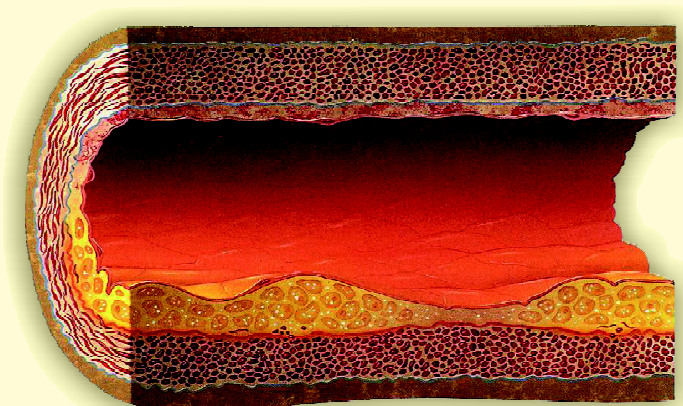


АТЕРОСКЛЕРОЗ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



В НОМЕРЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Некоторые молекулярно-генетические маркеры тяжести течения инфаркта миокарда
- Определение вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа
- Ассоциации ЭКГ феномена $TV1>TV6$ как электрофизиологического признака метаболических нарушений миокарда с факторами риска ишемической болезни сердца в популяции 25–44 лет
- Математический анализ проявлений тромбофилий у пациентов с последствиями ишемических инсультов
- Сахарный диабет 2 типа: конвенционные, социальные и некоторые генетические предикторы риска сердечно-сосудистой смерти
- Лептин и кардиометаболические факторы риска у лиц с избыточной массой тела в молодом возрасте

ОБЗОРЫ

- Функциональная многогранность липопротеинов высокой плотности: поиск золотой середины
- Биомаркеры кальцификации, их связь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и значение в клинической практике
- Гиперхолестеринемия в молодом возрасте

ATHEROSCLEROSIS

2021 г. ТОМ 17 № 2

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2021

Основан в 2004 г.

Том 17

№ 2

НОВОСИБИРСК
2021

«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: atherosclerosis@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

Редактор *И.А. Абрамова*
Оператор электронной верстки *Т.Р. Пантюхина*

Подписано в печать 04.08.2021.
Выход в свет 16.08.2021. Формат 60×84/8.
Уч.-изд. л. 11,5 Усл. печ. л. 12,09
Тираж 150 экз. Заказ № 3117-21.
Цена свободная. 16+

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Амирит»,
410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.
Тел.: 8-800-700-86-33 | (845-2) 24-86-33
E-mail: zakaz@amirit.ru Сайт: amirit.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

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

Заместитель главного редактора:

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

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. Малютин – 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. Каиштанов – 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. Каттапано – 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 (Лювен, Бельгия)
Дж. Туомилехто – профессор (Хельсинки, Финляндия)
В.Л. Фейгин – д.м.н., профессор (Окленд, Новая Зеландия)
М. Дж. Чэпмен – профессор (Париж, Франция)
Свен Эббссон – профессор (Фэрбенкс, США)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2021

Научно-практический журнал

Том 17, № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Орлов П.С., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Малютина С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И.**
Некоторые молекулярно-генетические маркеры тяжести течения
инфаркта миокарда 5
- Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Воскобойников Ю.Е., Максимов В.Н.,
Рагино Ю.И., Бравве Ю.И.**
Определение вероятностного времени развития инфаркта миокарда
у больных сахарным диабетом 2 типа 12
- Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.**
Ассоциации ЭКГ феномена TV1>TV6 как электрофизиологического признака
метаболических нарушений миокарда с факторами риска ишемической
болезни сердца в популяции 25–44 лет 22
- Никитина В.В., Бочков А.П., Баранцевич Е.Р., Порхун Ф.Н., Гусева В.Р.**
Математический анализ проявлений тромбофилий у пациентов
с последствиями ишемических инсультов 33
- Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Щетинина А.О., Мустафина С.В., Симонова Г.И.,
Бахарева Ю.С., Авдеева Е.М., Сазонова О.В., Максимов В.Н., Малютина С.К.**
Сахарный диабет 2 типа: конвенционные, социальные и некоторые генетические
предикторы риска сердечно-сосудистой смерти 39
- Мустафина С.В., Денисова Д.В., Алфёрова В.И., Шрамко В.С., Щербакова Л.В.**
Лептин и кардиометаболические факторы риска у лиц с избыточной массой тела
в молодом возрасте 51

ОБЗОРЫ

- Метельская В.А.**
Функциональная многогранность липопротеинов высокой плотности:
поиск золотой середины 61
- Маслацов Н.А., Рагино Ю.И.**
Биомаркеры кальцификации, их связь с заболеваниями
сердечно-сосудистой системы и значение в клинической практике 72
- Спиридонов А.Н., Рагино Ю.И.**
Гиперхолестеринемия в молодом возрасте 83

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Информационное письмо № 2**
О Всероссийской Конференции с международным участием «Фундаментальные
аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий
персонализированной медицины» 94
- Информационное письмо о IX Съезде кардиологов Сибирского федерального округа**
«Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» 98

ATHEROSCLEROS

Since 2004

4 issues per year

2021

Research and Practical Journal

Volume 14, No. 2

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Orlov P.S., Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I.**
Some molecular genetic markers of the severity of myocardial infarction 5
- Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Voskoboynikov Yu.E., Maksimov V.N., Ragino Yu.I., Bravve Yu.I.**
Determination of the probable time of myocardial infarction development in patients with type 2 diabetes mellitus 12
- Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., Shramko V.S., Denisova D.V., Ragino Yu.I.**
The association of ecg TV1>TV6 phenomenon as electrophysiological sign of metabolic myocardial disorders with risk factors for ischemic heart disease in the population of 25–44 years 22
- Nikitina V.V., Bochkov A.P., Barantsevich E.R., Guseva V.R.**
Mathematical analysis of the manifestations of thrombophilia in patients with the consequences of ischemic strokes 33
- Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Shchetinina A.J., Mustafina S.V., Simonova G.I., Bakhareva Yu.S., Avdeeva E.M., Sazonova O.V., Maksimov V.N., Malyutina S.K.**
Diabetes type 2: conventional, social and some genetic predictors of cardiovascular death 39
- Mustafina S.V., Denisova D.V., Alferova V.I., Shramko V.S., Shcherbakova L.V.**
Leptin and cardiometabolic risk factors in overweight persons in young age 51

REVIEWS

- Metelskaya V.A.**
Functional diversity of high-density lipoproteins: finding the golden mean 61
- Maslatsov N.A., Ragino Yu.I.**
Biomarkers of vascular calcification: their relationship with diseases of the cardiovascular system and their importance in clinical practice 72
- Spiridonov A.N., Ragino Yu.I.**
Hypercholesterolemia at a young age 83

INFORMATION RECORDS

- Information letter No. 2**
About the All Russian Conference with international participation «Fundamental aspects of atherosclerosis: scientific research to improve the technologies of personalized medicine» 94
- Information letter about the IX Congress of Cardiologists of the Siberian Federal District**
«Solving urgent problems of cardiology for personalized medicine» 98

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-2-5-11

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДАП.С. Орлов^{1, 2}, Н.Г. Ложкина³, В.Н. Максимов^{1, 2}, С.К. Малютина¹,
В.В. Гафаров¹, М.И. Воевода^{1, 2}¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1² ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10³ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный просп., 52

Цель данной работы – оценка ассоциации семи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) (rs499818 (хромосома 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) с тяжестью течения инфаркта миокарда (ИМ). **Материал и методы.** В качестве объектов исследования взяты три выборки: популяционная выборка больных с нефатальным ИМ (200 человек: мужчины – 129, женщины – 71), выборка участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования (94 человека: мужчины – 56, женщины – 38) и выборка больных с ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы (БИТ ГКБ) № 1 г. Новосибирска (159 человек: мужчины – 112, женщины – 47). В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хромосома 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*. Для оценки ассоциации ОНП и тяжести заболевания проводилось сравнение популяционной выборки больных с нефатальным ИМ и совместной группы, в которую были включены участники проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования, и больные ИМ, поступившие в БИТ ГКБ № 1. **Результаты.** Для двух ОНП получены статистически достоверные различия частот генотипов: rs10757278 AA и AG + GG (отношение шансов (ОШ) 0,61, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,39–0,94, $p = 0,027$), а также rs619203 гена *ROS1* в группе мужчин – носителей генотипа GG и CG + CC (ОШ = 0,59, 95 % ДИ 0,37–0,94, $p = 0,033$). **Выводы.** В популяции жителей г. Новосибирска изучены ассоциации семи ОНП, которые, по данным международных исследований, связаны с риском развития, неблагоприятным прогнозом и тяжестью течения ИМ. Выявлены два ОНП (rs10757278 и rs619203), которые ассоциированы с тяжестью течения ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ОНП, тяжесть течения.

Орлов Павел Сергеевич – научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Ложкина Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Гафаров Валерий Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: valery.gafarov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, академик РАН, рук. научного направления фундаментальных и клинических исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, зав. отделом молекулярной генетики человека ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения всего мира [1]. По сравнению с развитыми странами в РФ смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,2–2,6 раза выше [2]. ИМ — мультифакториальное заболевание с весомым вкладом генетического компонента для развития, тяжести течения и преждевременного начала заболевания [3]. Крупномасштабные полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) и метаанализы с последующей репликацией в России показали ряд однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые ассоциированы с факторами риска и/или напрямую с развитием ИМ (rs499818, rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) [4]. Для сцепленного с ОНП rs10757278 (хромосома 9) полиморфного локуса rs1333049 обнаружены ассоциации с тяжестью течения ИМ [5], для rs4804611 и rs2549513 выявлен вклад в отдаленные исходы острого коронарного синдрома, что также косвенно может свидетельствовать о их роли в тяжести течения ИМ [6]. Показано участие генов *ROS1* и *MIA3* в клеточной пролиферации, росте и ангиогенезе [7, 8], изменения их работы, вызванные rs619203 и rs17465637, теоретически могут играть роль в восстановлении сердца после произошедшего ИМ. ОНП rs10757278 ассоциирован с повышенным риском ИБС вообще и ее рецидивом, повышенной кальцификации сосудов, а также влияет на клеточную миграцию и выживание [9], что дает основания для оценки его вовлеченности в тяжесть течения ИМ. Белок TAS2R50, один из рецепторов горького вкуса, активирует белок неспецифического ионного канала TRPM5 [10], ОНП которого ранее были ассоциированы с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Целью данной работы является оценка ассоциации семи ОНП (rs499818, rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) с тяжестью течения ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования взяты три выборки общим объемом 453 человека. Две из них, популяционная выборка больных с нефатальным ИМ (200 человек: мужчины — 129, женщины — 7, возраст $58,7 \pm 4,1$ года) и выборка участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования (94 чело-

века: мужчины — 56, женщины — 38, возраст $59,2 \pm 6,8$ года), были сформированы на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9397 человек), собранной НИИ терапии и профилактической медицины в ходе работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). При формировании группы больных использовались эпидемиологические критерии ИМ (регистр ИМ, программа ВОЗ MONICA) на основе кодирования изменений ЭКГ по Миннесотскому коду, опросника Rose и документированного инфаркта миокарда в анамнезе: 1. Определенный инфаркт миокарда (М.К. 1-1 — 1-2-7), возможный инфаркт миокарда (М.К. 1-2-8 — 1-3), документированный инфаркт миокарда в анамнезе. Третья выборка — пациенты с ИМ, поступившие в БИТ ГКБ № 1 (159 человек: мужчины — 112, женщины — 47, возраст $57,3 \pm 5,2$ года). Диагноз ИМ устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Европейским обществом кардиологов (ESC) и Американской коллегией кардиологов (2017 г.): а) устойчивая ангинозная боль; б) доказанное повреждение миокарда, т.е. динамика уровня специфических ферментов и белков крови (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, тропонин I, тропонин T); в) типичные изменения ЭКГ в 12 отведениях (подъем сегмента ST, депрессия сегмента ST, высокий зубец T, наличие патологического зубца Q, наличие комплекса QR).

Таким образом, основным отличием популяционной выборки больных с нефатальным ИМ от двух других групп является отсутствие тяжелых случаев течения ИМ, характеризующихся смертью или тяжелой инвалидизацией. Так, в группе больных ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1, за больничный период и при наблюдении в течение года было зарегистрировано 23 случая смерти от сердечно-сосудистых причин, 73 случая госпитализации вследствие рецидивирующей и тяжелой рецидивирующей ишемии, 8 инсультов. Подобные исчерпывающие данные не доступны для выборки участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования, но есть основания полагать, что относительные показатели смертности от сердечно-сосудистых причин и количество госпитализаций по кардиоваскулярным причинам аналогичны полученным в выборке больных ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНП тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом по конечной точке,

в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT, с использованием реакционной смеси производства фирмы «Синтол» (г. Москва). Данные выводились в программе SDS 2.3 (Applied Biosystems). В исследование взяты следующие ОНП: rs499818 (хромосома 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*.

