

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2020

Основан в 2004 г.

Том 16

№ 3

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
2020

«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) 373-10-74; 211-75-08

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: aterosclerosis@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 26.10.2020.

Выход в свет 30.10.2020. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 8,02. Усл. печ. л. 9,41. Тираж 1000 экз.

Заказ № 153. 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. Каиштанова — 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., профессор (Новосибирск)

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

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

Е.Б. Меньщикова — д.м.н. (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. Каишталов — 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. Сергеев — 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. Абзалиев — 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. Катанано — 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, Новая Зеландия)

Дж. Чепмен — профессор (Париж, Франция)

Свен Эббесон — профессор (Фэрбенкс, США)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2020

Научно-практический журнал

Том 16, № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Коков А.Н., Шибанова И.А.**
Предикторы прогрессирования коронарного кальциноза
у пациентов после коронарного шунтирования..... 5
- Генкель В.В., Долгушин И.И., Батурина И.Л., Емельянов И.В.,
Савочкина А.Ю., Шапошник И.И.**
Особенности субпопуляционного состава
циркулирующих НК- и НКТ-клеток у пациентов
с субклиническим атеросклерозом артерий нижних конечностей 15
- Григорьева И.И., Раскина Т.А., Кривошапова К.Е., Малышенко О.С.,
Летаева М.В., Масенко В.Л., Барбараш О.Л.**
Особенности липидного профиля крови у больных мужского пола
с ишемической болезнью сердца и саркопенией 23
- Аникина А.В., Никитин Ю.П., Амелин М.Е.**
Атерокальциноз артериальной стенки и его ассоциация
с нарушением липопротеидного профиля крови, минерального обмена
и структурными изменениями ахиллова сухожилия
(по данным компьютерной томографии) 31
- Стрюкова Е.В., Трошина М.С., Денисова Д.В., Суханов А.В.**
Динамика показателей липидного профиля крови
в проспективной выборке лиц молодого возраста 19–22 лет
в г. Новосибирске за пятилетний период (2014–2019 гг.) 39

ОБЗОРЫ

- Поляков Л.М., Князев Р.А., Трифонова Н.В., Котова М.В., Соловьёва Е.И., Рябченко А.В.**
Рецепторы и белки, связывающие липопротеины высокой плотности..... 45
- Широкова Н.С., Михайлова С.В., Иванюшук Д.Е., Шахтштейндер Е.В.**
Гены аполипотеинов *APOA5* и *APOH*
как регуляторы метаболизма липопротеинов 53
- Рекомендации ESC/EAS 2019 года по лечению дислипидемий:
модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска..... 61

© НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 2020
© Оформление. Издательство СО РАН, 2020

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2020

Research and Practical Journal

Volume 16, No. 3

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Kokov A.N., Shibanova I.A.**
Predictors of progression of coronary calcification
in patients after coronary artery bypass grafting 5
- Genkel V.V., Dolgushin I.I., Baturina I.L., Emelyanov I.V., Savochkina A.Yu., Shaposhnik I.I.**
Features of the subpopulation composition of circulating NK and NKT cells
in patients with subclinical atherosclerosis of lower limb arteries 15
- Grigorieva I.I., Raskina T.A., Krivoschapova K.E., Malysenko O.S., Letaeva M.V.,
Masenko V.L., Barbarash O.L.**
Blood lipid profile in patients with coronary artery disease and sarcopenia 23
- Anikina A.V., Nikitin Yu.P., Amelin M.E.**
Atherocalcinosis of the arterial wall and its association with disorder
of blood lipoprotein profile, mineral exchange and structural changes
of achilles tendon (according to computer tomography data) 31
- Stryukova E.V., Troshina M.S., Denisova D.V., Sukhanov A.V.**
Dynamics of blood lipid profile indicators in a perspective sample
of young people aging 19–22 years in Novosibirsk
for the fifth year period (2014–2019) 39

REVIEWS

- Polyakov L.M., Knyazev R.A., Trifonova N.V., Kotova M.V., Solovyova E.I., Ryabchenko A.V.**
Receptors and proteins binding high density lipoproteins 45
- Shirokova N.S., Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Shachtshneider E.V.**
Genes of *APOA5* and *APOH* apolipoproteins as regulators of lipoprotein metabolism 53
- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:
lipid modification to reduce cardiovascular risk 61

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.15372/ATER20200301

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОРОНАРНОГО КАЛЬЦИНОЗА
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

О.Л. Барбараш, Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, А.Н. Коков, И.А. Шибанова

*ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Цель — выявить предикторы прогрессирования кальциноза коронарных артерий (ККА) у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (5 лет) наблюдения. **Материал и методы.** В проспективное исследование включены 111 мужчин, госпитализированных для проведения планового КШ с использованием искусственного кровообращения. Всем пациентам в предоперационный период выполнены центральное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для оценки степени ККА по методу Агатсона (расчет коронарного кальциевого индекса), денситометрия шейки бедренной кости с определением Т-критерия. В динамике через 3–5 лет наблюдения после КШ определен витальный статус пациентов; повторно проведены ЦДС БЦА и МСКТ коронарного русла. В зависимости от наличия прироста ККА (прирост индекса более 100 единиц Агатсона — АУ) пациенты разделены на две группы для выявления наиболее значимых клиничко-анамнестических факторов риска и формирования модели предикторов прогрессирования ККА. **Результаты.** Из 111 пациентов в течение 5 лет после КШ с 16 (14,4 %) для последующего этапа исследования не удалось установить контакта. В 4 (3,6 %) случаях была зарегистрирована смерть (3 — фатальных инфаркта миокарда, 1 — фатальный инсульт). Оценка прогрессирования ККА проведена 91 больному (81,9 %). Пациенты, имевшие признаки прогрессирования ККА, составили группу из 60 (65,9 %) человек, без прогрессирования ККА — из 31 (34,1 %) пациента. «Конечные точки» в группах были сопоставимы и выявлялись в 18 случаях (19,7 %): возвратная стенокардия — у 16 пациентов ($p = 0,368$), нефатальный инфаркт миокарда с выполненным экстренным стентированием коронарной артерии, не подвергавшейся КШ, — у одного ($p = 0,162$). В пятилетнюю модель риска прогрессирования коронарного кальциноза вошли исходное снижение минеральной плотности костной ткани по денситометрии шейки бедренной кости и неприверженность к приему статинов в течение 5 лет после КШ ($p = 0,001$). **Выводы.** На протяжении 5 лет после КШ у 65,9 % мужчин со стабильной ИБС по МСКТ регистрировалось прогрессирование ККА, основными предикторами которого явились неприверженность к приему статинов после КШ и исходная низкая минеральная плотность костной ткани по данным денситометрии шейки бедренной кости.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, коронарный кальциноз, прогноз, костный метаболизм.

Барбараш Ольга Леонидовна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор, ORCID 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Седых Дарья Юрьевна — канд. мед. наук, н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич — д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru

Хрячкова Оксана Николаевна — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Коков Александр Николаевич — канд. мед. наук, зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ORCID 0000-0002-7573-0636, e-mail: radiology@bk.ru

Шибанова Ирина Александровна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID 0000-0001-8418-8140, e-mail: shibia@kemcardio.ru

ВВЕДЕНИЕ

Коронарное шунтирование (КШ) является эффективной хирургической методикой реваскуляризации миокарда для долговременного улучшения прогноза и качества жизни у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В настоящее время частота выполнения КШ ежегодно достигает 36 тыс. вмешательств в России и порядка 80 тыс. за рубежом, продолжая закономерно расти за счет улучшения подходов к ведению пациентов с острыми формами ИБС, увеличения абсолютного числа больных пожилого возраста, а также совершенствования хирургических подходов к реваскуляризации миокарда и анестезиологического пособия [2, 3]. В прогнозе пациентов, перенесших кардиохирургическую реваскуляризацию миокарда, важное значение занимает своевременная оценка факторов, влияющих на качество жизни и выживаемость больных, в особенности связанных с коморбидностью [4].

Кальциноз коронарных артерий (ККА) с позиции ряда авторов [5–8] выступает интегральным маркером тяжести поражения коронарных артерий и коморбидного фона пациента с атеросклерозом, что в совокупности может ассоциироваться с отдаленными результатами выполнения КШ. Однако до сих пор связь степени выраженности ККА с отдаленными результатами КШ не определена, отсутствуют данные о корреляции динамики ККА с клиническими характеристиками пациентов.

Цель настоящего исследования — выявление предикторов прогрессирования коронарного кальциноза у пациентов со стабильной ИБС в течение 3–5 лет наблюдения после КШ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнялось на основе анализа данных регистра КШ НИИ КПССЗ. Из 680 пациентов исходной выборки отобраны 111 мужчин, госпитализированных в первом квартале 2011 г. в кардиологическое отделение с клиникой стабильной ИБС для проведения полной реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения и отсутствием показаний для симультанных операций на других бассейнах. Дополнительными критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет, наличие стабильной стенокардии не выше III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, ревматиче-

скими, эндокринными заболеваниями (за исключением сахарного диабета 2 типа), тяжелыми заболеваниями органов пищеварения. болезнями крови, тяжелой хронической obstructивной болезнью легких, алкоголизмом и наркоманией, синдромом длительной неподвижности, с приемом глюкокортикостероидов более трех месяцев, пациенты с IV функциональным классом сердечной недостаточности, а также лица, ранее перенесшие коронарную реваскуляризацию в виде КШ. Пациенты женского пола не вошли в исследование для нивелирования влияния фактора гендерных различий. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Анестезиологическое пособие осуществлялось по стандартной методике. КШ выполнялась с применением искусственного кровообращения с непальсирующим кровотоком. С целью защиты миокарда в 88 % случаев использовалась кровяная холодовая кардиopleгия, в 12 % — кустодиол. После реваскуляризации всем пациентам проводили стандартную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям. Общие клиничко-анамнестические характеристики больных представлены в табл. 1. Важно отметить, что у всех пациентов отсутствовали клинические признаки остеопороза, что подробно описано в ранее опубликованных работах [5, 7, 9–11].

Медиана длительности периода последующего наблюдения после КШ составляла 4,2 (3; 5) года. В течение госпитализации все больные прошли стандартную программу пред- и послеоперационного обследования. Дополнительно до коронарной реваскуляризации и через 5 лет после нее проводились центральное дуплексное сканирование (ЦДС) брахицефальных артерий (БЦА) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий. Кальциноз последних верифицировали методом нативной МСКТ с электрокардиографической синхронизацией, выполненной на томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ) с толщиной срезов 3 мм и расчетом коронарного кальциевого индекса (ККИ) по Агатсону на мультимодальной рабочей станции Leonardo. При исходном выявлении признаков кальциноза его подразделяли по 4 степеням: 1–10 единиц Агатсона (AU) — минимальный, 11–100 AU — средний, 101–400 AU — умеренный, ≥401 AU — выраженный. В качестве критерия его прогрессирования в динамике рассматривали

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с ИБС перед КШ ($n = 111$)

Клиническая характеристика	Значение
Мужской пол, n (%)	111 (100,0)
Возраст в годах, Ме, (LQ – UQ)	61 (55–65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (91,0)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	88 (79,3)
Перенесенный инфаркт мозга, n (%)	6 (5,4)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (18,0)
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме, (LQ – UQ)	57 (48–63)
Стенозы сонных артерий более 50 %, n (%)	20 (18,0)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме, (LQ – UQ)	27,5 (24,8; 29,4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , Ме, (LQ – UQ)	103 (85; 123)
Показатель по шкале EuroSCORE в баллах, Ме, (LQ – UQ)	8,8 (6,1; 10,4)
Балл по шкале Syntax, Ме, (LQ – UQ)	21,9 (20,0–23,8)
Прием стандартной медикаментозной терапии, n (%)	111 (100,0)

Примечание. Ме – медиана; LQ – UQ – верхний и нижний квартили; n – количество обследованных.

прирост ККИ на 100 AU и более. Для идентификации предикторов прогрессирования кальцификации коронарного русла после КШ по МСКТ все пациенты ретроспективно поделены на группы, в которых были изучены «конечные точки» и различия традиционных клинических факторов риска. При отсутствии повторного контакта или развитии фатального исхода пациенты исключались из последующего анализа.

Кроме того, на этапе предоперационного наблюдения проводился анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) посредством двухэнергетической абсорбциометрии с помощью рентгеновского денситометра Excell XR-46 по минеральной плотности кости (г/см³) и показателям Т-критерия (количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника (тела I–IV позвонков)). Интерпретацию результатов по Т-критерию проводили, базируясь на рекомендациях Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Значение Т-критерия менее –2,5 стандартного отклонения расценивали как остеопороз, от –1,0 до –2,5 стандартного отклонения – как остеопению, от +2,5 до +1 стандартного отклонения – как нормальные показатели МПКТ.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и SPSS 17 (США). Для оценки и анализа полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики с

представлением результатов в виде медианы (Ме) и квартилей (LQ–UQ) значений, а также выражением частоты встречаемости признака в процентах (%) и абсолютных значениях (n). Статистическую гипотезу о нормальности распределения проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применяли U-критерий Манна–Уитни. Качественные признаки сравнивали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Модель предикторов прогрессирования кальциноза коронарных артерий строили с помощью многофакторной линейной регрессии с применением метода пошагового включения. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не удалось установить повторный контакт с определением витального статуса у 16 (14,4 %) пациентов, в 4 (3,6 %) случаях зарегистрирована смерть (3 – фатальных инфаркта миокарда, одна – фатальный инсульт). В итоге оценка прогрессирования ККИ с помощью повторного проведения МСКТ проведена 91 (81,9 %) больному.

Дооперационный показатель ККИ у пациентов-мужчин со стабильной ИБС составил 780,5 (625,3; 935,7) AU, достигнув через 5 лет после КШ 1152,1 (882,6; 1421,6) AU ($p = 0,001$). При этом тяжелый кальциноз коронарных артерий

отмечался до КШ у 57,6 % пациентов, тогда как через 5 лет — у 72,9 % ($p = 0,120$) [5].

Пациенты, имевшие признаки прогрессирования кальцификации коронарного русла после КШ, составили группу из 60 (65,9 %) человек; без существенного прироста ККИ — группу из 31 (34,1 %) пациента. Исходные значения ККИ до КШ в группе без его прогрессирования через 5 лет составляли 594,9 (195,6; 1175) АУ, при наличии прогрессирования — 603,5 (252,9; 983,5) АУ; значения ККИ через 5 лет в этих группах составили 548,2 (133,4; 1562) АУ и 1286,8 (904; 2258,1) АУ соответственно ($p = 0,001$).

«Конечные точки», определяемые как повторные госпитализации с ИБС, выявлялись в 18 случаях (19,7%): возвратная стенокардия — у 16 пациентов (9 (15 %) случаев в группе с прогрессированием коронарного кальциноза, 7 (22,6 %) — без него; $p = 0,368$), нефатальный инфаркт миокарда — у одного (у пациента, не имевшего прогрессирования; $p = 0,162$) с выполненным экстренным стентированием коро-

нарной артерии, не подвергавшейся КШ. Следует отметить, что у пациентов с прогрессированием ККИ, в отличие от не имевших ее признаков, в 1,2 раза чаще регистрировался послеоперационный диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) (58 (96,6%) и 26 (83,9%) соответственно; $p = 0,030$), не смотря на отсутствие каких-либо других объективных критериев отличий по послеоперационному клиническому статусу.

В ранее опубликованных нами работах показано, что у больных, имевших «конечные точки», выявлялась тенденция к повышению на 15 % значений ККИ через 5 лет после КШ (с 571,55 (182,85–1174,65) АУ до 657,55 (248,40–1064,0) АУ; $p = 0,087$) без достоверных различий клинико-анамнестических данных, тяжести поражения коронарного и церебрального русла [5].

По исходным данным денситометрии пациенты с прогрессированием коронарного кальциноза по МСКТ и при его отсутствии также не отличались (табл. 2).

Таблица 2

Дооперационные клинико-анамнестические характеристики и показатели денситометрии пациентов в зависимости от прогрессирования коронарного кальциноза в течение 5 лет после КШ ($n = 91$)

Показатель	Пациенты с прогрессированием кальциноза КА ($n = 60$)	Пациенты без прогрессирования кальциноза КА ($n = 31$)	p
Возраст, лет, Ме, (LQ – UQ)	61 (56,5; 66)	59 (55; 65)	0,436
Стенокардия, n (%)	43 (71,67)	23 (74,19)	0,799
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	17 (28,33)	4 (12,90)	0,098
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (91,67)	28 (90,32)	0,831
ИМТ более 30 кг/м ² , n (%)	15 (25,00)	7 (22,58)	0,799
ХСН, n (%)	44 (73,33)	28 (90,32)	0,059
СКФ менее 60 мл/мин/м ² , n (%)	20 (33,33)	7 (22,58)	0,288
Инсульт, n (%)	3 (5,00)	3 (9,68)	0,395
Курение, n (%)	32 (53,33)	20 (64,52)	0,307
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (16,67)	6 (19,35)	0,750
ФВ ЛЖ (%), Ме, (LQ – UQ)	58 (49; 63)	60 (52; 65)	0,412
Изолированное поражение КА, n (%)	9 (15,00)	4 (12,90)	0,787
Многососудистое поражение КА, n (%)	39 (65,00)	20 (64,52)	0,964
Syntax Score (баллы), Ме, (LQ – UQ)	24,5 (15; 33,5)	24 (16; 29)	0,801
Т-критерий бедра, Ме, (LQ – UQ)	–1,94 (–2,57; –1,43)	–2 (–2,61; –1,14)	0,674
Т-критерий поясничного отдела позвоночника, Ме, (LQ – UQ)	–0,92 (–1,36; –0,22)	–0,79 (–1,5; –0,45)	0,626
Остеопения и остеопороз бедра по МПКТ, Ме, (LQ – UQ)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,845
Остеопения и остеопороз поясничного отдела позвоночника по МПКТ, Ме, (LQ – UQ)	1 (1; 2)	0,1 (0; 1)	0,963

Примечание. КА — коронарная артерия; ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; Ме — медиана; LQ – UQ — верхний и нижний квартили; n — количество обследованных.

Согласно результатам инструментальных исследований до выполнения КШ и через 5 лет в динамике в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования коронарного кальциноза значимых увеличений степени выраженности стенозов БЦА не выявлено (табл. 3).

На протяжении 5 лет после КШ только 58 (63,7 %) пациентов были привержены к приему статинов (без значимых различий по количеству таких пациентов между группами в зависимости от прогрессирования ККИ: 38 (63,3 %) неприверженных пациентов в группе прогрессирования и 20 (64,5 %) больных без прогрессирования, $p = 0,912$).

С учетом большого количества факторов, способных оказывать влияние на прогрессирова-

ние кальцификации коронарных артерий, у пациентов с ИБС пошагово проведен регрессионный анализ значимости таких факторов. Выявлено, что отказ от приема статинов в течение 5 лет после КШ и низкая дооперационная минеральная плотность костной ткани по данным денситометрии шейки бедра являлись значимыми предикторами прогрессирования ККИ (табл. 4).

Таким образом, в настоящем исследовании у мужчин с ИБС не выявлено связи факта прогрессирования выраженности коронарной кальцификации в течение 5 лет после коронарной реваскуляризации с развитием «конечных точек». Вероятность прогрессирования кальцификации коронарных артерий повышалась у пациентов с исходно низкой минеральной плотно-

Таблица 3

Показатели ЦДС БЦА и МСКТ пациентов в зависимости от прогрессирования коронарного кальциноза в течение 5 лет после КШ ($n = 91$)

Показатель	До КШ		p	Через 5 лет после КШ		p	$P_{(1-3)}$	$P_{(2-4)}$
	Пациенты с прогрессированием кальциноза КА ($n = 60$) (1)	Пациенты без прогрессирования кальциноза КА ($n = 31$) (2)		Пациенты с прогрессированием кальциноза КА ($n = 60$) (3)	Пациенты без прогрессирования кальциноза КА ($n = 31$) (4)			
Стеноз ВСА справа (%), Ме, (LQ – UQ)	0 (0; 25)	0 (0; 0)	0,295	20 (0; 25)	25 (0; 40)	0,091	0,417	0,086
Стеноз ВСА слева (%), Ме, (LQ – UQ)	0 (0; 7,5)	0 (0; 25)	0,456	20 (0; 30)	0 (0; 33)	0,965	0,733	0,269
ККИ по Агатсону (AU), Ме, (LQ – UQ)	603,5 (252,9; 983,5)	594,9 (195,6; 1175)	0,924	1286,8 (904; 2258,1)	548,2 (133,4; 1562)	0,001	0,001	0,760

Примечание. КА – коронарные артерии; ККИ – коронарный кальциевый индекс; КШ – коронарное шунтирование; БЦА – брахиоцефальные артерии; ВСА – внутренняя сонная артерия; Ме – медиана; LQ – UQ – верхний и нижний квартили.

Таблица 4

Модель риска прогрессирования коронарной кальцификации у пациентов с ИБС в течение 5 лет после КШ

Фактор риска	Нестандартизованный коэффициент		Стандартизованный коэффициент	p
	B	Std.Err.	Beta	
Константа	2,000	0,122	—	0,136
Неприверженность к приему статинов в течение 5 лет после КШ	0,249	0,164	0,214	0,001
Константа	1,222	0,137	—	0,788
Низкая дооперационная минеральная плотность костной ткани по данным денситометрии шейки бедра	0,055	0,204	0,046	0,001

стью костной ткани (без клинических признаков остеопороза), а также у пациентов с отсутствием приверженности к приему статинов в течение 5 лет после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве наиболее доступного неинвазивного метода диагностики феномена ККА остается МСКТ [7], тем не менее в настоящее время имеется целый арсенал и других, более специфичных и прецизионных инструментальных методов лучевой диагностики коронарной кальцификации [12, 13].

Следует отметить, что длительное время научно-медицинское сообщество обращало внимание исключительно на оценку значимости коронарного кальциноза и его динамику у пациентов лишь с подозрением на ИБС. Так, M.J. Budoff et al. установили на примере 4609 обследуемых, что чем тяжелее исходный коронарный кальциноз и чем интенсивнее его прогрессирование, тем чаще в отдаленном периоде наблюдения развиваются сердечно-сосудистые катастрофы [14]. В настоящий момент интерес к данной проблеме экстраполируется и на больных с установленным диагнозом ИБС [15]. Это обусловлено особенностями кальцинированных коронарных артерий, представляющими значительные трудности при выборе оптимального способа реваскуляризации миокарда [16].

В ранее опубликованных нами обзорных статьях и результатах собственных исследований мы представили проблему клинико-прогностической значимости коронарного кальциноза у пациентов с ИБС [17, 18].

В настоящей работе оценен феномен прогрессирования коронарной кальцификации в динамике 5 лет наблюдения у мужчин с установленным диагнозом ИБС после выполненного КШ. Выявлено, что у 65,9 % обследуемых пациентов обнаружено прогрессирование коронарной кальцификации по данным повторной МСКТ. При этом пациенты не отличались по исходным и оцененным в динамике клинико-анамнестическим характеристикам, за исключением клинических признаков ХСН, которые через 5 лет чаще регистрировались у пациентов с прогрессированием ККИ ($p = 0,030$).

В качестве основных предикторов прогрессирования коронарного кальциноза определены: неприверженность пациентов к терапии статинами на протяжении 5 лет после КШ и дооперационное снижение минеральной плотности костной ткани, оцененное с помощью денситометрии шейки бедренной кости.

Согласно данным других исследований, в частности по результатам исследования SYNTAX, связи динамики коронарного кальциноза с отдаленными нелетальными сердечно-сосудистыми катастрофами также выявлено не было [8]. В доступных нам литературных источниках связи неблагоприятной динамики коронарной кальцификации с «жесткими» клиническими конечными точками у пациентов с ИБС также не выявлено. Это может объясняться тем, что увеличение проявлений коронарного кальциноза ассоциируется со стабилизацией атеросклеротических бляшек и снижением риска развития острых сосудистых событий при установленном диагнозе ИБС [13]. С другой стороны, можно предполагать, что утяжеление коронарного атерокальциноза может связываться с увеличением степени гемодинамической выраженности поражения артерий, нарастанием проявлений глобальной ишемии миокарда и формированием ишемической кардиомиопатии [19]. Более высокую частоту ХСН у пациентов с прогрессированием ККИ, что было показано в нашем исследовании, возможно, можно связать с большей распространенностью проявлений миокардиальной дисфункции у этих больных на фоне более низкой приверженности к другим компонентам оптимальной медикаментозной терапии.

Мы предполагаем, что отсутствие связи прогрессирования ККИ с неблагоприятным прогнозом, выявленное в нашей работе, связано с жесткими критериями отбора пациентов на КШ в оцениваемый период времени (2011 г.) и включением пациентов с минимальной коморбидностью, с недостаточно продолжительным (5 лет) периодом наблюдения за пациентами с диагнозом ИБС, что подтверждается малым общим числом «конечных» событий в исследовании, а также выполнением эффективной коронарной реваскуляризации всем пациентам.

Значимость фактора кардиоваскулярной и соматической коморбидности в отношении тяжести коронарного кальциноза подтверждена рядом исследований как в общей популяции, так и у больных ИБС [20, 21].

Необходимо отметить, что выявленная нами связь субклинической костной коморбидности (в виде исходно более низкой минеральной плотности костной ткани) в группе пациентов с последующим прогрессированием ККА подтверждается и результатами других исследований. В работе ERA JUMP study у 1134 пациентов мужского пола 40–49 лет различных этнических групп выявлена обратная зависимость величины минеральной плотности костной ткани позвоночника от тяжести исходной коронарной кальци-

фикации [21]. Однако в этом исследовании динамика коронарной кальцификации не оценивалась. В работе J.A. Hyder et al. остеопороз также явился независимым предиктором развития кальциноза коронарных артерий и аорты у пациентов в общей популяции [22]. В этом исследовании ККИ оценивался однократно. В других публикациях постулируется наличие связи тяжести остеопенического синдрома с объемом коронарной кальцификации у пациентов с метаболическим синдромом, у женщин в постменопаузальном периоде и диагнозом ИБС [23, 24], а также у афроамериканцев с сахарным диабетом 2-го типа [25].

В литературе активно обсуждается вопрос управления рисками патологической кальцификации артерий, прежде всего за счет коррекции коморбидных состояний [26], в том числе с использованием статинов [27]. Большинство исследователей рассматривают статины как препараты, стабилизирующие атеросклеротическую бляшку. Этот эффект достигается за счет активации фиброобразования капсулы, дополнительного депонирования коронарного кальция в нестабильных бляшках, вызывая уменьшение их объема [28].

Однако не все авторы разделяют это мнение. В исследовании M.B. Elshazly et al. описана связь приема статинов с регрессом объема атеросклеротической бляшки, но не с дополнительной кальцификацией [29]. В метаанализе исследований ультразвуковой интراكоронарной доплерометрии [30] также выявлена связь приема статинов с регрессией объема атеросклеротических бляшек у пациентов со стабильной ИБС или с острым коронарным синдромом, но не с изменением структуры бляшки за счет ее дополнительной кальцификации. Результаты настоящего исследования также не обнаружили связи приверженности к приему статинов с увеличением степени кальцификации коронарных артерий. Наоборот, неприверженность к приему статинов скорее провоцирует прогрессирование ККИ.

Эффекты статинов в отношении минеральной плотности костной ткани также дискутируются. Убедительных результатов крупных рандомизированных исследований этих препаратов в отношении профилактики нарушений минерального обмена нет. Одни авторы описывают позитивные эффекты статинов, опосредованные влиянием на дифференцировку остеобластов (остеогенное действие), подавлением апоптоза остеобластов и ингибированием остеокластогенеза, что потенциально может уменьшить риск развития остеопороза, улучшая механические параметры и микроархитектуру костной ткани у пациентов [31–33]. Другие авторы, напротив, отрицают наличие изменений МПКТ при приеме статинов [34, 35].

Таким образом, индекс ККА должен рассматриваться не только в качестве фактора риска сердечно-сосудистых событий у бессимптомных лиц, но и в качестве маркера тяжести атерокальциноза и остеокардиальной коморбидности у больных ИБС. Результаты настоящего исследования могут быть перспективными в отношении дальнейшей оценки гипотезы о возможностях синергической медикаментозной коррекции статинами как атерокальциноза, так и остеопенического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 5 лет после коронарного шунтирования у 65,9 % мужчин со стабильной ИБС выявлялось прогрессирование кальцификации коронарных артерий, основными предикторами которой являлись неприверженность к приему статинов, а также исходно низкая минеральная плотность костной ткани.

Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в написание текста статьи равнозначный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sousa-Uva M., Ahlsson A., Neumann F.J., Ikonen F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018; 55: 4–90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289
2. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6 (2): 618. [Gaifulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Survival after surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis in different age groups. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6 (2): 618. (in Russian). doi: 10.17802/23061278.2017.2618.]
3. Лутай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий и аорты у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности, взаимосвязь с факторами риска. *Укр. кардиол. журн.* 2017; 1: 25–31. [Lutai M.I.,

- Golikova I.P. Calcification of the coronary arteries and aorta in patients with chronic ischemic heart disease: age and gender characteristics, relationship with risk factors. *Ukrainian J. Cardiol.* 2017; 1: 25–31. (in Russian).]
4. Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., Евсеева М.В., Рожков Н.А., Сумин А.Н., Барбараш Л.С. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 22 (3): 613. [Barbarash O.L., Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., Evseeva M.V., Rozhkov N.A., Sumin A.N., Barbarash L.S. Comorbid pathology in patients with coronary artery disease with coronary artery bypass grafting: the experience of two cardiac surgery centers. *Rus. J. Cardiol.* 2017; 22 (3): 613. doi: 10.15829 / 1560407120173613 (in Russian).]
5. Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Быкова И.С., Коков А.Н., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. *Кардиология.* 2019; 59 (4): 12–20. [Zykov M.V., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Kokov A.N., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Dynamics of coronary calcification and its relationship with the clinical course of coronary heart disease and osteopenic syndrome. *Cardiology.* 2019; 59 (4): 12–20. doi: 10.18087/cardio.2019.4.10247 (in Russian).]
6. Kelkar A.A., Schultz W.M., Khosa F., Schulman-Marcus J., O'Hartaigh B.W., Gransar H., Blaha M.J., Knapper J.T., Berman D.S., Quyyumi A., Budoff M.J., Callister T.Q., Min J.K., Shaw L.J. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcium Scoring Among Low-Intermediate Risk Women and Men. *Circulation: Cardiovasc. Imaging.* 2016; 9 (4). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003742
7. Коков А.Н., Масенко В.Л., Тарасов Р.С., Малуята Е.Б., Сигарева А.А., Фанасков В.Б. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (3): 65–70. [Kokov A.N., Masenko V.L., Tarasov R.S., Maluyta E.B., Sigareva A.A., Fanaskov V.B. Assessment of coronary artery disease in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. *Therapeutic Archive.* 2014; 86 (3): 65–70 (in Russian)]
8. Bourantas C.V., Zhang Y.J., Garg S., Iqbal J., Valgimigli M., Windecker S., Mohr F.W., Silber S., Vries Td., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., Morel M.A., Serruys P.W. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: An analysis of the SYNTAX Study: Coronary Calcification and Prognosis in CABG. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2015; 85 (2): 199–206. doi: 10.1002/ccd.25545
9. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Воронкина А.В. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015; 11 (2): 5–13. [Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Voronkina A.V. Relationship between biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015; 11 (2): 5–13 (in Russian).]
10. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз.* 2016; 12 (4): 68–78. [Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. «New» pathological continuum: hypogonadism, osteoporosis and calcifying atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Atherosclerosis.* 2016; 12 (4): 68–78 (in Russian).]
11. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016; 1 (22): 5–14. [Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. The clinical relevance of coronary calcification for the assessment of cardiovascular risk. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2016; 1 (22): 5–14 (in Russian).]
12. Shaw L.J., Narula J., Chandrasekhar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? *Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 1283–1285. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.024
13. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Danial J.S., Heinein M.Y. Coronary Artery Microcalcification: Imaging and Clinical Implications. *Diagnostics (Basel).* 2019; 9 (4): 125. Published 2019 Sep 23. doi:10.3390/diagnostics9040125
14. Budoff M.J., Hokanson J.E., Nasir K., Shaw L.J., Kinney G.L., Chow D., Demoss D., Nuguri V., Nabavi V., Ratakonda R., Berman D.S., Raggi P. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2010; 3 (12): 1229–1236. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.08.018
15. de Maria G.L., Scarsini R., Adrian P., Banning A.P. Management of Calcific Coronary Artery Lesions Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2019; 12: 1465–1478. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.038
16. John R., Choudhri A.F., Weinberg A.D. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (1): 30–36. doi:10.1016/s0003-4975(99)01309-0
17. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Новицкая А.А., Коков А.Н., Шибанова И.А., Раскина Т.А. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология.* 2016; 10 (2): 117–127. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Khryachkova O.N., Novitskaya A.A., Kokov A.N., Shibanova I.A., Raskina T.A. Relationship between lipid and phosphorus-calcium metabolism disorders, the degree of coronary artery disease and osteopenia in elderly patients with ischemic heart disease. *Creative Cardiology.* 2016; 10 (2): 117–127. doi: 10.15275 / kreatkard.2016.02.02 (in Russian).]
18. Барбараш О.А., Кашталап В.В., Зыков М.В., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Коков А.Н., Ворон-

- кина А.В., Шибанова И.А., Раскина Т.А. Связь концентрации остеоопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 4 (25). [Barbarash O.A., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Kokov A.N., Voronkina A.V., Shibanova I.A., Raskina T.A. Relationship between osteopontin concentration and the severity of coronary atherosclerosis and osteopenic syndrome in men with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2016; 4 (25) (in Russian).]
19. Serrano C.V., Oranges M., Brunaldi V., de M. Soeiro A., Torres T.A., Nicolau J.C., Ramires J.A. Skel-tonized coronary arteries: pathophysiological and clinical aspects of vascular calcification. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2011; 7: 143–151. doi: 10.2147/VHRM.S16328
20. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В., Барбараш Л.С. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (2): 58–64. [Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V., Barbarash L.S. The effect of comorbid pathology and age on hospital outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (2): 58–64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64 (in Russian).]
21. Nakama C., Kadowaki T., Choo J., Yang H.M., Jae S.Y., Kim H.J., You J., Lee J. Cross-sectional association of bone mineral density with coronary artery calcification in an international multi-ethnic population-based cohort of men aged 40–49: ERA JUMP study. *IJC Heart & Vasculture* 2020; 30: 100618. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100618
22. Hyder J.A., Allison M.A., Wong N., Papa A., Lang T.F., Sirlin C., Gapstur S.M., Ouyang P., Carr J.J., Criqui M.H. Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density: The MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 169 (2): 186–194. doi: 10.1093/aje/kwn303
23. Lee H.T., Shin J., Lim Y.H., Kim B.K., Kim Y.T., Lee J.U., Hong S., Song S.Y., Cho S.H. The Relationship Between Coronary Artery Calcification and Bone Mineral Density in Patients According to Their Metabolic Syndrome Status. *Korean Circulat. J.* 2011; 41 (2): 76. doi: 10.4070/kcj.2011.41.2.76
24. Chan J.J., Cupples L.A., Kiel D.P., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Samelson E.J. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular and Valvular Calcification: The Framingham Study: Bone density and vascular and valvular calcification. *J. Bone and Mineral. Res.* 2015; 30 (10): 1767–1774. doi: 10.1002/jbmr.2530
25. Divers J., Register T.C., Langefeld C.D., Wagenknecht L.E., Bowden D.W., Carr J.J., Hightower R.C., Xu J., Hruska K.A., Freedman B.I. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. *J. Bone and Mineral. Res.* 2011; 26 (7): 1554–1560. doi: 10.1002/jbmr.389
26. Tsubaki M., Satou T., Itoh T., Imano M., Yanae M., Kato C., Takagoshi R., Komai M., Nishida S. Bisphosphonate-and statin-induced enhancement of OPG expression and inhibition of CD9, M-CSF, and RANKL expressions via inhibition of the Ras/MEK/ERK pathway and activation of p38MAPK in mouse bone marrow stromal cell line ST2. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012; 361 (2): 219–231. doi: 10.1016/j.mce.2012.05.002
27. Puri R., Nicholls S.J., Shao M., Kataoka Y., Uno K., Kapadia S.R., Tuzcu E.M., Nissen S.E. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (13): 1273–1282. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.036
28. Zhao X.Q., Yuan C., Hatsukami T.S., Frechette E.H., Kang X.J., Maravilla K.R., Brown B.G. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1623–1629. doi: 10.1161/hq1001.098463
29. Elshazly M.B., Stegman B., Puri R. Regression of coronary atheroma with statin therapy. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2016; 23 (2): 131–137. doi: 10.1097/MED.0000000000000234
30. Tian J., Gu X., Sun Y., Ban X., Xiao Y., Hu S., Yu B. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12: 70. Published 2012 Sep 1. doi: 10.1186/1471-2261-12-70
31. Hernández J.L., Olmos J.M., Romana G., Llorca J., Martínez J., Castillo J., de Juan J., Pérez-Pajares I., Ruiz S., González-Macías J. Influence of vitamin D status on the effect of statins on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (9): 3304–3309. doi: 10.1210/jc.2014-1102
32. An T., Hao J., Sun S., Li R., Yang M., Cheng G., Zou M. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017; 28 (1): 47–57. doi: 10.1007/s00198-016-3844-8
33. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G.Y. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone.* 2007; 40: 1581–1587. doi: 10.1016/j.bone.2007.02.019
34. Yue J., Zhang X., Dong B., Yang M. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause.* 2010; 17: 1071–1079. doi: 10.1097/gme.0b013e3181d3e036
35. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L., Huang H.L., Ye D.Q. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013; 54: 151–156. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.044

**PREDICTORS OF PROGRESSION OF CORONARY CALCIFICATION
IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**

O.L. Barbarash, D.Yu. Sedykh, V.V. Kashtalap, O.N. Khryachkova, A.N. Kokov, I.A. Shibanova

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd, 6*

Aim: To assess predictors of progression of coronary artery calcification (CAC) in men with stable coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass graft surgery (CABG) based on long-term (5 years) follow-up. **Materials and methods.** The prospective study included 111 men who were hospitalized for planned CABG using cardiopulmonary bypass. All patients in the preoperative period underwent the following procedures: color duplex scanning (CDS) of the brachiocephalic arteries (BCA), multi-slice computed tomography (MSCT) coronary angiography to assess the degree of CAC using the Agatston method (calculation of the coronary artery calcium score – CAC) and estimation of femoral neck bone mineral density with the T-score calculation. The vital status of patients was ascertained after 3-5 years of follow-up after CABG, CDS of the BCA and MSCT-coronary angiography were repeated. To identify the most significant clinical and anamnestic risk factors and form a model of predictors of CAC progression, patients were divided into two groups depending on the high increase in CAC score (an increase in the score of more than 100 Agatston units (AU)). **Results.** 16 (14.4 %) out of 111 patients failed to establish contact for the next stage of the study. In 4 (3.6%) cases death was registered (3 – fatal myocardial infarction, 1 – fatal stroke). The CAC progression was assessed in 91 patients (81.9 %). Patients who showed signs of CAC progression comprised a group of 60 (65.9 %) patients; without CAC progression – 31 (34.1 %) patients. The “end points” in the groups were comparable and were detected in 18 cases (19.7 %): recurrent angina in 16 patients ($p = 0.368$), non-fatal myocardial infarction in 1 ($p = 0.162$) and 1 emergency stenting ($p = 0.162$) of the coronary artery that was not subjected to CABG. The five-year risk model for CAC progression included an initial decrease in femoral neck bone mineral density and nonadherence to statins for 5 years after CABG ($p = 0.001$). **Conclusions.** 65.9 % of men with stable CHD showed the signs of CAC progression for 5 years after CABG, according to MSCT. The main predictors were: nonadherence to statins after CABG and initial low femoral neck bone mineral density.

