyberLeninka, etc. over the last 15 years is made. Results. The modern scales and markers allowing to estimate the prognosis of patients with acute coronary syndrome with the characteristic of each of them are described based on the literature review. For convenient use in practice, the presented models are divided into two groups, taking into account the assessment of the prognosis for the nearest and remote periods from the onset of the disease. The urgency of searching for a universal model of prognosis assessment in patients with acute coronary syndrome is indicated.

Keywords: acute coronary syndrome, risk factors, prognosis, recurrent coronary events.

*Статья поступила 16 сентября 2019 г.
Принята к печати 30 сентября 2019 г.*