Для оценки ассоциации ОНП и тяжести заболевания проводилось сравнение популяционной выборки больных с нефатальным ИМ (200 человек) с совместной группой из выборок участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования, и больных ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1 (суммарно 253 человека).

Межгрупповое сравнение частот генотипов каждого из изученных полиморфизмов выполняли с использованием точного критерия Фишера. Относительный риск ИМ по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двустороннего

критерия Фишера и критерия χ^2 по Пирсону. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1, 2 и 3 приведены частоты генотипов выбранных ОНП для общей выборки, мужчин и женщин соответственно. Для двух ОНП установлена связь с тяжестью течения ИМ (rs10757278 (хромосома 9), rs619203 гена *ROS1*), остальные пять ОНП (rs499818 (хромосома 6), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) не были ассоциированы с тяжестью течения ИМ.

Частота встречаемости генотипа АА полиморфизма rs10757278 в общей группе популяционной выборки больных с нефатальным ИМ была значимо меньше, чем в объединенной группе выборок участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования, и пациентов с ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1 (см. табл. 1). При разделении по полу обнаружено, что статистически значимые отличия

Таблица 1

Частоты генотипов в изучаемых группах

ОНП	Генотип	ИМ популяционный		ИМ _{просп.} + ИМ _{клин.}		ОШ (95 % ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	20	10,2	21	8,4	0,81 (0,43–1,54)	0,621
	CA	80	40,6	98	39,2	0,94 (0,64–1,38)	0,771
	CC	97	49,2	131	52,4	1,14 (0,78–1,65)	0,568
rs619203	CC	20	10,1	26	10,5	1,05 (0,57–1,94)	1,000
	CG	68	34,3	107	43,3	1,46 (0,99–2,15)	0,064
	GG	110	55,6	114	46,2	0,69 (0,47–1)	0,056
rs4804611	AA	107	54,0	150	59,3	1,24 (0,85–1,8)	0,292
	AG	81	40,9	95	37,5	0,87 (0,59–1,27)	0,497
	GG	10	5,1	8	3,2	0,61 (0,24–1,59)	0,34
rs2549513	AC	140	72,9	168	66,4	0,73 (0,49–1,11)	0,148
	CC	49	25,5	76	30,0	1,25 (0,82–1,91)	0,338
	CC	3	1,6	9	3,6	2,32 (0,62–8,7)	0,247
rs1376251	CC	99	50,5	128	50,8	1,01 (0,7–1,47)	1,000
	CT	79	40,3	103	40,9	1,02 (0,7–1,5)	0,923
	TT	18	9,2	21	8,3	0,9 (0,47–1,74)	0,866
rs10757278	AA	58	29,4	51	20,2	0,61 (0,39–0,94)	0,027
	AG	88	44,7	121	48,0	1,14 (0,79–1,66)	0,505
	GG	51	25,9	80	31,8	1,33 (0,88–2,02)	0,209
rs499818	AA	6	3,0	11	4,4	1,49 (0,54–4,11)	0,469
	AG	82	41,2	83	33,5	0,72 (0,49–1,06)	0,095
	GG	111	55,8	154	62,1	1,3 (0,89–1,90)	0,208

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 ИМ популяционный – популяционная выборка больных с нефатальным ИМ; ИМ_{просп.} – выборка участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования; ИМ_{клин.} – выборка пациентов с ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Таблица 2

Частоты генотипов у мужчин

ОНП	Генотип	ИМ популяционный		ИМ _{просп.} + ИМ _{клин.}		ОШ (95 % ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	12	9,5	12	7,2	0,74 (0,32–1,7)	0,552
	CA	54	42,9	71	42,5	0,99 (0,62–1,57)	1,000
	CC	60	47,6	84	50,3	1,11 (0,7–1,77)	0,72
rs619203	CC	17	13,3	20	12,3	0,95 (0,48–1,91)	1,000
	CG	38	29,9	72	44,2	1,85 (1,14–3,02)	0,015
	GG	72	56,7	71	43,5	0,59 (0,37–0,94)	0,033
rs4804611	AA	72	56,7	108	64,3	1,38 (0,86–2,2)	0,228
	AG	51	40,2	56	33,3	0,75 (0,46–1,2)	0,271
	GG	4	3,1	4	2,4	0,75 (0,18–3,06)	0,729
rs2549513	AC	94	75,2	100	62,5	0,55 (0,33–0,92)	0,029
	AC	29	23,2	54	33,8	1,69 (0,99–2,86)	0,066
	CC	2	1,6	6	3,7	2,4 (0,48–12,08)	0,473
rs1376251	CC	67	53,2	87	52,1	0,91 (0,57–1,45)	0,722
	CT	45	35,7	68	40,7	1,24 (0,77–1,99)	0,399
	TT	14	11,1	12	7,2	0,62 (0,28–1,39)	0,300
rs10757278	AA	32	25,4	39	23,4	0,9 (0,52–1,53)	0,683
	AG	58	46	73	43,7	0,91 (0,57–1,45)	0,723
	GG	36	28,6	55	32,9	1,23 (0,74–2,03)	0,447
rs499818	AA	4	3,1	6	3,7	1,19 (0,33–4,29)	1,000
	AG	53	41,4	56	34,4	0,74 (0,46–1,19)	0,225
	GG	71	55,5	101	61,9	1,31 (0,82–2,09)	0,281

Таблица 3

Частоты генотипов у женщин

ОНП	Генотип	ИМ популяционный		ИМ _{просп.} + ИМ _{клин.}		ОШ (95 % ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	8	11,3	9	10,8	0,96 (0,35–2,63)	1,000
	CA	26	36,6	27	32,5	0,83 (0,43–1,63)	0,614
	CC	37	52,1	47	56,7	1,2 (0,64–2,27)	0,628
rs619203	CC	3	4,2	6	7,1	1,74 (0,42–7,24)	0,509
	CG	30	42,3	35	41,7	0,98 (0,52–1,85)	1,000
	GG	38	53,5	43	51,2	0,91 (0,48–1,72)	0,872
rs4804611	AA	35	49,3	42	49,4	1,01 (0,54–1,89)	1,000
	AG	30	42,3	39	45,9	1,16 (0,61–2,19)	0,746
	GG	6	8,5	4	4,7	0,54 (0,15–1,98)	0,514
rs2549513	AC	46	68,7	60	70,6	1,1 (0,55–2,2)	0,86
	AC	20	29,9	22	25,9	0,82 (0,4–1,68)	0,59
	CC	1	1,5	3	3,5	2,42 (0,25–23,76)	0,631
rs1376251	CC	32	45,7	41	48,2	1,11 (0,59–2,09)	0,872
	CT	34	48,6	35	41,2	0,74 (0,39–1,4)	0,418
	TT	4	5,7	9	10,6	1,95 (0,58–6,64)	0,385
rs10757278	AA	26	36,6	12	14,1	0,29 (0,13–0,62)	0,001
	AG	30	42,3	48	56,5	1,77 (0,94–3,35)	0,108
	GG	15	21,1	25	29,4	1,56 (0,75–3,25)	0,272
rs499818	AA	2	2,8	5	5,9	2,16 (0,41–11,47)	0,456
	AG	29	40,8	27	31,8	0,67 (0,35–1,3)	0,247
	GG	40	56,3	53	62,4	1,28 (0,68–2,44)	0,513

обусловлены различиями в частоте генотипов у мужчин (см. табл. 2), у женщин таких различий не было (см. табл. 3). Эти ассоциации хорошо согласуются как с ранее полученными данными для тяжести течения ИМ [5], так и с анализом пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома: генотип AA rs10757278 ассоциирован с благоприятным отдаленным прогнозом (ОШ = 0,47, 95 % ДИ 0,23–0,96; $p = 0,042$) [6]. Эффект данного ОНП объясняют его влиянием на развитие атеросклероза сосудов. При этом не существует единой точки зрения на тяжесть течения атеросклероза в зависимости от rs10757278. Так, в части работ не обнаружено ассоциации тяжести поражения коронарных сосудов [12], в то же время для всего блока сцепления, куда входит rs10757278, такая ассоциация доказана [13]. Кроме того, ранее установлена зависимость между наличием данного ОНП и внезапной сердечной смертью у мужчин в российской популяции [14]. Таким образом, его эффект, по всей видимости, является комплексным для многих сердечно-сосудистых заболеваний.

При анализе частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs619203 гена *ROS1* статистически значимые различия получены только в группе мужчин для генотипа GG по сравнению с двумя другими генотипами и генотипа CG по сравнению с генотипами GG и CC (см. табл. 2). В отличие от rs10757278, ассоциация rs619203 с развитием ИМ не является абсолютно доказанной: в части работ она находит свое подтверждение [4], в части других ее подтвердить не удается [7]. То же можно сказать и об ассоциации rs619203 гена *ROS1* с тяжестью течения ИМ: если в нашем исследовании показано ее наличие, то при анализе пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома статистически значимых зависимостей не выявлено [6]. Ранее этот ОНП был ассоциирован на российской популяции с ишемическим инсультом и на японской популяции с тромбоэмболическим инсультом [15]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что механизм действия ОНП может быть опосредован через систему свертывания крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На популяции европеоидов г. Новосибирска изучены ассоциации семи ОНП, которые, по данным международных исследований, ассоциированы с риском развития, неблагоприятным прогнозом течения и с тяжестью течения ИМ. Выявлены два ОНП (rs10757278 и rs619203), связанные с тяжестью течения ИМ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (№ АААА-А17-117112850280-2), частично поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2595.2020.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (6): 7–122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (6): 7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89 (9): 53–59. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевт. арх.*, 2017; 89 (9): 53–59. doi: 10.17116/terarkh201789953-59
3. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., Barrett J.H., König I.R., Stevens S.E., Szymczak S., Tregouet D.A., Iles M.M., Pahlke F., Pollard H., Lieb W., Cambien F., Fischer M., Ouwehand W., Blankenberg S., Balmforth A.J., Baessler A., Ball S.G., Strom T.M., Braenne I., Gieger C., Deloukas P., Tobin M.D., Ziegler A., Thompson J.R., Schunkert H.; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357 (5): 443–453. doi: 10.1056/NEJMoa072366
4. Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanova A.A., Lozhkina N.G., Kuimov A.D., Savchenko S.V., Novoselov V.P., Voevoda M.I., Malyutina S.K. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (10): 33–41. (In Russ.) Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А., Ложкина Н.Г., Куимов А.Д., Савченко С.В., Новоселов В.П., Воевода М.И., Мalyutina C.K. Комплексный подход при оценке

- информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; 150 (10): 33–41.
5. Kashyap S., Kumar S., Agarwal V., Misra D.P., Rai M.K., Kapoor A. The association of polymorphic variants, rs2267788, rs1333049 and rs2383207 with coronary artery disease, its severity and presentation in North Indian population. *Gene*. 2018; 648: 89–96. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.021
6. Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.Kh., Kozik V.A., Stafeeva E.A., Naydena E.A., Mukaramov I., Barbarich V.B., Parkhomenko O.M., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*, 2019; (10): 86–91. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Стафеева Е.А., Найдена Е.А., Мукарамов И., Барбараш В.Б., Пархоменко О.М., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Рос. кардиол. журн.*, 2019; (10): 86–91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-86-91
7. Uguen A., de Braekeleer M. ROS1 fusions in cancer: a review. *Future Oncol.*, 2016; 12 (16): 1911–1928. doi: 10.2217/fon-2016-0050
8. Sasahira T., Kirita T., Yamamoto K., Ueda N., Kurihara M., Matsushima S., Bhawal U.K., Bosserhoff A.K., Kuniyasu H. Transport and Golgi organisation protein 1 is a novel tumour progressive factor in oral squamous cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*, 2014; 50 (12): 2142–2151. doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.006
9. Chen L., Qian H., Luo Z., Li D., Xu H., Chen J., He P., Zhou X., Zhang T., Chen J., Min X. *PHACTR1* gene polymorphism with the risk of coronary artery disease in Chinese Han population. *Postgrad. Med. J.*, 2019; 95: 67–71. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136298
10. Mikołajczyk-Stecyna J., Malinowska A.M., Chmuryńska A. Polymorphism of TAS2R3, TAS2R5, TAS2R19, and TAS2R50 genes and bitter food intake frequency in elderly woman. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, 2020; 19 (1): 109–122. doi: 10.17306/J.AFS.0729. PMID: 32227702
11. Oztuzcu S., Onat A.M., Pehlivan Y., Alibaz-Oner F., Donmez S., Cetin G.Y., Yolbas S., Bozgeyik I., Yilmaz N., Ozgen M., Cagatay Y., Kisacik B., Koca S.S., Pamuk O.N., Sayarlioglu M., Direskeneli H., Demiryurek A.T. Association of TRPM channel gene polymorphisms with systemic sclerosis. *In Vivo*, 2015; 29 (6): 763–770.
12. Tajbakhsh A., Khorrami M.S., Hassanian S.M., Aghasizade M., Pasdar A., Maftouh M., Tabatabai E., Parizadeh S.M., Fazeli M., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M., Avan A. The 9p21 locus and its potential role in atherosclerosis susceptibility; molecular mechanisms and clinical implications. *Curr. Pharm. Des.*, 2016; 22 (37): 5730–5737. doi: 10.2174/1381612822666160628082453
13. Patel R.S., Asselbergs F.W., Quyyumi A.A., Palmer T.M., Finan C.I., Tragante V., Deanfield J., Hemingway H., Hingorani A.D., Holmes M.V. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63 (21): 2234–2245. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.065
14. Ivanova A.A., Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association of the genetic markers for myocardial infarction with sudden cardiac death. *Indian. Heart J.*, 2017; 69 (Suppl. 1): S8–S11. doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.016
15. Nikulin D.A., Nikulina D.Yu., Chernova A.A., Shulman V.A., Tretyakova S.S. The role of *ROS1* gene in development of stroke. *Russian Journal of Cardiology*, 2015; (10): 46–49. (In Russ.) Никулин Д.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шулман В.А., Третьякова С.С. Роль гена *ROS1* в развитии острого нарушения мозгового кровообращения. *Рос. кардиол. журн.*, 2015; 20 (10): 46–49.