Keywords: coronary artery bypass graft surgery, coronary calcification, prognosis, bone metabolism.

*Статья поступила 30 августа 2020 г.
Принята к печати 1 сентября 2020 г.*

**ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НК- И НКТ-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ
С СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

В.В. Генкель, И.И. Долгушин, И.Л. Батурина, И.В. Емельянов, А.Ю. Савочкина, И.И. Шапошник

*ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64*

Роль НК-клеток в атерогенезе до настоящего времени точно не установлена. Предполагается, что НК-клетки могут участвовать в формировании и прогрессировании атеромы путем распознавания липидов и продукции интерферона- γ , перфорина и гранзима Б. **Цель исследования** — изучить особенности субпопуляционного состава НК- и НКТ-клеток и их диагностическую ценность у пациентов среднего возраста в зависимости от наличия субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей. **Материал и методы.** В исследование включены 80 человек (44 мужчины (55 %) и 36 женщин (45 %)), возраст которых составлял 49 (44,0; 56,0) лет. Всем пациентам проводили дуплексное ультразвуковое сканирование (ДУС) артерий нижних конечностей. Иммунофенотипирование лимфоцитов выполняли на проточном цитометре Navios 6/2 (Beckman Coulter, США) с использованием меченых мышиных антител: CD45-PC7.0, CD16-PE, CD11b-FITC, CD4-APC, CD8-PC5.5, CD3-ECD производства компании Beckman Coulter, США. **Результаты.** По результатам ДУС артерий нижних конечностей пациенты разделены на две группы: в первую группу включены 46 (57,5 %) пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, во вторую — 34 (42,5 %) пациента без атеросклеротических бляшек в артериях нижних конечностей и с лодыжечно-плечевым индексом $\geq 0,9$. У больных первой группы в крови было статистически значимо больше, чем у лиц второй группы, циркулирующих НК-клеток (152 (102; 203) кл/мкл против 118 (80,0; 146) кл/мкл; $p = 0,048$) и меньше НК-CD4⁺CD11b⁺-клеток (3,00 (0,00; 15,0) кл/мкл против 25,0 (5,00; 72,0) кл/мкл; $p = 0,035$). Снижение количества НК-CD4⁺CD11b⁺-клеток $\leq 16,5$ кл/мкл позволяло диагностировать атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с чувствительностью 80,0 % и специфичностью 58,8 %. По данным логистического регрессионного анализа уменьшение их содержания $\leq 16,5$ кл/мкл ассоциировалось с отношением шансов поражения артерий нижних конечностей 5,71 (95%-й доверительный интервал 1,44–22,6; $p = 0,013$). **Заключение.** Пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей отличались статистически значимо большим, чем у лиц группы сравнения, количеством циркулирующих НК-клеток и меньшим — НК-CD4⁺CD11b⁺-клеток. Снижение содержания последних $\leq 16,5$ кл/мкл позволяло диагностировать атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с чувствительностью 80,0 % и специфичностью 58,8 %.

Ключевые слова: атеросклероз, артерии нижних конечностей, НК-клетки, НКТ-клетки.

Генкель Вадим Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

Долгушин Илья Ильич — д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, президент ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, директор НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0002-0901-8042, e-mail: dol-ii@mail.ru

Батурина Ирина Леонидовна — канд. мед. наук, с.н.с. НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0002-5960-4189, e-mail: irisha_baturina@mail.ru

Емельянов Илья Владимирович — старший лаборант НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0003-0425-4596, e-mail: set2480@mail.ru

Савочкина Альбина Юрьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, г.н.с. НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru

Шапошник Игорь Иосифович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru

В патогенезе атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний важнейшую роль играет как врожденный, так и адаптивный иммунитет [1]. Естественные киллеры (natural killer, NK) и NKT-лимфоциты (natural killer T lymphocyte), взаимодействуя с антиген-презентирующими клетками, обеспечивают кооперацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета, а также регулируют иммунный ответ [2]. Важная роль NK- и NKT-клеток в поддержании иммунного гомеостаза отражается в их участии в развитии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ) [3]. Открытие способности NKT-клеток распознавать липиды привело к активному изучению роли NK- и NKT-клеток в атерогенезе [4].

В ранних исследованиях показано увеличение числа циркулирующих NK-клеток у пациентов с тяжелым атеросклерозом [5]. В исследовании I. Bonaccorsi et al. установлено, что у лиц с симптомным атеросклерозом сонных артерий увеличено количество NK-клеток в каротидных атероммах [6]. Кроме того, NK-клетки, выделенные из атером симптомных пациентов, демонстрировали более выраженную продукцию интерферона- γ . Однако значение NK- и NKT-клеток в атерогенезе продолжает изучаться, что связано с большим количеством нерешенных вопросов [7]. Крайне ограничены данные о возможной диагностической ценности различных субпопуляций циркулирующих NK- и NKT-клеток при субклиническом атеросклерозе различной локализации.

Цель исследования — изучить особенности субпопуляционного состава NK- и NKT-клеток, а также их диагностическую ценность у пациентов среднего возраста в зависимости от наличия субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали лиц в возрасте 40–64 лет без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прошедших по направлению лечащего врача с целью уточнения кардиоваскулярного риска (КВР) дуплексное ультразвуковое сканирование (ДУС) артерий нижних конечностей. Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 10 от 27.10.2018). Исследование выполнено при финансовой под-

держке ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в рамках выполнения комплексной научной темы «Клинико-диагностические и профилактические аспекты сочетанных заболеваний внутренних органов у населения Южного Урала».

Критериями невключения в исследование и/или исключения из него являлись следующие клинические состояния: установленные ранее атеросклеротические ССЗ (цереброваскулярная болезнь в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, реваскуляризация коронарных или периферических артерий), тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²), злокачественные новообразования, установленные хронические воспалительные заболевания, острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 28 дней.

Ультразвуковое исследование. Всем пациентам проводили ДУС артерий нижних конечностей. Исследование выполняли в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной доплерографии, энергетической доплерографии. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные артерии (ПКА), тибоперонеальный ствол, передние большеберцовые артерии (ПББА), задние большеберцовые артерии (ЗББА).

Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное увеличение толщины комплекса интима-медия (ТКИМ) более 1,5 мм, либо на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50 % больше ТКИМ прилежащих участков сосуда [8]. Выраженность стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial) [9]. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере Samsung Medison ЕКО7 (Республика Корея).

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) артериального давления (АД) измеряли после периода покоя не менее 5 минут. Систолическое АД измеряли в доплерографическом режиме, используя линейный датчик цифрового ультразвукового многофункционального диагностического сканера Samsung Medison ЕКО7 (Республика Корея). Последовательно измеряли АД на правом плече, на правой нижней конечности, располагая датчик сначала над ЗББА, затем над артерией тыла стопы. В таком же порядке определяли АД на левой руке и левой нижней конечности. За си-

столическое АД на нижней конечности принимали большее из двух полученных значений на артерии тыла стопы или ЗББА. При проведении измерения и интерпретации результатов руководствовались научным докладом Американской ассоциации сердца и клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с поражением периферических артерий 2017 года [10, 11].

Лабораторное исследование. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы венозной крови, креатинина (с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-EPI).

Иммунофенотипирование лимфоцитов выполняли на проточном цитометре Navios 6/2 (Beckman Coulter, США) с использованием меченых мышиных антител: CD45-PC7.0, CD16-PE, CD11b-FITC, CD4-APC, CD8-PC5.5, CD3-ECD производства компании Beckman Coulter, США. Основными гейтами были CD3⁺CD56⁺ (TNK-клетки) и CD3⁺CD56⁺ (NK-клетки).

Статистический анализ. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами), для количественных переменных указывали медиану (Me) и интерквартильный интервал (Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]). В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05.

Для оценки зависимости одной количественной переменной от другой применяли процедуру линейной регрессии. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали множественный логистический регрессионный анализ, позволяющий выявить зависимость бинарной категориальной переменной от ряда других переменных, как непрерывных, так и категориальных. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 80 пациентов, 44 мужчины (55 %) и 36 женщин (45 %), возраст которых составлял 49 (44,0; 56,0) лет. По

результатам ДУС артерий нижних конечностей больные были разделены на две группы: в первую вошли 46 (57,5 %) человек с атеросклерозом артерий нижних конечностей (визуализированные АСБ и/или снижение ЛПИ < 0,9); во вторую – 34 (42,5 %) пациента без АСБ в артериях нижних конечностей и ЛПИ ≥ 0,9. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Пациенты, имеющие АСБ в артериях нижних конечностей, статистически значимо старше в сравнении с пациентами второй группы. Также в первой группе была выше доля мужчин, чаще встречалась артериальная гипертензия.

Следует отметить, что среди пациентов первой группы АСБ в ОБА выявлены у 39 (84,8 %) пациентов, в ПБА – у 19 (41,3 %), в ПКА – у 26 (56,5 %) больных. Стенозирование артерий нижних конечностей >50 % было диагностировано у одного (2,17 %) пациента, а медиана максимальной для конкретного пациента степени стенозирования составляла 30,0 % (27,0; 35,0). Среди включенных пациентов не было диагностировано снижения ЛПИ < 0,9.

Результаты иммунологического исследования представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Таким образом, пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей отличались от пациентов с интактными артериями нижних конечностей статистически значимо большими значениями циркулирующих NK-клеток и меньшими – NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток. При этом в первой группе пациентов количество циркулирующих NK-CD8⁺CD11b⁺-клеток было больше в сравнении с пациентами второй группы, однако различия не являлись статистически значимыми.

С целью определения потенциальной диагностической ценности количества циркулирующих NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток в отношении наличия субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на рис. 2.

Так, снижение количества NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток ≤16,5 в 1 мкл крови позволяло диагностировать атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с чувствительностью 80,0 % и специфичностью 58,8 %.

По данным логистического регрессионного анализа снижение количества NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток ≤16,5 кл/мкл ассоциировалось с отношением шансов (ОШ) поражения артерий нижних конечностей 5,71 (95 % ДИ 1,44–22,6; $p = 0,013$). При проведении множественного логистического регрессионного анализа с поправкой на количество NK- и NK-CD8⁺CD11b⁺-клеток отмечалось исчезновение статистической значимости ($p = 0,06$). С другой стороны, при про-

Таблица 1

Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 34)	p
Мужчины/женщины, n (%)	31 (67,4)/ 15 (32,6)	13 (38,2)/ 21 (61,8)	0,013
Возраст, лет, Ме (ИИ)	53,0 (45,2; 57,0)	47,5 (42,0; 51,0)	0,014
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	27,4 (25,5; 30,1)	28,7 (24,9; 32,3)	0,633
Ожирение, n (%)	13 (28,2)	12 (35,3)	0,226
Абдоминальное ожирение, n (%)	27 (58,7)	21 (61,7)	0,638
Курение, n (%)	13 (28,2)	5 (14,7)	0,276
СД 2 типа, n (%)	5 (10,8)	2 (5,88)	0,069
АГ, n (%)	28 (60,8)	12 (35,3)	0,041
САД, мм рт. ст., Ме (ИИ)	140 (122; 148)	132 (120; 141)	0,189
ДАД, мм рт. ст., Ме (ИИ)	90,0 (80,0; 95,0)	84,0 (70,0; 90,5)	0,384
Дезагреганты, n (%)	8 (17,4)	2 (5,88)	0,177
Бета-адреноблокаторы, n (%)	14 (30,4)	5 (14,7)	0,119
Ингибиторы РААС, n (%)	17 (36,9)	4 (11,7)	0,019
Статины, n (%)	18 (39,1)	8 (23,5)	0,640
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	5 (10,8)	2 (5,88)	0,229
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,81 (5,01; 6,41)	5,81 (5,41; 6,71)	0,315
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	3,80 (3,00; 4,40)	3,30 (2,90; 4,13)	0,300
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,26 (1,17; 1,61)	1,46 (1,25; 1,63)	0,153
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,40 (1,10; 1,80)	1,10 (0,70; 1,70)	0,053
Глюкоза, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,71 (5,07; 6,67)	5,44 (5,08; 5,76)	0,204
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,80 (5,44; 6,14)	5,40 (5,11; 5,93)	0,032
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	69,5 (59,0; 93,5)	76,0 (68,0; 94,0)	0,186

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Ожирение = ИМТ ≥ 30 кг/м²; абдоминальное ожирение = окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин.

Таблица 2

Результаты иммунологического исследования

Показатель	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 34)	p
НК-клетки, кл/мкл	152 (102; 203)	118 (80,0; 146)	0,048
НКТ-клетки, кл/мкл	54,0 (32,5; 146)	63,0 (43,7; 95,0)	0,936
НК-CD11b ⁺ , кл/мкл	168 (109; 272)	132 (70,0; 208)	0,389
НК-CD4 ⁺ CD11b ⁺ , кл/мкл	3,00 (0,00; 15,0)	25,0 (5,00; 72,0)	0,035
НК-CD8 ⁺ CD11b ⁺ , кл/мкл	13,3 (3,00; 28,0)	6,00 (3,00; 19,0)	0,347
НКТ-CD4 ⁺ CD11b ⁺ , кл/мкл	13,0 (4,00; 27,0)	18,0 (11,0; 46,0)	0,214
НКТ-CD8 ⁺ CD11b ⁺ , кл/мкл	61,0 (14,0; 148)	62,0 (35,0; 214)	0,781

Примечание. кл/мкл – клеток в 1 мкл.

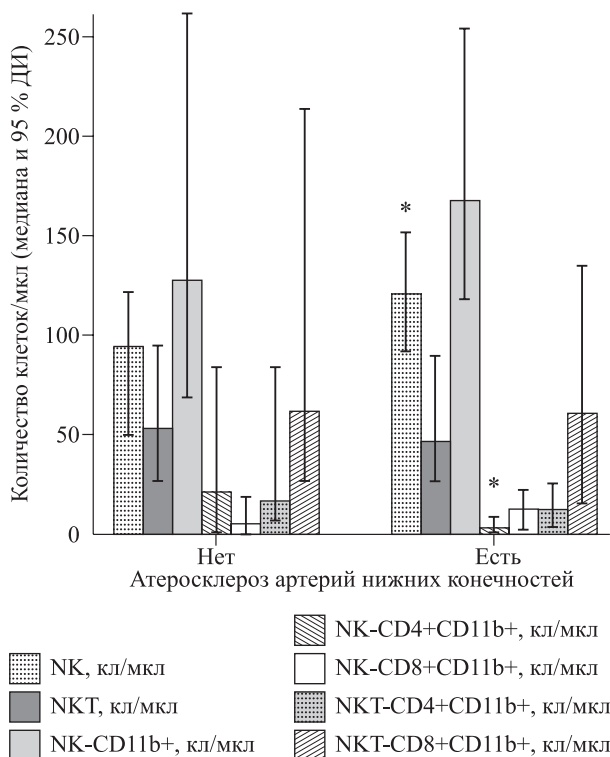


Рис. 1. NK- и NKT-клетки у пациентов обеих групп. * – различия с уровнем значимости $<0,05$

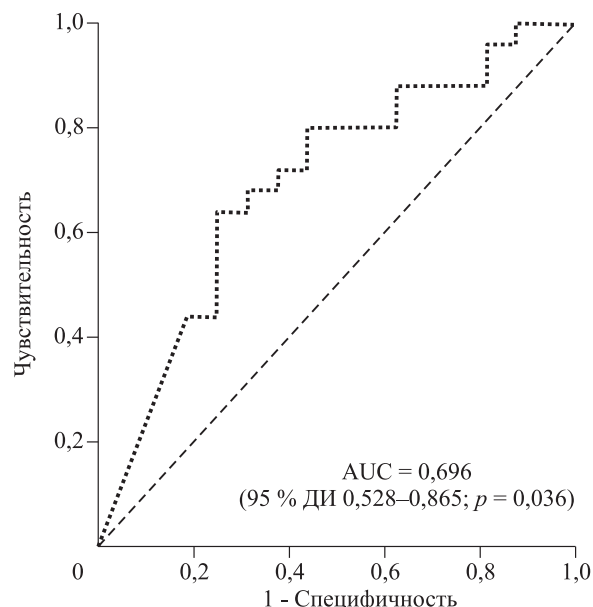


Рис. 2. ROC-кривая, демонстрирующая диагностическую значимость NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток в отношении наличия субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей

ведении анализа с поправкой на пол, возраст, АГ, курение, СД 2 типа, ожирение, уровни ХС ЛПНП и СКФ ОШ составляло 12,2 (95 % ДИ 1,63–90,7) и было статистически значимо ($p = 0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль NK-клеток в атерогенезе до настоящего времени точно не установлена. В экспериментальных исследованиях показано, что NK-клетки могут участвовать в формировании и прогрессировании атеромы путем продукции интерферона- γ , перфорина и гранзима Б [12]. С другой стороны, в исследованиях с генетически измененными грызунами W. Nour-Eldine et al. установили, что ни генетически смоделированная гиперактивность NK-клеток, ни их деплеция не влияли на развитие атеросклероза [13]. По данным ряда авторов, это убедительно свидетельствует об отсутствии каузальной роли NK-клеток в атерогенезе [14]. Тем не менее поиск новых диагностических и прогностических маркеров, репрезентирующих активацию вро-

жденного и адаптивного иммунитета, является актуальной проблемой кардиоваскулярной медицины [15].

Основные результаты проведенного исследования: 1) пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей в сравнении с группой сравнения отличались статистически значимо большим количеством циркулирующих NK-клеток и меньшим – NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток; 2) снижение количества NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток $\leq 16,5$ кл/мкл позволяло диагностировать атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с чувствительностью 80,0 % и специфичностью 58,8 %; 3) ОШ наличия поражения артерий нижних конечностей при снижении NK-CD4⁺CD11b⁺-клеток $\leq 16,5$ кл/мкл составляло 5,71 (95 % ДИ 1,44–22,6; $p = 0,013$), но утрачивало статистическую значимость при добавлении в модель NK- и NK-CD8⁺CD11b⁺-клеток.

Обнаруженное нами увеличение NK-клеток в крови пациентов с атеросклерозом, согласуется с опубликованными ранее данными [5]. С другой стороны, в двух исследованиях, включавших пациентов с ишемической болезнью

сердца (ИБС), установлено снижение числа НК-клеток по сравнению с контрольной группой [16, 17]. Возможно, эти расхождения связаны с существенными различиями в клиническом статусе пациентов. Так, в работе Ł. Nak et al. уменьшение количества НК-клеток отмечено у пациентов с острым коронарным синдромом, а в исследовании N.R. Jabir et al. — у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. По мнению ряда авторов, у пациентов с субклиническим атеросклерозом и атеросклеротическими ССЗ наблюдается прогрессивное снижение числа и функционального статуса НК-клеток по мере прогрессирования тяжести заболевания и выраженности хронического вялотекущего воспаления, что может объяснять неоднозначность результатов опубликованных исследований [18].

В настоящей работе впервые продемонстрирована диагностическая ценность количества циркулирующих НК-CD4⁺CD11b⁺-клеток в отношении наличия субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей. Возможно, что полученные взаимосвязи опосредованы общим количеством циркулирующих НК- или НК-CD8⁺CD11b⁺-клеток. В настоящее время значение НК-клеток, экспрессирующих CD4 или CD8, в контексте атерогенеза не установлено. Известно, что НК-CD8⁺ отличаются большей, чем НК-CD8⁻, цитолитической активностью и более функциональным профилем, оцениваемым по стимулированной экспрессии интерферона- γ , CD107a, фактора некроза опухолей- α и макрофагального воспалительного белка β [19]. Возможно, в представленном нами исследовании снижение числа НК-CD4⁺CD11b⁺-клеток отражает увеличение количества активированных НК-CD8⁺, которое в связи с небольшим объемом выборки не достигло статистической значимости. Требуется дальнейшее изучение роли различных субпопуляций циркулирующих НК- и NKT-клеток в развитии и прогрессировании атеросклероза во взаимосвязи с показателями активации врожденного и адаптивного иммунитета.

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследуемые группы пациентов значимо различались по частоте встречаемости АГ, приема ингибиторов РААС и уровню HbA1c. Известно, что при АГ и СД количество NKT-клеток варьирует, что могло также оказать влияние на полученные результаты [20]. Во-вторых, отсутствуют данные о содержании сывороточных маркеров воспаления, что затрудняет оценку уровня системного воспаления у включенных в исследование пациентов. В-треть-

их, небольшое количество включенных в исследование пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей в сравнении с группой сравнения отличались статистически значимо большим количеством циркулирующих НК-клеток и меньшим — НК-CD4⁺CD11b⁺-клеток. Снижение количества НК-CD4⁺CD11b⁺-клеток $\leq 16,5$ кл/мкл позволяло диагностировать атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с чувствительностью 80,0 % и специфичностью 58,8 %.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решетников О.В., Курилович С.А., Никитин Ю.П. Инфекции, воспаление и атеросклероз. *Атеросклероз*. 2019; 15 (2): 78–88. doi: 10.15372/ATER20190211
2. Kumar A., Suryadevara N., Hill T.M., Bezbradica J.S., Van Kaer L., Joyce S. Natural Killer T Cells: an ecological evolutionary developmental biology perspective. *Front Immunol*. 2017; 8: 1858. doi: 10.3389/fimmu.2017.01858
3. Zitti B., Bryceson Y.T. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018; 42: 37–46. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.08.001
4. van Puijvelde G.H.M., Kuiper J. NKT cells in cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol*. 2017; 816: 47–57. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.052
5. Kyaw T., Tipping P., Toh B.H., Bobik A. Killer cells in atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol*. 2017; 816: 67–75. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.009
6. Bonaccorsi I., Spinelli D., Cantoni C., Barillà C., Pipitò N., de Pasquale C., Oliveri D., Cavaliere R., Carrega P., Benedetto F., Ferlazzo G. Symptomatic Carotid Atherosclerotic Plaques Are Associated With Increased Infiltration of Natural Killer (NK) Cells and Higher Serum Levels of NK Activating Receptor Ligands. *Front Immunol*. 2019; 10: 1503. doi: 10.3389/fimmu.2019.01503
7. Bonaccorsi I., de Pasquale C., Campana S., Barberi C., Cavaliere R., Benedetto F., Ferlazzo G. Natural killer cells in the innate immunity network of atherosclerosis. *Immunol. Lett*. 2015; 168 (1): 51–57. doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.006
8. Sprynger M., Rigo F., Moonen M., Aboyans V., Edvardsen T., de Alcantara M.L., Brodmann M., Naka K.K., Kownator S., Simova I., Vlachopoulos C., Wautrecht J.C., Lancellotti P. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018; 19 (11): 1195–1221. doi: 10.1093/ehjci/jej103
9. Mozzini C., Roscia G., Casadei A., Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks

- upon the existing ultrasound criteria. *J. Ultrasound*. 2016; 19 (2): 83–90. doi: 10.1007/s40477-016-0193-6
10. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., de Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018; 39 (9): 763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
 11. Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Creager M.A., Diehm C., Fowkes F.G., Hiatt W.R., Jönsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M.M., Norgren L., Pande R.L., Preux P.M., Stoffers H.E., Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126 (24): 2890–2909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbc
 12. Selathurai A., Deswaerte V., Kanellakis P., Tipping P., Toh B.H., Bobik A., Kyaw T. Natural killer (NK) cells augment atherosclerosis by cytotoxic-dependent mechanisms. *Cardiovasc. Res.* 2014; 102 (1): 128–137. doi: 10.1093/cvr/cvu016
 13. Nour-Eldine W., Joffe J., Zibara K., Esposito B., Giraud A., Zeboudj L., Vilar J., Terada M., Bruneval P., Vivier E., Ait-Oufella H., Mallat Z., Ugoilini S., Tedgui A. genetic depletion or hyperrespon-
 - siveness of natural killer cells do not affect atherosclerosis development. *Circ. Res.* 2018; 122 (1): 47–57. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311743
 14. Winkels H., Ley K. Natural killer cells at ease: atherosclerosis is not affected by genetic depletion or hyperactivation of natural killer cells. *Circ. Res.* 2018; 122 (1): 6–7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312289
 15. Strassheim D., Dempsey E.C., Gerasimovskaya E., Stenmark K., Karoor V. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 2164017. doi: 10.1155/2019/2164017
 16. Hak Ł., Myśliwska J., Więckiewicz J., Szyndler K., Trzonkowski P., Siebert J., Myśliwski A. NK cell compartment in patients with coronary heart disease. *Immun. Ageing*. 2007; 4: 3. doi: 10.1186/1742-4933-4-3
 17. Jabir N.R., Firoz C.K., Ahmed F. et al. Reduction in CD16/CD56 and CD16/CD3/CD56 Natural Killer Cells in Coronary Artery Disease. *Immunol. Invest.* 2017; 46 (5): 526–535. doi: 10.1080/08820139.2017.1306866
 18. Backteman K., Ernerudh J., Jonasson L. Natural killer (NK) cell deficit in coronary artery disease: no aberrations in phenotype but sustained reduction of NK cells is associated with low-grade inflammation. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 175 (1): 104–112. doi: 10.1111/cei.12210
 19. Ahmad F., Hong H.S., Jäckel M., Jablonka A., Lu I.N., Bhatnagar N., Eberhard J.M., Bollmann B.A., Ballmaier M., Zielinska-Skowronek M., Schmidt R.E., Meyer-Olson D. High frequencies of polyfunctional CD8+ NK cells in chronic HIV-1 infection are associated with slower disease progression. *J. Virol.* 2014; 88 (21): 12397–12408. doi: 10.1128/JVI.01420-14
 20. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Богданов А.Р., Сенцова Т.Б., Залетова Т.С., Кузнецов В.Д. Клеточный иммунитет у больных с артериальной гипертензией и ожирением. *Вопросы питания*. 2012; 81 (6): 19–26.

FEATURES OF THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF CIRCULATING NK AND NKT CELLS IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS OF LOWER LIMB ARTERIES

V.V. Genkel, I.I. Dolgushin, I.L. Baturina, I.V. Emelyanov, A.Yu. Savochkina, I.I. Shaposhnik

South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

Aim of the study was to investigate the features of the subpopulation composition of circulating NK and NKT cells and their diagnostic value in middle-aged patients, depending on the presence of subclinical atherosclerosis of lower limb arteries. **Material and methods.** The study included 80 patients (44 men (55.0 %) and 36 women (45.0 %)), whose age was 49.0 (44.0; 56.0) years. All patients underwent duplex ultrasound scanning (DUS) of the arteries of the lower extremities. Lymphocyte immunophenotyping was performed on a Navios 6/2 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) using labeled mouse monoclonal antibodies CD45-PC7.0, CD16-PE, CD11b-FITC, CD4-APC, CD8-PC5.5, CD3-ECD manufactured by Beckman Coulter, USA. **Results.** According to the results of the DUS of the arteries of the lower extremities, the patients were divided into two groups: the first group included 46 (57.5 %) patients with lower extremity artery atherosclerosis, the second group included 34 (42.5 %) patients without plaques in lower extremity artery. Patients of first group had significantly higher, than patients of second group, number of circulating NK cells and lower number of CD4⁺CD11b⁺ NK cells. The decrease in the CD4⁺CD11b⁺ NK cell number ≤16.5 cells/μl allowed to diagnose lower extremity artery atherosclerosis with a sensitivity of 80.0 % and a specificity of

58.8 %. According to logistic regression analysis, a decrease in the number of CD4⁺CD11b⁺ NK cells ≤ 16.5 cells/ μ l was associated with a odds ratio of lower extremity artery atherosclerosis 5.71 (95 % confidence interval (CI) 1.44-22.6; $p = 0.013$). **Conclusion.** Compared with the control group, patients with lower extremity artery atherosclerosis differed in a statistically significantly larger number of circulating NK cells and a smaller number of CD4⁺CD11b⁺ NK cells. The decrease in the number of latter ≤ 16.5 cells/ μ l allowed to diagnose lower extremity artery atherosclerosis with a sensitivity of 80.0% and a specificity of 58.8 %.

Keywords: atherosclerosis, lower limb arteries, natural killer cells, natural killer T cells.

*Статья поступила 5 июля 2020 г.
Принята к печати 12 августа 2020 г.*

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МУЖСКОГО ПОЛА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САРКОПИЕЙ**И.И. Григорьева¹, Т.А. Раскина¹, К.Е. Кривошапова², О.С. Малышенко¹, М.В. Летаева¹, В.Л. Масенко², О.Л. Барбараш²**

¹ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

Цель исследования — изучение особенностей липидного обмена у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от состояния мышечного аппарата. **Материал и методы.** В исследование включены 79 больных мужского пола с установленным диагнозом ИБС, верифицированным методом коронарной ангиографии (медиана возраста 63 (57; 66) года). Диагностика саркопии проводилась на основании рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению саркопии у пожилых людей (EWGSOP) 2010 г. с определением трех параметров — мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности определяли в сыворотке крови натошак спектрофотометрическим методом. Для сравнительного анализа больные разделены на 3 группы (EWGSOP, 2010): 1-я — 31 человек без саркопии, 2-я — 21 пациент с пресаркопией и 3-я — 27 больных с саркопией. **Результаты.** Уровень ОХС у больных отрицательно коррелировал со скелетно-мышечным индексом ($r = -0,315$; $p = 0,005$) и общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($r = -0,277$; $p = 0,013$). Сравнительный анализ показал, что у лиц с ИБС и саркопией содержание ОХС больше, чем у пациентов с ИБС без саркопии (соответственно 5,20 (3,75; 6,00) и 3,90 (3,40; 4,60) ммоль/л; $p = 0,03$). На основании регрессионного анализа установлена прямая взаимосвязь между концентрацией ОХС и риском снижения скелетно-мышечного индекса (отношение шансов 1,914, 95%-й доверительный интервал 1,166–3,141). С помощью ROC-анализа определено критическое значение концентрации ОХС, которое составило 4,7 ммоль/л. **Заключение.** Наличие саркопии у больных ИБС мужского пола ассоциировано с более тяжелыми проатерогенными нарушениями липидного профиля крови. Гиперхолестеринемия является дополнительным прогностическим фактором снижения мышечной массы.

Ключевые слова: атеросклероз, липиды, саркопия, ишемическая болезнь сердца.

Григорьева Инесса Игоревна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2855-4358, e-mail: grigoreva@yandex.ru

Раскина Татьяна Алексеевна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5804-4298

Кривошапова Кристина Евгеньевна — канд. мед. наук, н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-2384-5682

Малышенко Ольга Степановна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8272-3736

Летаева Марина Васильевна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-3907-7120

Масенко Владислава Леонидовна — канд. мед. наук, м.н.с. лаборатории рентгеновской и томографической диагностики, ORCID: 0000-0003-3970-4294

Барбараш Ольга Леонидовна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4642-3610

© Григорьева И.И., Раскина Т.А., Кривошапова К.Е., Малышенко О.С., Летаева М.В., Масенко В.Л., Барбараш О.Л., 2020

С позиций современной медицины представляется крайне важным выявление общности патогенетических механизмов различных состояний с целью индивидуализации подхода к лечению и профилактике заболеваний. Особую значимость эта концепция приобрела в последнее десятилетие, что обусловлено глобальным старением населения. По данным экспертов ВОЗ, к середине текущего столетия доля людей пожилого и старческого возраста в большинстве стран превысит 30 % [1]. Представители старших возрастных групп на сегодняшний день составляют большую часть больных в стационарах различного профиля. Отличительной особенностью этой категории пациентов является высокий уровень коморбидности, сочетающийся с возраст-ассоциированными изменениями организма.

Старение характеризуется формированием ряда сложных глубинных изменений, которые формируют так называемые гериатрические синдромы, возникающие только в поздних периодах жизни и не попадающие под категории определенных болезней. Из нескольких десятков гериатрических синдромов, описанных в современной литературе, особое внимание исследователей привлекает саркопения — синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей мышечной массы, силы и функции [2, 3]. По данным экспертов Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет [2–4].

Механизмы развития саркопии активно изучаются, и уже сейчас понятно, что унифицированного патогенетического пути развития этого синдрома не существует. В современной литературе широко описано негативное влияние хронического воспаления на мышечную ткань. Вместе с тем хроническое воспаление не только неизменно сопровождает процесс старения, но и, по данным некоторых авторов, является фактором риска развития таких состояний, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [5–7], которые, в свою очередь, доказанно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В ряде исследований установлена широкая распространенность саркопии среди больных ССЗ и ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности, показано ее негативное влияние на выживаемость данной категории больных и на частоту внеплановой госпитализации в стационар [8–10]. Тем не менее работ, посвященных взаимосвязи отдельных факторов риска ССЗ с саркопией, к настоящему моменту выполнено

относительно немного [11–13]. В этой связи влияние дислипидемии как наиболее мощного фактора риска развития атеросклероза на состояние мышечной массы, силы и функции является актуальной проблемой, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования — изучение особенностей липидного обмена у больных мужского пола с ИБС в зависимости от состояния мышечного аппарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на клинических базах ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний и ГАУ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн». Работа одобрена локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета и проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.). Все участники до начала процедур исследования подписали информированное согласие установленной формы.

Выборка больных проводилась одномоментно в сплошном порядке после исключения лиц с наличием состояний, негативно влияющих на мышечную функцию и силу конечностей (хроническая ишемия нижних конечностей III и IV стадии по классификации А.В. Покровского [14], остеоартрит коленных и тазобедренных суставов III и IV рентгенологической стадии, неврологические заболевания со значительным и стойким функциональным дефицитом). Саркопению диагностировали на основании рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению саркопии у пожилых людей (EWGSOP) 2010 г. [3] с определением трех параметров — мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции.

Мышечную массу оценивали с использованием мультиспиральной компьютерной томографии на 64-срезовом томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ), определяли площадь (см²) мышечной ткани на аксиальном срезе, выполненном на уровне тела III поясничного позвонка. После выделения всех поперечно-полосатых мышц на срезе их общую площадь рассчитывали автоматически при помощи программного обеспечения компьютерного томографа. Для оценки состояния мышечной массы использовали стандартизованный показатель «скелетно-мышечного индекса» (СМИ,

см²/м²), определяемый как отношение площади скелетной мускулатуры на уровне тела III поясничного позвонка к квадрату роста пациента. Пороговым значением СМИ считали 52,4 см²/м². Мышечную силу определяли с помощью механического кистевого динамометра. На каждой руке выполняли по 2 измерения, фиксировали лучший результат. Пороговым значением, согласно EWGSOP [2, 3], считали результат менее 27 кг. Мышечную функцию исследовали при проведении проб, составляющих батарею коротких тестов физического функционирования (SPPB). По итогам теста вычисляли сумму баллов за каждый из разделов в зависимости от качества выполнения заданий (максимально 12). Снижением мышечной функции считали итоговый результат 8 баллов и менее.

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности в сыворотке крови определяли натощак спектрофотометрическим методом с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i этой же фирмы.

Всего в исследование включено 79 больных мужского пола с установленным диагнозом ИБС, верифицированным методом коронарной ангиографии. Медиана возраста пациентов составила 63 (57; 66) года, при этом 73,3 % больных находились в возрастном диапазоне от 55 до 69 лет.