SOME MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THE SEVERITY
OF MYOCARDIAL INFARCTION

P.S. Orlov^{1,2}, N.G. Lozhkina³, V.N. Maksimov^{1,2}, S.K. Malyutina¹,
V.V. Gafarov¹, M.I. Voevoda^{1,2}

¹ 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

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

³ Novosibirsk State Medical University Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Purpose of the study: the aim of this work is to assess the association of 7 SNPs (rs499818 of the *PHACTR1* gene, rs619203 of the *ROS1* gene, rs10757278 (xr. 9), rs1376251 of the *TAS2R50* gene, rs2549513 (xp. 16), rs4804611 of the *ZNF627* gene and rs17465637 гена *MIA3*) with the severity of myocardial infarction. **Materials and methods.** Three samples were taken as objects of research. A population sample of patients with non-fatal MI (200 people: men – 129, women – 71), a sample of participants in the HAPIEE project with developed MI during the study (94 people: men – 56, women – 38). A sample of patients with myocardial infarction admitted to the intensive care unit of the city clinical hospital № 1. The sample size was 159 people (112 men, 47 women). The following SNPs were taken into the study: rs499818 (xp. 6), rs619203 of the *ROS1* gene, rs10757278 (xr. 9), rs1376251 of the *TAS2R50* gene, rs2549513 (xp. 16), rs4804611 of the *ZNF627* gene and rs174653. To assess the association of SNP and the severity of the disease, we compared a population sample of patients with non-fatal MI versus a joint group from a sample of HAPIEE project participants with developed MI during the study, and a sample of MI patients admitted to the intensive care unit of City Clinical Hospital No 1. **Results.** For two SNPs, statistically significant differences in genotype frequencies were obtained: rs10757278 AA vs AG + GG OR = 0.61 CI 0.39–0.94; $p = 0.027$ and rs619203 of the *ROS1* gene in a group of men for genotype GG vs CG + CCOS = 0.59 CI 0.37–0.94; $p = 0.033$. **Conclusions.** The associations of seven SNPs were studied, which, according to international studies, are associated with the risk of development, poor prognosis and the severity of myocardial infarction in the population of residents of the city of Novosibirsk. Two SNPs (rs10757278 and rs619203) were identified, which are associated with the severity of myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, SNP, severity of the course.

Статья поступила 7 мая 2021 г.
Принята к печати 24 мая 2021 г.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТНОГО ВРЕМЕНИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Н.Г. Ложкина^{1, 2}, А.А. Толмачева¹, Ю.Е. Воскобойников³, В.Н. Максимов⁴,
Ю.И. Рагино⁴, Ю.И. Бравве^{1, 2}**

¹ *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный просп., 52*

² *ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1
630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6*

³ *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет
Минобрнауки России
630008, Новосибирск, ул. Ленинградская, 113*

⁴ *НИИ терапии и профилактической медицины —
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования — создать способ оценки вероятностного времени развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных с подтвержденным диагнозом сахарного диабета (СД) 2 типа. **Материал и методы.** Работа проводилась на базе Регионального сосудистого центра № 1 г. Новосибирска. Выполнен ретроспективный анализ данных 115 пациентов с диагнозом ОИМ в сочетании с верифицированным СД 2 типа, госпитализированных в период с 2018 по 2019 г. У всех включенных в исследование оценивались клинико-демографические, анамнестические, физикальные, функциональные, лабораторные данные в соответствии с федеральным стандартом диагностики и лечения этой патологии. Характер и длительность течения, медикаментозная терапия СД анализировались по медицинским документам и базам данных. Построена регрессионная модель оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с СД 2 типа. **Результаты.** В авторскую модель оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с СД 2 типа вошли восемь показателей, которые значимо коррелировали с зависимой переменной и слабо коррелировали между собой: пол пациента, хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин/1,73 м², диабетическая ретинопатия, верифицированная периферическая полинейропатия, курение сигарет, одна пачка и более, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, применение инсулина короткого и длительного действия в составе сахароснижающей терапии. **Заключение.** Показана высокая предсказательная способность авторского подхода определения индивидуального прогнозного времени развития ОИМ у больного, страдающего СД 2 типа. Внедрение в реальную клиническую практику разработанного метода позволит персонализированно вести пациентов СД 2 типа и снизить индивидуальный риск такого грозного сердечно-сосудистого осложнения, как ИМ.

Ключевые слова: риск инфаркта миокарда, сахарный диабет 2 типа, прогнозирование времени развития острого инфаркта миокарда.

Ложкина Наталья Геннадьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра № 1, ORCID: 0000-0002-4832-3197

Толмачева Анастасия Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID: 0000-0003-1687-4100

Воскобойников Юрий Евгеньевич — д-р физ.-мат. наук, проф., зав. кафедрой прикладной математики, ORCID: 0000-0002-5282-6002

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik1@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ — ФИЦ ИЦИГ СО РАН, e-mail: ragino@mail.ru

Бравве Юрий Иосифович — д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1», профессор кафедры экономики и управления в здравоохранении, Новосибирский государственный медицинский университет

© Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Воскобойников Ю.Е., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Бравве Ю.И., 2021

Несмотря на значительные успехи в лечении многих осложнений сахарного диабета (СД), острый инфаркт миокарда (ОИМ) продолжает оставаться основной причиной смертности у данных пациентов. СД увеличивает риск прогрессирования атеросклероза и тромбоза, тем самым способствуя развитию ОИМ [1]. С появлением новых стратегий медикаментозной терапии смертность от диабета значительно уменьшилась за счет снижения частоты кетоацидоза и инфекций, но вклад СД в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) непропорционально возрос. Общая распространенность ИБС среди взрослых пациентов с СД составляет 55 % по сравнению с 2–4 % для населения в целом [2]. Коронарный атеросклероз является у больных с СД не только более распространенным, или многосудистым, но и более агрессивным, или быстропрогрессирующим, чем у пациентов без СД [3].

У пациентов с СД чаще, чем в общей популяции, встречается артериальная гипертензия и дислипидемия [4]. Последние два условия оказывают содействие как росту атероматозных бляшек, так и их разрывам, что увеличивает частоту острых коронарных событий. Гипергликемия способствует тромбоцитарной гиперагрегации и гиперкоагуляции, что также увеличивает риск ОИМ. Наличие автономной вегетативной полинейропатии может быть причиной атипичных, безболевого проявления ИБС, что затрудняет своевременную ее диагностику и лечение [5]. Клиническое течение ОИМ у больного в сочетании с СД часто осложняется и приводит к более высокой смертности, чем у пациентов без СД [6].

Таким образом, пациент с СД находится в группе высокого риска по развитию ОИМ. С другой стороны, популяция больных СД неоднородна, что требует персонифицированной рискометрии и ведения этих пациентов, обуславливая актуальность настоящего исследования. Цель настоящего исследования – создать способ оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с подтвержденным диагнозом СД 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе Регионального сосудистого центра № 1 Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска. Выполнен ретроспективный анализ данных 115 пациентов с диагнозом ОИМ в сочетании с верифицированным СД 2 типа [4, 7], госпитализированных в период с 1 декабря 2018 г. по 31 декабря 2019 г. У всех включенных в исследование

оценивались клинико-демографические, анамнестические, физикальные, функциональные, лабораторные данные, собранные в соответствии с федеральным стандартом диагностики и лечения данной патологии, клиническими рекомендациями и протоколом диссертационного исследования. Характер и длительность течения, медикаментозная терапия СД анализировались по медицинским документам и базам данных. Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 5,3$ года, женщин – $64,3 \pm 4,9$ года, мужчин – $62,3 \pm 5,5$ года.

Средний возраст верификации диагноза СД 2 типа для мужчин и женщин равнялся $55,5 \pm 6,9$ и $53,0 \pm 7,5$ года, длительность СД 2 типа на момент индексного события (ОИМ) – $8,2 \pm 4,6$ и $11,5 \pm 6,1$ года соответственно. В анамнезе имелись ИБС (у 41 мужчины (74,5 %) и 36 (60 %) женщин), коронарная реваскуляризация (у 21 (38,2 %) мужчины и 8 (13,3 %) женщин), острое нарушение мозгового кровообращения (у 2 мужчин (3,6 %) и 15 женщин (25,0 %)), фибрилляция предсердий (у 9 мужчин (16,4 %) и 7 женщин (11,7 %)), гипертоническая болезнь (у 53 мужчин (96,4 %) и 59 женщин (98,3 %)).

Структура осложнений СД 2 типа: наличие значимого стеноза (более 50 %) брахиоцефальных артерий (5 мужчин (9,1 %), 5 женщин (8,3 %)), подтвержденный значимый стеноз периферических артерий (11 мужчин (20,0 %), 8 женщин (13,3 %)), хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60 мл/мин/1,73 м² (30 мужчин (54,5 %), 31 женщина (51,7 %)), диабетическая ретинопатия (23 мужчины (41,8 %), 37 женщин (61,7 %)), периферическая полинейропатия (52 пациента (94,5 %)), периферическая полинейропатия (53 женщины (88,3 %)), синдром диабетической стопы (1 мужчина (1,8 %), 2 женщины (3,3 %)). Лечение СД 2 типа представлено следующим образом: у мужчин монотерапия метформином назначена 8 пациентам (14,5 %), комбинированная таблетированная терапия – 31 (56,4 %), комбинация таблетированных препаратов и инсулина – 11 (20 %), инсулинотерапия – 5 (9,1 %), у женщин – соответственно 4 (6,7 %), 30 (50,0 %), 21 (35,0 %) и 5 (98,3 %).

Из приведенных данных видно, что это типичные пациенты, с высоким сердечно-сосудистым риском, классическим течением СД, наличием его осложнений и сопутствующей патологией. Далее была построена регрессионная модель оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с СД 2 типа, она же запрограммирована в табличном процессоре Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При построении регрессионных моделей, которые устанавливают связь между факторами (переменными) исследуемого процесса, используют понятия зависимой и независимых переменных. Под независимой переменной подразумевается некоторый фактор, воздействующий на другой наблюдаемый фактор, который называется зависимой переменной. В данном исследовании зависимой переменной (обозначенной буквой Y) послужила длительность СД 2 типа на момент наступления ОИМ. При выборе зависимых переменных, обозначаемых как X_1 , X_2 и т.д., были использованы клиничко-демографические, анамнестические, физикальные, функциональные, лабораторные данные больных ОИМ в сочетании с СД 2 типа, всего проанализировано 100 факторов [8].