Более половины пациентов (72,2 %) относились к группе больных со вторым функциональным классом (ФК) тяжести стабильной стенокардии напряжения. У 10 (12,7 %) больных клинической картины стенокардии не установлено, 1-й и 3-й ФК зарегистрированы в 6 (7,6 %) случаях каждый. Две трети пациентов – 53 человека (67,1 %) – имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) I стадии, одна треть (32,8 %) – ХСН II стадии. Среди всех больных преобладали пациенты с ХСН в пределах 2 ФК (96,2 %). Артериальная гипертензия верифицирована у абсолютного большинства – 74 (93,7 %) больных. Более половины обследованных, 49 (62,0 %), ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 22 (27,8 %) – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью более 12 месяцев зафиксировано в 6 (7,6 %) случаях. Каждый пятый пациент (17,7 %) страдал сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q1; Q3]). Для по-

казателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Для выявления различий между группами по качественным признакам применяли двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости использовали скорректированное значение p . Взаимосвязь между признаками устанавливали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Построение прогностической модели риска уменьшения скелетно-мышечного индекса ниже порогового значения выполняли с применением метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных проводился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка. Чувствительность и специфичность маркеров определяли при помощи ROC-анализа. Нулевая гипотеза отбрасывалась при достигнутом уровне значимости (p) 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для сравнительного анализа все больные ИБС были разделены на 3 группы в зависимости от состояния мышечного аппарата [3]: 1-я – 31 человек без саркопении (показатели мышечной массы, силы и функции в пределах нормы), 2-я – 21 пациент с пресаркопенией (снижение мышечной массы при нормальных показателях мышечной силы и функции) и 3-я – 27 больных с саркопенией (снижение мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы и/или мышечной функции). Пациенты трех выделенных групп были сопоставимы по возрасту. Масса тела и индекс массы тела уменьшались прямо пропорционально ухудшению состояния мышечного аппарата ($p < 0,050$) при сопоставимом росте пациентов.

У большинства пациентов установлен 2 ФК тяжести стабильной стенокардии напряжения – в 77,4, 71,4 и 66,7 % случаев в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно. ХСН I стадии чаще отмечалась в группах больных с саркопенией и пресаркопенией по сравнению с пациентами без саркопении (74,1, 71,4 и 58,1 % соответственно),

а ХСН II стадии более распространена у пациентов без саркопении (41,9, 28,6 и 25,9 % в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно), без значимых различий между группами. Абсолютное большинство больных в каждой из выделенных групп имели ХСН в пределах 2 ФК (93,5, 95,2 и 96,3 % соответственно).

Независимо от состояния мышечного аппарата пациенты были сопоставимы по основной сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Так, АГ и ИМ в анамнезе встречались более чем у половины больных без саркопении, с пресаркопенией и саркопенией. При подсчете индекса коморбидности Чарльсона отмечено, что мультиморбидность характерна в равной степени для всех пациентов независимо от наличия или отсутствия саркопении, однако несколько более выражена у больных 3-й группы без достижения уровня значимости. Общая характеристика участников исследования представлена в таблице.

Поскольку все включенные в исследование пациенты относились к группе очень высокого риска сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет, показатели липидограммы сравнивали с оптимальными значениями для данной категории больных (класс рекомендаций I, уровень доказанности A): содержание ОХС ≤ 4 ммоль/л, ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л, ХС ЛПВП (для мужчин) $> 1,0$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л. Концентрация ОХС и ХС ЛПНП у включенных в исследование пациентов была значимо больше оптимального уровня соответствующих показателей липидограммы для категории больных очень высокого риска ($p = 0,028$ и $p < 0,001$ соответственно), в то время как содержание ХС ЛПВП и ТГ не выходило за рамки оптимальных значений (рис. 1).

Дислипидемия установлена у 64 (86,5 %) больных. Так, повышенный уровень ОХС обнаружен у 45 (57,0 %) пациентов, ХС ЛПНП – у

Клиническая характеристика больных ИБС мужского пола

Показатель		Группа 1 (саркопении нет, $n = 31$)	Группа 2 (пресаркопения, $n = 21$)	Группа 3 (саркопения, $n = 27$)	Все пациенты, $n = 79$
Возраст, лет		60 [55; 65]	64,4 [61; 69]	62,9 [59; 68]	63 [57; 66]
Рост, см		170 [165; 175]	174,6 [170; 178]	172 [167; 178,5]	172 [167; 177]
Вес, кг		93,5 [84,5; 100] *	80 [76; 90,0] *	80 [69,3; 90,0] *	85 [76; 95]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²		31,0 [28,7; 34,2] *	27,1 [24,5; 30,0] *	26,6 [24,0; 29,3] *	28,5 [25,0; 31,1]
Стенокардия, n (%)	Нет	2 (6,5)	3 (14,3)	5 (18,5)	10 (12,7)
	I ФК	1 (3,2)	2 (9,5)	3 (11,1)	6 (7,6)
	II ФК	24 (77,4)	15 (71,4)	18 (66,7)	57 (72,2)
	III ФК	4 (12,9)	1 (4,8)	1 (3,7)	6 (7,6)
ХСН, n (%)	I ФК	1 (3,2)	1 (4,8)	1 (3,7)	3 (3,8)
	II ФК	30 (96,7)	20 (95,2)	26 (96,3)	76 (96,2)
	III ФК	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ХСН, n (%)	I стадия	18 (58,1)	15 (71,4)	20 (74,1)	53 (67,1)
	II стадия	13 (41,9)	6 (28,6)	7 (25,9)	26 (32,8)
Перенесенный ИМ, n (%)		17 (54,8)	13 (61,9)	19 (70,4)	49 (62)
Перенесенное ЧКВ, n (%)		6 (19,4)	9 (42,9)	7 (25,9)	22 (27,8)
Хроническая ишемия нижних конечностей, n (%)		4 (12,9)	1 (4,8)	2 (7,4)	7 (8,9)
АГ, n (%)		29 (93,5)	21 (100)	24 (88,9)	74 (93,7)
Перенесенное ОНМК, n (%)		1 (3,2)	3 (14,3)	2 (7,4)	6 (7,6)
Перенесенная транзиторная ишемическая атака, n (%)		0 (0)	0 (0)	1 (3,7)	1 (1,3)
СД 2 типа, n (%)		6 (19,4)	1 (4,8)	7 (25,9)	14 (17,7)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)		5 (16,2)	0	4 (14,8)	9 (11,4)
Индекс коморбидности Чарльсона		7 [6; 8]	5 [5; 9]	8 [6; 9]	7 [6; 9]

* Группы статистически значимо различаются, $p < 0,050$ (однофакторный дисперсионный анализ).

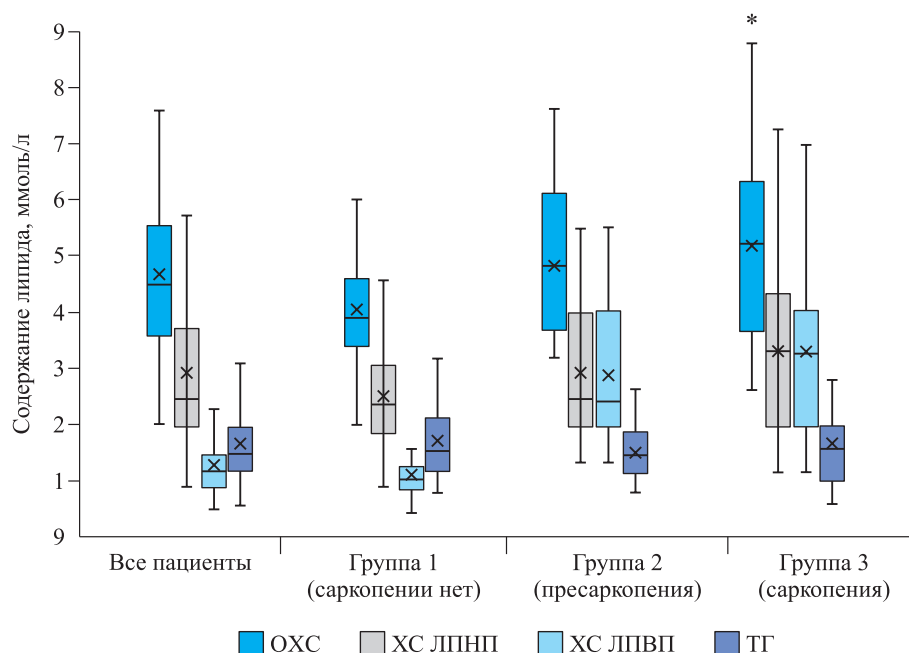


Рис. 1. Показатели липидограммы у мужчин с ИБС. Крестики — средние значения, горизонтальные линии — медианы, прямоугольники — межквартильный интервал, «усы» — минимальные и максимальные значения; * — отличие от величины соответствующего показателя группы 1 статистически значимо при $p = 0,03$

65 (82,3 %), ТГ — у 28 (35,4 %). Снижение содержания ХС ЛПВП встречалось у 24 (30,3 %) мужчин. Независимо от состояния мышечного аппарата у большинства пациентов во всех исследуемых группах выявлено увеличение уровня ОХС и ХС ЛПНП, а именно в 45,1 и 83,9 %, 71,4 и 85,7 %, 59,3 и 77,7 % случаев в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно. Снижение содержания ХС ЛПВП установлено у 35,5 % пациентов без саркопении, 23,8 % больных с пресаркопенией и 29,6 % мужчин с саркопенией. Гипертриглицеридемия отмечена у 38,7 % пациентов 1-й группы, 28,5 % лиц 2-й группы и 37,0 % больных 3-й группы. Значимых различий при сопоставлении частоты нарушений липидного обмена между исследуемыми группами не установлено ($p > 0,05$).

В группе мужчин без саркопении концентрация ОХС соответствовала достигнутому оптимальному значению для категории больных очень высокого риска (см. рис. 1), в то время как у больных с пресаркопенией и саркопенией была больше оптимальной, со значимыми различиями между группами 1 и 3 ($p = 0,03$) (см. рис. 1). Во всех группах пациентов содержание ХС ЛПНП превышало целевые значения, однако значимых различий между группами не зарегистрировано ($p > 0,05$). Уровень ХС ЛПВП не выходил за рамки оптимальных значений для категории больных очень высокого риска

во всех трех группах; по величине данного показателя группы не различались (см. рис. 1). Наибольшее содержание ТГ зафиксировано в группе больных с саркопенией, при этом ни в данной, ни в двух других группах оно не отличалось от оптимальных значений соответствующих параметров для данной категории больных. Значимых различий по уровню ТГ в группах в зависимости от состояния мышечного аппарата также не установлено ($p > 0,05$).

Показатели, позволяющие детерминировать состояние мышечной массы, у больных ИБС мужчин отбирали с использованием нескольких подходов: 1) определение корреляционной взаимосвязи с помощью коэффициента корреляции Спирмена; 2) проведение однофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) наличия сниженного СМИ; 3) построение ROC-кривых и определение пороговых значений для значимых показателей.

Полученные данные свидетельствуют о наличии значимой отрицательной корреляционной взаимосвязи средней силы между уровнем ОХС и общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($r = -0,277$; $p = 0,013$), содержанием ОХС и СМИ ($r = -0,315$; $p = 0,005$). Значимых взаимосвязей между концентрацией ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ и параметрами мышечного аппарата не получено ($p > 0,05$).

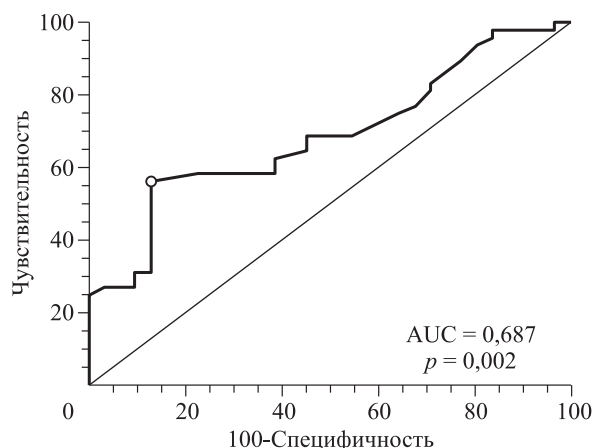


Рис. 2. ROC-кривая для оценки прогностической силы уровня ОХС (критическое значение 4,7 ммоль/л)

Построена и проанализирована логистическая регрессионная модель, включающая широкий спектр параметров, из которых выбраны показатели, отражающие наиболее значимые ассоциации со СМИ: содержание ОХС, ИМТ и общий балл SPPB. Установлено, что увеличение уровня ОХС на 1 ммоль/л ассоциировалось с повышением риска уменьшения СМИ в 1,9 раза (ОШ 1,914, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,166–3,141), а увеличение ИМТ на 1 кг/м² и результата SPPB на 1 балл, наоборот, уменьшало вероятность обнаружения сниженного СМИ в 1,5 раза (ОШ 0,657, 95 % ДИ 0,531–0,813) и 3,2 раза (ОШ 0,313, 95 % ДИ 0,145–0,677) соответственно. Часть дисперсии изучаемого отклика (СМИ), объяснимая с помощью логистической регрессии, в настоящей модели составила 57,9 % ($R^2 = 0,579$).

ROC-анализ подтвердил прогностическую ценность уровня ОХС как маркера снижения мышечной массы. Пороговая величина ОХС составила 4,7 ммоль/л с чувствительностью 56,3 % и специфичностью 87,1 %; площадь под кривой (AUC) – 0,687; 95% ДИ 0,573–0,787, $p = 0,002$; индекс Юдена 0,434 (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и, в частности, заболевания атеросклеротического генеза на сегодняшний день не только занимают лидирующие позиции в структуре летальности, но и являются ведущей причиной потери трудоспособности. Особую актуальность приобретает разработка персонализированного подхода к вопросам терапии и реабилитации данной категории больных, в связи с чем оценка состояния липидного обмена в аспекте его влияния на состояние

мышечного аппарата как ключевого параметра сохранной физической активности является важной проблемой.

Полученные данные позволяют обсуждать более высокие концентрации проатерогенных показателей липидного профиля больных ИБС мужского пола с установленной саркопенией. В настоящей работе уровень ОХС и ХС ЛПНП возрастал прямо пропорционально ухудшению состояния мышечного аппарата, однако содержание ТГ было сопоставимо во всех трех исследуемых группах.

Согласно мнению экспертов Международного общества по изучению атеросклероза, предпочтительным маркером атерогенности служит ХС, не связанный с ЛПВП (ХС не-ЛПВП), входящий в состав липопротеинов двух типов – ЛПНП и липопротеины очень низкой плотности, а гипертриглицеридемия, в свою очередь, является следствием дислипидотеинемии за счет ХС не-ЛПВП. Тем не менее определение концентрации ОХС и ХС ЛПНП наряду с ХС не-ЛПВП также является надежным маркером атерогенности.

Результаты предыдущих работ, посвященных изучению липидного обмена у пациентов с пре-саркопенией и саркопенией, характеризуются выраженной разноречивостью результатов. Так, в исследовании В.-Ж. Ко et al. [15] содержание ОХС у больных, вошедших в группу пациентов со СМИ в интервале верхнего квартиля, было достоверно меньше, чем у лиц из 1-го и 2-го квартилей, и сопоставимо с таковым у пациентов из 3-го квартиля. В работе К. Kobayashi et al. [11] также установлено, что пациенты с саркопенией имели значимо более высокий уровень ОХС по сравнению с больными без саркопении, что полностью согласуется с результатом настоящей работы. С другой стороны, полученные и противоположные данные. D.O. Kang et al. [10] при изучении влияния СМИ на выживаемость пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обнаружили, что этот показатель является значимым предиктором трехлетней выживаемости больных, однако достоверно более низкий уровень ОХС имели пациенты с низким СМИ.

Концентрация ХС ЛПНП в настоящем исследовании не достигала целевых значений параметров липидного профиля для категории больных очень высокого риска сердечно-сосудистой смерти, по величине данного показателя исследуемые группы на различались. В упомянутой выше работе D.O. Kang et al. [10] уровень ХС ЛПНП также не достигал оптимальных значений независимо от значения СМИ, однако достоверно большее содержание ХС ЛПНП отме-

чено у пациентов со снижением СМИ. В работе В.-J. Ko et al. [15] получены неоднозначные результаты: наибольшая концентрация ХС ЛПНП зафиксирована у больных, вошедших во 2-й и 3-й квартиль по значению СМИ, в то время как пациенты из 1-го и 4-го квартилей имели более низкий уровень ХС ЛПНП.

Имеются данные, что ХС ЛПВП независимо и обратно связан с риском развития атеросклероза. Так, в работе P.J. Barter et al. [12] показано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза увеличивался при снижении уровня ХС ЛПВП даже в тех случаях, когда при применении статинов были достигнуты целевые значения содержания ХС ЛПНП. Тем не менее современные действующие руководства по лечению дислипидемии не рассматривают достижение высоких концентраций ХС ЛПВП в качестве основной цели медикаментозной терапии. Уровень ХС ЛПВП в настоящем исследовании был сопоставим во всех трех группах, что не противоречит результатам других авторов. В исследовании N. Zhang et al. [9] больные с саркопенией и без нее также значительно не различались по содержанию ХС ЛПВП.

Отрицательная корреляционная связь между массой скелетной мускулатуры и уровнем ОХС, установленная в настоящем исследовании, также находит подтверждение в клинических исследованиях, выполненных ранее. Так, S.O. Chin et al. [13] на примере когорты мужчин и женщин старше 65 лет выявили аналогичную взаимосвязь.

Вместе с тем общеизвестно, что дислипидемия крайне редко встречается изолированно. Наиболее часто отмечается комбинация нарушений липидного обмена с факторами риска, вызванными избыточной массой тела и сниженной физической активностью, которые в совокупности характерны для метаболического синдрома. Показано, что частота встречаемости метаболического синдрома у взрослых лиц может достигать 30 %, а в некоторых популяциях может быть еще выше [16]. Тем не менее, несмотря на потенциальное неблагоприятное влияние избыточного веса и ожирения на факторы риска и заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями, в некоторых исследованиях на примере больных ИБС показано увеличение выживаемости у пациентов с избыточной массой тела [17], что в современной литературе именуется «парадоксом ожирения у больных с ИБС». Аналогично и в настоящей работе снижение мышечной массы было ассоциировано не только с повышением уровня ОХС, но и со снижением ИМТ (по данным ROC-анализа пороговой величиной ИМТ явилось значение 30,1 кг/м²).

Таким образом, углубленная комплексная оценка композиционного состава тела является перспективным направлением в разработке и организации персонализированного подхода к профилактике, лечению и реабилитации больных с ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. World report on ageing and health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016.
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2); the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
3. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M.; European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39 (4): 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
4. Лесняк О.М., Белая Ж.Е., Баранова И.А. и др. Остеопороз: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
5. Kim T.N., Park M.S., Yang S.J., Yoo H.J., Kang H.J., Song W., Seo J.A., Kim S.G., Kim N.H., Baik S.H., Choi D.S., Choi K.M. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1497–1499. doi: 10.2337/dc09-2310
6. Han K., Park Y.M., Kwon H.S., Ko S.H., Lee S.H., Yim H.W., Lee W.C., Park Y.G., Kim M.K., Park Y.M. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008–2010. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e86902. doi:10.1371/journal.pone.0086902
7. Kim H., Suzuki T., Kim M., Kojima N., Yoshida Y., Hirano H., Saito K., Iwasa H., Shimada H., Hosoi E., Yoshida H. Incidence and predictors of sarcopenia onset in community-dwelling elderly Japanese women: 4-year follow-up study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015; 16 (1): 85.e1–85.e858. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.006
8. Han P., Yu H., Ma Y., Kang L., Fu L., Jia L., Chen X., Yu X., Hou L., Wang L., Zhang W., Yin H., Niu K., Guo Q. The increased risk of sarcopenia in patients with cardiovascular risk factors in Suburb-Dwelling older Chinese using the AWGS definition. *Sci Rep*. 2017; 7: 9592. doi: 10.1038/s41598-017-08488-8
9. Zhang N., Zhu W.L., Liu X.H., Chen W., Zhu M.L., Kang L., Tian R. Prevalence and prognostic implications of sarcopenia in older patients with coronary heart disease. *J. Geriatr. Cardiol.* 2019; 16 (10): 756–763. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.002
10. Kang D.O., Park S.Y., Choi B.G., Na J.O., Choi C.U., Kim E.J., Rha S.-W., Park C.G., Hong S.-J., Seo H.S. Prognostic impact of low skeletal muscle mass on major adverse cardiovascular events in coronary artery disease: a propensity score-matched analysis of a sin-

- gle center all-comer cohort. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 712. doi: 10.3390/jcm8050712
11. Kobayashi K., Imagama S., Ando K., Machino M., Tanaka S., Morozumi M., Kanbara S., Ito S., Inoue T., Ishiguro N., Hasegawa Y. Predictors of presarcopenia in community-dwelling older adults: A 5-year longitudinal study. *Modern Rheumatol.* 2019; 29 (6): 1053–1058. doi: 10.1080/14397595.2018.1551171
 12. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., Maroni J., Szarek M., Grundy S.M., Kastelein J.J., Bittner V., Fruchart J.C. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1301–1310. doi:10.1056/NEJMoa064278.
 13. Chin S.O., Rhee S.Y., Chon S., Hwang Y.C., Jeong I.K., Oh S., Ahn K.J., Chung H.Y., Woo J.T., Kim S.W., Kim J.W., Kim Y.S., Ahn H.Y. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e60119. doi: 10.1371/journal.pone.0060119
 14. Покровский А.В. Хронические нарушения висцерального кровообращения. В кн.: Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина, 1979. 132–161.
 15. Ko B.J., Chang Y., Jung H.S., Yun K.E., Kim C.W., Park H.S., Chung E.C., Shin H., Ryu S. Relationship between low relative muscle mass and coronary artery calcification in healthy adults. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36: 1016–1021. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307156
 16. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (4): 629–636. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
 17. Sanada K., Chen R., Willcox B., Ohara T., Wen A., Takenaka C., Masaki K. Association of sarcopenic obesity predicted by anthropometric measurements and 24-y all-cause mortality in elderly men: The Kuakini Honolulu Heart Program. *Nutrition.* 2018; 46: 97–102. doi: 10.1016/j.nut.2017.09.003

BLOOD LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND SARCOPENIA

I.I. Grigorieva¹, T.A. Raskina¹, K.E. Krivoshepova², O.S. Malysheva¹, M.V. Letaeva¹, V.L. Masenko², O.L. Barbarash²

¹Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650029, Kemerovo, Voroshilova str., 22

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovyy blvd., 6

Objective of the study was to investigate the characteristics of lipid metabolism in male patients with coronary artery disease (CAD) depending on the state of muscle mass, strength and function. **Material and methods.** The investigation enrolled 79 male patients with a reliable diagnosis of CAD, verified by coronary angiography (median age 63 (57; 66) years). Diagnosis of sarcopenia was based on the recommendations of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, 2010) with the examining of muscle strength, muscle mass and muscle function. Total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoproteins (HDL) and low-density lipoproteins (LDL) content was determined in fasting blood serum by spectrophotometric method. Patients were divided into 3 groups (according to the definition of EWGSOP, 2010): 1st—31 patients without sarcopenia, 2nd—21 patients with presarcopenia, and 3rd—27 patients with sarcopenia. **Results and discussion.** There was an inverse correlation between the level of total cholesterol in patients and the musculoskeletal index ($r = -0.315$; $p = 0.005$) and the total skeletal muscle area at level L_{III} ($r = -0.277$; $p = 0.013$). Comparative analysis in the group of patients with coronary artery disease and sarcopenia showed significant higher levels of total cholesterol compared with those in patients with coronary artery disease without sarcopenia (5.20 (3.75; 6.00) mmol/l vs 3.90 (3.40; 4.60) mmol/l; $p = 0.03$). According to the results of regression analysis, a direct relationship was found between the value of total cholesterol and the risk of decreasing of the musculoskeletal index (odds ratio 1.914, 95 % confidence interval 1.166–3.141). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis provided the critical value of total cholesterol as 4.7 mmol/l. **Conclusion.** The presence of sarcopenia in patients with CAD was associated with severe proatherogenic disorders of the lipid profile of the blood. Hypercholesterolemia is an additional predictive factor in reducing muscle mass.

Keywords: atherosclerosis, lipids, sarcopenia, coronary artery disease.

Статья поступила 10 июля 2020 г.
Принята к печати 18 августа 2020 г.

**АТЕРОКАЛЬЦИНОЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ И ЕГО АССОЦИАЦИЯ
С НАРУШЕНИЕМ ЛИПОПРОТЕИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ, МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА
И СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ
(ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ)**

А.В. Аникина¹, Ю.П. Никитин¹, М.Е. Амелин²

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

²*ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России
630108, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130/1*

Цель исследования – изучение возможной ассоциации гиперлипидемии, атеросклероза и кальциноза артериальной стенки со структурными особенностями ахилловых сухожилий. **Материал и методы.** Группу обследованных составили 148 человек, госпитализированных в сосудистое отделение ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» с целью стентирования внутренней сонной артерии. Всем пациентам выполнены полное физикальное и инструментальное обследование, биохимический анализ крови. **Результаты.** Установлено, что у лиц с уровнем общего холестерина крови выше 5,0 ммоль/л площадь сечения ахиллова сухожилия больше, чем у обследуемых с содержанием общего холестерина менее 5,0 ммоль/л ($p = 0,05$), у пациентов с высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) площадь сечения ахиллова сухожилия в 1,5 раза больше, чем у людей с низким содержанием холестерина ЛПНП. В зависимости от плотности атеросклеротических бляшек все пациенты были разделены на две группы. У пациентов с низкой или средней плотностью бляшек площадь сечения ахиллова сухожилия составила в среднем 335 мм², плотность – 59 НУ, отложение кальция в ахилловых сухожилиях выявлено в 38 % случаев, в группе с высокой плотностью атеросклеротических бляшек – соответственно 441 мм², 66 НУ, 52 % случаев. **Заключение.** У лиц с высоким содержанием фракции атерогенного холестерина отмечается повышение площади сечения ахилловых сухожилий. Отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости кальциноза ахилловых сухожилий у пациентов с атерокальцинозом.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперхолестеринемия, сухожилие трехглавой мышцы голени.

Соединительная ткань является многокомпонентной системой с высокой степенью организации. Отклонения соотношения образующих ее биополимеров могут повлечь за собой нарушения структуры и функций множества органов и систем [1]. Одной из наиболее поверхностных и доступных для исследования, но в то же время недостаточно изученных является ткань сухожилия. В сухожилии в процессе эмбрионального гистогенеза одни клетки

не дифференцируются в другие, поэтому при травмах или дегенеративных изменениях для его восстановления дифференцируются и пролиферируют ткани стволового резерва с общими биологическими свойствами [2]. В структуре сухожилия основную роль играют коллагеновые волокна, сформированные в том числе за счет гликопротеинов и особенностей citoархитектоники клеток [3, 4]. При образовании ткани сухожилия протеогликаны связывают друг с

Аникина Анастасия Викторовна – очный аспирант лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних болезней, e-mail: a.v.anikina@yandex.ru

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний

Амелин Михаил Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики

другом коллагеновые волокна, обеспечивая их взаимную стабилизацию [5].

Доказано, что гены, участвующие в формировании одной группы волокон, могут влиять на развитие другого вида соединительной ткани. К примеру, локализованный в 11-й хромосоме (11q13.4) ген белка трансмембранного рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) *LRP5* играет ключевую роль в скелетном гомеостазе, и мутациями в нем вызваны многие нарушения плотности костной ткани (2220С-Т, rs121908668) [6]. Один из белков, участвующих в модификации риска атеросклероза, кодируется однонуклеотидными вариантами генов *COL27A1* (rs1249744; rs946053) и *TNC* (rs13321; rs2104772; rs1330363), эти же гены отвечают за ускорение процессов дегенерации в сухожилиях [7]. *COL1A1* локализован на 21-м плече 17-й хромосомы (17q21.33) и кодирует α 1-цепь коллагена I типа, который наиболее распространен в костной ткани, роговице глаз, дерме и тканях сухожилий, что и обуславливает механизм возникновения патологии данных структур. Коллаген I типа является основным компонентом белка связок и составляет 70–80 % его сухой массы. Ген *COL5A1*, локализованный на 9-й хромосоме (9q34.2-q34.3), кодирует α 1-цепь коллагена V типа, который совместно с коллагеном I типа играет важную роль в регуляции фибрилlogenеза. Мутации в данном гене (rs3196378) ассоциированы с возникновением разрывов и тендовагинопатии ахиллова сухожилия и крестообразных связок [8].

Также с разрывом и тендинопатией ахиллова сухожилия связан полиморфизм G1023T (rs1800012) функционального сайта связывания Sp1 в интроне 1 [9]. В исследовании «случай–контроль» обнаружены статистически значимые различия по частотам генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4789932 гена *TIMP2* и rs679620 гена *MMP3* у лиц с тендинопатией и разрывами ахиллова сухожилия в сравнении с лицами без патологии сухожилия [10]. Ген *MMP3* (*STMY1*) локализован на 11-й хромосоме (11q22.3) и кодирует стромелизин I – белок семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которые принимают участие в различных физиологических (эмбриональное развитие, размножение, перестройка тканей) и патологических (артрит, метастазирование опухоли) процессах. Избыточная экспрессия гена *MMP3* может увеличить риск сухожильной дегенерации и способствовать разрыву сухожилия в связи с тем, что кодируемый им белок ускоряет разрушение протеогликанов, декорина и ламинина. Показана связь между полиморфизмами гена (rs679620 G,

rs591058 C, rs650108 A) и развитием тендовагинопатии ахиллова сухожилия [10]. Кроме того, при исследовании британской когорты установлено, что взаимодействие G-аллеля гена *MMP3* (rs679620) и T-аллеля гена *COL5A1* (rs12722) значительно увеличивает риск данной патологии. В свою очередь снижение уровня экспрессии гена *TIMP2* нарушает баланс TIMP/ММП и отрицательно влияет на гомеостаз внеклеточного матрикса [11].

Об усилении разрушения внеклеточного матрикса ткани ахиллова сухожилия также свидетельствует повышение в измененной ткани ахиллова сухожилия активности матриксных металлопротеиназ ММП2 и ММП9 [12, 13]. Высокая активность ММП также наблюдается в атеросклеротическом очаге, так как макрофаги атеросклеротических бляшек продуцируют значительное количество ММП [14]. Протеазы инициируют процесс разрушения структуры атеромы, увеличивают ее подвижность, вероятность отрыва от сосудистой стенки и появление эмбола, способного вызвать закупорку сосуда [15]. Выделение большого количества ММП при разрушении ахиллова сухожилия и атеросклеротической бляшки, наличие общих генов, кодирующих перестройку кожи, коллагена сухожилий и сосудистой стенки, позволяют предположить наличие общего в механизмах атерогенеза и нарушения целостности ахиллова сухожилия. Целью нашего исследования являлось изучение возможной ассоциации гиперлипидемии, атеросклероза и кальциноза артериальной стенки со структурными особенностями ахилловых сухожилий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Новосибирск).

Критерии включения: пациенты с гиперхолестеринемией и атеросклерозом сонных артерий, подтвержденными инструментальными методами (мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковая доплерография), подписавшие информированное согласие на проведение процедур, связанных с выполняемым исследованием (в том числе с введением контрастного препарата и лучевой нагрузкой).

Критерии исключения: ишемический инсульт давностью менее полугода; острые и хронические инфекционные заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; хроническая почечная недостаточность; онкологические заболевания; эндокринные заболевания, включая сахарный диабет; занятие профессиональным спортом ранее или в последние месяцы; наличие в анамнезе аллергических реакций на контрастные препараты; клиренс креатинина менее 45 л/мин; отказ от подписания информированного согласия на проведение процедур, связанных с проводимым исследованием (в том числе с введением контрастного препарата и лучевой нагрузкой).

Программа и протоколы исследования разработаны на основе стандартизированных международных и российских критериев. Исследование одобрено комитетом по этике НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 126 от 29 ноября 2016 г.). Все пациенты письменно информированы о предстоящем исследовании, проводимых процедурах и их возможных побочных эффектах. Участники исследования подписали по два экземпляра добровольного информированного согласия, один из которых был выдан пациенту.

Протокол исследования включал анамнез заболевания с оценкой факторов риска (степень артериальной гипертензии, наличие нарушений углеводного обмена, курение, избыточный вес, потребление алкоголя, низкая физическая активность, данные о предыдущих заболеваниях родственников первой и второй степени родства), уточнение наличия клинических проявлений заболеваний сердца и сосудов, других хронических неинфекционных заболеваний, установление объективного статуса, анализ результатов проведенных инструментальных исследований.

При первичном осмотре оценивали антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер, индекс массы тела), анкетировали пациентов на наличие поведенческих особенностей, собирали алиментарный анамнез. При физикальном осмотре особое внимание уделяли оценке телосложения, видимым дефектам тела (в том числе патологическим элементам на коже, ригидности кожных покровов), нарушению координации движений, степени упитанности, степени мышечного развития и физической тренированности. При осмотре голеностопных суставов оценивали их конфигурацию, контуры. Для оценки ахиллова сухожилия применяли осторожную, но достаточно глубокую пальпацию, охватывая область сухожилия двумя пальцами (большим и указательным).

У всех испытуемых был проведен однократный забор крови с использованием вакутейнеров из локтевой вены утром натощак через 12 часов после последнего приема пищи. Биохимические параметры определяли ферментативными методами с использованием стандартных реагентов Biocon Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе KoneLab 300i (Финляндия). По рекомендации ЕОК/ЕОА от 2016 г. для оценки гиперлипидемии и определения тактики дальнейшей терапии определяли содержание холестерина ЛПНП по формуле Фридвальда.

Мультиспиральную компьютерную томографию-ангиографию проводили с использованием томографа Somatom Definition AS (Siemens Healthcare, Германия) в соответствии со стандартным протоколом. Напряжение на трубке составляло 120–140 кВ, время сканирования — 100–200 мс, толщина среза — 0,5 мм. Радиационная нагрузка 15–20 мЗв. Обработка данных проводилась на рабочей станции томографа: для визуализации восходящей аорты и ее ветвей по всей длине выполнялись трехмерные и многоплоскостные реконструкции. Сегменты сосудов с плохим качеством изображения из дальнейшего анализа исключались. Проведены исследования брахиоцефальных артерий, восходящего и брюшного отделов аорты и их ветвей. Визуализация калибра и диаметра сосуда выполнена путем внутривенного введения рентгеноконтрастного препарата Оптирей 300 мг йода в 1 мл. Объем атеросклеротической бляшки вычисляли путем аппаратного определения объема выделенной области. Тщательно оценивали ахилловы сухожилия, их структуру, плотность, размеры (сагиттальный, поперечный и вертикальный). Площадь сечения сухожилия определяли по формуле $S = \text{сагиттальный размер} \times \text{поперечный размер}$. Плотность ткани сухожилия измеряли в нескольких участках, оценивали среднее значение и выражали в единицах Хаунсфилда (НУ).

Обследовано 148 человек (98 мужчин, 50 женщин), находившихся на лечении в сосудистом отделении ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии». Возраст пациентов составлял 61 ± 11 лет, масса тела — $84,0 \pm 1,4$ кг. Более 77 % обследованных имели избыточный вес или ожирение (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²). У 53 больных выявлены клинические или инструментальные признаки нарушения мозгового кровообращения, 33 человека госпитализированы в сосудистое отделение для установки стента в одну или обе внутренние сонные артерии. 93 пациента предъявляли жалобы на периодическую головную боль, головокружение. С диагнозом артериальная гипертензия 1-й или 2-й степени наблюдались 58 человек, 90 больным установлена

3-я степень. Все пациенты принимали антигипертензивные препараты. На момент исследования у 109 человек уровень общего холестерина был $\geq 5,0$ ммоль/л, 16 пациентов принимали статины в дозе 10–20 мг в сутки.

Качественные переменные описывали абсолютными частотами (n) и процентами. При описании количественных переменных использовали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего (σ) в случае нормального распределения показателя, медиану (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) в случае распределения переменных, отличного от нормального. Для проверки распределения на предмет соответствия нормальному закону применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед поступлением в отделение все испытуемые неоднократно обращались за консультацией к неврологу, кардиологу, травматологу, хирургу-ортопеду и другим специалистам согласно клиническим данным и биохимическим анализам, включая липидный профиль крови.

В отделении всем пациентам проведено тщательное физикальное и инструментальное обследование ахилловых сухожилий. При пальпации установлено, что сухожилия симметричные, безболезненные, без участков видимого утолщения, деформации, кожные покровы над голеностопными суставами не изменены. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии у 24 пациентов в ткани сухожилия визуализировались участки снижения плотности, соответ-

ствующие жировой ткани, у 83 больных в ткани сухожилия были выявлены участки отложения кальция.

Каждому обследуемому проводили анализ для выявления дислипидемии. Из всех лиц 27 имели липоидную дугу роговицы, у 17 из них дуга была не полностью замкнута. У 12 пациентов обнаружены участки ксантоматоза в области верхних или нижних век.

В табл. 1 представлено содержание липидов в плазме крови на момент исследования, в табл. 2 – площадь сечения, плотность ахиллова сухожилия у пациентов в зависимости от уровня фракций холестерина крови.