Известно, что хорошая (с точки зрения точности прогнозирования исследуемого процесса) регрессионная модель должна включать независимые переменные, которые удовлетворяют двум условиям: значимой корреляции с зависимой переменной и слабой корреляции независимых переменных между собой. Руководствуясь данными условиями, мы провели следующие расчеты. Из выбранных 100 факторов отобраны следующие 33, наиболее тесно коррелирующие с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми осложнениями: X_1 – пол пациента, X_2 – возраст пациента в годах, X_3 – подтвержденная ИБС в анамнезе, X_4 – коронарная реваскуляризация в анамнезе, X_5 – сопутствующая гипертоническая болезнь, X_6 – любой тип фибрилляции предсердий, X_7 – верифицированный значимый стеноз брахиоцефальных артерий, X_8 – подтвержденный значимый стеноз периферических артерий, X_9 – ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², X_{10} – диабетическая ретинопатия, X_{11} – верифицированная периферическая полинейропатия, X_{12} – верифицированный синдром диабетической стопы, X_{13} – курение сигарет, одна пачка и более, X_{14} – ожирение 2-й степени и выше, X_{15} – индекс массы тела (кг/м²), X_{16} – индекс «талия/бедро», X_{17} – уровень общего холестерина (ммоль/л), X_{18} – уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л), X_{19} – уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л), X_{20} – уровень триглицеридов (ммоль/л), X_{21} – уровень С-реактивного белка (СРБ) (мг/л), X_{22} – фракция выброса левого желудочка (%), X_{23} – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, X_{24} – монотерапия метформином, X_{25} – комбинированная таблетированная сахароснижаю-

щая терапия, X_{26} – терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4, X_{27} – терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, X_{28} – терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, X_{29} , X_{30} и X_{31} – применение в составе сахароснижающей терапии инсулина соответственно короткого, средней продолжительности и длительного действия, X_{32} – комбинированная инсулинотерапия, X_{33} – наличие хронической сердечной недостаточности функционального класса II и более по NYHA.

Для установления степени влияния этих переменных на зависимую переменную в табличном процессоре Excel вычислены соответствующие коэффициенты парной корреляции (из-за большого размера таблица с этими коэффициентами не приводится). Как отмечено выше, для включения в регрессионную модель можно рассматривать только те независимые переменные, которые имеют значимый коэффициент корреляции с зависимой переменной. Для проверки данного условия провели следующие расчеты.

Определили критические значения r_{xy}^* , при котором были значимыми все коэффициенты корреляции r_{xy} , удовлетворяющие условию

$$|r_{xy}| \geq |r_{xy}^*|. \quad (1)$$

Для этого мы использовали нелинейное уравнение

$$\frac{r_{xy}^* \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}} = t(1-\alpha, n-2). \quad (2)$$

При объеме выборки $n = 115$ квантиль распределения Стьюдента равен $t(1-0,05, 115-2) = 1,87$. Соответственно, уравнение (2) при объеме выборки $n = 115$ приобрело следующий вид:

$$\frac{r_{xy}^* \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}} = 1,87. \quad (3)$$

Решив это уравнение с использованием табличного процессора Excel, получили $r_{xy}^* = 0,173$. Таким образом, из неравенства (1) следует, что коэффициенты корреляции, которые по абсолютной величине больше значения 0,173, являются значимыми. Этому условию соответствовали коэффициенты корреляции зависимой переменной со следующими независимыми переменными: X_1 – пол пациента, X_9 – ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², X_{10} – диабетическая ретинопатия, X_{11} – верифицированная периферическая полинейропатия, X_{13} – курение сигарет, одна пачка и бо-

Таблица 1

Коэффициенты парной корреляции

	Y	X1	X9	X10	X11	X13	X23	X29	X31
Y	1,000								
X1	-0,242	1,000							
X9	0,270	0,026	1,000						
X10	0,428	-0,198	0,347	1,000					
X11	0,233	0,110	0,052	0,322	1,000				
X13	-0,231	0,260	0,051	-0,076	-0,019	1,000			
X23	0,288	-0,037	0,148	0,112	-0,085	0,003	1,000		
X29	0,377	-0,144	0,199	0,250	0,021	-0,031	0,095	1,000	
X31	0,365	-0,077	0,041	0,269	0,048	0,074	0,174	0,279	1,000

лее, X23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, X29 и X31 – применение в составе сахароснижающей терапии инсулина короткого и длительного действия соответственно (табл. 1, столбец 2).

Таким образом, первое условие качества регрессионной модели выполнено. Из табл. 1 видно, что эффект *мультиколлинеарности* регрессионной модели [9] отсутствует, между независимыми переменными наблюдается слабая корреляция, что соответствует второму условию построения регрессионных моделей.

Поэтому отобранные независимые переменные включаются в линейную множественную регрессию, которая имеет следующий вид:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_9 X_9 + \beta_{10} X_{10} + \beta_{11} X_{11} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{23} X_{23} + \beta_{29} X_{29} + \beta_{31} X_{31} + \varepsilon = (X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23}) + \varepsilon, \quad (4)$$

где β_j – неизвестные коэффициенты; ε – ошибка модели, отражающая случайные погрешности, которые могут быть обусловлены некоторыми причинами (индивидуальными особенностями конкретного пациента, ошибками регистрации значений зависимой переменной и т.д.). Неизвестную функцию восьми переменных называют функцией регрессии:

$$f(X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23}) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_9 X_9 + \beta_{10} X_{10} + \beta_{11} X_{11} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{23} X_{23} + \beta_{29} X_{29} + \beta_{31} X_{31}. \quad (5)$$

Ошибка модели ε имеет математическое ожидание (среднее значение), равное нулю, и дисперсию σ_ε^2 . Таким образом, нужно было оценить неизвестные коэффициенты β_j и неизвестную функцию регрессии по заданной пространственной выборке, которая представлена таблицей, содержащей наблюдаемые значения зависимой переменной и наблюдаемые значения отобранных независимых переменных (в табл. 2 для примера приведены несколько первых строк пространственной выборки).

Независимые переменные, кодировка которых осуществлялась, как указано выше, принимали значение 1 или 0 в следующих соответствующих случаях: X1 – мужчины или женщины, X9 – наличие или отсутствие ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², X10 – наличие или отсутствие диабетической ретинопатии, X11 – наличие или отсутствие верифицированной периферической полинейропатии, X13 – если пациент курит сигареты по одной пачке в сутки и более или не курит, X29 – наличие или отсутствие инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, X31 – наличие или отсутствие инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии; X23 (число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии) принимало значение 0 в случае однососудистого поражения, 1 – в случае двухсосудистого поражения, 2 – в случае многососудистого поражения.

Далее были вычислены оценки для составляющих регрессионной модели (4). С этой це-

Таблица 2

Y	X1	X9	X10	X11	X13	X23	X29	X31
13	1	0	1	1	1	2	0	0
4	1	1	1	1	1	2	0	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...

лю обозначили оценку для коэффициента β_j как b_j , а оценку для неизвестной функции регрессии $f(X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23})$ (см. (5)) как выборочное уравнение регрессии вида

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_9x_9 + b_{10}x_{10} + b_{11}x_{11} + b_{13}x_{13} + b_{23}x_{23} + b_{29}x_{29} + b_{31}x_{31}. \quad (6)$$

Для вычисления этих оценок использовался метод наименьших квадратов (МНК). Оценки b_j вычислялись из условия минимума функционала МНК вида

$$F(b) = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2, \quad (7)$$

где $\hat{y}_i$ — прогнозное значение зависимой переменной, вычисленное по уравнению регрессии (6) при подстановке в него значений независимых переменных i -го пациента.

Для численной реализации МНК с данными пространственной выборки обратились к режиму РЕГРЕССИЯ табличного процессора Excel [2], вычисленные коэффициенты b_j представлены в табл. 3.

При вычисленных коэффициентах b_j уравнение регрессии приобрело конкретный вид:

$$\hat{y} = -0,91 - 1,60x_1 + 2,05x_9 + 2,01x_{10} + 4,93x_{11} - 1,83x_{13} + 2,10x_{23} + 4,26x_{29} + 4,04x_{31}. \quad (8)$$

Так как коэффициенты b_j вычисляются через случайные значения зависимой переменной, то они представляют собой случайные величины, значения которых могут меняться от одной пространственной выборки к другой. В теории регрессионного анализа показано, что оценки МНК являются несмещенными, т.е. их математическое ожидание равно $M(b_j) = b_j$ — неизвестному коэффициенту — и имеют наименьшую дисперсию (наименьший разброс) в классе линейных несмещенных оценок, соответственно, оценки МНК — самые точные в этом классе.

Таблица 3

Вычисленные коэффициенты уравнения регрессии и их значимость

Переменная	Коэффициент b_j	p
Y	-0,91	0,435
X1	-1,60	0,043
X9	2,05	0,036
X10	2,01	0,038
X11	4,93	0,000
X13	-1,83	0,047
X23	2,10	0,001
X29	4,26	0,011
X31	4,04	0,008

Уравнение регрессии (8) является несмещенной оценкой для неизвестной функции регрессии (5) и поэтому может использоваться для прогнозирования среднего значения длительности времени до наступления ОИМ при подстановке в него значений зависимых переменных конкретного пациента.

Верификацию (проверку) построенного уравнения регрессии проводили с применением интегральных характеристик, определяющих прогнозные качества уравнения регрессии. Основной характеристикой является коэффициент детерминации R^2 , показывающий долю изменения зависимой переменной при изменении значений независимых переменных, его величина варьирует в пределах от 0 до 1. Значения, близкие к единице, говорят о хорошем прогнозном качестве построенной модели. При числе наблюдений 115 вычисленное нами значение R^2 составило 0,815, т.е. на 81,5 % зависимая переменная обусловлена изменением независимых переменных, а на 18,5 % изменяется под влиянием ошибки модели.

К сожалению, характеристика R^2 не учитывает сложность построенной модели, которую определяют как количество m вычисляемых коэффициентов модели. Для такого учета ввели приведенный коэффициент детерминации $\hat{R}^2$, который уменьшается при увеличении числа коэффициентов; значение вычисленного нами $\hat{R}^2$ составило 0,793. Кроме этого проведенные расчеты показали, что уравнение (8) является значимым с уровнем значимости 0,05. Все это позволяет сделать вывод о хорошей прогнозной точности построенного уравнения регрессии (8).

Далее проведен анализ точности вычисленных оценок b_j (см. табл. 3). Как видно из таблицы, не значимым является один коэффициент (b_0), в этой связи исключенный из уравнения регрессии. Новое уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\hat{y} = 1,60x_1 + 2,05x_9 + 2,01x_{10} + 4,93x_{11} - 1,83x_{13} + 2,10x_{23} + 4,26x_{29} + 4,04x_{31}. \quad (9)$$

Одним из критериев полноты учета независимых переменных является графический анализ остатков регрессионной модели. Остатком модели в i -м наблюдении служит величина $e_i = y_i - \hat{y}_i, i = 1, \dots, n$. Если модель полная, т.е. учтены все значимые независимые переменные, то остатки модели являются случайными величинами с чередующимися положительными и отрицательными значениями. По уравнению регрессии (9) были вычислены прогнозные значения $\hat{y}_i, i = 1, \dots, 115$, а затем $e_i = y_i - \hat{y}_i, i = 1, \dots, 115$. График остатков при-

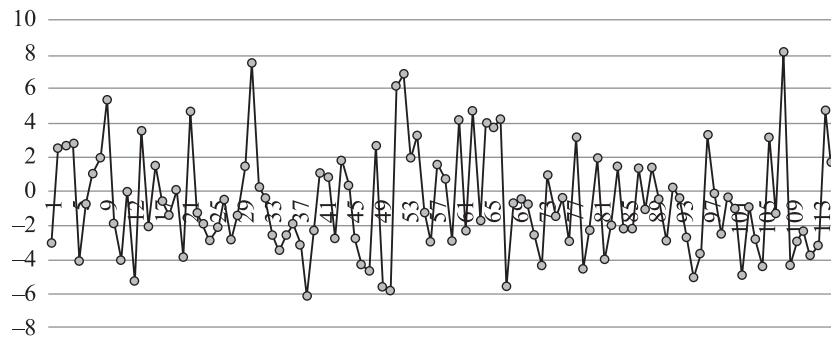


Рис. 1. График остатков регрессионной модели

веден на рис. 1. Анализ показывает случайный характер остатков модели с чередующимися положительными и отрицательными значениями, что говорит об отсутствии в ней систематических ошибок, вызванных неучетом каких-либо независимых переменных, оказывающих значимое влияние на зависимую переменную.

Далее была выполнена проверка построенного уравнения на независимой выборке. С этой целью сформировали контрольную группу из 17 пациентов, данные которых не использовались при вычислении коэффициентов уравнения регрессии. Затем по данным этих пациентов вычислены прогнозные значения зависимой переменной. В табл. 4 приведены наблюдаемые и прогнозные значения зависимой переменной, а также остатки, равные разности между эти-

ми двумя значениями. Заметим, что величина остатков согласуется со значением оценки среднеквадратического отклонения ($\hat{\sigma}_\varepsilon = 3,342$), т.е. по модулю величина остатков не превосходит величины $2\hat{\sigma}_\varepsilon = 6,684$.

Таким образом, проведенный анализ характеристик построенной регрессионной модели дает основания сделать вывод о хорошем качестве построенной модели и принять уравнение регрессии (9).

Для удобства использования математическая модель запрограммирована в табличном процессоре Excel, интерфейс представлен на рис. 2. Пользователю необходимо ввести в ячейки D3–D10 соответствующие значения независимых переменных конкретного пациента, и вычисленное среднее значение вероятностного времени (в годах) до развития ОИМ на фоне СД 2 типа выводится в ячейке D13. На рис. 2 приведены данные реального пациента: вероятностное время развития ОИМ на фоне СД 2 типа равно 17,23 года. Фактически до наступления ОИМ от момента верификации диагноза СД 2 типа прошло 20 лет, что соответствует хорошей точности прогнозирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе проанализированы ретроспективные данные 115 пациентов с подтвержденным ОИМ и СД 2 типа. Более 100 факторов были подвергнуты нелинейному регрессионному анализу, в результате построена математическая модель, позволяющая определить среднее время возникновения ОИМ у пациента с СД 2 типа. Из восьми факторов, вошедших в модель и имеющих, соответственно, высокосignимые коэффициенты корреляции с длительностью СД 2 типа до индексного события (ОИМ), только три не имеют прямого отношения к течению СД: мужской пол, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной ко-

Таблица 4

Прогнозные значения в контрольной группе

Порядковый номер пациента	Наблюдаемое значение Y	Прогнозное значение Y	Остаток
1	12	15,97	-3,97
2	20	17,24	2,76
3	7	8,99	-1,99
4	6	5,11	0,89
5	12	13,30	-1,30
6	12	17,46	-5,46
7	9	5,57	3,43
8	12	11,60	0,40
9	10	13,20	-3,20
10	16	13,20	2,80
11	5	2,84	2,16
12	4	5,72	-1,72
13	12	11,81	0,19
14	20	17,46	2,54
15	5	7,77	-2,77
16	5	3,61	1,39
17	1	1,51	-0,51

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		Коэффициенты модели	Обозначение переменных	Значение переменных			
3		-1,6	x1	0			
4		2,05	x9	1			
5		2,01	x10	1			
6		4,93	x11	1			
7		-1,83	x13	0			
8		2,1	x23	2			
9		4,26	x29	0			
10		4,04	x31	1			
11							
12		Прогнозное среднее значение срока наступления ИМ					
13			(в годах)	17,23			
14							

Рис. 2. Интерфейс вычисления прогнозного значения

ронарографии и курение сигарет одной пачки и более в сутки. Другие пять факторов — ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², диабетическая ретинопатия, верифицированная периферическая полинейропатия, применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии — характеризуют главным образом тяжесть СД.

Рандомизированные клинические испытания, изучающие многофакторное воздействие известных рисков параметров у пациентов с СД 2 типа на сердечно-сосудистые заболевания, немногочисленны и несколько противоречивы. В одном проспективном исследовании, основанном на данных национального регистра Швеции с 1998 по 2012 г., показано, что наиболее сильными предикторами нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых исходов явились пять факторов: низкая физическая активность, курение, систолическое артериальное давление, содержание гликированного гемоглобина (HbA1C) и холестерина ЛПНП в значениях, превышающих целевые диапазоны. Напротив, при концентрации HbA1C и холестерина ЛПНП, величине систолического артериального давления меньше целевого уровня отмечался более низкий риск ОИМ и инсульта [1]. Среднее время наступления любого сердечно-сосудистого события от момента включения в регистр пациента с СД 2 типа составило 5,7 года. Тем не менее в этом же исследовании показан высокий риск госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности среди пациентов, у которых все пять переменных находились в пределах целевого диапазона. Еще одна интересная деталь этого анализа — выявлена взаимосвязь более тщательного гликемического контроля и агрессивного

лечения у молодых пациентов с СД со сниженным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Индекс массы тела прямо пропорционально коррелирует с риском ИМ и хронической сердечной недостаточности наряду с плохим гликемическим контролем у пациентов с СД 2 типа [10]. В настоящем исследовании ни ожирение, ни индекс массы тела, ни индекс «талия/бедро» не вошли в окончательную модель риска ОИМ, так как наибольшее влияние оказали другие факторы, характеризующие «метаболическую память» СД, такие как диабетическая ретинопатия и периферическая полинейропатия. В ряде исследований эти показатели коррелировали с риском ИМ и инсульта [11, 12]. Автономная полинейропатия является причиной тахикардии и ортостатической гипотонии и ассоциируется с заболеваемостью и смертностью от ИМ [12], но в данном исследовании таких корреляций не выявлено.

В обзоре, обобщающем результаты 14 исследований с участием 29 319 человек с СД, в которых оценивалось влияние жесткого (с применением поведенческих и образовательных вмешательств, различных схем инсулина или интенсивного перорального приема гипогликемических препаратов) и стандартного гликемического контроля, показана ассоциация ранней смертности и острых сердечно-сосудистых событий с недостаточным контролем гликемии. В отношении почечной патологии у пациентов из группы жесткого гликемического контроля наблюдалось значимое снижение риска развития новой микроальбуминурии или прогрессирования микроальбуминурии до более высоких уровней (на 18 и 41 % соответственно), но не выявлено уменьшения частоты прогрессирования почечной недостаточности (по величине СКФ) [13]. Корреляция уровня микроальбуми-

нурии при СД с сердечно-сосудистыми осложнениями изучалась и в ряде других исследований и носит дискуссионный характер [14, 15].

В нашем исследовании не выявлено зависимости между наличием АГ и развитием ОИМ, поскольку более 90 % пациентов страдали артериальной гипертензией. Исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention) показало, что целевые значения систолического артериального давления ниже рекомендуемых уровней наблюдаются у пациентов без СД, что ассоциировалось с более низким риском сердечно-сосудистых исходов и смерти [16]. Однако в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) изучались те же целевые значения систолического артериального давления у пациентов с диабетом 2 типа (<120 мм рт. ст.), и они не показали значительного влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Таким образом, в настоящей работе удалось не только выявить наиболее значимые факторы риска ИМ у больных с СД 2 типа, но и создать модель, позволяющую спрогнозировать вероятностное время (в годах) развития ОИМ на фоне СД 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показана высокая предсказательная способность авторского подхода определения индивидуального прогнозного времени развития ОИМ у больного, страдающего сахарным диабетом 2 типа. Внедрение в реальную клиническую практику разработанного метода позволит персонифицированно вести пациентов с СД 2 типа и снизить индивидуальный риск такого грозного сердечно-сосудистого осложнения, как ИМ.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M., Zethelius B., Miftaraj M., McGuire D.K., Rosengren A., Gudbjörnsdóttir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 379 (7): 633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256
2. Lejay A., Fang F., John R., Van J.A., Barr M., Thaveau F., Chakfe N., Geny B., Scholey J.W. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2016 Feb; 91: 11–22. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.020
3. Sathyapalan T. Pre-diabetes mellitus newly diagnosed after myocardial infarction adversely affects prognosis in patients without known diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2019 Nov; 16 (6): 489–497. doi: 10.1177/1479164119845561
4. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Juni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Ostgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferovic P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C., Group E.S.C.S.D. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
5. Garganeva A.A., Kuzheleva E.A., Borel K.N., Kondratyeva D.S., Afanasiev S.A. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes Mellitus.*, 2018; 21 (2): 105–112. (In Russ.) Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*, 2018; 21 (2): 105–112. doi: 10.14341/DM8828
6. Mardanov B.U., Pyak V.E., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. The influence of diabetes mellitus on the course and outcomes of myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2016; 15 (6): 13–18. (In Russ.) Марданов Б.У., Пяк В.Е., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Влияние сахарного диабета на течение и исход инфаркта миокарда у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2016; 15 (6): 13–18. doi: 10.15829/1728-8800-2016-6-13-18
7. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kasrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P., Group E.S.C.S.D. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (2): 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
8. Yunkero V.I., Grigorev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data. S.-Petersburg: VMedA, 2002. P. 266. (In Russ.) Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.
9. Voskoboinikov Yu.E. Econometrics in Excel: Paired and Multiple Regression Models. S.-Petersburg: Lan', 2016. P. 260. (In Russ.) Воскобойников Ю.Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели. СПб.: Лань, 2016. 260 с.
10. Edqvist J., Rawshani A., Adiels M., Björck L., Lind M., Svensson A.M., Gudbjörnsdóttir S., Sattar N., Rosengren A. Contrasting associations of body mass index and hemoglobin A1c on the excess risk of acute myocardial infarction and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.*, 2019; 8 (24): e013871. doi: 10.1161/JAHA.119.013871

11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) eye study group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) study group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*, 2016; 39 (7): 1089–1100. doi: 10.2337/dc16-0024
12. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Methodist Debaquey. *Cardiovasc. J.*, 2018; 14 (4): 251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251
13. Ruospo M., Saglimbene V.M., Palmer S.C., de Cosmo S., Pacilli A., Lamacchia O., Cignarelli M., Fioretto P., Vecchio M., Craig J.C., Strippoli G.F. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017; 6 (6): CD010137. doi: 10.1002/14651858.CD010137.pub2
14. Lo C., Toyama T., Wang Y., Lin J., Hirakawa Y., Jun M., Cass A., Hawley C.M., Pilmore H., Badve S.V., Perkovic V., Zoungas S. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018; 9 (9): CD011798. doi: 10.1002/14651858.CD011798.pub2
15. Dasgupta I., Singh A.K. Review: In diabetes, intensive and standard glycemic control do not differ for end-stage kidney disease or death. *Ann. Intern. Med.*, 2017; 167 (8): JC47. doi: 10.7326/ACPJC-2017-167-8-047
16. Cushman W.C., Whelton P.K., Fine L.J., Wright J.T.Jr, Reboussin D.M., Johnson K.C., Oparil S.; SPRINT Study Research Group. SPRINT trial results: Latest news in hypertension management. *Hypertension*, 2016; 67 (2): 263–265. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.06722

**DETERMINATION OF THE PROBABLE TIME OF MYOCARDIAL INFARCTION
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**N.G. Lozhkina¹, A.A. Tolmacheva¹, Yu.E. Voskoboinikov², V.N. Maksimov³,
Yu.I. Ragino³, Yu.I. Bravve⁴**

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering
630008, Novosibirsk, Leningradskaya str., 113*

³ *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*

⁴ *City Clinical Hospital № 1
630047, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6*

Aim of the study was to create a method for assessing the probabilistic time of development of acute myocardial infarction (AMI) in patients with a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM). **Material and methods.** The work was carried out on the basis of the Regional Vascular Center No. 1 (Novosibirsk). A retrospective analysis of the data of 115 patients diagnosed with AMI in combination with verified type 2 DM who were hospitalized in the period from 2018 to 2019 was performed. In all patients included in the study, clinical and demographic, anamnestic, physical, functional, and laboratory data were assessed in accordance with the federal standard for the diagnosis and treatment of this pathology. The nature and duration of the course, drug therapy for diabetes mellitus were assessed according to medical documents and databases. Further, a regression model was built for assessing the probabilistic time of development of AMI in patients with type 2 DM. **Results.** The author's model for assessing the probabilistic time of development of acute myocardial infarction in patients with type 2 DM included eight indicators that significantly correlated with the dependent variable and weakly correlated with each other: patient gender, chronic kidney disease with a decrease in glomerular filtration rate to 60 ml/min/1.73 m², diabetic retinopathy, verified peripheral polyneuropathy, cigarette smoking 1 pack or more, the number of hemodynamically significant coronary artery stenoses according to the results of selective coronary angiography, the use of short-acting insulin as part of hypoglycemic therapy, the use of long-acting insulin as part of hypoglycemic therapy. **Conclusion.** The study demonstrates the high predictive ability of the author's approach for determining the individual predicted time for the development of AMI in a patient with type 2 DM. The introduction of the developed method into real clinical practice will make it possible to personally manage type 2 DM patients and to reduce the individual risk of such a formidable cardiovascular complication as myocardial infarction.

Keywords: risk of myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, predicting the time of acute myocardial infarction development.