Анализ показателей велся с поправкой на возраст. Все обследуемые были поделены на две группы в зависимости от уровня фракций холестерина. У пациентов с уровнем общего холестерина выше 5,0 ммоль/л площадь сечения сухожилия была больше, чем у лиц с содержанием общего холестерина менее 5,0 ммоль/л ($p = 0,05$). В группе с высоким уровнем ХС ЛПНП также отмечено увеличение концентрации общего холестерина и коэффициента атерогенности, что может служить признаком наличия у пациентов вторичной гиперхолестеринемии. При уровне холестерина ЛПНП 3,5 ммоль/л и более (близкому к повышенному) у пациентов отмечалось достоверное (в 1,5 раза; $p = 0,01$) увеличение площади ахиллова сухожилия, а также его плотности. Так как определение содержания холестерина ЛПНП по формуле Фридвальда имеет ряд ограничений, в последних рекомендациях предлагается использовать концентрацию холестерина неЛПВП в качестве более надежного показателя, который помимо этого прост в расчете и не требует проведения дополнительных анализов. Для большей объективности измерения сухожилий также проводилось у лиц с высоким уровнем холестерина, не связанного с фракцией ЛПВП. При содержании холестерина

Таблица 1

Содержание липидов в плазме крови, ммоль/л

Содержание липида	n	M	σ	Me	ИИ
ОХС	148	5,8	1,3	3,8	2,9; 4,6
ХС неЛПВП	148	4,5	1,2	4,7	3,7; 5,3
ХС ЛПНП	148	3,9	1,1	3,8	2,9; 4,6
ХС ЛПВП	148	1,3	0,4	1,2	1,0; 1,4
ТГ	148	1,9	0,8	1,7	1,4; 2,1
Коэффициент атерогенности	148	3,8	1,1	3,8	3,0; 4,6

Примечание. Здесь и в табл. 2 ХС – холестерин; ЛПВП, ЛПНП – липопротеины высокой и низкой плотности соответственно; неЛПВП – липопротеины невысокой плотности.

нелПВП 4,5 ммоль/л и более площадь сечения и плотность сухожилия составили соответственно 409 ± 15 мм² и $65 \pm 1,2$ НУ, что достоверно выше, чем в группе с концентрацией холестерина нелПВП меньше 4,5 ммоль/л ($p = 0,01$).

Одним из клинических проявлений дислипидемии является атеросклероз. Στα пациентам из 148 была проведена мультиспиральная компьютерная томография брахиоцефальных артерий. В 88 % случаев обнаружены атеросклеротические бляшки разной плотности: у 83 (94 %) больных — средней плотности, у 56 (64 %) — высокой, у 5 (6 %) — низкой (сумма показателей более 100 % в связи с тем, что у одного и того же пациента могли быть бляшки различной степени плотности). Сорока больным из 148 была проведена мультиспиральная компьютерная томография с ангиоконтрастированием

брюшного отдела аорты и ее ветвей. У 40 пациентов обнаружены атеросклеротические бляшки, в том числе у 23 (58 %) — средней плотности, у 37 (93 %) — высокой; бляшек низкой плотности не выявлено. Среди обследованных встречались лица с атеросклеротическими бляшками всех трех типов, причем у одного пациента могли быть бляшки разных типов. Все больные были подразделены на две группы в зависимости от плотности бляшек (при наличии образований разной степени плотности пациента относили в группу с большим типом); в I группу вошли пациенты с низкой или средней плотностью атеросклеротической бляшки, во II — с высокой (табл. 3).

В табл. 4 представлена зависимость между степенью кальцификации атеросклеротических бляшек (сонной артерии и ее ветвей и

Таблица 2

Показатели ахилловых сухожилий и содержание липидов крови, $M \pm \sigma$

Показатель	Возраст, лет	Площадь сечения сухожилия, мм ²	Плотность сухожилия, НУ	Содержание ОХС	Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	Содержание ХС нелПВП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
Содержание общего ХС $\geq 5,0$ ммоль/л	$65,0 \pm 0,9$	399 ± 13	$64,0 \pm 1,1$	$6,4 \pm 0,9$	$4,4 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$
ОХС $< 5,0$	$51,0 \pm 2,0$	$225 \pm 12^*$	$49,0 \pm 2,0^*$	$4,2 \pm 0,1^*$	$2,5 \pm 0,1^*$	$3,0 \pm 0,1^*$	$3,3 \pm 0,2^*$
Содержание ХС ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л	$64,0 \pm 0,9$	401 ± 14	$65,0 \pm 1,1$	$6,5 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,1$
Содержание ХС ЛПНП $< 3,5$ ммоль/л	$54,0 \pm 1,7$	$251 \pm 13^*$	$51,0 \pm 1,6^*$	$4,5 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,1^*$	$3,0 \pm 0,1^*$
Содержание ХС нелПВП $\geq 4,5$ ммоль/л	$65,0 \pm 1,0$	409 ± 15	$65,0 \pm 1,2$	$6,7 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,2$
Содержание ХС нелПВП $< 4,5$ ммоль/л	$55,0 \pm 1,5$	$272 \pm 15^*$	$52,0 \pm 1,5^*$	$4,6 \pm 0,1^*$	$2,9 \pm 0,1^*$	$3,4 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,1^*$
Коэффициент атерогенности $\geq 3,0$	$62,0 \pm 1,0$	377 ± 14	$62,0 \pm 1,2$	$6,0 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$4,9 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,1$
Коэффициент атерогенности $< 3,0$	$59,0 \pm 2,1$	$284 \pm 22^*$	$54,0 \pm 2,1^*$	$5,3 \pm 0,2^*$	$3,0 \pm 0,2^*$	$3,6 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,1^*$

* Отличие от величины показателя пациентов с большей величиной соответствующего параметра статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели ахилловых сухожилий в зависимости от плотности атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий

Показатель	I группа ($n = 55$)	II группа ($n = 93$)	p
Площадь сечения сухожилия, мм ²	339 ± 137	441 ± 113	0,07
Плотность ткани сухожилия, НУ	59 ± 13	66 ± 10	0,05
Объем атеросклеротической бляшки, мм ³	90 ± 18	190 ± 28	0,01
Наличие отложений кальция в сухожилии, n (%)	21 (38)	48 (52)	0,08

Таблица 4

**Показатели ахилловых сухожилий и биохимические параметры
в зависимости от степени кальцификации атеросклеротических бляшек, $M \pm \sigma$**

Показатель	Кальцификация есть	Кальцификации нет
Возраст	67±1,1	54±1,1
Площадь сечения сухожилия, мм ²	417±15	269±12
Плотность ткани сухожилия, НУ	68±1,1	68±1,1
Плотность кальцинированного участка, НУ	275±12	—
Объем атеросклеротической бляшки, мм ³	160±16	160±16
Плотность кальция в бляшке, НУ	281±12	108±16
Содержание кальция в крови, ммоль/л	2,3±0,2	1,8±0,3
Содержание фосфора в крови, ммоль/л	1,9±0,2	1,1±0,1
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,1	3,1±0,1
Содержание холестерина неЛПВП, ммоль/л	5,2±0,1	3,7±0,1
Коэффициент атерогенности	4,2±0,2	3,5±0,2

брюшного отдела аорты и ее ветвей), шириной и площадью ахиллова сухожилия и степенью кальцификации сухожилия.

Существенных различий в каких-либо параметрах исследования между мужчинами и женщинами не обнаружено. У пациентов с наличием дуги роговицы ширина ахиллова сухожилия была значительно больше ($p = 0,004$), а кальциноз встречался значительно чаще ($p = 0,035$), чем при отсутствии дуги.

Выполнен анализ взаимосвязи показателей отложений кальция в атеросклеротических бляшках с другими переменными, в том числе с возрастом. При разработке регрессионной модели кальцифицированного атеросклероза наиболее подходящим было сочетание возраста и площади сечения ахиллова сухожилия. Несмотря на то что мы не получили достоверных различий между группами с наличием и отсутствием кальциноза атеросклеротических бляшек, наметилась некая тенденция к увеличению частоты кальциноза ахилловых сухожилий у пациентов с атерокальцинозом. Как одним из лучших предикторов степени атерокальциноза нами взята модель обызвествления ахиллова сухожилия, которую можно использовать в квадратном уравнении для прогнозирования кальцификации атеросклеротических бляшек у пациентов. Взятие производной квадратного уравнения ширины ахиллова сухожилия как функции дает линейную функцию, представляющую скорость изменения отложения кальция при изменении сухожилия. Эта производная указывает на то, что при изменении сухожилия с меньшей или нормальной шириной увеличение участков кальциноза будет больше, чем при том же приращении изменения в сухожилии с участками отложения липидов. Тесная связь между кальцием и ахилловым сухожилием подчеркивает важную диагностиче-

скую ценность размеров и плотности сухожилия для оценки состояния сосудов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отложение липидов в тканях, как правило, является результатом длительной гиперлипидемии и повреждений клеток. Липиды могут накапливаться в нескольких типах тканей: стенка артерий, кожа, сухожилия, роговица. Липоидоз артерий — это наиболее частое и клинически значимое нарушение липидного обмена. Накопление холестерина и связанные с этим клеточная пролиферация и фиброз служат морфологической основой атеросклероза. Атеросклероз является общей причиной ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, перемежающейся хромоты и нарушений кровотока в жизненно важных органах. Атерогенными считаются липопротеины низкой и очень низкой плотности или их разновидности. При длительно текущей гиперхолестеринемии происходит отложение холестерина в коже, чаще всего вокруг глаз. Ксантомы сухожилий, как правило, обнаруживаются на разгибательных сухожилиях тыльной части рук, на ахилловом сухожилии и в месте прикрепления коленных сухожилий к большеберцовой кости. В области сухожилий обнаруживаются плотные безболезненные подкожные узлы, располагающиеся в фасциях, связках, ахилловых сухожилиях или сухожилиях разгибателей ладоней, коленей, локтей. Гистологически эти изменения представляют собой пенные клетки перисухожильного расположения, перемежающиеся с клетками воспалительного инфильтрата [16]. Они исчезают, если нормализуются липидные показатели.

Липидная дуга роговицы может быть проявлением нарушенного обмена липидов, что явля-

ется неблагоприятным прогностическим признаком. У молодых людей с липидной дугой роговицы наблюдается раннее развитие ишемической болезни сердца. Липидный дистресс-синдром — это заболевание, обусловленное нарушениями липидного метаболизма. В настоящее время по предложению академика В.С. Савельева такие заболевания, как облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и органов брюшной полости, липогенный панкреатит, холестероз желчного пузыря, жировой гепатоз, рассматриваются с позиций липидного дистресс-синдрома. Химическая природа липидных отложений хорошо изучена: их основу составляют эфиры холестерина и, в меньшей степени, «чистый» холестерин. Гистологическая картина холестероза желчного пузыря характеризуется отложением эфиров холестерина в слизистой оболочке, причем в основном не межклеточно, а в так называемых «пенистых», или ксантомных, клетках, скопление которых и определяет характерную микроскопическую картину [17]. Некоторые авторы [18] отмечали отсутствие корреляции между содержанием липидов в плазме и отложениями липидов в ткани. Высказано предположение, что эти различия вызваны различным временем воздействия повышенного уровня холестерина. Определение продолжительности гиперлипидемии является важным для определения прогноза при анализе определенных факторов риска.

В нашем исследовании мы отмечаем более частые признаки отложения липидов в структуре сухожилия в виде участков жировой плотности у пациентов с гиперхолестеринемией и большим объемом атеросклеротических бляшек. Подобные результаты получили В.В. Генкель с соавторами при исследовании лиц с семейной гиперхолестеринемией и уровнем общего холестерина более 7,5 ммоль/л или при содержании ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л. Они обнаружили, что у пациентов с определенным или вероятным диагнозом семейной гиперхолестеринемии ширина и толщина ахилловых сухожилий были значимо выше, чем у больных с отсутствием семейного анамнеза [19].

Л.В. Масенко с соавторами установлена корреляция между уровнем кальция и фосфора крови, наличием участков остеопороза и отложением кальция в стенках сосудов [20]. Процесс отложения кальция в тканях, по-видимому, сходен, поэтому мы можем предполагать, что у людей с выраженным атерокальцинозом артериальной стенки кальциноз ахилловых сухожилий встречается чаще. Компьютерная томография обнаруживает только плотные бляшки или те, в которых есть отложения кальция, и не измеряет выраженность жировых полос или «мягкой» атеромы, эта недооценка может быть значимой

у молодых пациентов. Несмотря на то что мы не получили достоверных различий между группами с наличием и отсутствием кальциноза атеросклеротических бляшек, имелась тенденция к увеличению частоты кальциноза ахилловых сухожилий у пациентов с атерокальцинозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с высоким содержанием фракций атерогенного холестерина отмечается повышение площади сечения ахиллова сухожилия. Несмотря на то что у лиц с гиперхолестеринемией плотность сухожилия была выше, чем у лиц с низким уровнем холестерина, у этих пациентов чаще обнаруживались липидные включения в ткани сухожилия. Также установлена зависимость между уровнем кальция и фосфора в крови и наличием участков отложения кальция в сухожилиях и стенках сосудов.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимницкий А.Н., Башкатов С.А., Хаснутдинова С.Б. Содержание и метаболизм гликозаминогликанов в органах и тканях белых крыс различного возраста. *Биомед. химия*. 2004; 50 (6): 592–600.
2. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб., 2008. 380 с.
3. Тендология — учение о форме и строении сухожилий. Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. Ред. Н.С. Горбунов. Красноярск, 2003. 49–51.
4. Pimentel S.B. Cellular aspects of elastogenesis in the elastic tendon of the chicken wing. *Cell. Biol. Int.* 2003; 27 (7): 579–586.
5. Соединительная ткань в детском возрасте. Ред. Р.Р. Кильдиярова. Ижевск, 2009. 142 с.
6. Longo U.G., Fazio V., Poeta M.L., Rabitti C., Franceschi F., Maffulli N., Denaro V. Bilateral consecutive rupture of the quadriceps tendon in a man with BstUI polymorphism of the COL5A1 gene. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010; 18 (4): 514–518.
7. Saunders C.J., Merwe L., Cook J., Handley C.J., Collins M., September A.V. Extracellular matrix proteins interact with cell-signaling pathways in modifying risk of achilles tendinopathy. *J. Orthop. Res.* 2015; 33 (6): 898–904.
8. Sanna S., Jackson A.U., Nagaraja R., Willer C.J., Chen W.M., Bonnycastle L.L., Shen H., Timpson N., Lettre G., Usala G., Chines P.S., Stringham H.M., Scott L.J., Dei M., Lai S., Albai G., Crisponi L., Naitza S., Doheny K.F., Pugh E.W., Ben-Shlomo Y., Ebrahim S., Lawlor D.A., Bergman R.N., Watanabe R.M., Uda M., Tuomilehto J., Coresh J., Hirschhorn J.N., Shuldiner A.R., Schlessinger D., Collins F.S., Smith G.D., Boerwinkle E., Cao A., Boehnke M., Abecasis G.R., Mohlke K.L. Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height. *Nat. Genet.* 2008; 40 (2): 198–203.

9. Chen W., Meyer N.C., McKenna M.J., Pfister M., McBride Jr D.J., Fukushima K., Thys M., Camp G.V., Smith R.J.H. Singlenucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin. Genet.* 2007; 71: 406–414.
10. Nuytinck L., Freund M., Lagae L., Pierard G.E., Hermanns-Le T., Paepe A.D. Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Amer. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1398–1402.
11. Khoury L., Ribbans W.J., Raleigh S.M. MMP3 and TIMP2 gene variants as predisposing factors for Achilles tendon pathologies: Attempted replication study in a British case-control cohort. *Meta Gene.* 2016; 9: 52–55.
12. Pingel J., Fredberg U., Qvortrup K. et al. Local biochemical and morphological differences in human Achilles tendinopathy: a case control study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012; 13: 53.
13. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. *Медицина и образование в Сибири.* 2010; (5): 2.
14. Brown D.L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 733–741.
15. Панкратов В.Г. Ксантоматозы кожи и слизистых оболочек как проявления дислипидемий. *Мед. новости.* 2014; (6): 16–20.
16. Кузнецов В.В., Гуляев Н.И., Павлович И.М. Атеросклероз и дислипидемии. Часть III. Клинические проявления, диагностика, принципы профилактики и лечения атеросклероза. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2012; (3): 9–25.
17. Vaziri N.D., Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011; 31: 189–196.
18. Chen S.C., Hung C.C., Kuo M.C., Lee J.J., Chiu Y.W., Chang J.M., Hwang S.J., Chen H.C. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e55643.
19. Генкель В.В., Колядич М.И., Лебедев Е.В., Кузнецова А.С., Портнова Р.Г., Шапошник И.И. Ультразвуковое исследование ахилловых сухожилий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (9): 39–44.
20. Масенко В.Л., Семенов С.Е., Коков А.Н. Атерокальциноз и остеопороз. Связи и условия взаимного влияния. Обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; (2). 93–102.

ATHEROCALCINOSIS OF THE ARTERIAL WALL AND ITS ASSOCIATION WITH DISORDER OF BLOOD LIPOPROTEIN PROFILE, MINERAL EXCHANGE AND STRUCTURAL CHANGES OF ACHILLES TENDON (ACCORDING TO COMPUTER TOMOGRAPHY DATA)

A.V. Anikina¹, Yu.P. Nikitin¹, M.E. Amelin²

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

²Federal Center of Neurosurgery of Minzdrav of Russia
630108, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko, 130/1

The purpose of the study was to study the possible association of hyperlipidemia, atherosclerosis and calcification of the arterial wall with the structural features of Achilles tendons. **Material and methods.** The group of examined patients was 148 people hospitalized in the vascular department of the Federal Center for Neurosurgery with the aim of stenting the internal carotid artery. All patients underwent a complete physical, instrumental examination and a biochemical blood test. **Results.** It was found that in individuals with a total cholesterol level higher than 5.0 mmol / L, the tendon cross-sectional area was larger than in subjects with cholesterol level less than 5.0 mmol / L ($p = 0.05$), in patients with increased low density cholesterol (LDL-C) content the of the tendon cross-sectional area was 1.5 times larger in people with low LDL-C concentration. Further, all patients were divided into 2 groups depending on atherosclerotic plaque density. In patients with a low or medium atherosclerotic plaque density, the average tendon cross-sectional area was 335 mm², the tendon density was 59HU, calcium deposition in the Achilles tendon was detected in 38 % cases, in the group with atherosclerotic plaque density – 441 mm², 66 HU, 52 %, respectively. **Conclusions.** In individuals with high levels of fractions of atherogenic cholesterol, an increase in the cross-sectional area of the Achilles tendon is noted. There is also a tendency towards an increase in the incidence of calcinosis of the achilles tendons in patients with atherocalcinosis.

Keywords: atherosclerosis, hypercholesterolemia, tendon of leg triceps muscle.

Статья поступила 19 июня 2020 г.
Принята к печати 24 августа 2020 г.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ
В ПРОСПЕКТИВНОЙ ВЫБОРКЕ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА 19–22 ЛЕТ
В Г. НОВОСИБИРСКЕ ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2014–2019 гг.)**

Е.В. Стрюкова, М.С. Трошина, Д.В. Денисова, А.В. Суханов

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

Уровень липидов в детстве коррелирует с содержанием липидов у взрослых, а дислипидемия является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Цель исследования – изучить динамику концентрации общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) у лиц молодого возраста с 2014 по 2019 г. **Материал и методы.** В 2014 г. на основе скрининга подростков – учащихся средних общеобразовательных школ – была сформирована группа лиц для проспективного исследования из 105 человек, у которых проводился анализ липидного профиля. В 2019 г. выполнен повторный анализ. Содержание в сыворотке крови ОХ, ХС ЛПВП и ТГ определяли энзиматическими методами на автоанализаторах с использованием стандартных реактивов. Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали с использованием формулы Фридвальда. **Результаты.** С 2014 по 2019 г. вырос уровень ОХ (с 154,5 до 163,0 мг/дл, $p = 0,005$), преимущественно за счет подгруппы мужчин, и ХС ЛПВП (с 44,5 до 62,5 мг/дл, $p < 0,001$) как у мужчин, так и у женщин. С 2014 по 2019 г. заметна общая тенденция к снижению содержания ХС ЛПНП, однако достоверная разница получена только в женской подгруппе (соответственно 96,8 и 86,3 мг/дл, $p = 0,038$). Уровень ТГ увеличился с 2014 по 2019 г. (с 61,0 до 64,0 мг/дл) преимущественно за счет подгруппы мужчин. При этом концентрация ОХ в 2014 г. у женщин была больше, чем у мужчин ($p = 0,014$), ХС ЛПВП – в 2014 г. ($p = 0,022$) и 2019 г. ($p < 0,001$), а содержание ТГ в 2019 г. – меньше ($p = 0,021$). По уровню ХС ЛПНП мужчины и женщины достоверно не различались как в 2014 г., так и в 2019 г. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о закономерной динамике липидного профиля у лиц молодого возраста за пятилетний период в виде повышения содержания ТГ и ОХ и снижения концентрации ХС ЛПНП.

Ключевые слова: дислипидемии, липидный профиль, подростки, молодежь, динамика липидного профиля.

Значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является наличие дислипидемии (ДЛП). Термин ДЛП включает в себя повышение уровня общего холестерина (ОХ), его атерогенной фракции – холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение содержания холесте-

на липопротеидов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) и гипертриглицеридемию (ГТГ) [1]. Липидснижающая терапия сопровождается уменьшением ДЛП и, следовательно, вероятности развития ССЗ [2]. Однако в детском и подростковом возрасте ДЛП не считается заболеванием, но является фактором риска, приводящим к

Стрюкова Евгения Витальевна – аспирант, м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, e-mail: strukova.j@mail.ru

Трошина Мария Сергеевна – ординатор, м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, e-mail: mari_tr@mail.ru

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории профилактической медицины, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Суханов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, e-mail: 25081973@mail.ru

развитию атеросклероза [3]. Доказано, что содержание холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС нЛПВП) и содержание ХС ЛПНП, зарегистрированное в детстве, коррелирует с уровнем липидов у взрослых. А высокая концентрация ОХ в детстве предсказывает возникновение ССЗ в будущем [4].

В рекомендациях АНА/ACC/Multi-Society Cholesterol guidelines 2018 г. [5] рекомендуется проводить общий скрининг липидного профиля у детей и подростков однократно в возрасте от 9 до 11 лет и повторно в возрасте от 17 до 21 года, а инициировать статинотерапию у детей старше 10 лет при уровне ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл. При этом результаты обзоров US Preventive Services Task Force 2008 г. и обновленной версии 2016 г. не находят никаких преимуществ в диагностике и последующем лечении ДЛП у молодых лиц в возрасте 21–39 лет, даже в случае семейной гиперхолестеринемии (ГХС) [6, 7]. Лица с семейной ГХС имеют высокий риск развития ранних сердечно-сосудистых событий, однако даже среди них более 85 % переносят первое сердечно-сосудистое событие в возрасте после 40 лет [7]. Тем не менее в связи с урбанизацией, изменением образа жизни людей ССЗ возникают во все более молодом возрасте, что доказывает необходимость мониторингирования уровней липидного профиля молодого населения в динамике. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение динамики уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ у лиц молодого возраста с 2014 по 2019 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На основе скрининга подростков, учащихся средних общеобразовательных школ, проводимого на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в 2014 г. была сформирована группа лиц для проспективного исследования, включающая 105 человек: 36 (34,3 %) мужчин в возрасте $15,79 \pm 1,32$ года и 69 (65,7 %) женщин в возрасте $15,78 \pm 1,2$ года. В 2019 г. респондентов повторно приглашали для проведения обследования, их возраст составил $20,76 \pm 1,41$ (мужчины) и $20,48 \pm 2,60$ года (женщины). Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Перед проведением обследования все пациенты заполняли добровольное информированное согласие.

Для опроса пациентов использовалась формализованная карта-опросник, в которой нашли отражение основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе опроса определялись уровни физической активности, фактического питания, измерялись антропометрические показатели, артериальное давление, выполнялся забор крови для выполнения в дальнейшем биохимических исследований.

Концентрацию ОХ, ТГ и ЛПВП определяли энзиматическими методами с использованием наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime30i (Thermo Fisher Scientific). Уровень ЛПНП рассчитывали с использованием формулы Фридвальда.

Нормальность распределения биохимических параметров проверяли с использованием теста Колмогорова–Смирнова. В связи с тем что все переменные имеют непараметрическое распределение, для представления данных использовали медиану (Me), нижний (Q25) и верхний (Q75) квартили. Различия между группами анализировали с помощью теста Вилкоксона для связанных выборок, теста Крускала–Уоллиса и теста Манна–Уитни. Уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание ОХ в сыворотке крови в 2019 г. в общей группе больше, чем в 2014 г., преимущественно за счет подгруппы мужчин. В подгруппе женщин наблюдалась тенденция к увеличению уровня ОХ в 2019 г. (таблица). Также выявлено, что в 2014 г. у женщин концентрация ОХ была статистически значимо выше, чем у мужчин ($p = 0,014$). В 2019 г. показатели выровнялись, достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$). Содержание ХС ЛПВП в 2019 г. больше, чем в 2014 г., в общей группе, увеличение произошло за счет как мужской, так и женской подгруппы, при этом уровень ХС ЛПВП как в 2014 г., так и в 2019 г. у женщин был выше (соответственно в 1,125 ($p = 0,022$) и в 1,241 раза ($p = 0,000$)). По концентрации ХС ЛПНП общая группа и подгруппа мужчин в 2014 и 2019 гг. не различались, в то время как у женщин уровень ХС ЛПНП в 2014 г. был выше, чем в 2019 г.; отмечена общая тенденция к снижению содержания ХС ЛПНП за пятилетний период (см. таблицу). При этом значимых гендерных различий по величине данного показателя не выявлено ни в 2014 г., ни в 2019 г. Содержание ТГ в 2019 г. в общей группе значительно увеличилось по сравнению с 2014 г.

Содержание ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и их динамика в зависимости от пола

Содержание липида, мг/дл		Оба пола ($n = 105$)		Мужчины ($n = 36$)		Женщины ($n = 69$)	
		2019	2014	2019	2014	2019	2014
ОХ	Ме	163,00	154,5	154,40	136,00	167,40	157,00
	Q25	140,85	136,00	127,83	118,00	145,50	142,50
	Q75	194,05	177,00	194,45	164,00	194,05	181,00
p		0,005		0,041		0,053	
ХС ЛПВП	Ме	62,50	44,00	51,35	43,00	66,20	46,00
	Q25	49,15	41,00	38,15	39,00	54,45	42,00
	Q75	73,50	53,00	62,73	50,00	77,85	56,25
p		0,000		0,022		0,000	
ХС ЛПНП	Ме	83,14	95,20	75,96	82,20	86,30	96,80
	Q25	68,05	76,00	64,90	63,60	69,35	82,65
	Q75	109,83	115,80	110,70	106,80	107,50	117,00
p		0,075		0,831		0,038	
ТГ	Ме	64,00	61,00	82,50	56,00	60,00	62,00
	Q25	48,30	50,25	53,65	48,00	46,90	53,00
	Q75	94,40	80,50	114,43	73,00	79,80	82,00
p		0,017		0,000		0,799	

Примечание. p – значимость различий между величиной показателя в 2014 и 2019 гг. (критерий Вилкоксона).

преимущественно за счет подгруппы мужчин; в женской подгруппе оно практически не изменилось (см. таблицу). В 2014 г. мужчины и женщины имели практически одинаковый уровень ТГ ($p > 0,021$), в то время как в 2019 г. у мужчин он был в 1,375 раза выше, чем у женщин ($p = 0,021$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении результатов скрининга подростков (2014 г.) в г. Новосибирске с результатами, полученными в американской популяции, можно заметить, что они сопоставимы. В обзоре А.М. Perak et al. представлены данные National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) по исследованию липидного профиля у детей и подростков США. Содержание ОХ и ХС ЛПВП исследовалось в скрининге 2015–2016 гг. у лиц в возрасте от 6 до 19 лет, уровень ТГ и ХС ЛПНП – в 2013–2014 гг. (12–19 лет). Концентрации ОХ и ТГ в США сопоставимы с нашими медианными значениями от 2014 г. (ОХ: 155,0 и 154,5 мг/дл соответственно, ТГ: 63,0 и 61,0 мг/дл соответственно). Однако уровень ХС ЛПНП у подростков в США оказался ниже, чем в нашем исследовании (86,0 и 95,2 мг/дл соответственно), а содержание ХС ЛПВП – выше (55,0 и 44,0 мг/дл соответственно) [8]. При сравнении данных отдельно

по полу видно, что у мужчин в США уровень ХС ЛПВП и ХС ЛПНП сопоставим с нашими значениями (ХС ЛПВП: 49,8 и 43,0 мг/дл соответственно, ХС ЛПНП: 83,0 и 82,2 мг/дл соответственно). Однако содержание ТГ у лиц в возрасте 12–19 лет в США составило 64,0 мг/дл – больше, чем в нашем исследовании (56,0 мг/дл) [8]. У подростков женского пола в США липидный профиль однозначно лучше: концентрация ХС ЛПНП меньше, чем у нас (90,0 и 96,8 мг/дл соответственно), а ХС ЛПВП – больше (56,0 и 46,0 мг/дл соответственно). При этом уровень ТГ в нашем исследовании и в США был одинаковым [8].

Сравнение липидного профиля молодой выборки (2019 г.) г. Новосибирска и других популяций говорит в пользу сибиряков. Впрочем, более низкий уровень липидов в нашем исследовании может быть связан с относительно малым количеством участников. Исследование MESSIAH, которое проводилось в индийской популяции у лиц молодого возраста 18–25 лет (473 человека, 322 мужчины) показало, что у мужчин содержание ТГ и ХС ЛПНП больше (ТГ: 90,0 и 82,5 мг/дл соответственно, ХС ЛПНП: 95,0 и 76,0 мг/дл соответственно), а ХС ЛПВП – меньше (42,0 и 51,4 мг/дл соответственно), чем в нашей популяции мужчин в 2019 г. Аналогичные результаты можно наблюдать и у лиц женского пола: уровень ТГ и

ХС ЛПНП выше (ТГ: 79,0 и 60,0 мг/дл соответственно, ХС ЛПНП: 93,0 и 86,3 мг/дл соответственно), а ХС ЛПВП — ниже (ХС ЛПВП: 53,0 и 66,2 мг/дл соответственно) в индийской когорте по сравнению с нашей. По концентрации ОХ индийская когорта и наша не различаются как у мужчин (155,0 и 154,4 мг/дл соответственно), так и женщин (163,0 и 167,4 мг/дл соответственно). При этом уровень ТГ и в Индии, и в г. Новосибирске у мужчин выше, чем у женщин, а содержание ХС ЛПВП, наоборот, у женщин больше, чем у мужчин [9].

The Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) каждые несколько лет проводит кросс-секционные исследования уровня липидов у взрослых в Южной Корее. При сравнении с последними данными 2013–2015 гг. можно заметить, что и у мужчин, и у женщин 20–29 лет корейской популяции содержание ТГ больше, чем у нас (у мужчин: 120,5 и 82,5 мг/дл соответственно, у женщин: 81,4 и 60,0 мг/дл соответственно). При этом у мужчин в корейской выборке уровень ОХ выше (174,4 и 154,4 мг/дл соответственно), а уровень ХС ЛПВП сопоставим с нашими данными (50,2 и 51,4 мг/дл соответственно). У женщин ситуация противоположная: концентрация ОХ такая же, как и в нашем исследовании (173,7 и 167,4 мг/дл соответственно), а содержание ХС ЛПВП меньше (58,5 и 66,2 мг/дл соответственно). Измерение уровня ХС ЛПНП в KNHANES не проводилось [10].

В исследовании The Lifelines cohort изучалось распространение ДЛП в голландской популяции без доказанных сердечно-сосудистых заболеваний. Набор участников происходил с 2006 по 2013 г., вошли лица 18–50 лет. В молодую популяцию (18–25 лет) включены 3434 мужчины и 6742 женщины. В голландской популяции уровень ТГ выше, чем в нашей выборке у мужчин (88,5 и 82,5 мг/дл соответственно) и у женщин (82,3 и 60,0 мг/дл соответственно), а содержание ХС ЛПВП у женщин — меньше (58,8 и 66,2 мг/дл соответственно). У мужчин в обеих странах уровень ХС ЛПВП сопоставим (51,8 и 51,4 мг/дл) и при этом ниже, чем у женщин [11].

В молодой популяции 20–39 лет у мужчин в США (NHANES) уровень ХС ЛПНП составил 113 мг/дл, у женщин — 100 мг/дл. Данные значения выше, чем в нашем исследовании, что, впрочем, может быть связано с более старшим возрастом обследованных в США [12].

В нашем исследовании с 2014 по 2019 г. (с 15-летнего по 20-летний возраст) содержание

липидов возросло (ХС ЛПВП у лиц обоих полов, ОХ и ТГ у мужчин), а в динамике ХС ЛПНП заметна тенденция к снижению, что согласуется с данными других работ. Во Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study) отмечается повышение уровня ОХ с возрастом [13]. В исследовании The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA) также показано увеличение концентрации ОХ и ТГ в течение 25 лет (с 1985–1986 гг. по 2010 г., на момент начала исследования набирались люди молодого возраста 18–30 лет), уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не изменился. При стандартизации по возрасту заметно, что содержание ХС ЛПНП и ОХ снижается в период с 1985 по 1995 г. и повышается с 2005 по 2010 г. [14].

В мире распространенность ДЛП остается стабильно высокой и в молодых популяциях. Так, в индийской популяции лиц 18–25 лет (исследование MESSIAH) ГХС встречалась у 10 % человек (10,2 % мужчин, 10,9 % женщин), снижение содержания ХС ЛПВП (гипоХС ЛПВП) — у 39 % (39,4 % мужчин, 37,7 % женщин), повышение концентрации ХС ЛПНП (гиперХС ЛПНП) — у 10,6 % (12,4 % мужчин, 6,6 % женщин) [9]. S. Sriram et al. использовали данные из Rochester Epidemiology Project для ретроспективного анализа уровня липидов у детей и молодых взрослых (возраст от 2 лет до 21 года) с 2008 по 2014 г. В 2014 г. распространенность ГХС среди лиц 17–21 лет составила 11,6 %, гипоХС ЛПВП — 24,7 %, гиперХС неЛПВП (не ЛПВП $\geq$ 145 мг/дл) — 12,6 % [15].

В Германии в 2011–2015 гг. среди лиц 0,5–16 лет распространенность ГХС достигала 7,8 %, гиперХС ЛПНП была зафиксирована у 6,1 %, гипоХС ЛПВП — у 8,0 % детей. Гипертриглицеридемия среди детей 0–9 лет встречается в 22,1 % случаев, а среди лиц 10–16 лет — в 11,7 % [16]. В исследовании испанских ученых (участвовало 208 детей в возрасте $10,4 \pm 1,0$ года, из них 107 девочек) распространенность ДЛП достигала 38 %. [17]. В Российской Федерации (на примере г. Новосибирска) среди подростков зафиксированы следующие показатели распространенности ДЛП в 2019 г.: ГХС у 4,0 % мальчиков и у 17,2 % девочек, гиперХС ЛПНП — у 4,4 и 8,7 %, гипоХС ЛПВП — у 18,7 и 4,6 %, гипертриглицеридемия — у 3,6 и 2 % соответственно [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц молодого возраста с 2014 по 2019 г. увеличилось содержание ОХ и ТГ (за счет мужской подгруппы), ХС ЛПВП (как у мужчин,

так и у женщин) и уменьшилась концентрация ХС ЛПНП в женской подгруппе. При этом уровень ОХ был выше в женской подгруппе в 2014 г., ХС ЛПВП — в женской подгруппе в 2014 и 2019 г., ТГ — в мужской подгруппе в 2019 г. По содержанию ХС ЛПНП мужчины и женщины достоверно не различались ни в 2014 г., ни в 2019 г.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Рег. № АААА-А19-119101490005-5.