*Статья поступила 4 мая 2021 г.
Принята к печати 16 июня 2021 г.*

АССОЦИИИ ЭКГ ФЕНОМЕНА TV1>TV6 КАК ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРИЗНАКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА С ФАКТОРАМИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ПОПУЛЯЦИИ 25–44 ЛЕТ

Н.А. Кузьминых, Л.В. Щербакова, В.С. Шрамко, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино

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

Цель исследования – изучить ассоциации электрофизиологических признаков метаболических нарушений миокарда (ЭКГ феномен TV1>TV6 и компоненты ЭКГ феномена гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)) с некоторыми липидными и нелипидными факторами риска в городской популяции 25–44 лет. **Материал и методы.** Популяционное обследование случайной выборки населения 25–44 лет (1439 человек, 656 мужчин, 783 женщины) проведено в г. Новосибирске. В крови измеряли концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, триглицеридов. Оценивали систолическое и диастолическое артериальное давление, индекс массы тела, окружность талии, наличие артериальной гипертензии, статус курения. Анализировались следующие ЭКГ маркеры: феномен TV1>TV6 (амплитуда Т в V1 превышает амплитуду Т в V6), компоненты ЭКГ феномена ГЛЖ. **Результаты.** ЭКГ синдром TV1>TV6 выявлен у 0,8 % человек (1,4 % мужчин, 0,2 % женщин). В общей популяции среди людей с синдромом TV1>TV6 лиц с уровнем триглицеридов >150 мг/дл, с повышенными индексом массы тела и окружностью талии, с артериальной гипертензией больше соответственно в 3,0, 2,0, 2,3 и 3,5 раза, чем среди людей без ЭКГ феномена TV1>TV6, среди мужчин с синдромом TV1>TV6 – соответственно в 2,2, 1,5, 2,5 и 2,8 раза больше, чем среди мужчин без ЭКГ феномена TV1>TV6. Признаки гипертрофии левого желудочка выявлены у 1,4 % человек (2,1 % мужчин, 0,9 % женщин). В общей популяции среди людей с повышенным уровнем триглицеридов, с артериальной гипертензией и курильщиков соответственно в 2,3, 2,1 и 1,7 раза больше лиц с компонентами ЭКГ феномена ГЛЖ, чем без них. Среди мужчин с увеличением содержания в крови ХС ЛПНП, не-ХС ЛПВП, а также курящих соответственно в 1,4, 1,4 и 1,6 раза больше лиц с ЭКГ признаками ГЛЖ. **Заключение.** ЭКГ феномен TV1>TV6 и компоненты ЭКГ признаков ГЛЖ ассоциированы с липидными и нелипидными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что указывает на потенцирующее влияние метаболических нарушений в организме на развитие не только факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и метаболических нарушений миокарда.

Ключевые слова: электрофизиологические признаки, метаболические нарушения миокарда, эпидемиологическое исследование, ишемическая болезнь сердца, распространенность, популяция 25–44 лет, липидные и нелипидные факторы риска.

Кузьминых Наталья Александровна – аспирант НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID 0000-0001-8649-1979

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Shramko-90@inbox.ru

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID 0000-0002-4936-8362

© Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., 2021

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы частота развития ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц молодого возраста увеличивается, что представляет собой важную социально-экономическую проблему из-за ранней утраты трудоспособности и ранней смертности. Лица, у которых ИБС манифестировала в молодом возрасте, отличаются от пожилых по структуре факторов риска, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания [1–3]. При этом появилась тенденция к изменению структуры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за счет увеличения удельного веса функциональных кардиологических расстройств [4, 5].

Электрокардиография (ЭКГ) — это рутинный, доступный, экономичный и рекомендуемый диагностический инструмент для первоначальной оценки и последующего наблюдения за пациентами с ССЗ. Несмотря на имеющиеся ограничения, нельзя отрицать полезность этого исследования как для скрининга, так и для стратификации сердечно-сосудистого риска и оценки аритмий, метаболических нарушений миокарда (МНМ), ИБС. ЭКГ помогает диагностировать МНМ, при которых часто отмечается феномен $TV1 > TV6$ (амплитуда зубца Т в V1 превышает амплитуду зубца Т в V6) как компонент ЭКГ феномена гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). МНМ представляют собой поражения миокарда различной этиологии, в основе которых лежит нарушение обмена веществ и процесса образования энергии, что приводит к структурным повреждениям кардиомиоцитов и их функций, прежде всего сократительной. Подобные нарушения возникают при ряде состояний, включая атеросклероз, метаболический синдром [5–7]. Компоненты ЭКГ-феномена ГЛЖ свидетельствуют, помимо прочего, об электрофизиологическом поражении миокарда. При метаболических нарушениях в организме риск развития коронарного атеросклероза, ИБС и ее осложнений значительно увеличивается [2, 4–10].

На сегодняшний день проведено несколько исследований по поиску и изучению ассоциаций МНМ с метаболическим синдромом и/или его компонентами у селективных клинических групп пациентов преимущественно старше 50 лет или с учетом более старшей возрастной категории [11–13]. Крупных исследований в рамках этой проблемы у молодых людей и, что особенно важно, на популяционном уровне не проводилось. Настоящее исследование направлено на получение информации об ассоциациях таких электрофизиологических признаков МНМ, как ЭКГ феномен $TV1 > TV6$ (изолировано, исключая вольтажные критерии ГЛЖ), ком-

поненты ЭКГ ГЛЖ с некоторыми липидными и нелипидными факторами риска в молодой популяции 25–44 лет, учитывая, что в ранее проведенных исследованиях упоминались данные по неспецифическим изменениям ЭКГ и ГЛЖ в популяции.

Цель исследования — изучить ассоциации электрофизиологических признаков метаболических нарушений миокарда (ЭКГ феномен $TV1 > TV6$ и компоненты ЭКГ феномена ГЛЖ) с некоторыми липидными и нелипидными факторами риска в городской популяции 25–44 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе НИИ 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) в течение 2013–2017 гг. проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки жителей одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 1 от 25 июня 2013 г.). Для построения выборки использована база данных территориального Фонда обязательного медицинского страхования по Новосибирской области, из которой с помощью генератора случайных чисел отобрано 2500 мужчин и женщин в возрасте 25–44 лет. Отклик составил 60,6 %. В скрининг-центре НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН обследовано 1515 человек, от всех получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Венозную кровь для биохимических исследований забирали у 1439 человек однократно утром натощак. У 76 человек (5 %), прошедших обследование, забор крови не был проведен по следующим причинам: индивидуальный отказ, посещение скрининг-центра не натощак, техническая невозможность. Таким образом, в настоящее исследование вошли 1439 человек (656 мужчин и 783 женщины, 45,6 и 54,4 % соответственно). В крови определяли показатели липидного профиля (содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов невысокой плотности (не-ХС ЛПВП)) энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия).

В программу обследования входили опрос о привычке курения, антропометрия, трехкратное измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, запись ЭКГ с расшифровкой по миннесотскому коду. При этом в отношении вольтажных критериев ЭКГ ГЛЖ в настоящем анализе выбраны не строго критерии миннесотского кода, а приведенный ниже комплекс параметров, используемый в клинических исследованиях: ЭКГ феномен $TV1 > TV6$ (амплитуда зубца Т в отведении V1 выше его амплитуды в отведении V6), вольтажные компоненты ЭКГ феномена ГЛЖ (признаки Губнера – Унгерлейдера ($RI + SII$) > 25 мм, Соколова – Лайона ($S v1 + R v5(v6)$) ≥ 35 мм, Корнельский вольтажный признак ($R aVL + S v3$) > 28 мм, $R aVL > 11$ мм, $R V5(V6) \geq 27$ мм). ГЛЖ устанавливали при наличии любого из критериев.

Оценивались следующие факторы риска ИБС: курение, повышенный индекс массы тела (ИМТ) (> 25 кг/м²), окружность талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см, наличие артериальной гипертензии (АГ) (опросный метод выявления АГ в анамнезе; стандартное измерение АД) ($АГ \geq 140/ \geq 90$ мм рт. ст., сниженная физическая активность $< 3,5$ ч/нед., увеличение содержания в крови ХС ЛПНП ≥ 116 мг/дл (≥ 3 ммоль/л), ТГ (≥ 150 мг/дл, или $\geq 1,7$ ммоль/л), не-ХС ЛПВП (≥ 130 мг/дл, или $\geq 3,4$ ммоль/л).

При проведении статистической обработки результатов для каждой переменной определя-

ли среднее значение (М), медиану (Me), стандартное отклонение (SD), нижний и верхний квартили (25 %; 75 %). Для сравнения выборок применяли U-критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ с применением критерия Даннета для множественного сравнения, критерий χ^2 . Использован 95%-й уровень статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст 1439 человек, включенных в исследование, составлял $36,2 \pm 6,0$ года ($M \pm SD$), у мужчин ($n = 656$) – $36,0 \pm 6,0$ года, у женщин ($n = 783$) – $36,4 \pm 5,9$ года ($p > 0,05$). Зарегистрированы следующие ЭКГ признаки МНМ: ЭКГ феномен $TV1 > TV6$ – у 11 человек (0,8 %), из них у 2 женщин (0,3 %) и у 9 мужчин (1,4 %), ЭКГ признаки ГЛЖ – у 21 человека (1,4 %), из них у 7 женщин (0,9 %) и у 14 мужчин (2,1 %).

Ассоциации синдрома $TV1 > TV6$ с факторами риска ССЗ. В результате использования методов сравнения выборок установлено, что в возрасте 25–44 лет мужчин с ЭКГ синдромом $TV1 > TV6$ статистически значимо больше, чем женщин (соответственно 1,4 и 0,2 %, $p = 0,014$).

Мы провели анализ связи ЭКГ феномена $TV1 > TV6$ с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ в популяции 25–44 лет в целом, а также у мужчин и женщин (табл. 1). Выявлено, что в общей популяции людей с ЭКГ

Таблица 1
Связь ЭКГ феномена $TV1 > TV6$ с факторами риска ССЗ в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Фактор риска	Мужчины ($n = 656$)			Женщины ($n = 783$)			Популяция ($n = 1439$)		
	Нет феномена $TV1 > TV6$ ($n = 647$), %	Есть феномен $TV1 > TV6$ ($n = 9$), %	p	Нет феномена $TV1 > TV6$ ($n = 781$), %	Есть феномен $TV1 > TV6$ ($n = 2$), %	p	Нет феномена $TV1 > TV6$ ($n = 1428$), %	Есть феномен $TV1 > TV6$ ($n = 11$), %	p
Содержание ТГ ≥ 150 мг/дл	158 (24,8)	5 (55,6)	0,049	74 (9,7)	0 (0)	0,903	232 (16,6)	5 (50)	0,016
Содержание ХС ЛПНП ≥ 116 мг/дл	388 (60,9)	6 (66,7)	0,507	378 (49,8)	1 (100,0)	0,467	766 (54,9)	7 (70)	0,265
Содержание не-ХС ЛПВП ≥ 130 мг/дл	6437 (68,5)	7 (77,8)	0,426	405 (53,4)	0 (0)	0,499	842 (60,3)	7 (70)	0,390
$АГ \geq 140/ \geq 90$ мм рт. ст.	172 (27,7)	7 (77,8)	0,003	80 (10,3)	0 (0)	0,804	252 (18,1)	7 (63,6)	0,001
$ИМТ > 25$ кг/м ²	318 (60,5)	8 (100,0)	0,019	292 (44,2)	2 (100,0)	0,201	610 (51,4)	10 (100)	0,001
ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см	266 (41,3)	9 (100,0)	0,000	357 (44,7)	2 (100,0)	0,099	623 (43,2)	11 (100)	0,001
Курение	285 (44,5)	4 (44,4)	0,635	197 (24,7)	0 (0)	0,568	482 (33,5)	4 (36,4)	0,533
Физическая активность $< 3,5$ ч/нед.	479 (74,8)	8 (88,9)	0,299	674 (84,5)	2 (100,0)	0,714	1153 (80,2)	10 (90,9)	0,329

Таблица 2

Значение липидных и нелипидных факторов риска в зависимости от наличия ЭКГ феномена TV1>TV6 в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Показатель	Нет феномена TV1>TV6 (<i>n</i> = 1428)		Есть феномен TV1>TV6 (<i>n</i> = 11)		<i>p</i>
	M ± SD	Me (25 %; 75 %)	M ± SD	Me (25 %; 75 %)	
Содержание общего ХС, ммоль/л	5,0 ± 0,9	4,9 (4,3; 5,6)	5,8 ± 1,9	5,4 (4,4; 6,7)	0,001
Содержание ТГ, мг/дл	102,8 ± 71,0	83,0 (60,0; 121,5)	188,1 ± 101,4	148,0 (122,7; 274,2)	0,001
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл	121,5 ± 33,2	129,2 (97,0; 142,9)	148,6 ± 77,9	127,8 (108,1; 166,7)	0,011
Содержание не-ХС ЛПВП, мг/дл	141,9 ± 39,4	139,0 (113,0; 166,0)	186,2 ± 80,7	158,0 (128,2; 227,5)	0,001
САД, мм рт. ст.	120,3 ± 15,3	119,0 (110,0; 129,0)	147,8 ± 251,2	140,0 (127,0; 165,0)	0,001
ДАД, мм рт. ст.	79,0 ± 11,0	78,0 (72,0; 86,0)	95,3 ± 19,9	95,0 (85,0; 116,0)	0,002
ИМТ, кг/м²	26,0 ± 5,4	25,1 (22,1; 29,0)	35,5 ± 7,7	34,7 (28,6; 40,6)	0,001
ОТ, см	86,2 ± 13,9	85,0 (76,0; 96,0)	109,9 ± 17,7	105,0 (95,0; 123,0)	0,001

феноменом TV1>TV6 и повышенным уровнем ТГ, ИМТ, ОТ с АГ больше почти в 3,0, 2,0, 2,3 и 3,5 раза соответственно, чем без него, мужчин с ЭКГ феноменом TV1>TV6 и увеличением содержания ТГ, ИМТ, ОТ, АГ с наличием ЭКГ феномена TV1>TV6 в 2,2, 1,5, 2,5 и 2,8 раза больше соответственно, чем без него. В аналогичном анализе у женщин статистически значимых различий не выявлено.

Мы также оценили значение исследуемых факторов риска ССЗ у лиц с ЭКГ феноменом TV1>TV6 и без него (табл. 2).

В общей популяции у людей с ЭКГ феноменом TV1>TV6 содержание в крови общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, не-ХС ЛПВП соответственно в 1,2, 1,8, 1,2 и 1,3 раза больше, чем без феномена TV1>TV6, а величина САД, ДАД, ИМТ, ОТ — соответственно в 1,2, 1,2, 1,4 и 1,3 раза. У мужчин с ЭКГ феноменом TV1>TV6 концентрация в крови ТГ, ХС ЛПНП, не-ХС ЛПВП ХС-ЛПНП, не-ХС ЛПВП соответственно в 1,7, 1,2, 1,3 раза больше, чем у мужчин без синдрома TV1>TV6 (204,0 ± 92,0 и 122,3 ± 88,4; 151,9 ± 81,9 и 126,2 ± 34,1; 192,9 ± 82,6 и 150,4 ± 41,8 мг/дл соответственно, *p* < 0,005), а также в 1,2 раза САД и ДАД (147,8 ± 25,2 и 120,3 ± 15,2; 95,3 ± 19,9 и 78,1 ± 11,1 соответственно, *p* < 0,005).

Учитывая, что в настоящем исследовании не было цели проверить связь у нормотоников, мы не можем исключить, что зависимость между ЭКГ феноменом TV1>TV6 и МНМ зависела от вклада артериального давления.

Ассоциации ЭКГ признаков ГЛЖ с факторами риска ССЗ. Мужчин 25–44 лет с компонентами ЭКГ феномена ГЛЖ также статистически значимо больше, чем женщин (соответственно 2,1 и 0,9 %, *p* < 0,05).

Мы провели анализ связи ЭКГ признаков ГЛЖ с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ в популяции в целом, а также у мужчин и женщин (табл. 3). Выявлено, что в общей популяции у людей с повышенным уровнем в крови ТГ, людей с АГ, а также у курильщиков — лиц с ЭКГ ГЛЖ было в 2,3, 2,1 и 1,7 раза больше соответственно, чем без ЭКГ признаков ГЛЖ.

Нами также установлено, что среди мужчин с повышенным уровнем в крови ХС ЛПНП, не-ХС ЛПВП, а также у курящих мужчин — лиц с ГЛЖ больше в 1,4, 1,4 и 1,6 раза соответственно, чем без ЭКГ признаков ГЛЖ. Женщин с повышенным показателем ОТ и ЭКГ признаками ГЛЖ было в 1,9 раза больше, чем женщин без компонентов ЭКГ ГЛЖ.

В общей популяции у лиц с компонентами ГЛЖ было в 1,1 раза больше САД и ДАД (табл. 4), так же как и у мужчин с ГЛЖ (139,2 ± 25,9 и 126,3 ± 13,4; 92,8 ± 17,6 и 83,2 ± 10,1 мм рт. ст. соответственно, *p* < 0,005). У женщин с ГЛЖ ОТ и ИМТ были соответственно в 1,1 и 1,2 раза больше, чем у женщин без ЭКГ признаков ГЛЖ (91,8 ± 13,3 и 81,1 ± 13,1 см; 30,4 ± 6,8 и 25,5 ± 5,8 кг/м² соответственно, *p* < 0,005).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что у мужчин с повышенным уровнем ХС ЛПНП ЭКГ-феномен TV1>TV6 встречается чаще. Полученный результат не противоречит ранее проведенным исследованиям [11–14]. Замечено, что на ЭКГ здоровых людей амплитуда зубца Т в V6 всегда больше амплитуды зубца Т в V1 примерно в 1,5–2 раза, при этом полярность зубца Т в V1

Таблица 3

Связь компонентов ЭКГ феномена ГЛЖ с факторами риска ССЗ в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Фактор риска	Мужчины (n = 656)			Женщины (n = 783)			Популяция (n = 1439)		
	Нет компонентов ЭКГ феномена ГЛЖ (n = 642)	Есть компоненты ЭКГ феномена ГЛЖ (n = 14), %	p	Нет компонентов ЭКГ феномена ГЛЖ (n = 776), %	Есть компоненты ЭКГ феномена ГЛЖ (n = 7), %	p	Нет компонентов ЭКГ феномена ГЛЖ (n = 1418), %	Есть компоненты ЭКГ феномена ГЛЖ (n = 21), %	p
Содержание ТГ ≥ 150 мг/дл, n (%)	157 (24,8)	6 (42,9)	0,113	73 (9,7)	1 (20,0)	0,402	230 (16,6)	7 (38,8)	0,029
Содержание ХС ЛПНП ≥ 116 мг/дл, n (%)	382 (60,4)	12 (85,7)	0,045	378 (50,1)	1 (20,0)	0,188	760 (54,8)	13 (68,4)	0,170
Содержание не-ХС ЛПВП ≥ 130 мг/дл, n (%)	431 (68,1)	13 (92,9)	0,037	404 (53,5)	1 (20,0)	0,148	835 (60,2)	14 (73,7)	0,169
АГ $\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст., n (%)	172 (27,9)	7 (50,0)	0,070	728 (10,3)	728 (14,3)	0,535	251 (18,1)	8 (38,1)	0,027
ИМТ > 25 кг/м ² , n (%)	318 (61,0)	8 (61,5)	0,606	291 (44,1)	3 (100,0)	0,087	609 (51,6)	11 (68,8)	0,132
ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см, n (%)	270 (42,3)	5 (35,7)	0,420	353 (44,5)	6 (85,7)	0,034	623 (43,5)	11 (52,4)	0,274
Курение, n (%)	279 (43,9)	10 (71,4)	0,037	195 (24,6)	2 (28,6)	0,546	474 (33,2)	12 (57,1)	0,021
Физическая активность $< 3,5$ ч/нед., n (%)	476 (75,0)	11 (78,6)	0,522	669 (84,4)	7 (100,0)	0,306	1145 (80,2)	18 (85,7)	0,380

Таблица 4

Значения липидных и нелипидных факторов риска в зависимости от ГЛЖ в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Показатель	Нет ГЛЖ (n = 1418)		Есть ГЛЖ (n = 21)		p
	M $\pm$ SD	Me (25 %; 75 %)	M $\pm$ SD	Me (25 %; 75 %)	
Содержание общего ХС, ммоль/л	5,0 $\pm$ 0,9	4,9 (4,3; 5,6)	5,5 $\pm$ 1,3	5,1 (4,6; 6,1)	0,149
Содержание ТГ, мг/дл	103,0 $\pm$ 72,3	83,0 (60,2; 122,0)	109,8 $\pm$ 66,5	92,0 (48,0; 177,0)	0,820
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл	121,5 $\pm$ 33,5	120,0 (97,0; 143,0)	136,8 $\pm$ 46,2	128,8 (108,0; 149,6)	0,166
Содержание не-ХС ЛПВП, мг/дл	142,0 $\pm$ 39,7	139,0 (113,0; 166,0)	158,7 $\pm$ 54,7	154,0 (122,0; 182,0)	0,185
САД, мм рт. ст.	120,4 $\pm$ 15,3	119,0 (110,0; 129,0)	131,3 $\pm$ 24,4	123,0 (116,0; 141,0)	0,033
ДАД, мм рт. ст.	79,0 $\pm$ 11,1	78,0 (71,5; 86,0)	87,2 $\pm$ 17,1	83,0 (73,0; 94,2)	0,036
ИМТ, кг/м ²	26,0 $\pm$ 5,5	25,0 (22,0; 29,0)	27,0 $\pm$ 5,8	26,8 (22,4; 30,6)	0,322
ОТ, см	86,4 $\pm$ 14,1	85,2 (76,0; 95,6)	89,9 $\pm$ 11,6	92,0 (81,6; 97,0)	0,145

не имеет значения. Нарушение данного соотношения, когда величины амплитуд зубцов Т в V1 и V6 «выравниваются» или Т в V1 превышает Т в V6, является отклонением от нормы.

Данный синдром чаще всего наблюдается при гипертонической болезни (иногда это са-

мый ранний признак гипертрофии миокарда левого желудочка) и при различных клинических формах ИБС. При изучении частоты неспецифических ЭКГ признаков МНМ у мужчин в зависимости от наличия метаболического синдрома и/или его компонентов в нескольких

исследованиях установлено, что ЭКГ феномен $TV1>TV6$ часто наблюдался у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП, с коронарным атеросклерозом. Авторы пришли к выводу, что для МНМ является характерным ЭКГ синдром $TV1>TV6$, который отражает суммарные потенциалы процесса реполяризации [15–18], и рассматривают этот неспецифический признак МНМ как проявление нагрузки на левый желудочек, качественный манифестный признак ГЛЖ. Несмотря на то что ЭКГ синдром $TV1>TV6$ рассматривается в настоящее время как компонент ЭКГ феномена ГЛЖ, в нашей статье он выделен отдельно в связи тем, что в ранее проведенных исследованиях данный показатель отдельно от других ЭКГ признаков ГЛЖ показал тенденцию к ассоциации с повышенным относительным риском развития летального исхода в отдаленном периоде после коронарного шунтирования у мужчин с коронарным атеросклерозом. Также данный признак не относится к «классическим», которые были использованы при создании миннесотского кода, предназначенного для популяционных исследований и стандартизации ЭКГ-диагностики ГЛЖ.

Известно, что одной из основных причин, приводящих к развитию ГЛЖ, в том числе зафиксированной на ЭКГ, является АГ. Гипертрофия миокарда левого желудочка представляет собой значимое структурное изменение сердца. В формировании ГЛЖ участвуют гемодинамические изменения и такие факторы риска, как повышение артериального давления, возраст, избыточная масса тела и ожирение, курение, нарушение толерантности к глюкозе. Гипертрофированный миокард более подвержен ишемическому повреждению, что оказывает влияние на течение ИБС, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и развитие таких осложнений, как желудочковые аритмии, сердечная недостаточность, внезапная смерть. Изучение феномена гипертрофии миокарда показало, что генез и выраженность фенотипической экспрессии ГЛЖ определяются рядом физиологических и средовых факторов и зависят от возраста и пола, расовой принадлежности [19]. При этом, по данным Фрамингемского и Корнельского исследований, при наличии ГЛЖ повышен в 2–4 раза риск осложнений ССЗ, причем независимо от пола, возраста и других факторов. Установлено, что более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка встречаются у курящих мужчин. Патологическое ремоделирование миокарда левого желудочка на фоне табакокурения наблюдается в более молодом возрасте [20].

В связи с этим представляет интерес анализ эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда среди лиц с электрокардиографической картиной ГЛЖ, в частности при массовых обследованиях для изучения популяционных особенностей и значимости гипертрофии миокарда левого желудочка [21]. В ранее проведенных исследованиях в сибирской популяции установлено, что «согласно 9-летним когортным оценкам, в новосибирской популяции артериальная гипертензия независимо увеличивает 9-летний риск смертности от ССЗ в 2 раза у мужчин и в 2,8 раза у женщин. Гипертрофия левого желудочка независимо от уровня АД и других факторов увеличивает в 2–2,4 раза 12-летний риск развития инфаркта миокарда, фатальных ССЗ и смерти от всех причин. Высокие уровни относительного риска ССЗ и смертности при наличии гипертрофии миокарда требуют стратификации пациентов с АГ для последующего более интенсивного вмешательства по профилактике развития и прогрессирования этих патологических состояний на индивидуальном и популяционном уровнях» [22].