ЛИТЕРАТУРА

- Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S., Lee I.M., Lichtenstein A.H., Loria C.M., Millen B.E., Nonas C.A., Sacks F.M., Smith S.C. Jr, Svetkey L.P., Wadden T.A., Yanovski S.Z., Kendall K.A., Morgan L.C., Trisolini M.G., Velasco G., Wnek J., Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., Bozkurt B., Brindis R.G., Curtis L.H., DeMets D., Hochman J.S., Kovacs R.J., Ohman E.M., Pressler S.J., Sellke F.W., Shen W.K., Smith S.C. Jr, Tomaselli G.F. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25, Suppl. 2): S76–S99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2011; 10 (6, Прил. 2): 1–64.
- Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl 5): S213–S256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C
- Stone N.J., Grundy S.M. The 2018 AHA/ACC/Multi-Society Cholesterol guidelines: Looking at past, present and future. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2019; 62 (5): 375–383. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.005
- Helfand M., Carson S. Screening for lipid disorders in adults: Selective update of 2001 US Preventive Services Task Force review. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2008.
- Chou R., Dana T., Blazina I., Daeges M., Bougatsos C., Jeanne T.L. Screening for dyslipidemia in younger adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2016; 165 (8): 560–564. doi: 10.7326/M16-0946
- Perak A.M., Ning H., Kit B.K., de Ferranti S.D., van Horn L.V., Wilkins J.T., Lloyd-Jones D.M. Trends in levels of lipids and apolipoprotein B in US youths aged 6 to 19 years, 1999–2016. *JAMA*. 2019; 321 (19): 1895–1905. doi: 10.1001/jama.2019.4984
- Manjunath D., Uthappa C.K., Kattula S.R., Allam R.R., Chava N., Oruganti G. Metabolic syndrome among urban Indian young adults: prevalence and associated risk factors. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014; 12 (7): 381–389. doi: 10.1089/met.2014.0003
- Kwon Y.J., Lee J.W., Kang H.T. Secular trends in lipid profiles in Korean adults based on the 2005–2015 KNHANES. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16 (14): 2555. doi: 10.3390/ijerph16142555
- de Vries J.K., Balder J.W., Pena M.J., Denig P., Smit A.J. Non-LDL dyslipidemia is prevalent in the young and determined by lifestyle factors and age: The LifeLines cohort. *Atherosclerosis*. 2018; 274: 191–198. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.016
- Carroll M.D., Kruszon-Moran D., Tolliver E. Trends in apolipoprotein B, non-high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol for adults aged 20 and over, 2005–2016. *Natl. Health Stat. Report*. 2019; 127: 1–16.
- Kreger B.E., Odell P.M., D'Agostino R.B., Wilson P.F. Long-term intraindividual cholesterol variability: natural course and adverse impact on morbidity and mortality — the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1994; 127 (6): 1607–1614. doi: 10.1016/0002-8703(94)90393-x
- Schreiner P.J., Jacobs D.R. Jr, Wong N.D., Kiefe C.I. Twenty-five year secular trends in lipids and modifiable risk factors in a population-based biracial cohort: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, 1985–2011. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (7): e003384. doi:10.1161/JAHA.116.003384
- Sriram S., St Sauver J.L., Jacobson D.J., Fan C., Lynch B.A., Cristiani V., Kullo I.J., Lteif A.N., Kumar S. Temporal trends in lipid testing among children and adolescents: A population based study. *Prev. Med. Rep.* 2017; 8: 267–272. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.11.001
- Dathan-Stumpf A., Vogel M., Hiemisch A., Thierry J., Burkhardt R., Kratzsch J., Kiess W. Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: Results from a population-based cohort in Germany. *Clin. Biochem.* 2016; 49 (10–11): 740–749. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.010
- Sapunar J., Aguilar-Farias N., Navarro J., Araneda G., Chandía-Poblete D., Manríquez V., Brito R., Cerda Á. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. *Rev. Med. Chil.* 2018; 146 (10): 1112–1122.
- Мустафина С.В., Денисова Д.В., Алферова В.И., Шрамко В.С., Щербакова Л.В. Особенности атерогенных дислипидемий в подростковом возрасте при избыточной массе тела и ожирении. *Атеросклероз*. 2019; 15 (4): 58–65. doi: 10.15372/ATER20190406

**DYNAMICS OF BLOOD LIPID PROFILE INDICATORS IN A PERSPECTIVE SAMPLE
OF YOUNG PEOPLE AGING 19–22 YEARS IN NOVOSIBIRSK
FOR THE FIFTH YEAR PERIOD (2014–2019)**

E.V. Stryukova, M.S. Troshina, D.V. Denisova, A.V. Sukhanov

*Research 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*

Lipid levels in children correlate with adult lipid levels, and dyslipidemia is a major risk factor for developing of cardiovascular diseases. We aimed to study the dynamic levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) and triglycerides (TG) in young people from 2014 to 2019. **Material and methods.** In 2014 a cohort of 105 people was formed based on the cross-sectional population survey of school-children, in which the lipid profile was analyzed. In 2019, a second analysis was conducted. Blood TC, HDL cholesterol, TG were measured by enzymatic methods. LDL cholesterol was calculated with Friedwald's formula. **Results.** From 2014 to 2019 TC levels increased from 154.5 to 163.0 mg/dl ($p = 0.005$), due to the subgroup of men. HDL cholesterol also increased from 44.5 to 62.5 mg/dl ($p < 0.001$) in both men and women. A general downward trend in LDL cholesterol is noticeable from 2014 to 2019. However, a significant difference was obtained only in the female subgroup (96.8 and 86.3 mg/dl, $p = 0.038$). TG levels increased from 2014 to 2019 (from 61.0 to 64.0 mg/dl), due to the subgroup of men. TC levels were higher in the female subgroup in 2014 ($p = 0.014$), HDL cholesterol levels were higher in the female subgroup in 2014 ($p = 0.022$) and 2019 ($p < 0.001$), TG levels were higher in the male subgroup in 2019 ($p = 0.021$). Levels of LDL cholesterol were not significantly different between men and women in both years. **Conclusions.** Our results demonstrate the regular dynamics of the lipid profile over a five-year period, with an increase in the levels of TG and TC and a decrease in the level of LDL cholesterol, in young people.

Keywords: dyslipidemia, lipid profile, adolescents, youth, dynamics of the lipid profile.

*Статья поступила 12 мая 2020 г.
Принята к печати 11 июня 2020 г.*

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200306

РЕЦЕПТОРЫ И БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Л.М. Поляков, Р.А. Князев, Н.В. Трифонова, М.В. Котова, Е.И. Соловьёва, А.В. Рябченко

*ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, НИИ биохимии
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Интерес к изучению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связан с их функциональной активностью, которая, в первую очередь, определяет антиатерогенные свойства этих частиц. Основная биологическая роль ЛПВП заключается в «обратном» транспорте холестерина из периферических тканей в печень, однако этим не ограничивается механизм антиатерогенного действия ЛПВП, он определяется многими другими факторами, каждый из которых имеет значение не только в контексте защиты организма от атеросклероза, но и в протективной роли ЛПВП в более широком аспекте. Оказалось, что ЛПВП оказывают важное противовоспалительное действие, обладают антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, регулируют сосудистый тонус и антикоагулянтную активность, действуют как антимикробные и противовирусные агенты. Согласно современным представлениям, в связи с развитием протеомики появились данные, указывающие на участие в этих процессах белковых компонентов плазматической мембраны клеток и встроенных в нее специфических белков-рецепторов. Цель настоящего обзора — обобщить имеющуюся совокупность знаний о событиях и молекулах, связанных с регуляцией метаболизма ЛПВП при участии «рецептора-мусорщика» (SR-BI), АТФ-связанных кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1, экто-F1-АТФазы, рецепторов кубилин и мегалин.

Ключевые слова: липопротеины высокой плотности, скэвенджер-рецептор SR-BI, кассетный транспортер ABC, экто-F1-АТФаза, кубилин-мегалиновый рецептор.

Интенсивное изучение ЛПВП связано с функциональной активностью этих частиц, которая обуславливает их антиатерогенные свойства. Основная биологическая роль ЛПВП состоит в так называемом обратном транспорте холестерина (ХС) (reverse cholesterol transport) из периферических тканей в печень — в противоположность его транспорту из печени к периферическим клеткам. В последние годы в связи с развитием протеомики понимание механизмов переноса ХС из клеточных мембран к ЛПВП

значительно расширилось. Выявлены новые, ранее неизвестные мембранные белки, связанные с регуляцией метаболизма липопротеинов, а также со способностью клеток отдавать мембранный ХС частицам ЛПВП. Кроме того, показано, что ЛПВП оказывают важное противовоспалительное действие, обладают антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, регулируют сосудистый тонус и антикоагулянтную активность, действуют как антимикробные и противовирусные агенты.

Поляков Лев Михайлович — д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: plm@niibch.ru

Князев Роман Александрович — канд. биол. наук, в.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: knjazev_roman@mail.ru

Трифорова Наталья Викторовна — м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru

Котова Мария Владимировна — м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: zerokiri@mail.ru

Соловьёва Елена Игоревна — м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: klena01@gmail.com

Рябченко Александр Владимирович — канд. биол. наук, в.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: borrelia@mail.ru

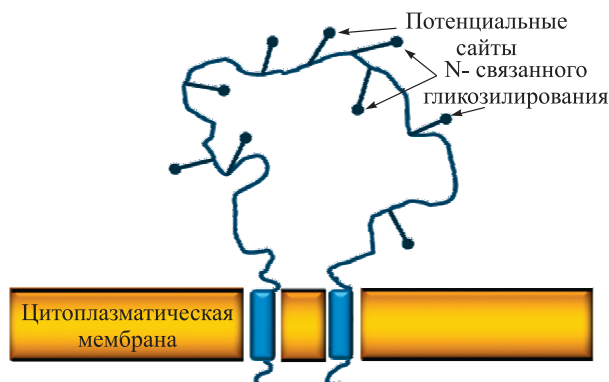


Рис. 1. Структура SR-BI рецептора [9]

Мультифункциональные свойства ЛПВП во многом зависят от ферментов, которые влияют на структуру и состав частиц, а также от клеточных рецепторов и мембранных микродоменов, способных взаимодействовать с ЛПВП-частицами [1]. Ключевую роль в метаболических превращениях ЛПВП, в транспорте ХС в составе ЛПВП играют «скэвенджер»-рецептор класса ВІ (SR-BI), АТФ-связанные кассетные транспортеры ABC, преимущественно ABCA1 и ABCG1, субъединицы экто-F1-АТФазы (ecto-F1-АТФазы) и cubilin (кубилин)-megalin (мегалин)-рецептор [2, 3].

«СКЭВЕНДЖЕР»-РЕЦЕПТОР КЛАССА В ТИПА І (SR-BI)

В отличие от хорошо охарактеризованных В/Е-рецепторов для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обнаруженных в начале 1970-х годов, рецепторы ЛПВП оставались неизвестными до середины 90-х. Мембранный белок, обеспечивающий такое взаимодействие, был выделен S. Acton et al. [4] из гепатоцитов, клонирован и описан как «скэвенджер»-рецептор класса В тип І. Авторы показали его сходство с рецептором CD36, выделенным из клеток яичников китайского хомячка и взаимодействующим с ацетилированными ЛПНП. В частности, иммунологическими методами обнаружено сходство связывающих доменов. Сравнительный анализ SR-BI и «скэвенджер»-рецепторов класса А выявил отличия в специфичности связывания лигандов разной природы. Кроме того, рецепторы класса А, как оказалось, были способны связывать большее число полианионных лигандов [5].

SR-BI принадлежит к суперсемейству CD36-рецепторов, состоит из 509 аминокислотных остатков, его молекулярная масса составляет 82 кДа [6, 7]. Ген *SCARB1*, кодирующий SR-BI, локализован на 12-й хромосоме. SR-BI является трансмембранным белком, включающим большую внеклеточную петлю (403 аминокислотных

остатка), при этом оба его терминальных домена (28 и 25 остатков) погружены в цитоплазму клетки и имеют короткие расширения в цитоплазме (8 N-концевых и 45 C-концевых остатков) (рис. 1) [8, 9]. Дегликозилирование белка приводит к снижению молекулярной массы до 54 кДа. Кроме того, SR-BI имеет ацилированные участки. Аминокислотный анализ показал, что С-терминальный домен погружен в цитоплазму клетки в области 465–509 аминокислотных остатков, а трансмембранная часть включает аминокислотные остатки 444–464. SR-BI локализуется в кавеолах плазматических мембран, с которыми непосредственно связано его функционирование [9]. Для эффективной работы рецептора важна как внеклеточная его область, так и цитоплазматический домен [10].

При изучении роли SR-BI в метаболизме липидов сначала была выявлена его способность избирательно извлекать из ЛПВП₂ эфиры ХС (ЭХС) в печени и стероидогенных тканях. Позже этот рецептор обнаружили в макрофагах, появились данные о его способности стимулировать также и отток свободного ХС из клеток. SR-BI может образовывать димеры и мультимеры. В отличие от ABC-транспортеров и других «скэвенджер»-рецепторов, интернализующихся после связывания с лигандами, SR-BI связывается с ЛПВП обратимо и, таким образом, способствует АТФ-независимому двунаправленному потоку ХС между клеточными мембранами и ЛПВП в соответствии с градиентом концентрации. Причем частицы ЛПВП₂, которые взаимодействуют с SR-BI, обычно крупнее и содержат больше липидов по сравнению с ЛПВП₃, которые предпочтительно взаимодействуют с ABCA1 и ABCG1 [11]. Кроме того, установлена положительная зависимость между скоростью утилизации ЭХС и размерами частиц ЛПВП. Выход ХС коррелировал с концентрацией фосфолипидов в ЛПВП, и поэтому из двух их подфракций лучшими акцепторами оказывались ЛПВП₂, в силу большего содержания в них фосфолипидов, хотя следует отметить, что из-за концентрационного преобладания фракций ЛПВП₃ их суммарный вклад в выведение клеточного ХС оказывается выше [12].

Следует заметить, что конформационное состояние апо А-I на поверхности ЛПВП имеет важное значение для эффективного переноса ЭХС в клетку, опосредованного SR-BI [13]. Присутствие апо А-II улучшает способность апо А-I-содержащих ЛПВП повторно связываться с частицами ЛПВП после взаимодействия с SR-BI. В результате катаболизм таких частиц запаздывает по сравнению с теми, которые содержат только апо А-I [14].

SR-BI служит посредником селективного поглощения клетками ЭХС, триглицеридов, фосфолипидов и витамина Е, входящих в состав ЛПВП. Рецептор формирует гидрофобный канал через плазматическую мембрану, по которому осуществляется двунаправленное движение ЭХС. Во время этого перемещения частицы ЛПВП теряют ЭХС без одновременной интернализации и деградации всей частицы. Гидрофобность N-концевой внеклеточной области рецептора имеет решающее значение для этого процесса [5].

Селективное поглощение ЭХС из ЛПВП в печени и стероидогенных тканях является основной функцией SR-BI. Показано, что печень — это орган с самым высоким уровнем селективного поглощения ХС ЛПВП в организме. Экспрессия SR-BI в гепатоцитах имеет решающее значение при контроле уровня ХС в плазме. Также высоко его содержание в стероидогенных тканях, что указывает на важную роль в поглощении ЭХС для синтеза гормонов. Кроме того, SR-BI обнаружен на макрофагах, моноцитах, дендритных клетках, апикальной поверхности абсорбирующих клеток в проксимальных отделах тонкой кишки, молочных железах беременных грызунов, в головном мозге мышей [15]. SR-BI содержится в печени животных, не принадлежащих к млекопитающим: черепах, акул, кур, лягушек и морских коньков [16]. При этом в разных типах клеток скорость оттока ХС, осуществляемого ЛПВП, коррелирует с уровнем экспрессии SR-BI [17]. Интересно, что SR-BI, идентифицированный у грызунов, является гомологом человеческого CLA-1, также известно как hSR-BI [18].

У мышей дефицит SR-BI приводит к значительному снижению запасов ЭХС в стероидогенных тканях и уменьшению секреции билиарного ХС приблизительно на 50 %, при этом двукратно повышается уровень ХС в плазме. Делеция гена SR-BI у мышей сопровождается увеличением содержания ХС в ЛПВП, а также способствует развитию бесплодия у самок, но не у самцов [19].

SR-BI контролирует концентрацию и состав ЛПВП плазмы, препятствует накоплению липидов в стенке сосудов в различных моделях атеросклероза [20]. Недавние исследования показали, что модуляторы внутриклеточных путей передачи сигнала (например, протеинкиназа С) могут влиять на активность поглощения липидов SR-BI без сопутствующих изменений относительно содержания белка в культивируемых клетках печени. К тому же различные химические соединения могут негативно влиять на поглощение липидов, индуцированное SR-BI, но при этом сохранять экспрессию SR-BI в культуре клеток и в естественных условиях [1].

У людей снижение экспрессии SR-BI приводит к увеличению ХС в плазме крови и нарушению синтеза стероидных гормонов [21]. Помимо участия в метаболизме ХС, SR-BI выполняют другие важные функции, участвуя в агрегации тромбоцитов, активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и апоптоза макрофагов [22, 23]. Кроме того, SR-BI является важным рецептором для проникновения вируса гепатита С в печень. Вирионы гепатита С могут первоначально взаимодействовать с SR-BI через соответствующие липопротеиновые частицы перед последующим прямым связыванием вирусных гликопротеинов с SR-BI [15].

Ключевую роль SR-BI в селективном поглощении ЭХС из ЛПВП в печени и стероидогенных тканях демонстрируют исследования на генетически модифицированных животных. Показано, что отсутствие рецептора у мышей, нокаутных по кодирующему его гену, приводит к снижению селективности поглощения ХС из ЛПВП на 80 % и является причиной развития атеросклероза [24, 25]. Мутация гена SR-BI у гетеро- и гомозиготных мышей приводила к повышению уровня ХС в плазме крови на 31 и 125 % соответственно. При этом содержание ХС в надпочечниках снижалось на 42 и 72 % соответственно. При сохранении нормального уровня апо А-I в плазме крови процесс образования частиц ЛПВП₂ был нарушен [26]. Удаление SR-BI у нокаутных по гену апо Е мышей приводило к развитию окклюзии коронарной артерии и спонтанному инфаркту миокарда [27].

Эндоцитоз ЛПВП происходит практически во всех клетках организма. Исключение представляют эритроциты, где обмен ХС с липопротеиновыми частицами считается пассивным процессом без участия рецепторов [1, 3]. Доказано, что SR-BI активно экспрессируется на опухолевых клетках, которым для роста и деления необходим ХС экзогенного происхождения [28].

В отличие от других «скэвенджер»-рецепторов, интернализирующихся после связывания с лигандом, SR-BI может связывать ЛПВП обратимо, без последующей локализации внутри клетки. Таким образом, опосредованный SR-BI путь поглощения ЛПВП позволяет избежать лизосомальной деградации частиц, большая часть которых подвергается ресекреции во внеклеточное пространство. В частности, нелизосомальный путь деградации ЛПВП был показан для клеток желтого тела яичников крыс [29] и синусоидальных клеток печени [30]. В клетках печени SR-BI инициировал селективный захват ЭХС из ЛПВП₂, причем значительно превышающий поглощение белкового компонента [4, 31]. Таким образом, липидный и белковый компонен-

ты ЛПВП при участии SR-BI могут интернализироваться независимо друг от друга.

На основании того, что SR-BI способен связываться не только с ЛПВП, но и с липопroteинами других классов, а также с анионными фосфолипидами, предположено, что важную роль в обеспечении связывания частицы с рецептором играют фосфолипиды [31]. Действительно, добавление в среду фосфолипидов увеличивало сродство ЛПВП к SR-BI, тем самым стимулируя предпочтительный выход ХС из клеток [32]. При этом фосфолипиды заметно повышали транспорт ХС из клеток с высоким уровнем экспрессии SR-BI, но не оказывали влияния на клетки с низким содержанием рецепторов. Экспорт ХС к фосфолипидным везикулам из пальмитоил-олеил-фосфатидилхолина также коррелировал с уровнем SR-BI, что указывает на возможность взаимодействия с этим рецептором не только аполипoteинов, но и фосфолипидов. В то же время в этих экспериментах отток ХС от бесклеточного искусственного донора не стимулировался при обогащении среды фосфолипидами, что указывает на ведущую роль SR-BI в стимуляции процесса акцепции ХС фосфолипидами. Выход ХС коррелировал с концентрацией фосфолипидов в ЛПВП, поэтому его лучшими акцепторами оказывались ЛПВП₂. Следует заметить, что все же из-за преобладания ЛПВП₃ их суммарный вклад в выведении клеточного ХС оказывается выше [32].

Показано участие SR-BI в транспорте фосфолипидов между липопroteинами. Так, у мышей, «нокаутных» по белку, переносящему фосфолипиды и ассоциированному с ЛПВП, роль переносчика частично компенсировал SR-BI, удаляя фосфолипиды и ХС из липопroteинов очень низкой плотности. При этом интенсивность реакций заметно снижалась в случае диеты с преобладанием насыщенных жирных кислот, что указывает на существенное значение «текучести» фосфолипидных областей мембраны для функционирования SR-BI [33].

У человека основным поставщиком ХС для синтеза стероидных гормонов являются ЛПНП при участии VLDL-рецепторов [34]. Показано, что у людей снижение экспрессии SR-BI приводит к увеличению содержания ХС в плазме крови и нарушению синтеза стероидных гормонов [21]. Функционирование SR-BI регулируется питательными и стероидными гормонами [35, 36]. Отмечена зависимость оказываемого гормонами эффекта от вида клеток-мишеней. В частности, выявлено, что экспрессия SR-BI в паренхимных клетках печени крыс снижается под влиянием этинилэстрадиола, а в клетках Купфера, наоборот, возрастает [37].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ SR-BI С АТФ-СВЯЗАННЫМИ КАССЕТНЫМИ ТРАНСПОРТЕРАМИ ABCA1 И ABCG1

Представляет интерес вопрос о функциональном взаимодействии ключевых рецепторов метаболизма ХС SR-BI и АТФ-связанных кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1. С одной стороны, увеличивается количество доказательств того, что рецепторы работают последовательно или в тандеме, синергетически увеличивая отток ХС к ЛПВП. Например, ABCA1 и ABCG1 могут функционировать вместе, осуществляя перенос ХС на ЛПВП, или последовательно, способствуя результирующему высвобождению ХС и генерируя ХС-обогащенные ЛПВП-частицы, образованные липид-обедненным апо А-I. ABCA1 и ABCG1 могут благотворно влиять на состояние плазматических мембран клеток через отток ХС с помощью SR-BI [38]. С другой стороны, исследования, проведенные на макрофагах различных линий, показали, что эти два механизма, обеспечивая транспорт ХС из клеток, вероятно, могут конкурировать между собой.

В частности, введение цАМФ в среду культивирования SR-BI-трансфицированных RAW-клеток снижало функциональную активность SR-BI. И даже сверхэкспрессия этого рецептора вследствие последующей обработки клеток ацетилированными ЛПНП не увеличивала оттока ХС. В то же время нейтрализация SR-BI антителами в другой серии экспериментов приводила к дозозависимому повышению цАМФ-опосредованного экспорта ХС с участием ABCA1 не только в SR-BI-трансфицированных, но и в контрольных клетках, что указывает на способность SR-BI ингибировать ABCA1-путь в макрофагах даже при низких уровнях экспрессии. Кроме того, трансфекция кДНК-ABCA1 в клетки линии 293 сопровождалась увеличением оттока ХС на свободный апо А-I в 2 раза. Однако котрансфекция кДНК обоих рецепторов блокировала это увеличение. Так был сделан вывод о том, что SR-BI подавляет ABCA1-опосредованный транспорт ХС из макрофагов [39]. Тем не менее в экспериментах *in vivo* с использованием нокаутных животных сделано заключение о преимущественной роли АТФ-связанных кассетных транспортеров (ABCA1 и ABCG1), но не SR-BI, в обеспечении оттока ХС из макрофагов на апо А-I [40].

Экспрессия, локализация и функции SR-BI зависят от связывания рецептора с адаптерным белком PDZK1 в печени. PDZK1, мембранно-ассоциированный белок с молекулярной массой 17 кДа, в большом количестве содержится в клетках различных типов, в том числе в опухолевых. PDZK1 содержит четыре домена PDZ, которые могут распознавать C-концевую область

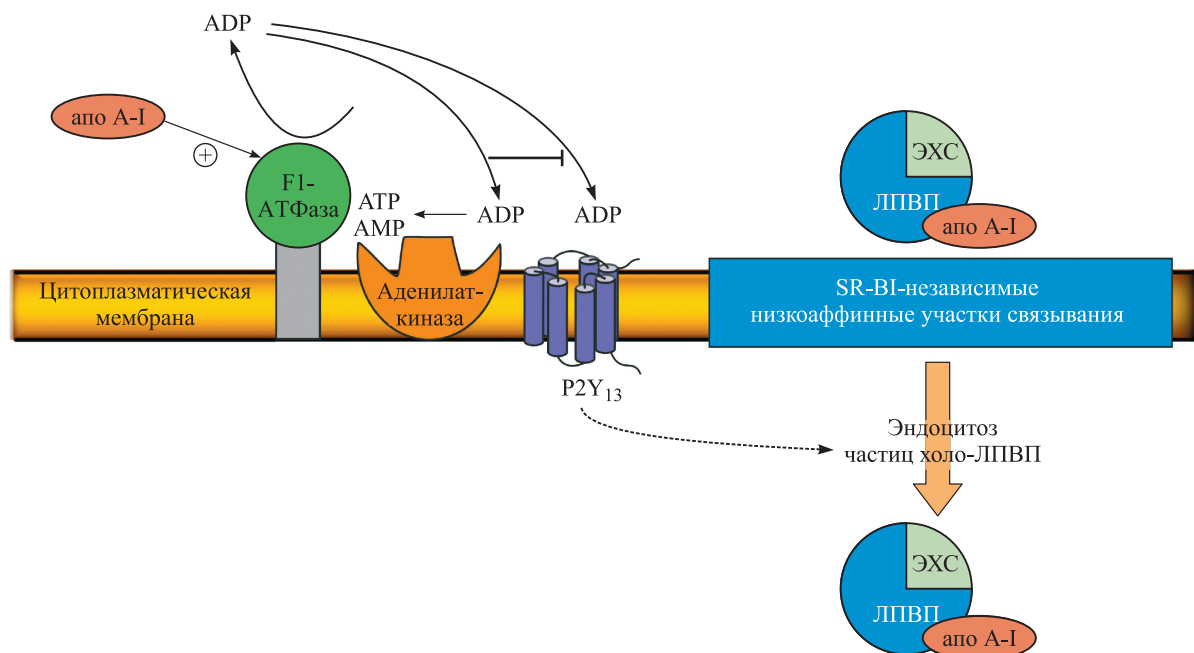


Рис. 2. Модель F(1)-АТФаза/P2Y₁₃-опосредованного эндоцитоза ЛПВП в гепатоцитах [47, 48]

SR-BI. Взаимодействие PDZK1 с С-концевой областью регулирует локализацию и стабильность SR-BI [41]. У дважды нокаутных мышей (по апо Е и по PDZK) наблюдалась инактивация печеночного PDZK1, существенно изменялся метаболизм и структура ЛПВП, а также отмечались окклюзионные атеросклеротические поражения сосудов [42, 43].

В серии экспериментальных исследований с использованием культуры гепатоцитов мышей, а также клеток гепатомы человека линии HepG2 предприняты попытки изучения молекулярного механизма SR-BI-независимого рецептор-опосредованного эндоцитоза ЛПВП в печени [44]. В частности, на печеночных мембранах показано наличие белка, взаимодействующего с апо А-I и идентичного субъединице β-цепи АТФ-синтазы. ЛПВП-связывающий белок был идентифицирован как экто-F1-АТФаза, которая распознает апо А-I. Последний, образуя комплекс с экто-F1-АТФазой, увеличивает продукцию АДФ, который активирует рецептор P2Y₁₃ (рис. 2) [45]. Взаимодействие апо А-I с эктопическим доменом F(1)-АТФазы генерирует АДФ и запускает сигнальный механизм с участием P2Y₁₃, приводящий к эндоцитозу ЛПВП. Процесс зависит от активности аденилаткиназы (АК), поддерживающей баланс АТФ/АДФ. Экто-F1-АТФ-аза/P2Y₁₃-опосредованное поглощение ЛПВП находится под тщательным контролем. Ингибиторы экто-F1-АТФазы или АК, потребляющие АДФ, подавляют поглощение частиц

ЛПВП клетками [46]. Исследования с использованием P2Y₁₃-дефицитных моделей мышей также показали, что рецептор P2Y₁₃АДФ может играть важную роль в ЛПВП-опосредованном обратном транспорте ХС. Вполне возможно, что индукция печеночной экто-F1АТФазы/P2Y₁₃ может усилить эндоцитоз ЛПВП в печени и ускорить их удаление из других тканей и клеток организма [47, 48].

КУБИЛИН-МЕГАЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ УЧАСТВУЮТ В ЭНДОЦИТОЗЕ ЛПВП И АПО А-I

В отличие от печени, почки, как правило, не рассматриваются в качестве центрального органа в метаболизме ЛПВП, так как эти частицы являются слишком большими, чтобы пройти через барьер клубочковой фильтрации. Тем не менее важная роль в катаболизме апо А-I отводится именно почкам и белку проксимальных канальцев — кубилину [46]. Кубилин, периферийный мембранный белок с молекулярной массой приблизительно 460 кДа [49], представляет собой мультитетный рецептор, опосредующий с высоким сродством эндоцитоз липопротеинов, белков, гормонов и некоторых лекарственных препаратов [50, 51]. Кубилин может быть вовлечен в поглощение ЛПВП в проксимальных канальцах почек, где в качестве корецептора выступает мегалин — большой трансмембранный белок (примерно 600 кДа), который принадлежит семейству ЛПНП-рецепторов [52]. Оба бел-

ка (мегалин и кубилин) экспрессируются в абсорбционном эпителии бета-цепи мембранно-связанной АТФ-синтазы [53].

Липид-свободные аполипопротеины фильтруются почками в соответствии с их гидрофобностью; более гидрофильные, такие как апо А-I и апо А-IV, могут быть экскретированы с мочой после неполной реабсорбции в проксимальных отделах почечных канальцев, в то время как более гидрофобный апо А-II не может. Кроме того, апо А-I и апо А-II могут быть повторно реабсорбированы через кубилин-мегалиновые рецепторы [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкий круг перечисленных биологических свойств ЛПВП не только позволяет частицам выполнять свою основную функцию, но и определяет их интегральный атерогенный эффект. В связи с актуальностью проблемы сердечно-сосудистых заболеваний следует подчеркнуть, что понимание молекулярных механизмов метаболизма ЛПВП наряду с изучением их регуляторных свойств открывает новые перспективы для развития более эффективных методов лечения данной патологии. Взаимодействие ЛПВП-апо А-I с вышеперечисленными рецепторами стимулирует биологические события в клетке через биохимические сигнальные механизмы и оказывает таким образом регулирующее влияние на функционирование самых различных систем организма. Изучение фармакологического влияния на рецептор-опосредованные пути метаболизма ЛПВП является одним из перспективных направлений антиатерогенной стратегии и открывает новые возможности в терапии атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

- Liu X., Suo R., Xiong S.L., Zhang Q.H., Yi G.H. HDL drug carriers for targeted therapy. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 415: 94–100.
- Fielding C.J. High-density lipoproteins: from basic biology to clinical aspects. John Wiley & Sons, 2008: 111–142.
- Röhl C., Stangl H. HDL endocytosis and resecretion. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831 (11): 1626–1633.
- Acton S., Rigotti A., Landschulz K.T., Xu S., Hobbs H.H., Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science.* 1996; 271 (5248): 518–520.
- Leiva A., Verdejo H., Benítez M.L., Martínez A., Busso D., Rigotti A. Mechanisms regulating hepatic SR-BI expression and their impact on HDL metabolism. *Atherosclerosis.* 2011; 217 (2): 299–307.
- Куликов В.А. Обратный транспорт холестерина из макрофагов. *Вестн. ВГМУ.* 2011; 10 (1): 33.
- Ma Y., Ashraf M.Z., Podrez E.A. Scavenger receptor BI modulates platelet reactivity and thrombosis in dyslipidemia. *Blood.* 2010; 116 (11): 1932–1941.
- Chadwick A.C., Jensen D.R., Peterson F.C., Volkman B.F., Sahoo D. Expression, purification and reconstitution of the C-terminal transmembrane domain of scavenger receptor BI into detergent micelles for NMR analysis. *Protein Expr. Purif.* 2015; 107: 35–42.
- Plüddemann Chand H.S., Harris J.F., Mebratu Y., Chen Y., Wright P.S., Randell S.H., Tesfagzi Y. Intracellular insulin-like growth factor-1 induces Bcl-2 expression in airway epithelial cells. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4581–4589.
- Ganesan L.P., Mates J.M., Cheplowitz A.M., Avila C.L., Zimmerer J.M., Yao Z., Maiseyeu A., Rajaram M.V., John M., Robinson J.M., Anderson C.L. Scavenger receptor BI, the HDL receptor, is expressed abundantly in liver sinusoidal endothelial cells. *Sci. Rep.* 2016; 2064 (6): 1–13.
- Lorenzi I., Eckardstein A., Radosavljevic S., Rohrer L. Lipidation of apolipoprotein AI by ATP-binding cassette transporter (ABC) A1 generates an interaction partner for ABCG1 but not for scavenger receptor BI. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1781 (6): 306–313.
- Mulya A., Lee J.Y., Gebre A.K., Boudyguina E.Y., Chung S.K., Smith T.L., Perry L., Colvin P.L., Jiang X., Parks J.S. Initial interaction of apoA-I with ABCA1 impacts in vivo metabolic fate of nascent HDL. *J. Lipid Res.* 2008; 49 (11): 2390–2401.
- Kontush A., Chapman M.J. High-density lipoproteins: structure, metabolism, function and therapeutics. John Wiley & Sons, 2012: 605.
- Hoekstra M., van Eck M. Mouse models of disturbed HDL metabolism. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015; 224: 301–336.
- Lyu J., Imachi H., Fukunaga K., Yoshimoto, Zhang H., Murao K. Roles of lipoprotein receptors in the entry of hepatitis C virus. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (24): 2535–2542.
- Shen W.J., Hu J., Hu Z., Kraemer F.B., Azhar S. Scavenger receptor class B type I (SR-BI): a versatile receptor with multiple functions and actions. *Metabolism.* 2014; 63 (7): 875–886.
- Никифоров Н.Г., Грачев А.Н., Собенин И.А., Орехов А.Н., Yu G. Макрофаги и метаболизм липопротеидов в атеросклеротическом поражении. *Medline.ru. Рос. биомед. журн.* 2012; 13 (3): 900–922.
- Thanopoulou K., Fragkouli A., Stylianopoulou F., Georgopoulos S. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) regulates perivascular macrophages and modifies amyloid pathology in an Alzheimer mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2010; 107 (48): 20816–20821.
- Zannis V., Kateifides A., Kardassis D., Zanni E., Fotakis P. Pleiotropic functions of HDL lead to protection from atherosclerosis and other diseases. INTECH Open Access Publisher, 2012: 172–198.
- Hoekstra M., van Berkel T.J. Functionality of high-density lipoprotein as antiatherosclerotic therapeutic target. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (11): 87–94.
- Yesilaltay A., Morales M.G., Amigo L., Zanlungo S., Rigotti A., Karackattu S.L., Donahue M.H., Kozarsky K.F., Krieger M. Effects of hepatic expression of

- the high-density lipoprotein receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and female fertility. *Endocrinology*. 2006; 147 (4): 1577–1588.
22. Tsompanidi E.M., Brinkmeier M.S., Fotiadou E.H., Giakoumi S.M., Kypreos K.E. HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 208 (1): 3–9.
23. Ji A., Meyer J.M., Cai L., Akinmusire A., de Beer M.C., Webb N.R., Van der Westhuyzen D.R. Scavenger receptor SR-BI in macrophage lipid metabolism. *Atherosclerosis*. 2011; 217 (1): 106–112.
24. Trigatti B.J., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (10): 1732–1738.
25. Yang X.P., Amar M.J., Vaisman B., Bocharov A.V., Vishnyakova T.G., Freeman L.A., Kurlander R.J., Patterson A.M., Becker L.C., Remaley A.T. Scavenger receptor-BI is a receptor for lipoprotein. *J. Lipid Res.* 2013; 54 (9): 2450–2457.
26. Rigotti B., Trigatti B., Babit J., Penman M., Xu S., Krieger M. Scavenger receptor BI a cell surface receptor for high density lipoprotein. *Curr. Opin. Lipidol.* 1997; 8 (3): 181–188.
27. Trigatti B., Covey S., Rizvi A. Scavenger receptor class B type I in high-density lipoprotein metabolism, atherosclerosis and heart disease: lessons from gene-targeted mice. *Biochem. Soc. Trans.* 2004; 32 (1): 116–120.
28. Li J., Wang J., Li M., Yin L., Li X., Zhang T. Up-regulated expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI) is associated with malignant behaviors and poor prognosis of breast cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2016; 212 (6): 555–559.
29. Поляков Л.М., Панин Л.Е. Липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А-I: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза. *Атеросклероз*. 2013; 9 (1): 42–53.
30. Takata K., Horiuchi S., Rahim A., Morino Y. Receptor-mediated internalization of high density lipoprotein by rat sinusoidal liver cells: identification of a nonlysosomal endocytic pathway by fluorescence-labeled ligand. *J. Lipid Res.* 1988; 29 (9): 11–26.
31. Fluiter K., van Berkel T. Scavenger receptor BI (SR-BI) substrates inhibit the selective uptake of high-density-lipoprotein cholesteryl esters by rat parenchymal liver cells. *Biochem. J.* 1997; 326 (2): 515–519.
32. Hoekstra M., van Berkel T., van Eck M. Scavenger receptor BI: A multi-purpose player in cholesterol and steroid metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (47): 5916–5924.
33. Kawano K., Qin S., Vieu C., Collet X., Jiang X.C. Role of hepatic lipase and scavenger receptor BI in clearing phospholipid/free cholesterol-rich lipoproteins in PLTP-deficient mice. *Biochim. Biophys. Acta*. 2002; 1583 (2): 133–140.
34. Martin G., Pilon A., Albert C., Collet X., Jiang X.C. Comparison of expression and regulation of the high-density lipoprotein receptor SR-BI and the low-density lipoprotein receptor in human adrenocortical carcinoma NCI-H295 cells. *Eur. J. Biochem.* 1999; 261 (2): 481–491.
35. Rigotti A., Edelman E.R., Seifert P., Iqbal S.N., DeMattos R.B., Temel R.E., Krieger M., Williams D.L. Regulation by adrenocorticotrophic hormone of the in vivo expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI), a high density lipoprotein receptor, in steroidogenic cells of the murine adrenal gland. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (52): 33545–33549.
36. Mavridou S., Venihaki M., Rassouli O., Tsatsanis C., Kardassis D. Feedback inhibition of human scavenger receptor class B type I gene expression by glucocorticoid in adrenal and ovarian cells. *Endocrinology*. 2010; 151: 3214–3224.
37. Fluiter K., van der Westhuyzen D.R., van Berkel T.J. In vivo regulation of scavenger receptor BI and the selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters in rat liver parenchymal and Kupffer cells. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 8434–8438.
38. Kellner-Weibel G., de la Llera-Moya M. Update on HDL receptors and cellular cholesterol transport. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011; 13 (3): 233–241.
39. Chen W., Silver D.L., Smith J.D., Tall A.R. Scavenger receptor-BI inhibits ATP-binding cassette transporter 1-mediated cholesterol efflux in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (40): 30794–30800.
40. Wang X., Collins H.L., Ranalletta M., Fuki I.V., Billheimer J.T., Rothblat G.H., Tall A.R., Rader D.J. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (8): 2216–2224.
41. Fenske S.A., Yesilaltay A., Pal R., Daniels K.C. Barker C., Quicones V., Rigotti A., Krieger M., Kocher O. Normal hepatic cell surface localization of the high density lipoprotein receptor, scavenger receptor class B, type I, depends on all four PDZ domains of PDZK1. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (9): 5797–5806.
42. Kocher O., Yesilaltay A., Shen C.H., Zhang S., Daniels K., Pal R., Chen J., Krieger M. Influence of PDZK1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008; 1782 (5): 310–316.
43. Yesilaltay A., Daniels K., Pal R., Krieger M., Kocher O. Loss of PDZK1 causes coronary artery occlusion and myocardial infarction in Paigen diet-fed apolipoprotein E deficient mice. *PLoS One*. 2009; 4 (12): e8103.
44. Martinez L.O., Perret B., Barbaras R., Tercé F., Collet X. Hepatic and renal HDL receptors. In: High-Density Lipoproteins: From Basic Biology to Clinical Aspects, Weinheim: Wiley, 2007: 307–338.
45. Martinez L.O., Najib S., Perret B., Cabou C., Lichtenstein L. Ecto-F1-ATPase/P2Y pathways in metabolic and vascular functions of high density lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2015; 238 (1): 89–100.
46. Genoux A., Ruidavets J.B., Ferrieres J., Combes G., Lichtenstein L., Pons V., Laffargue M., Taraszkiwicz D., Carrie D., Elbaz M., Perret B., Martinez L.O. Serum IF1 concentration is independently associated to HDL levels and to coronary heart disease: the GENES study. *J. Lipid Res.* 2013; 54 (9): 2550–2558.
47. Fabre A.C., Vantourout P., Champagne E., Tercé F., Rolland C., Perret B., Collet X., Barbaras R., Martinez L.O. Cell surface adenylate kinase activity regulates the F1-ATPase/P2Y13-mediated HDL endocytosis pathway on human hepatocytes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63 (23): 2829–2837.
48. Fabre A.C., Malaval C., Ben A.A., Verdier C., Pons V., Serhan N., Lichtenstein L., Combes G., Huby T., Briand F., Collet X., Nijstad N., Tietge U.J., Robaye B., Perret B., Boeynaems J.M., Martinez L.O.

- P2Y₁₃ receptor is critical for reverse cholesterol transport. *Hepatology*. 2010; 52 (4): 1477–1483.
49. Amsellem S., Gburek J., Hamard G., Nielsen R., Willnow T.E., Devuyt O., Nexø E., Verroust P.J., Christensen E.I., Kozyraki R. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (11): 1859–1867.
50. Gelineau-van Waes J., Maddox J.R., Smith L.M., van Waes M., Wilberding J., Eudy J.D., Bauer L.K., Finnell R.H. Microarray analysis of E9. 5 reduced folate carrier (RFC1; Slc19a1) knockout embryos reveals altered expression of genes in the cubilin-megalin multiligand endocytic receptor complex. *BMC Genomics*. 2008; 9 (1): 1.
51. Christensen E.I., Birn H., Storm T., Weyer K., Nielsen R. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology*. 2012; 27 (4): 223–236.
52. Marzolo M.P., Farfán P. New insights into the roles of megalin/LRP2 and the regulation of its functional expression. *Biol. Res.* 2011; 44 (1): 89–105.
53. Tauris J., Christensen E.I., Nykjær A., Jacobsen C., Petersen C.M., Ovesen T. Cubilin and megalin co-localize in the neonatal inner ear. *Audiol. Neurotol.* 2009; 14 (4): 267–278.

RECEPTORS AND PROTEINS BINDING HIGH DENSITY LIPOPROTEINS

L.M. Polyakov, R.A. Knyazev, N.V. Trifonova, M.V. Kotova, E.I. Solovyova, A.V. Ryabchenko

*Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translation Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Interest in the study of high density lipoproteins (HDL) is associated with the functional activity of these particles, which, first of all, determines their antiatherogenic properties. The main biological role of HDL is the «reverse» transport of cholesterol from peripheral tissues to the liver. However, it must be borne in mind that the mechanism of antiatherogenic action of HDL is not limited only to the «reverse» transport of cholesterol from peripheral tissues to the liver, it is determined by many other factors, each of which is important not only in the context of protecting the body from atherosclerosis, but also in the protective role HDL in a wider aspect. It turned out that HDL has an important antiinflammatory effect, have antioxidant and antiapoptotic properties, regulate vascular tone and anticoagulant activity, and act as antimicrobial and antiviral agents. According to modern concepts, in connection with the development of proteomics, data have appeared that indicate the participation in these processes of the protein components of the plasma membrane of cells and specific receptor proteins embedded in it. The purpose of this review is to summarize the existing body of knowledge about events and molecules related to the regulation of HDL metabolism with the participation of the scavenger receptor (SR-BI), ATP-linked cassette transporters ABCA1 and ABCG1, ecto-F1-ATPase, and cubiline-megaline receptor.

Keywords: high-density lipoproteins, scavenger receptor SR-BI, ABC-cassette transporters, ecto-F1-ATPase, cubiline-megaline receptor.

*Статья поступила 27 марта 2020 г.
Принята к печати 17 августа 2020 г.*

**ГЕНЫ АПОЛИПРОТЕИНОВ *APOA5* И *APOH*
КАК РЕГУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПОПРОТЕИНОВ**

Н.С. Широкова¹, С.В. Михайлова², Д.Е. Иваношук^{2,3}, Е.В. Шахтштейндер^{2,3}

¹*ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1*

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

³*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Атеросклероз является ведущей причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к инвалидизации и смерти пациентов во всем мире. Множество факторов способно влиять на атерогенез, в их числе гипертония, курение, наличие сахарного диабета и воспалительных процессов. Известно, что нарушения обмена холестерина и триглицеридов, вызванные изменением в структуре белков, входящих в состав липопротеинов, ассоциированы с предрасположенностью к гиперлипидемии и атеросклерозу. Несмотря на повышенный интерес к изучению механизмов атерогенеза, многие участники этого процесса остаются не до конца изученными. В данном обзоре рассмотрена структура и функция двух белков, аполипопротеина A5 и аполипопротеина H, в связи с их ассоциацией с нарушением обмена липидов.

Ключевые слова: аполипопротеины, атеросклероз, триглицериды, ген *APOA5*, ген *APOH*.

АПОЛИПОПРОТЕИН A5

Аполипопротеин A5 (апо A5) кодируется геном *APOA5*, который расположен на длинном плече 11-й хромосомы в локусе 11q23.3, в кластере генов аполипопротеинов *APOA1/C3/A4/A5*. Известно, что гены *APOC3* и *APOA5* размещены на расстоянии 35 тысяч пар оснований друг от друга и являются ключевыми модуляторами метаболизма триглицеридов (ТГ) в плазме крови [1, 2]. Ген *APOA5* состоит из четырех экзонов, первый – некодирующий, а с остальных трех считывается функциональный протеин из 366 аминокислотных остатков [3]. Белок апо A5 содержит сигнальную последовательность из 23 аминокис-

лот, которая отрезается при посттрансляционной модификации с образованием высокогидрофобного белка, состоящего из 343 аминокислот. Первые 146 N-концевых аминокислот ответственны за связывание с липопротеинами высокой (ЛПВП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, аминокислоты 161–181 – с поверхностью жировых капель в гепатоцитах, 186–222 – с гепарином, 192–238 – с липидами и отвечает за активацию липопротеинлипазы. С-концевой домен, аминокислоты 293–343, также отвечает за связывание с липидами [4].

Ген *APOA5* преимущественно экспрессируется в печени и в гораздо меньшей степени – в

Широкова Нина Сергеевна – студент, e-mail: shirokovans97@mail.ru

Михайлова Светлана Владимировна – канд. биол. наук, н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Иваношук Динара Евгеньевна – м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: dinara2084@mail.ru

Шахтштейндер Елена Владимировна – канд. мед. наук, руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; зам. руководителя филиала по научной работе, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: 2117409@mail.ru

тканях кишечника [5]. После синтеза в гепатоцитах апо А5 связывает жировые капли в ходе образования липопротеинов и секретируется в кровотока вместе с ними [6]. При исследовании липопротеиновых частиц обнаружено, что апо А5 взаимодействует с ЛПОНП, ЛПВП, хиломикронами, но не с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) [7]. Хотя белок в основном циркулирует в составе липопротеиновых частиц, он также детектируется в сыворотке в форме мономера [8]. Дальнейшие исследования на клеточных линиях человека показали, что уровень его экспрессии изменяется под действием различных стимулов (диета, фармакологические агенты) [9]. В норме у человека концентрация белка апо А5 существенно меньше, чем других апопротеинов, однако уровень его очень важен для регуляции содержания ТГ [7]. В экспериментах с модельными животными выявлено, что при сверхэкспрессии белка апо А5 количество ТГ во фракции ЛПОНП плазмы крови снижалось по сравнению с мышами дикого типа, а при нокаутировании гена *APOA5* развивалась гипертриглицеридемия [3, 10].

Механизм регуляции уровня ТГ посредством апо А5 на данный момент до конца не известен. Считается, что апо А5 активирует липопротеинлипазу и тем самым стимулирует гидролиз ТГ-богатых липопротеинов [11]. Комплекс апо А5 и липопротеинов связывается с рецепторами гепатоцитов, что способствует удалению остаточных липопротеинов из кровотока, также апо А5 регулирует накопление ТГ в адипоцитах и продукцию хиломикронов в клетках тонкого кишечника [12].

Описано более 40 полиморфных вариантов гена *APOA5*, которые могут влиять на содержание ТГ в крови [13]. Повышенный уровень ТГ, вероятнее всего, вносит независимый вклад в повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а тяжелая гипертриглицеридемия, независимо от ССЗ, ассоциирована с риском возникновения острого панкреатита [14].

В редких случаях нонсенс-варианты гена *APOA5* могут обуславливать развитие аутосомно-доминантной или рецессивной формы тяжелой гипертриглицеридемии. Показано, что гомозиготный вариант с.433 С>Т, Q145Х гена *APOA5* может приводить к развитию аутосомно-рецессивной формы тяжелой гипертриглицеридемии с ранним началом (возраст манифестации 5 лет), а гетерозиготные носители варианта имеют либо нормальный, либо слегка повышенный уровень ТГ. При исследовании *in vitro* установлено, что при гомозиготном варианте активация липопротеинлипазы происходила медленнее по сравнению с вариантом дикого типа, что подтвердило роль *APOA5* в активации этого фермента [15].

У двух чилийский сибсов (возраст манифестации 22 года и 30 лет) идентифицирован вариант с.289С>Т, Q97Х, сопряженный с тяжелой гипертриглицеридемией в гомозиготном варианте. Обе сестры имели в анамнезе эпизоды возникновения острого панкреатита и находились на поддерживающих медикаментах и диете. У брата, гетерозиготного носителя мутации Q97Х, наблюдался промежуточный фенотип с содержанием ТГ не более 22 ммоль/л, с отсутствием эпизодов острого панкреатита, наличием ожирения и сахарного диабета, но хорошо контролируемый при приеме гиполипидемических средств из группы статинов. Другие члены семьи, гетерозиготные носители, также имели повышенный уровень ТГ (не более 12 ммоль/л), ожирение и сахарный диабет без возникновения острого панкреатита [16]. У 17-летнего пробанда, носителя гомозиготного варианта Q97Х, регистрировалось увеличение концентрации ТГ, низкое содержание ЛПВП и отсутствие белка апо А5. Тяжелая гипертриглицеридемия была зафиксирована в возрасте двух лет, но благодаря своевременному выявлению и поддержанию диеты уровень ТГ удалось снизить [17].

Для *APOA5* показано наличие внутригенных гаплотипов (обозначаемых ApoA5*1-5) по следующим полиморфизмам: rs662799 (–1131Т>С в области промотора), rs2266788 (1259Т>С в 3'-нетранслируемой области (НТО)), rs3135506 (56С>G в третьем экзоне), rs2072560 (IVS3+476G>A в третьем интроне) [3, 5, 18]. Проведено исследование, в котором выявлена неполная пенетрантность носительства Q139Х [19]. В одной из семей с поздним дебютом гиперхиломикронемии, резистентностью к проводимой липидснижающей терапии и диете выявлены гетерозиготные носители варианта Q139Х [19]. Дальнейшие исследования распространенности этой мутации среди 140 лиц с гиперхиломикронемией и последующее обследование выявленных гетерозиготных носителей и их доступных родственников показали ассоциацию патологического фенотипа с носительством гаплотипа ApoA5*2 или ApoA5*3 [19].

Гаплотипы APOA5*2 (rs662799, rs2266788, rs2072560) и APOA5*3 (rs3135506) вместе с гаплотипом дикого типа (APOA5*1) составляют примерно 98 % всех генетических вариантов в популяции [5]. Оставшиеся 2 % включают APOA5*4 (rs662799) и APOA5*5 (rs2266788). Значительное повышение концентрации ТГ в сыворотке обнаружено у носителей гаплотипа APOA5*2, причем среди них были и пациенты с метаболическим синдромом, и здоровые люди [20]. Показано, что носительство гаплотипа APOA5*2 предрасполагает к развитию метаболического синдрома у взрослых и ожирения у детей, тогда как APOA5*5 обладал протективным эффектом [20, 21].

Среди вариантов гена *APOA5* наиболее хорошо изучен полиморфизм rs662799 в промоторной области, обнаруживаемый у 6 % здорового европейского населения. Частота варианта отличается в других популяциях: 30 % японцев, 27 % китайцев и 20 % индийского населения являются носителями минорного аллеля, который ассоциирован с повышенными уровнями ТГ и риском развития ишемической болезни сердца, метаболического синдрома и инсульта [20, 22, 23]. Минорный аллель варианта rs2072560 ассоциирован с увеличением содержания ТГ в плазме крови. Несмотря на то что rs2072560 является интронным вариантом, он может влиять на транскрипцию белка, таким образом модифицируя взаимодействие апо А5 с липопротеинлипазой, и, в конечном итоге, приводит к повышению уровня циркулирующих ТГ [3, 24].

Менее изучен минорный вариант rs2266788 в 3'-UTR гена *APOA5*. Он создает потенциальный сайт связывания для экспрессирующейся в печени микроРНК miR-485-5p, что приводит к уменьшению синтеза мРНК *APOA5*. Предполагается, что именно этот однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) определяет характерный для носителей гаплотипа *APOA5**2 сниженный уровень белка апо А5 [25]. Носительство минорного аллеля rs2266788 также ассоциировано с повышением содержания ТГ, но при этом его связь с развитием цереброваскулярных заболеваний и метаболического синдрома не подтверждена [18, 24].

Носителями rs3135506 (*APOA5**3) являются 3 % индийского, 4,8 % афро-американского, 4,8 % французского и 15 % испанского населения, в азиатской популяции данная замена крайне редка (около 0,1 %) [5, 26]. ОНП rs3135506 находится в кодирующей области и приводит к замене серина на триптофан в положении 19 (Ser19Trp). Показана ассоциация минорного аллеля rs3135506 с увеличением содержания ТГ, более высоким риском развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта в связи с окклюзией сосудов атеросклеротическими бляшками [27, 28]. У носителей по крайней мере одного метилированного сайта в 3-м экзоне гена *APOA5* обнаружена повышенная концентрация ТГ, ЛПОНП и пониженный уровень ЛПВП плазмы [29].

Таким образом, некоторые варианты гена *APOA5* могут модифицировать фенотип гиперлипидемии, увеличивая вероятность развития атеросклероза.

АПОЛИПОПРОТЕИН Н

Аполипопротеин Н, также известный как β2-гликопротеин I (β2ГП I), впервые описан как

компонент липопротеинов плазмы в 1983 г. Он был выделен из фракции ЛПОНП плазмы крови пациента с гиперхолестеринемией и сразу же отнесен к нетипичным аполипопротеинам. Белок полностью растворим в воде, его вторичная, третичная и четвертичная структура полностью отличается от таковых у остальных аполипопротеинов [30]. По структуре β2ГП I относят к суперсемейству белков ССР (complement control protein), взаимодействующих с компонентами системы комплемента. Однако биологическая роль этого белка в организме остается непонятной. Первоначально, исходя из показанной преимущественной ассоциации β2ГП I с хиломикронами и ЛПОНП, был сделан вывод о его связи с метаболизмом ТГ.

В 1990-х годах интерес к β2ГП I возрос в связи с доказанной связью этого белка и антифосфолипидного синдрома (АФС), аутоиммунного заболевания человека, вызываемого антифосфолипидными антителами (АФА), катализирующими тромбоз кровеносных сосудов, и ассоциированного с осложнениями при беременности [31]. Этот синдром может быть первичным или развиваться вследствие системной красной волчанки. Установлено, что ключевые АФА направлены против β2ГП I, а не против фосфолипидов, как считалось первоначально. АФС по некоторым оценкам могут служить причиной 13,5 % случаев инсульта и 11,5 % случаев инфаркта миокарда [32]. Выработка аутоантител к β2ГП I обусловлена его способностью связываться с отрицательно заряженными соединениями, после чего белок начинает распознаваться специфическими АФА [33]. В частности, показано участие β2ГП I в связывании липополисахаридов грамотрицательных бактерий [34] и фосфатидилсерина на поверхности апоптотических клеток и апоптотических телец. Фосфатидилсерин – фосфолипид внутренней части бислоя плазматической мембраны, в апоптотических клетках он начинает выходить на поверхность и распознается макрофагами с помощью нескольких видов рецепторов. Предполагается, что, связываясь с фосфатидилсерином на поверхности апоптотических клеток и апоптотических телец, β2ГП I позволяет моноцитам и макрофагам распознавать и захватывать их с помощью рецепторов семейства белков, связанных с липопротеиновыми рецепторами (LRP) [35, 36].

Исходя из структуры β2ГП I предположена его роль в регуляции системы комплемента, в частности, посредством усиления деградации фактора свертывания крови С3 [37]. В экспериментах *in vitro* продемонстрировано, что β2ГП I может участвовать в регуляции процесса тромбообразования, при этом он очень чувствителен к расщеплению плазмином [38]. Предполагает-

ся, что белок может предотвращать активацию каскада свертывания крови путем связывания с фосфолипидами на поверхности поврежденных клеток.

В ходе изучения структуры и физиологических функций β 2ГП I, его роль в качестве апо-липопротеина в 2008 г. была оспорена [39]. При помощи иммуносорбентного анализа его ассоциация с ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП как натошак, так и пространдиально не показана. Кроме этого у пациентов с АФС в липопротеиновой фракции плазмы крови β 2ГП I также не выявлен. Предложено полностью уйти от названия белка «аполипопротеин Н», однако в базах данных по-прежнему встречаются оба его названия, а в ряде работ описана ассоциация полиморфизмов гена *АРОН*, кодирующего β 2ГП I, с нарушением обмена липидов.

Показано связывание β 2ГП I с окисленными формами ЛПНП (оЛПНП). Последние играют существенную роль в развитии атеросклероза; будучи захваченными макрофагами, оЛПНП способствуют их превращению в пенные клетки, которые создают основу атеросклеротических бляшек. Они запускают воспалительные и иммунные события, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией и секрецией провоспалительных цитокинов, что приводит к аутоиммунному ответу, способному ускорять внутриклеточное накопление липидов в атеросклеротических бляшках. Установлено *in vitro*, что обработанные оЛПНП макрофаги выделяют экзосомы, которые провоцируют апоптоз эндотелиальных клеток и развитие окислительного стресса [40]. β 2ГП I взаимодействует с оЛПНП с образованием стабильных циркулирующих комплексов, предполагается, что они способствуют раннему атерогенезу [41, 42]. При этом не связанный с оЛПНП β 2ГП I имеет антиатерогенные свойства, предотвращая образование пенных клеток и блокируя окисление ЛПНП [42, 43]. Лигандами β 2ГП I оказались омега-карбоксилированные 7-кетохолестерины в составе оЛПНП. Предполагается, что повышение уровня таких сывороточных комплексов связано с артериальным тромбозом при АФС и с аутоиммунно-опосредованным атерогенезом [44].

Концентрация β 2ГП I в плазме крови в среднем составляет 0,2 мг/мл, при этом она имеет большие индивидуальные и расовые различия, позитивно коррелирует с возрастом и негативно — с концентрацией С-реактивного белка. Показано, что 23 % дисперсии концентрации β 2ГП I в плазме крови связано с полиморфизмом гена *АРОН* [34, 45–47].

С целью выяснения роли β 2ГП I в организме получена линия мышей с нокаутом гена *ApoH* (гомолога человеческого *АРОН*). Животные

фенотипически не отличались от нормальных, но у них отмечено заметное снижение синтеза тромбина, а при скрещивании количество родившихся детенышей с генотипом *ApoH*^{-/-} не соответствовало менделевскому расщеплению [48]. Позже выяснилось, что введение IgG от пациентов с АФС мышам на ранних сроках беременности приводило к значительному снижению у последних числа жизнеспособных плодов [49]. Исходя из этого сделано предположение о возможной роли β 2ГП I в эмбриогенезе.

Ген *АРОН*, кодирующий β 2ГП I, расположен на 17-й хромосоме в позиции 17q24.2, имеет длину 17,5 тыс. пар нуклеотидов и содержит 8 экзонов. Первый экзон кодирует 5'-нетранслируемый регион и сигнальный пептид, экзоны 2–7 — пять так называемых Sushi-доменов, экзон 8 — С-концевой район белка и 3'-нетранслируемую область. Sushi-домены характеризуются тем, что имеют четыре антипараллельных β -цепи, две короткие α -спирали и длинную, очень гибкую петлю, позволяющую им менять свое положение относительно друг друга [50]. Альтернативный сплайсинг для мРНК этого гена не показан. Основные элементы промотора *АРОН*, находящиеся в позиции –166/+43 от старта трансляции, высоко консервативны у различных видов [51]. В промоторном районе гена *АРОН* предсказаны сайты связывания транскрипционных факторов STAT, CREB, C/EBP β , NF-1, AP-1, NFAT, HNF-3b и HNF-1 [52]. Экспрессия гена показана в печени [53].

Зрелый белок β 2ГП I состоит из 326 аминокислот и является одним из самых пролин-богатых у эукариот [52]. В транскрибируемом полипептиде аминокислоты 1–19 образуют сигнальный пептид, отрезаемый от белка в процессе его выхода из клетки, далее расположены пять консервативных повторов длиной около 60 аминокислот, находящихся в позициях 21–81, 82–139, 140–202, 203–262 и 263–345, эти участки обозначают как D (domain) I–V. Посттранскрипционно полипептид претерпевает существенные изменения, между парами цистеинов в позициях 23–26, 51–79, 84–124, 110–137, 142–188, 174–200, 205–248, 234–260, 264–315, 300–325 и 307–345 образуются дисульфидные мостики таким образом, что внутри каждого из доменов I–IV образуется по два таких мостика, а в DV — три (<https://www.uniprot.org/uniprot/P02749>). Кроме этого, DV отличается от остальных доменов вставкой из шести аминокислот и наличием С-концевой петли [54]. β 2ГП I гликозилируется в позициях Thr33, Pro149 и Arg 162, 183, 193 и 253. Гликаны составляют по разным оценкам 16–20 % массы зрелого белка [55].

Несущие положительный заряд аминокислоты в позициях 282–287 белка Lys-Asn-Lys-Glu-

Lys-Lys в DV ответственны за связывание с фосфолипидами, аминокислоты в позициях 314-320 Ala-Phe-Trp-Lys-Thr-Asp-Ala — за связывание бактериальных липополисахаридов; эпитоп, распознаваемый АФА, находится в DI [34, 56].

Показано, что β 2ГП I может существовать в так называемых закрытой, или кольцевой, и открытой формах. Кольцевая форма образуется за счет связывания DI-DV, при этом эпитоп, взаимодействующий с АФА, оказывается внутри молекулы и недоступен аутоантителам. Открытая форма формируется при связывании DV с отрицательно заряженными поверхностями [34, 57]. Существует предположение, что в норме DI открытой формы β 2ГП I распознается специальными рецепторами фагоцитов, а в случае АФС — Fc-рецепторами системы комплемента, которые запускают воспалительные каскады и выработку аутоантител к β 2ГП I [36, 58]. Однако последовательность событий, приводящая к связыванию β 2ГП I с поверхностью клетки, изменению его структуры с кольцевой на открытую и прикреплению к нему АФА, по-прежнему не ясна и вызывает споры [59].

Анализ *in vitro* ранее описанных двенадцати ОНП в промоторной области гена *АРОН* методом смещения электромиобильности выявил три варианта, $-1219\text{G}>\text{A}$ (rs8178819), $-643\text{T}>\text{C}$ (rs3760292) и $-32\text{C}>\text{A}$ (rs8178822), потенциально снижающие экспрессию гена. Вариант $-32\text{C}>\text{A}$, встречающийся с частотой около 12 %, оказался ассоциирован с уменьшением экспрессии гена за счет нарушения связывания транскрипционного фактора TFIIID и достоверным снижением уровня β 2ГП I в плазме крови [51, 60]. Для него также была показана ассоциация с уровнем ЛПНП [61].

Большое число ОНП в кодирующих и не-кодирующих областях этого гена ассоциирует с уровнем холестерина и ЛПНП, тромбозом и содержанием других аполипопротеинов в крови, но большинство выявленных ассоциаций расо-, этно- и гендерноспецифично. Продемонстрировано, что ОНП rs1801690 (Trp316Ser) нарушает связь белка с фосфолипидами, он ассоциирован с повышенным риском тромбоза у китайцев [62], а у европеоидов имеет протективный эффект против продукции АФА [63] и связан с уровнем β 2ГП I [47, 64] и ЛПНП [65]. У латиноамериканцев этот ОНП ассоциирован с содержанием ЛПВП [66], у китайских мужчин из этнических групп Хань и Мулао — с содержанием общего холестерина и ТГ [67].

Замена rs1801689 (Cys306Gly) приводит к исчезновению одной из дисульфидных связей в белке [62, 63], она коррелирует с уровнем β 2ГП I у европеоидов [64]. Ее связь с концентрацией ТГ в плазме показана только для лати-

ноамериканцев [66]. ОНП rs1801692 (Ser88Asn) ассоциирован с уровнем β 2ГП I у европеоидов [62], а rs4581 (Val247Leu) — с повышенным риском АФС и связанного с ним тромбоза [62, 68]. Носительство одновременно двух полиморфизмов rs178847 (Arg135His) и rs1803122 (Ile122Thr) ассоциировано с концентрацией общего холестерина и ЛПНП в крови в монголоидной выборке, а также с ТГ у итальянских мужчин и африканских женщин [66, 69, 70]. ОНП rs3760291 ($-700\text{C}>\text{A}$) коррелирует со значительным уменьшением содержания β 2ГП I [64], а у афроамериканцев — общего холестерина и ЛПНП в плазме крови [66]. Интронный вариант rs3785617 ассоциирован с уровнями ОХ и ЛПНП в монголоидной выборке [66].

Таким образом, можно предположить, что влияние полиморфизма гена *АРОН* на развитие атеросклеротических поражений сосудов связано в большей степени с интенсивностью воспалительных процессов и тромбозом, чем с составом и количеством липопротеинов в плазме крови. По-видимому, фенотипическое проявление вариантов этого гена зависит от других генетических факторов, которые определяют наблюдаемое расо-, этно- и гендерноспецифическое разнообразие его ассоциаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа по формированию выборки и молекулярно-генетический анализ выполнены при финансовой поддержке РФФИ (научный проект № 19-015-00458), биоинформационный анализ — в рамках государственного задания № АААА-А17-117072710029-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., Catapano A.L. Apolipoprotein C-III: from pathophysiology to pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36 (10): 675–687.
2. van Dijk K.W., Rensen P.C., Voshol P.J., Havekes L.M. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Curr. Opin. Lipidol.* 2004; 15 (3): 239–246.
3. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A., Cohen J.C., Cox D.R., Fruchart J.C., Krauss R.M., Rubin E.M. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science.* 2001; 294 (5540): 169–173.
4. Su X., Kong Y., Peng D.Q. New insights into apolipoprotein A5 in controlling lipoprotein metabolism in obesity and the metabolic syndrome patients. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (174): 1–12.
5. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A., Krauss R.M., Rubin E.M., Cohen J.C. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11 (24): 3031–3038.
6. Shu X., Nelbach L., Ryan R.O., Forte T.M. Apolipoprotein A-V associates with intrahepatic lipid drop-

- lets and influences triglyceride accumulation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1801 (5): 605–608.
7. O'Brien P.J., Alborn W.E., Sloan J.H., Ulmer M., Boodhoo A., Knierman M.D., Schultze A.E., Konrad R.J. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clin. Chem.* 2005; 51 (2): 351–359.
8. Alborn W. E., Johnson M.V., Prince M.J., Konrad R.J. Definitive N-terminal protein sequence and further characterization of the novel apolipoprotein A5 in human serum. *Clin. Chem.* 2006; 52 (3): 514–517.
9. Guardiola M., Alvaro A., Vallvé J.C., Rosales R., Sola R., Girona J., Serra N., Duran P., Esteve E., Masana L., Ribalta J. *APOA5* gene expression in the human intestinal tissue and its response to in vitro exposure to fatty acid and fibrate. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012; 22 (9): 756–762.
10. van der Vliet H.N., Schaap F.G., Levels J.H., Ottenhoff R., Looije N., Wesseling J.G., Groen A.K., Chamuleau R.A. Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 295 (5): 1156–1159.
11. Schaap F.G., Rensen P.C., Voshol P.J., Vriens C., van der Vliet H.N., Chamuleau R.A., Havekes L.M., Groen A.K., van Dijk K.W. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (27): 27941–27947.
12. Guardiola M., Ribalta J. Update on *APOA5* genetics: toward a better understanding of its physiological impact. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017; 19 (7): 30.
13. The Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
14. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007; 176 (8): 1113–1120.
15. Oliva C.P., Pisciotto L., Volti G.L., Sambataro M.P., Cantafora A., Bellocchio A., Catapano A., Tarugi P., Bertolini S., Calandra S. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (2): 411–417.
16. Dussallant C., Serrano V., Maiz A., Eyheramendy S., Cataldo L.R., Chavez M., Smalley S.V., Fuentes M., Rigotti A., Rubio L., Lagos C.F., Martinez J.A., Santos J.L. *APOA5* Q97X mutation identified through homozygosity mapping causes severe hypertriglyceridemia in a Chilean consanguineous family. *BMC Med. Genet.* 2012; 13: 106.
17. Priore O.C., Carubbi F., Schaap F.G., Bertolini S., Calandra S. Hypertriglyceridaemia and low plasma HDL in a patient with apolipoprotein A-V deficiency due to a novel mutation in the *APOA5* gene. *J. Intern. Med.* 2008; 263: 450–458.
18. Melegh B.I., Duga B., Sümegi K., Kisfali P., Maász A., Komlysi K., Hadzsiev K., Komoly S., Kosztolányi G., Melegh B. Mutations of the apolipoprotein A5 gene with inherited hypertriglyceridaemia: Review of the current literature. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19 (36): 6163–6170.
19. Marçais C., Verges B., Charrière S., Pruneta V., Merlin M., Billon S., Perrot L., Draï J., Sassolas A., Pennacchio L.A., Fruchart-Najib J., Fruchart J.C., Durlach V., Moulin P. *ApoA5* Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (10): 2862–2869.
20. Kisfali P., Mohás M., Maász A., Polgár N., Hadarits F., Marky L., Brasnny P., Horvatovich K., Oroszlán T., Bagosi Z., Bujtor Z., Gasztonyi B., Rinfel J., Wittmann I., Melegh B. Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in patients with the metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20 (7): 505–511.
21. Horvatovich K., Bokor S., Baráth A., Maász A., Kisfali P., Járomi L., Polgár N., Tyth D., Répásky J., Endreffy E., Molnár D., Melegh B. Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in obese pediatric patients. *Int. J. Pediatr. Obes.* 2011; 6 (2-2): e318–e325.
22. Chandak G.R., Ward K.J., Yajnik C.S., Pandit A.N., Bavdekar A., Joglekar C.V., Fall C.H., Mohankrishna P., Wilkin T.J., Metcalf B.S., Weedon M.N., Frayling T.M., Hattersley A.T. Triglyceride associated polymorphisms of the *APOA5* gene have very different allele frequencies in Pune, India compared to Europeans. *BMC Med. Genet.* 2006; 7: 76.
23. Havasi V., Szolnoki Z., Talián G., Bene J., Komlysi K., Maász A., Somogyvári F., Kondacs A., Szabó M., Fodor L., Bodor A., Melegh B. Apolipoprotein A5 gene promoter region T-1131C polymorphism associates with elevated circulating triglyceride levels and confers susceptibility for development of ischemic stroke. *J. Mol. Neurosci.* 2006; 29 (2): 177–183.
24. Maasz A., Kisfali P., Jaromi L., Horvatovich K., Szolnoki Z., Csongei V., Safrany E., Sipeky C., Hadarits F., Melegh B. Apolipoprotein A5 gene IVS3+G476A allelic variant confers susceptibility for development of ischemic stroke. *Circ. J.* 2008; 72 (7): 1065–1070.
25. Caussy C., Charrière S., Marçais C., Di Filippo M., Sassolas A., Delay M., Euthine V., Jalabert A., Lefai E., Rome S., Moulin P. An *APOA5* 3' HTO variant associated with plasma triglycerides triggers *APOA5* down-regulation by creating a functional miR-485-5p binding site. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 94 (1): 129–134.
26. Lai C.Q., Tai E.S., Tan C.E., Cutter J., Chew S.K., Zhu Y.P., Adiconis X., Ordovas J.M. The *APOA5* locus is a strong determinant of plasma triglyceride concentrations across ethnic groups in Singapore. *J. Lipid Res.* 2003; 44 (12): 2365–2373.
27. Maász A., Kisfali P., Szolnoki Z., Hadarits F., Melegh B. Apolipoprotein A5 gene C56G variant confers risk for the development of large-vessel associated ischemic stroke. *J. Neurol.* 2008; 255 (5): 649–654.
28. Hubacek J., Škodová Z., Adámková V., Lánská V., Poledne R. The influence of *APOA5* polymorphisms (T-1131>C and S19>W) on plasma triglyceride levels and risk of myocardial infarction. *Clin. Genet.* 2004; 65 (2): 126–130.
29. Oliva I., Guardiola M., Vallvé J.C., Ibarretxe D., Plana N., Masana L., Monk D., Ribalta J. *APOA5* genetic and epigenetic variability jointly regulate circulating triacylglycerol levels. *Clin. Sci. (Lond).* 2016; 130 (22): 2053–2059.
30. Lee N.S., Brewer H.B. Jr, Osborne J.C. Jr. beta 2-Glycoprotein I. Molecular properties of an unusual apolipoprotein, apolipoprotein H. *J. Biol. Chem.* 1983; 258 (8): 4765–4770.

31. Ho Y.C., Ahuja K.D.K., Körner H., Adams M.J. β 2GPI, anti- β 2GPI antibodies and platelets: key players in the antiphospholipid syndrome. *Antibodies (Basel)*. 2016; 5 (2): 12.
32. Andreoli L., Chighizola C.B., Banzato A., Pons-Estel G.J., Ramire de Jesus G., Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis. Care Res. (Hoboken)*. 2013; 65 (11): 1869–1873.
33. Hoshino M., Hagihara Y., Nishii I., Yamazaki T., Kato H., Goto Y. Identification of the phospholipid-binding site of human beta(2)-glycoprotein I domain V by heteronuclear magnetic resonance. *J. Mol. Biol.* 2000; 304 (5): 927–939.
34. de Groot P.G., Meijers J.C. β (2)-Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (7): 1275–1284.
35. Balasubramanian K., Maiti S.N., Schroit A.J. Recruitment of beta-2-glycoprotein 1 to cell surfaces in extrinsic and intrinsic apoptosis. *Apoptosis*. 2005; 10 (2): 439–446.
36. Maiti S.N., Balasubramanian K., Ramoth J.A., Schroit A.J. Beta-2-glycoprotein 1-dependent macrophage uptake of apoptotic cells. Binding to lipoprotein receptor-related protein receptor family members. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (7): 3761–3766.
37. Gropp K., Weber N., Reuter M., Micklisch S., Kopka I., Hallstrom T. β_2 -glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood*. 2011; 118 (10): 2774–2783.
38. Horbach D.A., van Oort E., Lisman T., Meijers J.C., Derksen R.H., de Groot P.G. Beta2-glycoprotein I is proteolytically cleaved *in vivo* upon activation of fibrinolysis. *Thromb. Haemost.* 1999; 81 (1): 87–95.
39. Ağar C., de Groot P.G., Levels J.H., Marquart J.A., Meijers J.C. Beta2-glycoprotein I is incorrectly named apolipoprotein H. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 235–236.
40. Zhang Y.G., Song Y., Guo X.L., Miao R.-Y., Fu Y.-Q., Miao C.-F., Zhang C. Exosomes derived from ox-LDL-stimulated macrophages induce neutrophil extracellular traps to drive atherosclerosis. *Cell Cycle*. 2019; 18 (20): 2674–2684.
41. Matsuura E., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Turiel M., Lopez L.R., Nurmohamed M.T. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med.* 2014; 12: 47.
42. Zhang X., Xie Y., Zhou H., Xu Y., Liu J., Xie H., Yan J. Involvement of TLR4 in oxidized LDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI-induced transformation of macrophages to foam cells. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014; 21 (11): 1140–1151.
43. Lin K.Y., Pan J.P., Yang D.L., Huang K.T., Chang M.S., Ding P.Y., Chiang A.N. Evidence for inhibition of low density lipoprotein oxidation and cholesterol accumulation by apolipoprotein H (β 2-glycoprotein I). *Life Sci.* 2001; 69 (6): 707–719.
44. Kobayashi K., Kishi M., Atsumi T., Bertolaccini M.L., Makino H., Sakairi N., Yamamoto I., Yasuda T., Khamashta M.A., Hughes G.R., Koike T., Voelker D.R., Matsuura E. Circulating oxidized LDL forms complexes with β 2-glycoprotein I. *J. Lipid Res.* 2003; 44 (4): 716–726.
45. Moestrup S.K., Schousboe I., Jacobsen C., Leheste J.R., Christensen E.I., Willnow T.E. beta2-glycoprotein-I (apolipoprotein H) and beta2-glycoprotein-I-phospholipid complex harbor a recognition site for the endocytic receptor megalin. *J. Clin. Invest.* 1998; 102 (5): 902–909.
46. Lin F., Murphy R., White B., Kelly J., Feighery C., Doyle R., Pittock S., Moroney J., Smith O., Livingstone W., Keenan C., Jackson J. Circulating levels of β 2-glycoprotein I in thrombotic disorders and in inflammation. *Lupus*. 2006; 15 (2): 87–93.
47. Mather K.A., Thalamuthu A., Oldmeadow C., Song F., Armstrong N.J., Poljak A., Holliday E.G., McEvoy M., Kwok J.B., Assareh A.A., Reppermund S., Kochan N.A., Lee T., Ames D., Wright M.J., Trollor J.N., Schofield P.W., Brodaty H., Scott R.J., Schofield P.R., Attia J.R., Sachdev P.S. Genome-wide significant results identified for plasma apolipoprotein H levels in middle-aged and older adults. *Sci. Rep.* 2016; 6: 23675.
48. Sheng Y., Reddel S.W., Herzog H., Wang Y.X., Brighton T., France M.P., Krilis S.A. Impaired *in vitro* thrombin generation in β 2-glycoprotein I null mice. *Arthritis Res.* 2001; 3 (Suppl A): P079.
49. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat. Med.* 2004; 10 (11): 1222–1226.
50. Hoshino M., Hagihara Y., Nishii I., Yamazaki T., Kato H., Goto Y. Identification of the phospholipid-binding site of human beta(2)-glycoprotein I domain V by heteronuclear magnetic resonance. *J. Mol. Biol.* 2000; 304 (5): 927–939.
51. Suresh S., Demirci F.Y., Lefterov I., Kammerer C.M., Ramsey-Goldman R., Manzi S., Kamboh M.I. Functional and genetic characterization of the promoter region of apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I). *FEBS J.* 2010; 277 (4): 951–963.
52. Sodin-Semrl S., Rozman B. Beta2-glycoprotein I and its clinical significance: from gene sequence to protein levels. *Autoimmun. Rev.* 2007; 6 (8): 547–552.
53. Steinkasserer A., Estaller C., Weiss E.H., Sim R.B., Day A.J. Complete nucleotide and deduced amino acid sequence of human beta 2-glycoprotein I. *Biochem. J.* 1991; 277 (Pt 2): 387–391.
54. Shi T., Giannakopoulos B., Iverson G.M., Linnik M.D., Krilis S.A. Domain V of beta2-glycoprotein I binds factor XI/XIa and is cleaved at Lys317-Thr318. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (2): 907–912.
55. Kristensen T., Schousboe I., Boel E., Mulvihill E.M., Hansen R.R., Moller K.B. Molecular cloning and mammalian expression of human beta 2-glycoprotein I cDNA. *FEBS Lett.* 1991; 289 (2): 183–186.
56. Bouma B., de Groot P.G., van den Elsen J.M., Ravelli R.B., Schouten A., Simmelink M.J., Derksen R.H., Kroon J., Gros P. Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *EMBO J.* 1999; 18 (19): 5166–5174.
57. Agar C., van Os G.M., Mörgelin M., Sprenger R.R., Marquart J.A., Urbanus R.T., Derksen R.H.W.M., Meijers J.C.M., de Groot P.G. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010; 116 (8): 1336–1343.
58. Andreoli L., Fredi M., Nalli C., Franceschini F., Meroni P.L., Tincani A. Antiphospholipid antibodies

- mediate autoimmunity against dying cells. *Autoimmunity*. 2013; 46 (5): 302–306.
59. McDonnell T., Wincup C., Buchholz I., Pericleous C., Giles I., V Ripoll, Cohen H., Delcea M., Rahmana A. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020; 39: 100610.
 60. Mehdi H., Manzi S., Desai P., Chen Q., Nestlerode C., Bontempo F., Strom S.C., Zarnegar R., Kamboh M.I. A functional polymorphism at the transcriptional initiation site in beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) associated with reduced gene expression and lower plasma levels of beta2-glycoprotein I. *Eur. J. Biochem.* 2003; 270 (2): 230–238.
 61. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat. Genet.* 2013; 45 (11): 1274–1283.
 62. de Laat B., van Berkel M., Urbanus R.T., Siregar B., de Groot P.G., Gebbink M.F., Maas C. Immune responses against domain I of β 2-glycoprotein I are driven by conformational changes: Domain I of β 2-glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (12): 3960–3968.
 63. Sanghera D.K., Wagenknecht D.R., McIntyre J.A., Kamboh M.I. Identification of Structural Mutations in the Fifth Domain of Apolipoprotein H (2-Glycoprotein I) Which Affect Phospholipid Binding. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6 (2): 311–316.
 64. Kamboh M.I., Mehdi H. Genetics of apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I) and anionic phospholipid binding. *Lupus*. 1998; 7 (Suppl. 2): S10–S13.
 65. Asselbergs F.W., Guo Y., van Iperen E.P., Sivapalaratnam S., Tragante V., Lanktree M.B., Lange L.A., Almo-guera, B., Appelman Y.E., Barnard J., Baumert J., Beitelshes A.L., Bhargava T.R., Chen Y.D., Gaunt T.R., Gong Y., Hopewell J.C., Johnson T., Kleber M.E., Langae T.Y., Dreno F. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (5): 823–838.
 66. Leduc M.S., Shimmin L.C., Klos K.L., Hanis C., Boerwinkle E., Hixson J.E. Comprehensive evaluation of apolipoprotein H gene (APOH) variation identifies novel associations with measures of lipid metabolism in GENOA. *J. Lipid. Res.* 2008; 49 (12): 2648–2656.
 67. Guo T., Yin R.X., Li H., Wang Y.M., Wu J.Z., Yang D.Z. Association of the Trp316Ser variant (rs1801690) near the apolipoprotein H (β 2-glycoprotein-I) gene and serum lipid levels. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (6): 7291–7304.
 68. Iwaniec T., Kaczor M.P., Celińska-Löwenhoff M., Polański S., Musiał J. Clinical significance of anti-domain I β 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb. Research.* 2017; 153: 90–94.
 69. Sepehrnia B., Kamboh M.I., Adams-Campbell L.L., Bunker C.H., Nwankwo M., Majumder P.P., Ferrell R.E. Genetic studies of human apolipoproteins. X. The effect of the apolipoprotein E polymorphism on quantitative levels of lipoproteins in Nigerian blacks. *Am. J. Hum. Genet.* 1989; 82 (2): 118–122.
 70. Cassader M., Ruii G., Gambino R., Guzzon F., Pagano A., Veglia F., Pagni R., Pagano G. Influence of apolipoprotein H polymorphism on levels of triglycerides. *Atherosclerosis.* 1994; 110 (1): 45–51.

GENES OF *APOA5* AND *APOH* APOLIPROTEINS AS REGULATORS OF LIPOPROTEIN METABOLISM

N.S. Shirokova¹, S.V. Mikhailova², D.E. Ivanoshchuk^{2,3}, E.V. Shachtshneider^{2,3}

¹Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

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

³Research 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

Atherosclerosis is main cause of cardiovascular disease leading to disability and death worldwide. Many factors can affect atherogenesis, including hypertension, smoking, diabetes mellitus and inflammatory processes. It is known that disorders of cholesterol and triglycerides. It is known, that violation in cholesterol and triglyceride metabolism caused by substitutions in the structure of apolipoproteins are associated with a predisposition to hyperlipidemia and atherosclerosis. Despite the increased interest in the atherogenesis mechanisms, many participants in this process are not fully understood. In this review, we examined the structure and functions of two proteins – apolipoprotein A5 and apolipoprotein H in connection with their association with impaired lipid metabolism.

Keywords: apolipoproteins, atherosclerosis, triglycerides, *APOA5* gene, *APOH* gene.

Статья поступила 11 июня 2020 г.
Принята к печати 9 сентября 2020 г.

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EAS 2019 ГОДА ПО ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ: МОДИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC)
и Европейского общества атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий

В 2019 г. опубликованы новые Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий (doi 10.1093/eurheartj/ehz455). В них подробно описаны следующие разделы:

1. Что нового в рекомендациях 2019 года.
2. Что представляет собой профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Общая оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Липиды и липопротеины (биологические функции и роль в патофизиологии атеросклероза, доказательства влияния на риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендации по лабораторному измерению содержания для оценки риска).
5. Цели терапии.
6. Влияние образа жизни на содержание липидов и рекомендации по его изменению для улучшения липидного профиля.
7. Лекарственные препараты, используемые для лечения дислипидемий (механизм действия, липидснижающие и побочные эффекты статинов, ингибиторов абсорбции холестерина, секвестрантов желчных кислот, ингибиторы пропротеинконвертазы 9-го субтилизин-кексинового типа (PCSK9), лomitапида, мипомерсена, фибратов, n-3 жирных кислот, никотиновой кислоты, ингибиторов белка, переносящего эфиры холестерина), и новые подходы и стратегии.
8. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях (наследственные дислипидемии, женщины, пожилые люди, сахарный диабет (СД) и метаболический синдром, острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, сердечная недостаточность и пороки сердца, хроническая болезнь почек (ХБП), трансплантация, заболевания периферических артерий, а также другие особые группы населения, подверженные риску развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний).
9. Воспаление.
10. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемические лекарственные препараты.
11. Рентабельность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний путем модификации липидов.

12. Методы повышения приверженности пациентов изменениям образа жизни и назначенной липид-модифицирующей терапии.

Ключевые положения Рекомендаций

Холестерин и риск

Проспективные исследования, рандомизированные исследования и менделевские рандомизированные исследования показали, что повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является причиной атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Диапазон рассматриваемых уровней ХС ЛПНП — «чем ниже, тем лучше», без минимального порога (по крайней мере, до 1 ммоль/л). Уменьшение содержания ХС ЛПНП может принести значительную пользу пациентам со средним или ниже среднего уровнем ХС ЛПНП, которые уже проходят лечение для его снижения. Пропорциональное уменьшение риска развития атеросклеротических ССЗ, достигаемое снижением уровня ХС ЛПНП (например, с помощью статинов, эзетимиба или ингибитора PCSK9), зависит от абсолютной величины последнего, причем снижение на 1 ммоль/л соответствует уменьшению риска атеросклеротических ССЗ на 20 %.

Ингибиторы PCSK9

Многочисленные исследования показали, что ингибиторы PCSK9 дополнительно снижают риск атеросклеротических ССЗ при их применении в дополнение к терапии на основе статинов, которое, тем не менее, следует ограничить людям с высоким риском развития атеросклеротических ССЗ.

Использование методов кардиовизуализации для стратификации риска

Оценка кальциноза коронарных артерий с помощью компьютерной томографии может быть полезна для принятия решения о лечении у людей с умеренным риском развития атеросклеротических ССЗ. Определение такого показателя может помочь в обсуждении стратегий лечения у пациентов, у которых только коррекция образа жизни не помогает снизить уровень ХС ЛПНП до желаемого, и возникает вопрос о

том, следует ли начинать терапию для уменьшения содержания ХС ЛПНП. Полезную информацию в данных случаях также может дать выявление с помощью УЗИ бляшек каротидных или бедренных артерий.

Использование аполипопротеина В в стратификации риска

Аполипопротеин В может служить хорошим показателем воздействия атеросклеротических липопротеинов на человека, и, следовательно, его использование может быть особенно полезным для оценки риска у людей, у которых измерение содержания ХС ЛПНП недооценивает липидную нагрузку, например, при высоком уровне триглицеридов, СД, ожирении или при очень низкой концентрации ХС ЛПНП.

Использование липопротеина(а) в стратификации риска

Однократное измерение содержания липопротеина(а) (ЛП(а)) помогает выявить людей с очень высоким семейным уровнем ЛП(а), у которых может быть значительный пожизненный риск развития атеросклеротических ССЗ. Это также полезно для дальнейшей стратификации риска у пациентов с высоким риском развития атеросклеротических ССЗ (при наличии в семейном анамнезе раннего развития ССЗ), а также для определения стратегии терапии у пациентов, чей оценочный риск находится на пограничном значении категорий риска.

Повышение эффективности целей исследования

Важно убедиться, что при лечении пациентов, находящихся в группе высокого риска, достигается наиболее возможное снижение уровня ХС ЛПНП. Данные рекомендации основываются как на установлении минимального относительного уменьшения ХС ЛПНП (50 %), так и на достижении абсолютного уровня ХС ЛПНП, который составляет <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) для лиц с критическими показателями и <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) для пациентов, входящих в менее опасную группу риска. Для больных с атеросклеротическим ССЗ при наличии семейной гиперхолестеринемии или любого другого основного фактора риска рекомендуется выбрать лечение, следуя рекомендациям для пациентов, входящих в группу с критическими показателями. Для пациентов, не имеющих данных симптомов, следует вести лечение в соответствии с рекомендациями для менее опасной категории.

Лечение пациентов с недавно диагностированным ОКС

Новые рандомизированные клинические исследования (РКИ) поддерживают стратегию усиления терапии, снижающей концентрацию ХС

ЛПНП, у пациентов с очень высоким риском ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия). Если установленный целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут за 4–6 недель применения допустимых дозировок статинов и эзитимиба, следует дополнительно назначить ингибитор PCSK9.

Безопасность снижения концентрации ХС ЛПНП

У рабочей группы, разработавшей настоящие Рекомендации, нет данных о побочных эффектах слишком низкой концентрации ХС ЛПНП (менее 1 ммоль/л (40 мг/дл)).

Тактика лечения при непереносимости статинов

Статины редко вызывают серьезные поражения мышц (миопатия или, в более сложных случаях, рабдомиолиз), однако могут приводить к развитию не столь опасных мышечных симптомов. Подобная непереносимость статинов часто встречается в клинической практике и вызывает осложнения. В любом случае плацебо-контролируемые РКИ показали довольно ясно, что естественная непереносимость статинов встречается довольно редко.

Лечение статинами пожилых людей

Метаанализ РКИ показал, что эффект от лечения при помощи статинов представляет собой абсолютное снижение содержания ХС ЛПНП и уровня риска атеросклеротических ССЗ вне зависимости от всех известных факторов риска, включая возраст пациентов. Лечение пожилых пациентов должно зависеть от оценки соответствующего уровня риска и исходной концентрации ХС ЛПНП, при этом необходимо отнестись с должным вниманием к индивидуальному состоянию здоровья и рискам при взаимодействии лекарственных средств. Кроме того, уверенность в эффективности статинов меньше в случае пациентов старше 75 лет, особенно при первичной профилактике. Начинать лечение статинами следует с низких дозировок, если у больного есть почечная недостаточность и/или предрасположенность к данному заболеванию, подбирать дозировку необходимо постепенно для достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Классы рекомендаций и уровни доказательности

Класс I: Наличие свидетельств или общее соглашение о том, что данный метод лечения является полезным, эффективным; рекомендовано или показано.

Класс II: Противоречивые сведения или расхождения во мнениях о пользе/эффективности данного метода лечения или процедуры.

Класс IIa: Имеющиеся доказательства/мнения свидетельствуют о пользе/эффективности данного метода лечения; необходимо принять во внимание.

Класс IIb: Польза/эффективность менее наглядно подтверждается имеющимися сведениями/мнениями; можно принять во внимание.

Класс III: Наличие свидетельств и/или общее соглашение о том, что данный метод лечения не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может причинить вред пациенту; не рекомендовано.

Уровень доказательности A: Данные получены во многих РКИ или при проведении мета-анализа.

Уровень доказательности B: Данные получены в одном РКИ или в крупном нерандомизированном исследовании.

Уровень доказательности C: Согласительное решение экспертов или данные небольших исследований, ретроспективных исследований, реестров.

Что нового в рекомендациях 2019 года?

Новые рекомендации, а также новые и пересмотренные концепции представлены в табл. 1.

Таблица 1

Новые рекомендации, новые и пересмотренные концепции

Новые рекомендации

Сердечно-сосудистая визуализация для определения риска атеросклеротических ССЗ

Анализ бремени артериальных бляшек (в сонной и/или бедренной артерии) следует рассматривать как модификатор риска у пациентов с низким и умеренным риском.

Сердечно-сосудистая визуализация для определения рисков атеросклеротических ССЗ

Оценку кальциноза коронарных артерий (ККА) при помощи КТ следует рассматривать как модификатор риска при оценке риска ССЗ у бессимптомных пациентов с низким и умеренным риском.

Анализ липидов для оценки ССР

Измерение содержания липопротеинов следует проводить как минимум один раз во взрослом возрасте для выявления лиц с наследственным высоким уровнем липопротеинов (>180 мг/дл (>430 нмоль/л)), что может указывать на риск атеросклероза в течение жизни, эквивалентный риску, связанному с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии.

Медикаментозное лечение пациентов с гипертриглицеридемией

При высоком или очень высоком риске у пациентов с уровнем ТГ между 1,5 и 5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл) несмотря на статинотерапию стоит рассмотреть прием n-3 ПНЖК (икосапент этил 2×2 г/день) в сочетании со статинами.

Лечение пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии

В качестве первичной профилактики для пациентов с наследственной гиперхолестеринемией высокого риска следует рассмотреть снижение уровня ХС ЛПНП > 50 % от исходного уровня до целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл).

Лечение дислипидемий у пожилых людей

В качестве первичной профилактики у пожилых пациентов до 75 лет рекомендуется лечение статинами согласно уровню риска.

Лечение дислипидемий у пожилых людей

Начинать лечение статинами у пожилых людей до 75 лет следует при высоком и очень высоком риске.

Лечение дислипидемий при СД

Пациентам с СД 2 типа при очень высоком риске рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % от исходного до целевого ХС ЛПНП $<1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл).

Пациентам с СД 2 типа при высоком риске рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % от исходного до целевого уровня ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл).

Лечение статинами рекомендуется пациентам с СД 1 типа при высоком и очень высоком риске.

Лечение дислипидемий при СД

Усиливать статинотерапию следует до введения комбинированного лечения.

При отсутствии улучшений стоит рассмотреть комбинацию статинов с эзетимибом.

Лечение дислипидемий при СД

Лечение статинами не рекомендуется пациенткам с СД в пременопаузе, тем, кто планирует беременность или не пользуется надежными средствами контрацепции.

Снижение уровня липидов у пациентов с ОКС

Для пациентов с выраженными симптомами ОКС и отличным от целевого уровнем ХС ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статина и эзетимиба следует рассмотреть добавление ингибиторов PCSK9 сразу после обострения (если возможно, во время госпитализации при ОКС).

Изменения в рекомендациях**Обновления**

2016 г.	2019 г.
Липидный анализ для оценки ССР Аполипопротеин В следует, по возможности, считать альтернативным маркером риска, особенно если речь идет о пациентах с высоким уровнем триглицеридов	Липидный анализ для оценки ССР Для оценки риска рекомендуется измерить содержание аполипопротеина В, особенно если речь идет о пациентах с высоким уровнем триглицеридов, СД 2 типа, ожирением или метаболическим синдромом, а также очень низким уровнем ХС ЛПНП. Такой анализ можно считать альтернативой ХС ЛПНП в качестве первичного инструмента для скрининга, постановки диагноза и терапии, а при высоком уровне триглицеридов, СД 2 типа, ожирении или очень низком ХС ЛПНП он может быть предпочтительнее анализа не-ХС ЛПВП
Медикаментозное снижение уровня ХС ЛПНП Если желаемый уровень ХС ЛПНП не был достигнут, рекомендуется сочетание статинов с ингибиторами абсорбции холестерина	Медикаментозное снижение уровня ХС ЛПНП Если максимальная доза статинов оказывается неэффективной, рекомендуется применять их в сочетании с эзетимибом
Медикаментозное снижение уровня ХС ЛПНП Пациентам высокого риска с устойчиво повышенным уровнем ХС ЛПНП в случае неэффективности максимальной дозы статинов в сочетании с эзетимибом или непереносимости статинов рекомендуется применение ингибиторов PCSK9	Медикаментозное снижение уровня ХС ЛПНП Если сочетание максимальной дозы статинов и эзетимиба не дало желаемого результата, для вторичной профилактики пациентам с повышенной степенью риска рекомендуется сочетание с ингибиторами PCSK9 Пациентам с семейной гиперхолестеринемией с повышенной степенью риска (а именно при наличии атеросклеротических ССЗ или другого значимого фактора) в случае неэффективности сочетания максимальной дозы статинов и эзетимиба рекомендуется сочетание с ингибиторами PCSK9
Медикаментозное лечение гипертриглицеридемий Для снижения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией рекомендуется отдавать предпочтение применению статинов	Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии Для снижения риска ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл)) рекомендуется отдавать предпочтение применению статинов
Лечение пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией Желаемый результат лечения — уровень ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) или <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) (при наличии ССЗ). Если достижение желаемого результата невозможно, для максимального снижения уровня ХС ЛПНП рекомендуется применение надлежащих сочетаний препаратов	Лечение пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией Пациентам высокого риска с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией и атеросклеротическим ССЗ рекомендуется лечение для снижения исходного уровня минимум на 50 % и достижения уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Если достижение желаемого результата невозможно, рекомендуется применить сочетание препаратов
Лечение пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией Для лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и ССЗ либо иными факторами, максимально увеличивающими риск ИБС, такими как семейный анамнез, повышенный уровень ЛП(а) или непереносимость статинов, рекомендуется применение антител к PCSK9	Лечение пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией Если применение максимальной дозы статинов в сочетании с эзетимибом не дало желаемого результата, пациентам высокого риска с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется лечение ингибиторами PCSK9

2016 г.		2019 г.	
Лечение дислипидемии у пожилых людей Так как пожилые люди часто имеют сопутствующие заболевания и измененную фармакокинетику, для достижения желаемого результата (так же как для молодых людей) гиполипидемическую терапию следует начинать с малых доз и тщательно контролировать их увеличение		Лечение дислипидемии у пожилых людей Для достижения желаемого уровня ХС ЛПНП в случае выраженной почечной недостаточности и/или риска нежелательного взаимодействия лекарственных веществ рекомендуется начинать лечение статинами с малых доз и последующим увеличением	
Гиполипидемическая терапия для пациентов с ОКС Если лечение с применением максимальной дозы статинов и/или эзетимиба не дало желаемого уровня ХС ЛПНП, пациентам с непереносимостью статинов или противопоказаниями к их применению в первую очередь рекомендуется применение ингибиторов PCSK9 (отдельно или в сочетании с эзетимибом)		Гиполипидемическая терапия для пациентов с ОКС Если лечение с применением максимальной дозы статинов в сочетании с эзетимибом не дало желаемого уровня ХС ЛПНП в течение 4–6 недель, рекомендуется сочетание с ингибиторами PCSK9	
Классификация рекомендаций			
Класс I	Класс IIa	Класс IIb	Класс III

Новые разделы

- Новый раздел посвящен рассмотрению пользы от применения неинвазивных методов сердечно-сосудистой визуализации для классификации суммарного сердечно-сосудистого риска, что представляет значение для рекомендаций по липид-модифицирующей терапии.
- В данном разделе содержится больше информации о биологической и физиологической функциях липидов и липопротеинов, а также об их значении для патофизиологических процессов. Обсуждаются новые факты обсервационных исследований, РКИ и генетических исследований (менделевская рандомизация), однозначно свидетельствующих о роли ХС ЛПНП в развитии атеросклеротических ССЗ. Также представлены новейшие доказательства взаимосвязи между уровнем в крови триглицеридов и ЛПВП и развитием атеросклеротических ССЗ.
- В новых разделах описываются инновационные липид-модифицирующие препараты, а также перспективные подходы к снижению уровня ХС ЛПНП, триглицеридов и ЛП(а) в крови.
- В новом разделе обсуждаются опасности, связанные с воспалительными процессами у пациентов высокого риска, и потенциальная роль воспаления как основной мишени в лечении для снижения риска развития атеросклеротических ССЗ.

Новые/пересмотренные концепции

Более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП у категорий пациентов с ССР

- Для вторичной профилактики ССЗ у пациентов высокого риска рекомендуется: снижение исходного уровня ХС-ЛПНП на >50 % и достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Пациентам с атеросклеротическими ССЗ, испытывающим повторные сосудистые события в течение двух лет (необязательно такого же типа, как в первый раз), при максимально допустимом лечении статинами, необходимо достичь целевого уровня ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл).
- При первичной профилактике пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском, но при отсутствии семейной гиперхолестеринемии рекомендуется снижение исходного уровня ХС-ЛПНП на >50 % и достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском (а именно, с другим фактором риска, за исключением атеросклеротических ССЗ) при первичной профилактике следует достигать такого же целевого уровня снижения ХС ЛПНП.
- Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется снижение исходного уровня ХС ЛПНП на >50 % и достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).
- Пациентам с умеренным сердечно-сосудистым риском подходит целевой уровень ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл).
- Пациентам с низким сердечно-сосудистым риском подходит целевой уровень ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл).

Обсуждается целесообразность пересмотра целевого уровня по снижению ХС ЛПНП у групп пациентов с ССР, основанная на принципиальном обобщении имеющихся доказательств снижения ССР благодаря липид-модифицирующим вмешательствам.

Фармакологические стратегии снижения уровня ХС ЛПНП

Раздел, рассматривающий фармакологические стратегии уменьшения уровня ХС ЛПНП, содержит концепцию, согласно которой абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП (определяемое уровнем ХС ЛПНП в период, предшествующий лечению, и эффективностью препаратов по снижению содержания ЛПНП) предписывает

относительное уменьшение риска, что, в свою очередь, в зависимости от исходного ССР, определяет соответствующее абсолютное снижение ССР у отдельных пациентов.

Классификация рисков у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Пациенты с семейной гиперхолестеринемией и атеросклеротическим ССЗ или другим ведущим фактором риска, а также пациенты с неизвестными атеросклеротическими ССЗ и при отсутствии других факторов риска классифицируются как пациенты с очень высоким ССР. Рекомендуемые цели лечения определяются соответственно.

Побочные эффекты статинов

Подчеркивается различие между формальной статиновой миопатией и так называемыми симптомами атрофии мышц, связанными с приемом статинов; несоответствие информации о частоте симптомов, приведенной в РКИ и обсервационных исследованиях, детально рассматривается на основании новых релевантных данных.

Ингибиторы PCSK9

Представлены новые результаты исследований ингибиторов PCSK9; представлены обновленные рекомендации их клинического применения.

Рентабельность

С учетом повышения доступности статинов-дженериков, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 информация о рентабельности липид-модифицирующих вмешательств постоянно меняется.

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; КТ – компьютерная томография; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ПНЖК – полинасыщенные жирные кислоты; ССР – сердечно-сосудистый риск; ТГ – триглицериды.

Общая оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике рекомендуют оценку общих рисков ССЗ. Профилактика ССЗ у конкретного пациента должна быть адаптирована к его/ее общему риску: чем выше риск, тем более активными должны быть действия по профилактике. Существует ряд систем по оценке риска ССЗ; одним из преимуществ системы SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) является то, что она может быть откалибрована для использования в различных популяциях с учетом различий в смертности от ССЗ и распространенности факторов риска. В соответствии с этой системой в Европе выделяют регионы с высоким и низким риском развития фатальных ССЗ, что нашло отражение в двух вариантах шкал оценки риска в этих регионах (рис. 1 и 2). Клиницисты часто просят привести пороговые значения для определенных вмешательств. Это проблематично, так как риск представляет собой непрерывный процесс (например, уровень холестерина или систолическое артериальное давление (АД)), и не существует порога, при котором автоматически может быть рекомендовано то или иное лекарство. Данная концепция отражена в настоящих рекомендациях.

Использование диаграмм оценки низкого или высокого риска будет зависеть от смертности от ССЗ в каждой конкретной стране. Хотя любой пункт отбора страны является произ-

вольным и открытым для обсуждения, в настоящих рекомендациях пункты отбора страны для группы «низкого риска» основаны на данных ВОЗ, полученных в ходе исследования глобального бремени болезней. Страны отнесены к группе низкого риска, если показатели смертности, скорректированные по возрасту, от ССЗ в 2016 г. составили <150/100 000 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). Страны с показателями смертности от ССЗ >150/100 000 и выше отнесены к группе высокого риска.

Таблицы для регионов с низким риском развития ССЗ следует применять в Австрии, Бельгии, Германии, Греции, Дании, Израиле, Ирландии, Исландии, Испании, Италии, Кипре, Люксембурге, Мальте, Нидерландах, Норвегии, Португалии, Словении, Финляндии, Франции, Швеции, Швейцарии и Великобритании, таблицы для регионов с высоким риском развития ССЗ – в Албании, Алжире, Армении, Боснии и Герцеговине, Хорватии, Чешской Республике, Эстонии, Венгрии, Латвии, Ливане, Ливии, Литве, Черногории, Марокко, Польше, Румынии, Сербии, Словакии, Тунисе и Турции. В некоторых странах (Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Северная Македония, Республика Молдова, Российская Федерация, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан) показатели смертности от ССЗ >350/100 000, и таблица высокого риска может недооценивать степень риска.

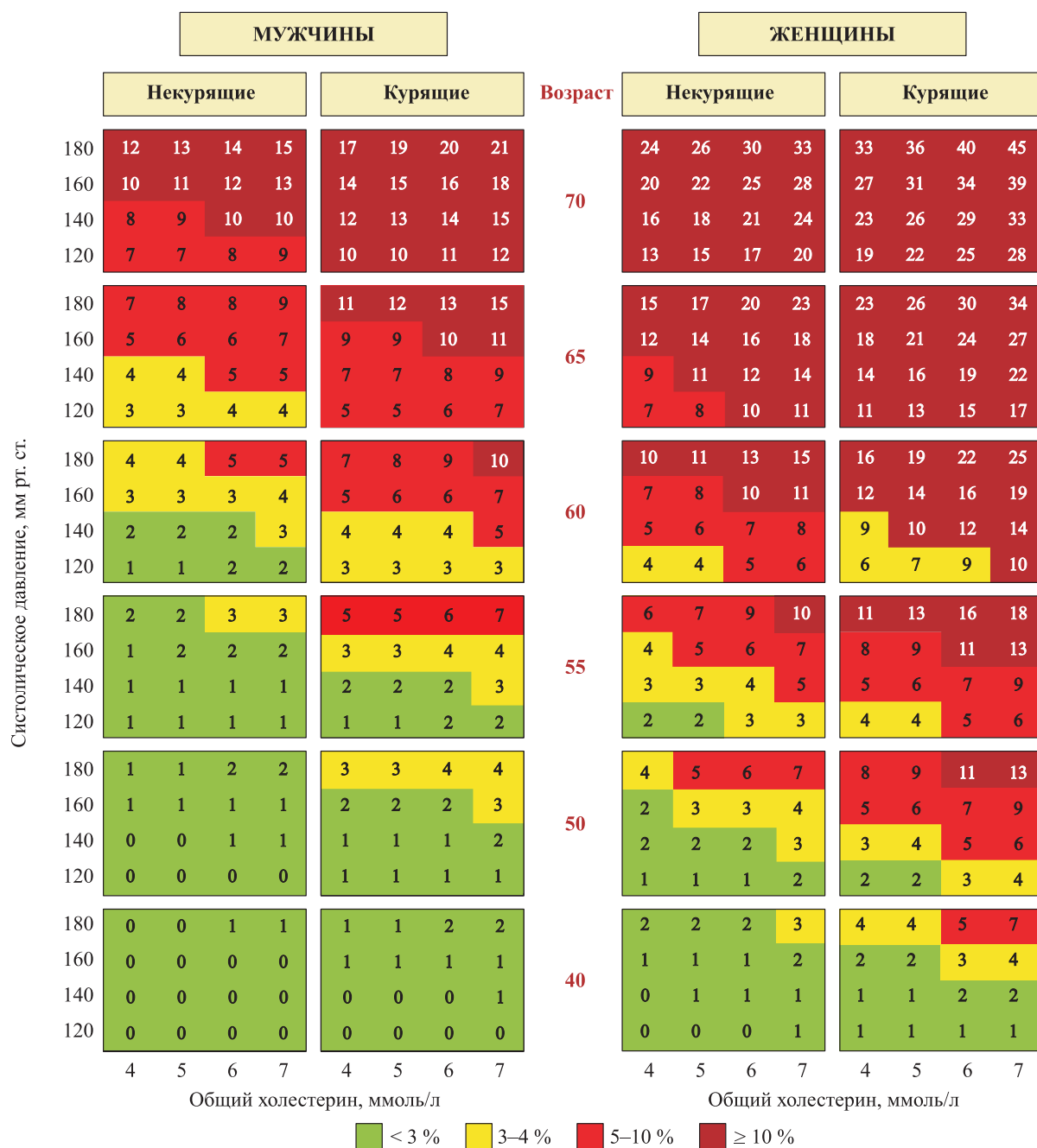


Рис. 1. Схема оценки риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет у пациентов в европейской популяции высокого риска (система SCORE). Для перевода риска развития летального исхода в общий риск развития ССЗ значение необходимо умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин; у пожилых пациентов риск несколько меньше

Оценка риска: ключевые моменты

У здоровых лиц риск ССЗ чаще всего является результатом нескольких взаимодействующих факторов риска. Это основа для оценки и контроля общего кардиоваскулярного риска.

Скрининг факторов риска, включая липидный профиль, следует выполнять у мужчин

>40 лет и у женщин >50 лет или в постменопаузе.

Система оценки риска, такая как SCORE, может помочь в принятии стратегических решений, а также избежать избыточной или недостаточной терапии.

Некоторые люди относятся к высокому и очень высокому риску ССЗ, при этом шкала

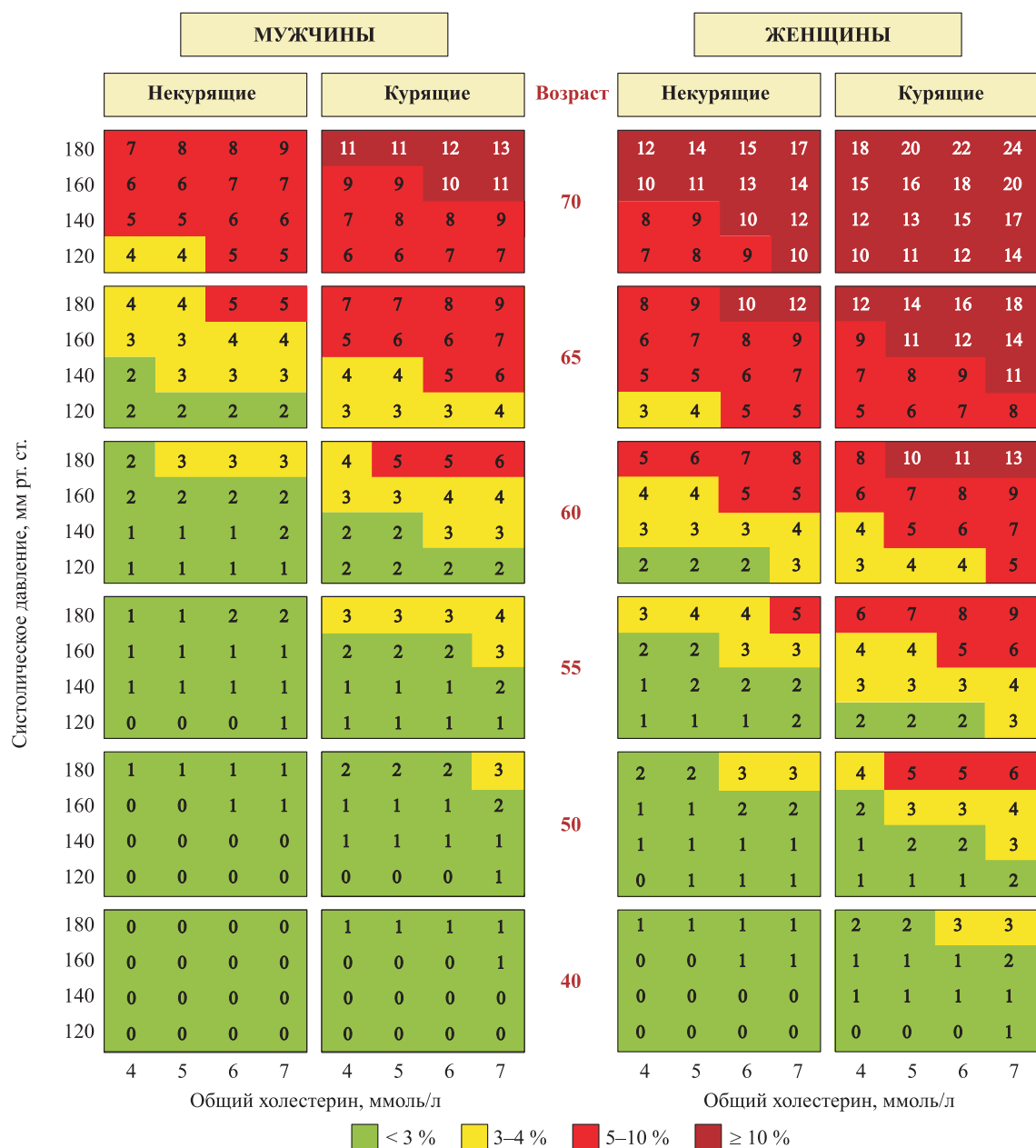


Рис. 2. Схема оценки риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет у пациентов в европейской популяции низкого риска (система SCORE)

SCORE неприменима и требуется безотлагательная коррекция факторов риска. Это касается пациентов с подтвержденным ССЗ, пожилых людей с длительным стажем СД, семейной гиперхолестеринемией, ХБП, бляшками сонных или бедренных артерий, кальцинозом коронарных артерий >100 или экстремальным увеличением содержания ЛП(а).

Все системы оценки риска являются неполными и не заменяют квалифицированного клинического подхода.

Дополнительные факторы, влияющие на риск, могут оцениваться в других шкалах, например HeartScore (www.heartscore.org).

Категории риска ССЗ

Пороговые значения, которые используются для определения высокой степени риска, обязательны и полезны исходя из данных клинических исследований. В клинической практике следует рассматривать практические вопросы в рамках местного здравоохранения и медицинского страхования. Не только пациенты из груп-

Категории риска ССЗ

Очень высокий риск	Любой пункт из следующих: - Зарегистрированное клиническое ССЗ. Включая наличие в анамнезе ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), стабильной стенокардии, реваскуляризации коронарных артерий (чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование и другие артериальные процедуры реваскуляризации), перенесенный ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, а также наличие заболевания периферических сосудов. ССЗ, подтвержденные данными коронарной ангиографии, компьютерной томографии (многососудистая ИБС с двумя крупными эпикардиальными артериями, имеющими стеноз >50 %), ультразвукового исследования сонных артерий - СД с поражением органов-мишеней или, по крайней мере, тремя основными факторами риска, или ранняя стадия СД 1 типа длительной продолжительности (>20 лет) - ХБП тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE >10 % - Наследственная гиперхолестеринемия с атеросклеротическим ССЗ и одним из других основных факторов риска
Высокий риск	Пациенты с: - существенно повышенным уровнем одного из факторов риска, в частности, содержанием ОХ > 8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) или АД ≥ 180/110 мм рт. ст. - наследственной гиперхолестеринемией без других основных факторов риска - СД без поражения органов-мишеней и с продолжительностью СД > 10 лет и с другими дополнительными факторами риска - умеренной ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) 10-летним риском фатального ССЗ по SCORE >5 % и <10 %
Средний риск	- молодые пациенты (с СД 1 типа <35 лет; с СД 2 типа <50 лет) с продолжительностью СД <10 лет, без других факторов риска 10-летним риском фатального ССЗ по SCORE >1 % и <5 %
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE <1 %

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИМ — инфаркт миокарда; ОХ — общий холестерин; поражение органов-мишеней определяется как микроальбуминурия, ретинопатия или невропатия.

пы высокого риска должны выявляться и лечиться, но и пациенты со средним риском также должны получать профессиональную консультативную помощь по изменению образа жизни, в некоторых случаях может также понадобиться проведение лекарственной терапии для снижения риска атеросклероза.

Пациентам из группы низкого риска следует дать рекомендации по поддержанию их профиля риска. Таким образом, интенсивность профилактических мероприятий должна быть адаптирована к общему СС риску пациента. Самое существенное значение для общего ССР имеет возраст, который можно рассматривать как «время экспозиции» факторам риска. По этим причинам в табл. 2 представлены категории риска и целевых показателей ХС ЛПНП, основанные на наиболее адекватных данных и в идеальных условиях с неограниченными ресурсами; на практике при принятии решений необходимо основываться на том, что соответствует данной конкретной ситуации.

Стратегии действий на основе оценки рисков

В табл. 3 представлены рекомендации по стратегии действий в зависимости от общего риска ССЗ и уровня ХС ЛПНП. Этот дифференцированный подход основан на данных нескольких метаанализов и РКИ, которые доказывают уменьшение риска ССЗ в ответ на снижение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП (табл. 4). Чем выше исходный уровень ХС ЛПНП, тем больше снижение абсолютного риска, в то время как уменьшение относительного риска остается постоянным при любом исходном уровне ХС ЛПНП.

Рекомендации по измерению уровня липидов и липопротеинов для оценки риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

Традиционно кровь для анализа содержания липидов рекомендуется сдавать натощак. При этом недавние исследования, в рамках которых проводилось сравнение образцов, взятых нато-

Таблица 3

Стратегии вмешательства в зависимости от общего ССР и уровня ХС ЛПНП без лечения

		Содержание ХС ЛПНП без лечения					
Общий ССР (SCORE), %		<1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	1,4 до <1,8 ммоль/л (55 до <70 мг/дл)	1,8 до <2,6 ммоль/л (70 до <100 мг/дл)	2,6 до <3,0 ммоль/л (100 до <116 мг/дл)	3,0 до <4,9 ммоль/л (116 до <190 мг/дл)	4,9 ммоль/л (190 мг/дл)
Первичная профилактика	<1, низкий риск	Рекомендация по изменению образа жизни					
	Класс ^а /Уровень ^б	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 до <5, или средний риск (см. табл. 2)	Рекомендация по изменению образа жизни					
	Класс ^а /Уровень ^б	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
Вторичная профилактика	≥5 до <10, или высокий риск (см. табл. 2)	Рекомендация по изменению образа жизни					
	Класс ^а /Уровень ^б	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥10, или очень высокий риск (см. табл. 2)	Рекомендация по изменению образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия					
	Класс ^а /Уровень ^б	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Вторичная профилактика	Очень высокий риск	Рекомендация по изменению образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия					
	Класс ^а /Уровень ^б	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Очень высокий риск	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии					
	Класс ^а /Уровень ^б	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Примечание. а – класс рекомендаций; б – уровень доказательности.

Таблица 4

Рекомендации по оценке ССР

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Общая оценка риска с помощью системы SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП, СГ и с уровнем ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл)	I	C
Высокий и очень высокий риск при доказанном ССЗ, СД, умеренной и тяжелой ХБП, очень высоком уровне индивидуальных факторов риска, СГ или высоком риске по SCORE	I	C
Врачам рекомендуется рассматривать таких пациентов в качестве приоритетных для консультирования и учитывать все факторы риска	I	C
Общая оценка риска не рекомендуется у пациентов с СД и СГ	III	C

Примечание. СГ – семейная гиперхолестеринемия; а – класс рекомендаций; b – уровень доказательности.

шак и после приема пищи, показали, что для большинства параметров, указывающих на содержание липидов, разница между двумя группами образцов не столь существенна. Согласно большинству крупных популяционных исследований, образцы, взятые после приема пищи, показывают большее содержание триглицеридов (ТГ) (разница в 0,3 ммоль/л (27 мг/дл)). Для большинства пациентов это обстоятельство не

имеет клинического значения. Таким образом, в ряде руководств указывается на отсутствие необходимости брать кровь у пациентов именно натощак.

В целом анализы крови, взятой натощак и после приема пищи, имеют одинаковую прогностическую ценность в отношении рисков для пациента. Отмена требования сдавать кровь натощак имеет ряд практических преимуществ.

Таблица 5

Рекомендации по проведению анализа липидного профиля для скрининга риска развития ССЗ

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется исследовать уровень ОХ для оценки общего риска развития ССЗ при использовании системы SCORE	I	C
Рекомендуется исследовать уровень ХС ЛПВП для оценки общего риска развития ССЗ при использовании системы SCORE	I	C
Рекомендуется исследовать уровень ХС ЛПНП в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценки ССР, диагностике, лечении	I	C
В рамках обычного анализа липидного профиля рекомендуется исследовать уровень ТГ	I	C
ХС-не ЛПВП должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛПНП	I	C
Апо В должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом или очень низким уровнем ХС ЛПНП. Его можно использовать как альтернативу ХС ЛПНП в качестве основного анализа для скрининга, диагностики и лечения; определение содержания апо В может быть предпочтительнее анализа уровня ХС не-ЛПВП у пациентов с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛПНП	I	C
Уровень ЛП(а) можно рекомендовать исследовать по крайней мере один раз в жизни у каждого взрослого человека для выявления пациентов с очень высоким наследственным уровнем ЛП(а) >180 мг/дл (>430 нмоль/л), которые могут иметь пожизненный риск развития атеросклеротических ССЗ, эквивалентный риску, связанному с развитием гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии	IIa	C
ЛП(а) следует рассматривать у отдельных пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также для переклассификации у лиц, находящихся на грани между умеренным и высоким риском	IIa	C

Примечание. апо В – аполипопротеин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; а – класс рекомендаций; b – уровень доказательности.

Так, возрастает приемлемость анализа, и это перевешивает его потенциальную неточность для отдельных пациентов. Конечно, необходимо учитывать, что при таком подходе становится невозможным определение некоторых показателей, таких как, например, содержание глюкозы в крови натощак. Кроме того, необходимо помнить, что для пациентов с метаболическим синдромом, СД или гипертриглицеридемией следует с осторожностью интерпретировать расчетное значение ХС ЛПНП.

Цели терапии

В предыдущих рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий и других основных руководств по уменьшению содержания холестерина в крови для снижения риска атероскле-

ротических ССЗ у взрослых всячески подчеркивалась важность снижения уровня ХС ЛПНП. Европейская рабочая группа считает, что сведения имеющихся знаний только к результатам РКИ снижает имеющийся потенциал для профилактики ССЗ. Согласование данных различных подходов (фундаментальной науки, клинических наблюдений, генетики, эпидемиологии, РКИ и т.д.) способствует пониманию причин развития ССЗ и их профилактике. Европейской рабочей группе известны ограничения некоторых источников данных, и она допускает, что в РКИ системно не рассматривались различные целевые уровни ХС ЛПНП, поэтому предполагается необходимость рассмотрения всей совокупности данных. Особое внимание было уделено результатам метаанализов, подтверждающих

Таблица 6

Цели и задачи лечения для профилактики ССЗ

Курение	Не допускается употребление табака в любой форме
Диета	Диета с низким содержанием насыщенных жиров с упором на зерновые, овощи, фрукты и рыбу
Физическая активность	3,5–7 часов умеренной физической нагрузки в неделю или 30–60 минут в день
Масса тела	ИМТ 20–25 кг/м ² , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)
АД	<140/90 мм рт. ст. ^а
ХС ЛПНП	Очень высокий риск при первичной или вторичной профилактике: Терапевтический режим, который обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП на 50 % и более от исходного^б и достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) На текущий момент статины не применяются, что, очевидно, потребует высокоинтенсивной терапии по снижению уровня ЛПНП Текущее лечение, снижающее уровень ЛПНП: требуется повышенная интенсивность лечения Высокий риск: терапевтический режим, который обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП >50 % от исходного^б и достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) Умеренный риск: Цель <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) Низкий риск: Цель <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл)
ХС не-ЛПВП	Содержание ХС не-ЛПВП, как дополнительные данные, <2,2, 2,6 и 3,4 ммоль/л (<85, 100 и 130 мг/дл) для пациентов с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно
апо В	Содержание апо В, как дополнительные данные, <65, 80 и 100 мг/дл для пациентов с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно
Триглицериды	Уровень ТГ не является целью, но <1,7 ммоль/л (150 мг/дл) определяет низкий риск, а высокие значения указывают на необходимость поиска других факторов риска
Диабет	HbA1c: <7 % (<53 ммоль/моль)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликированный гемоглобин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; а — для большинства пациентов с гипертонической болезнью рекомендуются более низкие целевые показатели лечения при условии, что лечение хорошо переносится; б — термин «исходный уровень» относится к уровню ХС ЛПНП у человека, не принимающего никаких гиполипидемических препаратов, или к экстраполированному базовому значению для тех, кто находится на текущем лечении.

дозозависимое снижение риска ССЗ с помощью препаратов, уменьшающих уровень ХС ЛПНП; чем больше снижается содержание ХС ЛПНП, тем больше снижается риск ССЗ. Клиническая польза, связанная с уменьшением концентрации ХС ЛПНП, не является специфической для терапии статинами. Не установлен уровень ХС ЛПНП, по достижении которого клиническая польза отсутствует или появляются признаки вреда.

Индивидуальный подход к лечению, как правило, обеспечивается за счет существующей значительной индивидуальной вариабельности реакции ХС ЛПНП на диетическое и медикаментозное лечение. Общее снижение риска ССЗ устанавливается индивидуально, и определение целевых значений поможет его большей конкретизации. Использование целевых значений также может облегчить взаимодействие пациента с врачом. Считается, что метод целевых значений может способствовать соблюдению схемы лечения, хотя это общее мнение проверено не до конца. С учетом всех этих аргументов Европейская рабочая группа придерживается метода целевых значений для контроля липидов, а терапевтические целевые значения учитывают риск ССЗ от

дельно взятого пациента. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что снижение уровня ХС ЛПНП ниже целевых значений, указанных в предыдущих Рекомендациях ЕОК/ЕОА, сопровождается меньшей частотой возникновения атеросклеротических ССЗ. Поэтому представляется необходимым максимально снизить уровень ХС ЛПНП, по крайней мере, у пациентов с очень высоким риском ССЗ, и по этой причине предлагается снижение содержания ХС ЛПНП как минимум на 50 % наряду с достижением индивидуального целевого значения.

Целевые уровни липидов, являющиеся частью стратегии комплексного снижения риска ССЗ, сведены в табл. 6. Целевой подход к контролю липидов в первую очередь направлен на снижение атеросклеротического риска за счет значительного уменьшения концентрации ХС ЛПНП до значений, достигнутых в недавних крупномасштабных исследованиях ингибиторов PCSK9. Поэтому для пациентов с очень высоким риском ССЗ как при вторичной, так и (редко) при первичной профилактике рекомендуется снижение исходного уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % и достижение целевого содержания ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Для паци-

Таблица 7

Рекомендации по целевым значениям содержания ХС ЛПНП

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б
При вторичной профилактике у пациентов с очень высоким риском развития ССЗ ^с рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП на >50 % от начального ^д и целевое значение ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)	I	A
При первичной профилактике у лиц с очень высоким риском развития ССЗ, но без семейной гиперхолестеринемии рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % от изначального и целевое значение ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)	I	C
При первичной профилактике у лиц с семейной гиперхолестеринемией и очень высоким риском развития ССЗ следует рассмотреть снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % от начального и целевое значение ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)	IIa	C
Для пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые пережили второе сосудистое осложнение за 2 года (необязательно того же типа, что и первое) и получали максимально допустимую статинотерапию, можно рассмотреть целевое значение ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл)	IIb	B
Для пациентов с высоким риском развития ССЗ рекомендуются снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % от начального ^д и целевое значение ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)	I	A
Для лиц со средним риском развития ССЗ следует рассмотреть целевое значение ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)	IIa	A
Для лиц с низким риском развития ССЗ можно рассмотреть целевое значение ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл)	IIb	A

Примечание. а – класс рекомендаций; б – уровень доказательности; с – определения см. в табл. 2; д – термин «исходный уровень» относится к содержанию ХС ЛПНП у человека, не принимающего никаких препаратов, снижающих уровень ХС ЛПНП (у людей, принимающих такие препараты, прогнозируемый исходный уровень ХС ЛПНП должен оцениваться на основе средней ХС ЛПНП-понижающей эффективности данного препарата или комбинации препаратов).

ентов с атеросклеротическими ССЗ, перенесших за 2 года второе сосудистое событие (необязательно того же типа, что и первое), при получении максимально переносимой терапии на основе статинов можно рассматривать целевое значение ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл). При высоком риске ССЗ рекомендуется снижение исходного уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % и целевое значение ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). Для пациентов с умеренным риском ССЗ следует рассматривать целевое значение ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл), а лицам с низким уровнем риска может подойти целевое значение <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл) (табл. 7).

Изменение образа жизни для улучшения липидного профиля

Был проведен всесторонний анализ ключевой роли питания в профилактике развития ате-

росклеротических ССЗ. Пищевые факторы влияют на развитие ССЗ либо непосредственно, либо путем воздействия на обычные факторы риска, такие как уровень липидов плазмы, глюкозы или АД. В то же время есть убедительные косвенные доказательства причинно-следственной связи между диетой и риском возникновения атеросклеротического ССЗ в рандомизированных исследованиях «метаболического отделения», доказывающих, что потребление большого количества насыщенных жиров вызывает повышение уровня ХС ЛПНП, а также в исследованиях возрастных групп, генетических эпидемиологических исследованиях и рандомизированных исследованиях, доказывающих, что увеличение содержания ХС ЛПНП вызывает атеросклеротические ССЗ.

Наиболее хорошо изученные режимы питания (антигипертензивная диета DASH, особенно

Таблица 8

Влияние конкретных изменений в образе жизни на уровень липидов

	Выраженность эффекта	Уровень
Изменения образа жизни для снижения уровня ОХ и ХС ЛПНП		
Снижение общего количества потребляемых трансжиров	++	A
Снижение общего количества потребляемых жиров	++	A
Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A
Прием пищи, обогащенной фитостеролами	++	A
Употребление нутрицевтиков с красным ферментированным рисом	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение общего количества потребляемого холестерина	+	B
Увеличение регулярной физической активности	+	B
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+	A
Снижение употребления алкоголя	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества потребляемых углеводов	++	A
Использование добавок, содержащих n-3 полиненасыщенные жиры	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛПВП		
Снижение общего количества потребляемых с пищей трансжиров	++	A
Увеличение регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение общего количества потребляемых углеводов и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Отказ от курения	+	B

Примечание. Выраженность эффекта (+++ >10 %, ++ 5–10 %, + <5 %) и уровень доказательности относятся к влиянию каждой диетической модификации на уровни в плазме крови определенного класса липопротеинов.

в отношении контроля АД, и средиземноморская диета) оказались эффективными в снижении факторов риска ССЗ и внесли свой вклад в профилактику атеросклеротических ССЗ. Наиболее существенным различием между средиземноморской и антигипертензивной диетами является акцент первой на потребление оливкового масла экстра-класса. Средиземноморская диета связана со снижением частоты возникновения ССЗ и других неинфекционных заболеваний в эпидемиологических исследованиях, а также в РКИ содержатся доказательства эффективности снижения ССЗ при первичной и вторичной профилактике. В частности, исследование Prevencincon Dieta Mediterranea (PREDIMED) показало, что участники, придерживавшиеся диеты средиземноморского типа, дополненной потреблением оливкового масла или орехов экстра-класса, имели значительно более низкую (около 30 %) частоту серьезных ССЗ по сравнению с теми,

кто находился на диете с низким содержанием жиров.

В табл. 8 обобщены имеющиеся в настоящее время данные о влиянии изменений образа жизни и функциональных продуктов питания на липопротеины, указывая на величины эффектов и уровни доказательности в отношении воздействия на конкретный класс липопротеинов; по причинам, изложенным выше, уровни доказательности не основаны на РКИ с целевыми уровнями атеросклеротических ССЗ. Кроме того, в рамках руководства по лечению дислипидемий информация о потенциале улучшения липопротеиновых профилей плазмы крови с помощью диетических средств является клинически значимой, даже при отсутствии четкой демонстрации СС преимуществ. Табл. 9 резюмирует возможные варианты продуктов питания для снижения содержания ОХ и ХС ЛПНП.

Таблица 9

Выбор продуктов питания для снижения уровня ХС ЛПНП и улучшения липидного профиля

	Предпочтительно	Употреблять с ограничениями	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сушеные фрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины (их лучше избегать), пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, сало
Орехи		Все, несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Способ приготовления пищи	Гриль, варка, на пару	Пассеровка, тушение	Жарка

Лекарственная терапия дислипидемий

Стратегии контроля уровня холестерина в плазме крови

Несмотря на то что у многих пациентов удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП на фоне монотерапии, значительная часть больных с высоким риском ССЗ или очень высоким уровнем ХС ЛПНП нуждаются в дополнительном лечении. В этом случае целесообразно проведение комбинированной терапии. У пациентов с очень высоким риском и с постоянным высоким риском рекомендуется дополнительно к максимально переносимой дозе статина назначить эзетимиб и, если не удастся достигнуть целевого уровня, — ингибитор PCSK9 (рис. 3, табл. 10). Можно также использовать комбинацию статина и ингибитора PCSK9 (см. рис. 3).

Как показано на рис. 4, у любого человека можно оценить ожидаемую клиническую пользу фармакологического снижения уровня ХС ЛПНП; она зависит от интенсивности терапии, исходного уровня ХС ЛПНП и риска развития атеросклеротических ССЗ. Этот простой алгоритм даст возможность выбрать подходящую терапию и оценить ожидаемую пользу от снижения уровня ХС ЛПНП с целью информирования пациента.

Можно оценить ожидаемые клинические преимущества для любого человека; это зависит от интенсивности терапии, исходного уровня ХС ЛПНП, ожидаемого абсолютного достигнутого снижения уровня ХС ЛПНП и исходной оценки риска развития атеросклеротических ССЗ. Интенсивность терапии должна быть подобрана таким образом, чтобы достичь рекомендуемого пропорционального снижения уровня ХС ЛПНП на основе оценки риска развития у человека атеросклеротических ССЗ. Умножив величину удельного снижения уровня ХС ЛПНП на его исходную концентрацию, можно оценить ожидаемое абсолютное уменьшение содержания ХС ЛПНП, которого можно достичь с помощью этой терапии. Поскольку каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л прогнозирует уменьшение риска СС событий на 20 %, более значительное абсолютное уменьшение содержания ХС ЛПНП приводит к большему пропорциональному снижению риска. Умножение величины удельного риска, ожидаемого для достигнутого абсолютного снижения уровня ХС ЛПНП, на исходный риск атеросклеротических ССЗ, можно подсчитать ожидаемое абсолютное снижение риска для этого человека.

Таблица 10

Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛПНП

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется назначать статин высокой интенсивности в максимально переносимой дозе для достижения эффекта, установленного для конкретного значения риска	I	A
Если нужный эффект ^с не достигается при максимально переносимой дозе статина, рекомендуется сочетать вышеуказанный препарат с эзетимибом	I	B
Для первичной профилактики пациентам высокой группы риска (но без семейной гиперхолестеринемии), у которых снижение уровня липопротеинов не достигается при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, можно применить сочетание вышеуказанных препаратов с ингибитором PCSK9	IIb	C
Для вторичной профилактики пациентам с очень высоким риском, у которых снижение уровня липопротеинов не достигается при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется сочетание с ингибитором PCSK9	I	A
Для пациентов высокой группы риска с семейной гиперхолестеринемией (т.е. имеющим атеросклеротическое ССЗ или другой высокий фактор риска), у которых снижение уровня липопротеинов не достигается при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется сочетание с ингибитором PCSK9	I	C
При непереносимости схемы лечения статинами в любой дозировке (даже после повторного приема), следует рассмотреть возможность применения эзетимиба	IIa	C
При непереносимости схемы лечения статинами в любой дозировке (даже после повторного приема), можно рассмотреть возможность сочетания эзетимиба и ингибитора PCSK9	IIb	C
Если нужный эффект не достигнут, можно применить комбинацию статинов с секвестрантом желчных кислот	IIb	C

Примечание. а — класс рекомендаций; б — уровень доказательности; с — определения см. в табл. 6.

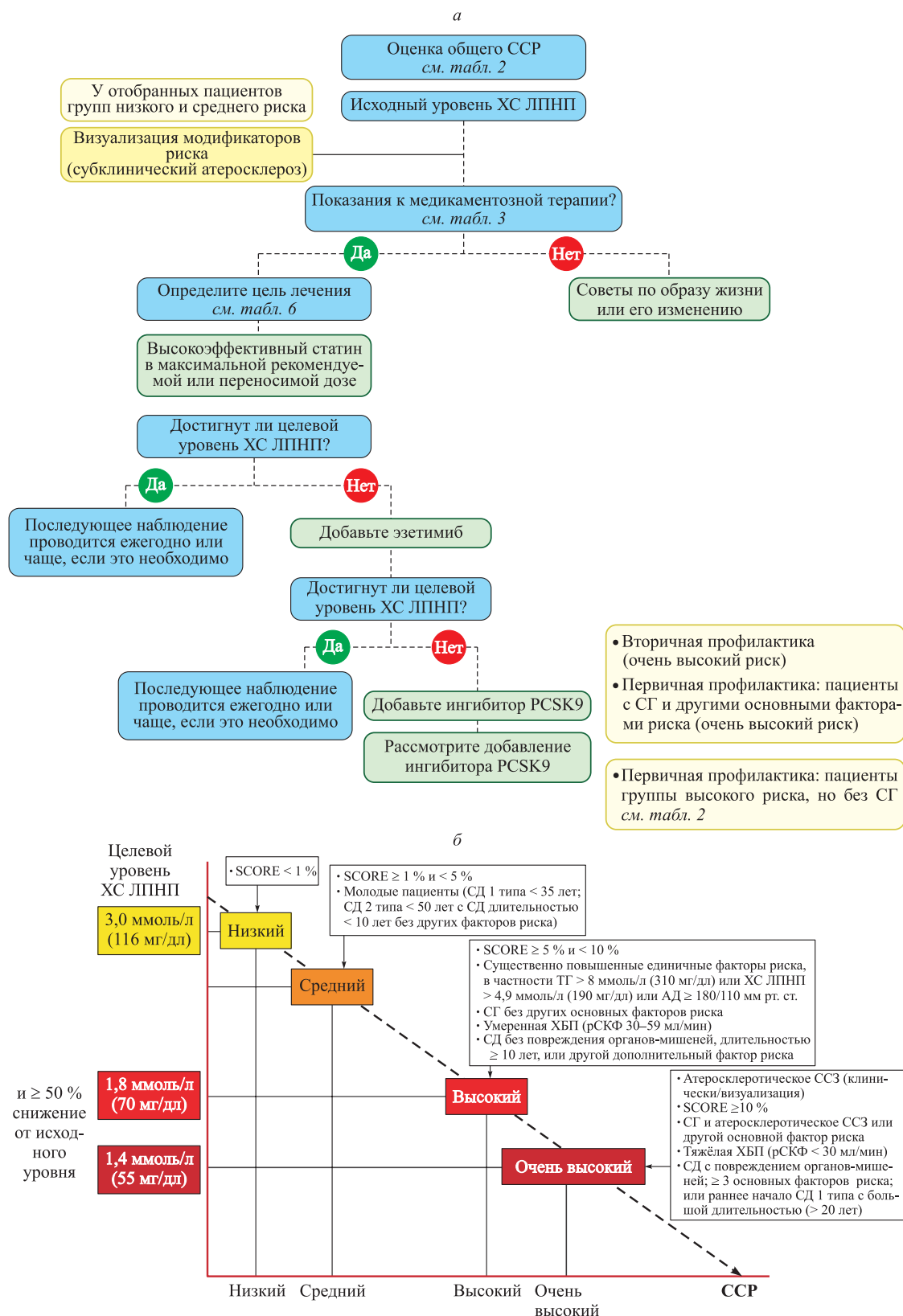


Рис. 3. Алгоритм лечения с целью фармакологического снижения уровня ХС ЛПНП (а); целевые уровни ХС ЛПНП по всем категориям общего риска ССЗ (б)



Рис. 4. Ожидаемые клинические преимущества терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП

Заключение

В итоговой табл. 11 приведены резюмирующие рекомендации, «что делать» и «чего не делать».

Таблица 11

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б
Оценка риска ССЗ		
Оценка общего риска с использованием системы SCORE рекомендуется для взрослых без симптомов в возрасте от 40 лет без признаков ССЗ, СД, ХБП, СГ или при концентрации ЛПНП > 4,9 ммоль/л (190 мг/дл)	I	C
Пациента можно отнести к группе повышенного и очень высокого риска на основании наличия у него подтвержденных ССЗ, СД, почечных заболеваний средней и тяжелой степени, индивидуальных факторов риска очень высокого уровня, СГ, или высокого риска по системе SCORE, такие лица являются приоритетом для консультирования и лечения всех факторов риска	I	C
Методы оценки риска, разработанные для населения в целом, не рекомендуются для оценки риска ССЗ у пациентов с СД или СГ	III	C
Липидный анализ для оценки риска ССЗ		
Анализ содержания ОХ используется для оценки общего риска ССЗ с применением системы SCORE	I	C
Анализ уровня ХС ЛПВП рекомендуется для последующего уточнения оценки риска с использованием системы SCORE	I	C
Анализ уровня ХС ЛПНП рекомендуется в качестве основного метода анализа липидов для скринингового обследования, постановки диагноза и лечения	I	C
Анализ содержания ТГ рекомендуется как часть планового анализа липидного профиля	I	C

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b
Оценка уровня ХС не-ЛПВП рекомендуется для оценки риска, особенно у людей с высоким содержанием ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛПНП	I	C
Анализ содержания апо В рекомендуется для оценки риска, особенно у людей с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или метаболическим синдромом, или очень низким уровнем ХС ЛПНП. Можно использовать как альтернативу определению концентрации ХС ЛПНП, в качестве основного анализа для скринингового обследования, постановки диагноза и лечения; определение содержания апо В может быть предпочтительнее, чем оценка уровня ХС не-ЛПВП у людей с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛПНП	I	C
Целевые уровни ХС ЛПНП		
При вторичной профилактике для пациентов в зоне очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП на 50 % от исходного, рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	I	A
При первичной профилактике для лиц в зоне очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП на 50 % от исходного, целевой уровень ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	I	C
У пациентов в группе высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП на 50 % от исходного, целевой уровень ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	I	A
Фармакологическое снижение ХС ЛПНП		
Для достижения целей, установленных для конкретного уровня риска рекомендуется назначать высокоинтенсивную терапию статинами в дозах, до максимально переносимых	I	A
Если при максимальной переносимой дозе статина целевой уровень не достигнут, рекомендуется комбинирование с эзетимибом	I	B
Для вторичной профилактики у пациентов в группе очень высокого риска, не достигающих результатов при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинирование с ингибиторами PCSK9	I	A
Для пациентов с СГ в группе очень высокого риска (т.е. с атеросклеротическими ССЗ или другими основными факторами риска), которые не достигли результатов при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9	I	C
Медикаментозное лечение пациентов с гипертриглицеридемией		
Статины рекомендуются в качестве препарата первого ряда для снижения риска развития ССЗ у лиц из группы повышенного риска с гипертриглицеридемией (уровень ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл))	I	B
Ведение пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГ)		
Рекомендуется принять во внимание вероятность СГ у пациентов с ИБС в возрасте менее 55 лет для мужчин и менее 60 лет для женщин, у людей, имеющих родственников с ранними смертельными или несмертельными ССЗ, а также с сухожильными ксантомами, у людей с очень высоким уровнем ХС ЛПНП [у взрослых > 5 ммоль / л (> 190 мг / дл), у детей > 4 ммоль / л (> 150 мг / дл)] и у близких родственников пациентов с СГ	I	C
СГ рекомендуется диагностировать с использованием клинических критериев и подтвердить при возможности ДНК-анализом	I	C
После постановки диагноза у нулевого пациента рекомендуется провести семейный каскадный скрининг	I	C
Пациентов с СГ, имеющих атеросклеротические ССЗ или другой важный фактор риска, рекомендуется рассматривать как лиц с очень высоким риском, а тех, у кого ранее не было атеросклеротических ССЗ или других факторов риска, — как лиц с высоким риском	I	C
Для пациентов с СГ, имеющих атеросклеротические ССЗ и находящихся в группе очень высокого риска, рекомендуется лечение, целью которого является достижение снижения исходного уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % и абсолютного уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль / л (<55 мг / дл). При невозможности достижения целей рекомендуется комбинация лекарственных препаратов	I	C

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b
Лечение ингибитором PCSK9 рекомендуется для пациентов с очень высоким риском СГ, если цель лечения не достигнута при приеме комбинации максимально переносимой дозы статина с эзетимибом	I	C
У детей тестирование на СГ рекомендуется с 5 лет или раньше, если есть подозрение на гомозиготную СГ	I	C
Лечение дислипидемий у пожилых людей		
Для пожилых людей с атеросклеротическими ССЗ рекомендуется такое же лечение статинами, как и для более молодых пациентов	I	A
Лечение статинами рекомендуется для первичной профилактики у пожилых людей в возрасте менее 75 лет в зависимости от уровня риска	I	A
Рекомендуется начинать прием статинов с низкой дозы, если имеется значительное нарушение функции почек и / или существует вероятность взаимодействия с другими препаратами, а затем увеличивать дозу для достижения целевых значений уровня ХС ЛПНП	I	C
Лечение дислипидемий при сахарном диабете		
Для пациентов из группы очень высокого риска с СД 2 типа рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % от исходного и целевой уровень ХС ЛПНП <1,4 ммоль / л (<55 мг / дл)	I	A
Для пациентов из группы высокого риска с СД 2 типа рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50 % от исходного и целевой уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль / л (<70 мг / дл)	I	A
Статины рекомендуются пациентам с СД 1 типа из группы высокого или очень высокого риска ^c	I	A
До наступления менопаузы не рекомендуется лечение статинами пациентов с СД или без него, которые планируют беременность или не используют соответствующие средства контрацепции	III	C
Ведение пациентов с ОКС		
Всем пациентам с ОКС без каких-либо противопоказаний или определенной истории непереносимости рекомендуется как можно раньше начинать или продолжать лечение высокими дозами статинов независимо от начальных значений ХС ЛПНП	I	A
Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут через 4–6 недель при приеме максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут через 4–6 недель несмотря на лечение максимально переносимой дозой статинов и эзетимибом, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9	I	B
Гиполипидемическая терапия для профилактики развития ССЗ у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом		
Пациенты с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе имеют очень высокий риск развития ССЗ, особенно рецидивирующего ишемического инсульта, поэтому им рекомендуется интенсивная терапия, снижающая уровень ХС ЛПНП	I	A
Лечение дислипидемий при хронической сердечной недостаточности или клапанных пороках сердца		
Начало гиполипидемической терапии не рекомендуется пациентам с сердечной недостаточностью при отсутствии других показаний к их применению	III	A
Начало гиполипидемического лечения не рекомендуется пациентам с аортальным клапанным стенозом без ИБС для замедления прогрессирования стеноза аортального клапана при отсутствии других показаний к их применению	III	A
Контроль уровня липидов у пациентов с ХБП средней и тяжелой степени (стадии 3–5 согласно рекомендациям группы KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative))		
Рекомендуется относить пациентов с ХБП 3–5 стадии к группе высокого или очень высокого риска развития ССЗ	I	A

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b
Применение статинов или комбинации статина и эзетимиба рекомендуется пациентам с ХБП стадий 3–5, не находящимся на диализе	I	A
Находящимся на диализе пациентам с ХБП, не имеющим атеросклеротических ССЗ, начинать терапию статинами не рекомендуется	III	A
Гиполипидемические препараты у пациентов с заболеваниями периферических артерий (в том числе сонных)		
Пациентам с заболеваниями периферических артерий для снижения риска развития ССЗ рекомендуется гиполипидемическая терапия, включающая максимально переносимую дозу статина плюс эзетимиб или комбинацию с ингибитором PCSK9, если это необходимо	I	A
Гиполипидемические препараты у пациентов с хроническими иммунно-опосредованными воспалительными заболеваниями		
Применение гиполипидемических препаратов только на основании наличия хронических иммунно-опосредованных воспалительных заболеваний не рекомендуется	III	C
Гиполипидемические препараты у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями		
Рекомендуется использовать тяжелые психические заболевания в качестве модификаторов для оценки общего риска развития атеросклеротических ССЗ	I	C
Рекомендуется использовать те же рекомендации по ведению общего риска ССЗ у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями, что и у пациентов без таких заболеваний	I	C
Рекомендуется, чтобы у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями особое внимание уделялось соблюдению изменений образа жизни и соблюдению медикаментозного лечения	I	C

Примечание. а — класс рекомендаций, b — уровень доказательности.

Оригинал Рекомендаций опубликован в *European Heart Journal* (2020) 41, 111188 ESC/EAS GUIDELINES. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

Русскоязычный перевод Рекомендаций опубликован в *Российском кардиологическом журнале* 2020; 25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826