Выявленные нами связи подтверждаются данными других исследований, свидетельствующих о значимости компонентов ЭКГ феномена ГЛЖ и их взаимосвязи с метаболическими нарушениями миокарда. В последние годы возрождается интерес к ЭКГ методу диагностики ГЛЖ как к исследованию, по данным которого можно оценить риск кардиоваскулярных событий [3, 20–26]. Так, в проспективном исследовании, включавшем 7495 взрослых американцев, оценивался индекс массы миокарда левого желудочка, который рассчитывался на основании вольтажных критериев, и его влияние на риск 10-летней сердечно-сосудистой смертности. Эта ассоциация была выявлена в том числе после стандартизации по возрасту, по факту курения, по содержанию общего холестерина и глюкозы крови. Обнаружено, что амплитуда R-волн в отведении AVL тесно ассоциирована с массой миокарда левого желудочка и дополнительно указывает на риск возможных кардиоваскулярных событий, и, даже когда АГ не сопровождается ЭКГ признаками ГЛЖ, риск возрастает на 9 % при увеличении амплитуды R-волн на каждые 0,1 мВ. В исследовании LIFE выявили, что у пациентов с АГ и ГЛЖ имеется повышенный риск кардиоваскулярной смертности и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам [27–31].

Проведенное исследование имеет ограничения. Возраст обследованных составлял от 25 до 45 лет. Из комплекса признаков МНМ были изучены только ЭКГ феномен $TV1>TV6$ со-

вместно с другими ЭКГ признаками ГЛЖ. Проанализированы лишь липидные и нелипидные факторы риска ССЗ, включенные в совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза 2019 года (2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в молодой популяции 25–44 лет г. Новосибирска распространенность таких электрофизиологических признаков МНМ, как ЭКГ феномен TV1>TV6 и ЭКГ признаки ГЛЖ, невысока. Однако и в популяции в целом, и у мужчин синдром TV1>TV6 и классические ЭКГ компоненты ГЛЖ значительно ассоциированы как с липидными, так и с нелипидными факторами риска ССЗ. Полученный результат имеет научную значимость, поскольку указывает на потенцирующее влияние метаболических нарушений в организме на развитие не только факторов риска ССЗ, но и метаболических нарушений миокарда. С практической точки зрения крайне важно понимать, что наличие у молодых мужчин липидных и метаболических факторов риска ССЗ может указывать и на наличие у них метаболических изменений миокарда, которые можно зафиксировать с помощью ЭКГ.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта Президента РФ для ведущих научных школ № НШ-2595.2020.7.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*, 2018; 118 (8): 98–103. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2018; 118 (8): 98–103. doi: 10.17116/jnevro201811808198
- Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev A.D., Imaeva A.E., Lukyanov M.M., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Ilyin V.A., Libis R.A., Minakov A.V., Nevzorova V.A., Nedogoda S.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Shlyakheto E.V., Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Mametov M.N., Gutnova S.K., Toguzova Z.A., Tolparov G.V., Kulakova N.V., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Rodionova L.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Leonidova G.V., Kalashnikov K.N., Kalachikova O.N., Rossoshansky A.I., Kondakova N.A., Popov A.V., Ustinova K.A., Furmenko G.I., Babenko N.I., Azarin O.G., Bondartsov L.V., Khvostikova A.E., Nazarova O.A., Belova O.A., Shutemova E.A., Petrova M.M., Danilova L.K., Evsyukov A.A., Topolskaya N.V., Shabalin V.V., Aristov A.I., Ruf R.R., Kosinova A.A., Shmatova E.N., Kaskaeva D.S., Basyrova I.R., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A., Karpov R.S., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Medvedeva I.V., Shava V.P., Shalaev S.V., Barbarash O.L., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Mulerova T.A., Maksimov S.A., Cherkass N.V., Tabakaev M.V., Danilchenko Ya.V. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*. 2015; 14 (4): 44–51. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Имаева А.Э., Лукьянов М.М., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Мамедов М.Н., Гутнова С.К., Тогузова З.А., Толпаров Г.В., Кулакова Н.В., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Леонидова Г.В., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Россошанский А.И., Кондакова Н.А., Попов А.В., Устинова К.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Назарова О.А., Белова О.А., Шутемова Е.А., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Аристов А.И., Руф Р.Р., Косинова А.А., Шматова Е.Н., Каскаева Д.С., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Карпов Р.С., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Серебрякова И.В., Шав В.П., Шалаев С.В., Барбараш О.Л., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Черкас Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2015; 14 (4): 44–51. doi: 10.15829/1728-8800-2015-4-44-51
- Clinical electrocardiology. In: Functional diagnostics: national guidelines. Eds: N.F. Beresten, V.A. Sandrikova, S.I. Fedorova. M.: GEOTAR-Media, 2019. P. 47–207. (In Russ.) Клиническая электрокардиология. В кн.: Функциональная диагностика: национальное руководство. Ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 47–207. ISBN 978-5-9704-4242-5

4. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zajchenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V., Titova I.A., Har'kova T.L., Chumarina V.ZH., Shubochkina E.M. Healthcare in Russia. 2017. Statistical collection / Rosstat. M., 2017. P. 170. (In Russ.) Ageeva Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В., Титова И.А., Харьковская Т.Л., Чумарина В.Ж., Шубочкина Е.М. Здравоохранение в России. 2017. Стат. сб. / Росстат. М., 2017. С. 170. ISBN 978-5-89476-448-1
5. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51 (2): 93–102. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.021
6. Timoshenko N.A., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Metabolic cardiomyopathy. Current state of problem. *Atherosclerosis*, 2013; 9 (1): 65–77. (In Russ.) Тимошенко Н.А., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Метаболическая кардиомиопатия. Современное состояние проблемы. *Атеросклероз*, 2013; 9 (1): 65–77.
7. Muromtseva G.A., Deev A.D., Konstantinov V.V., Shalnova A.A., Boytsov S.A. The prevalence of electrocardiographic indicators among men and women of older ages in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2016; 12 (6): 711–717. (In Russ.) Муромцева Г.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Шальнова С.А., Бойцов С.А. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2016; 12 (6): 711–717. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717
8. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., Vernohaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem. Prevalence and Cardiovascular Risk Factors. *Kardiologiya*, 2018; 58 (10): 53–58. (In Russ.) Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*, 2018; 58 (10): 53–58. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184
9. Coffman E., Richmond-Bryant J. Multiple biomarker models for improved risk estimation of specific cardiovascular diseases related to metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Popul Health Metr.*, 2015; 13: 7. doi: 10.1186/s12963-015-0041-5
10. Krikunova O.V., Vasyuk Yu.A., Viskov R.V., Krikunov P.V., Ivanova S.V. Significance of troponin tests for differential diagnosis and prediction in heart failure. *Russian Heart Failure Journal*, 2015; 16 (4): 254–260. (In Russ.) Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В., Крикунов П.В., Иванова С.В. Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение тропониновых тестов при сердечной недостаточности. *Журнал «Сердечная недостаточность»*, 2015; 16 (4): 254–260. doi: 10.18087/rhfj.2015.4.2122
11. Vova A.A. Cardiomyopathy: state of the problem. *Voennaya meditsina*, 2011; 2: 18–24. (In Russ.) Бова А. А. Кардиомиопатии: современное состояние проблемы. *Военная медицина*, 2011; (2): 18–24.
12. Timoshenko N.A., Ragino Yu.I., Chernjavskiy A.M., Tsimbal S.Yu., Scherbakova L.V., Voevoda M.I. Association of electrocardiographic markers of metabolic cardiomyopathy with long-term results of myocardial revascularization in men with coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*, 2014; (6): 57–31. (In Russ.) Тимошенко Н.А., Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю., Щербакова Л.В., Воевода М.И. Связь электрокардиографических маркеров метаболической кардиомиопатии с отдаленными результатами реваскуляризации миокарда у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Рос. кардиол. журн.*, 2014; (6): 57–31. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-57-31
13. Borja M.S., Hammerson B., Tang C., Savinova O.V., Shearer G.C., Oda M.N. Apolipoprotein A-I exchange is impaired in metabolic syndrome patients asymptomatic for diabetes and cardiovascular disease. *PLoS One*, 2017; 12 (8): e0182217. doi: 10.1371/journal.pone.0182217
14. Lim Y., Yoo S., Lee S.A., Chin S.O., Heo D., Moon J.C., Moon S., Boo K., Kim S.T., Seo H.M., Jwa H., Koh G. Apolipoprotein B Is Related to Metabolic Syndrome Independently of Low Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 2015; 30 (2): 208–215. doi: 10.3803/EnM.2015.30.2.208
15. Roytman A.P., Fedorova T.A., Ivanova E.A., Bugrov A.V., Dolgov V.V. The role of metabolism disorders, inflammation, myocardial injury in development chronic heart failure in metabolic syndrome patients. *Lab. Service*, 2018; 7 (4): 5–10. (In Russ.) Ройтман А.П., Федорова Т.А., Иванова Е.А., Бугров А.В., Долгов В.В. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Лабораторная служба*, 2018; 7 (4): 5–10. doi: 10.17116/labs201870415
16. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsoufakis C., Aboyans V., Desormais I.; Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2018; 36 (10): 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
17. Rovio S.P., Pakkala K., Nevalainen J., Juonala M., Salo P., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Lehtimäki T., Jokinen E., Laitinen T., Taittonen L., Tossavainen P., Viikari J.S.A., Rinne J.O., Raitakari O.T. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 69 (18): 2279–2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.060

18. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A., Coker L.H., Coresh J., Davis S.M., Deal J.A., McKhann G.M., Mosley T.H., Sharrett A.R., Schneider A.L.C., Windham B.G., Wruck L.M., Knopman D.S. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.*, 2017; 74 (10): 1246–1254. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658
19. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., Boriani G., Manolis A.S., Olsen M.H., Oto A., Potpara T.S., Steffel J., Marin F., de Oliveira Figueiredo M.J., de Simone G., Tzou W.S., En Chiang C., Williams B. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulaci3n Cardnaca y Electrofisiologna (SOLEACE). *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2017; 3 (4): 235–250. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx019
20. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*, 2019; 16 (1): 6–31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*, 2019; 16 (1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
21. Ryabikov A.N. Structural changes in the arterial wall and myocardium in the population according to ultrasound data: methodological aspects, determinants and prognostic significance. PhD dissertation. Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, 2006: 265 p. (In Russ.) Рябиков А.Н. Структурные изменения артериальной стенки и миокарда в популяции по данным ультразвукового исследования: методологические аспекты, детерминанты и прогностическое значение: диссертация доктора медицинских наук. НИИТПМ – филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, 2006: 265 с.
22. Maluytina S.K., Ryabikov A.N., Shakhmatov S.G., Gafarov V.V., Verevkin E.G., Nikitin Yu.P. Arterial hypertension and target organs damage: prognostic significance of myocardium hypertrophy in Siberian population. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*, 2011; 31 (5): 53–58. (In Russ.) Малютина С.К., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г., Гафаров В.В., Веревкин Е.Г., Никитин Ю.П. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней: прогностическое значение гипертрофии миокарда в сибирской популяции. *Бюл. СО РАИМ*, 2011; 31 (5): 53–58.
23. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Drapkina O.M., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Ratova L.G., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Rus. J. Cardiol.*, 2018; (12): 131–142. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ратова Л.Г., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (12): 131–142. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
24. Salles G.F., Reboli G., Fagard R.H., Cardoso C.R., Pierdomenico S.D., Verdecchia P., Eguchi K., Kario K., Hoshida S., Polonia J., de la Sierra A., Hermida R.C., Dolan E., O'Brien E., Roush G.C.; ABC-H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*, 2016; 67 (4): 693–700. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981
25. Pongpanich P., Pitakpaiboonkul P., Takkavatakarn K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Susantitaphong P. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.*, 2018; 50 (12): 2261–2278. doi: 10.1007/s11255-018-1991-x
26. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.*, 2017; 35 (11): 2150–2160. doi: 10.1097/HJH.0000000000001547
27. Lehtonen A.O., Puukka P., Varis J., Porthan K., Tikkanen J.T., Nieminen M.S., Huikuri H.V., Anttila I., Nikus K., Kähönen M., Jula A., Niiranen T.J. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J. Hypertens.*, 2016; 34 (5): 959–966. doi: 10.1097/HJH.0000000000000882
28. Shi Y., Zhou W., Liu X., Ping Z., Li Y.Q., Wang C., Lu J., Mao Z.X., Zhao J., Yin L., Zhang D., Li L. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J. Hypertens.*, 2018; 36 (5): 995–1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000001627
29. Muromtseva G.A., Vilkov V.G., Shalnova S.A., Konstantinov V.V., Deev A.D., Evstifeeva S.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Karamnova N.S., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Nedogoda S.V., Shabunova A.A., Chernykh T.M., Belova O.A., Indukaeva E.V., Grinshteyn Yu.I., Trubacheva I.A., Efanov A.Yu., Astakhova Z.T., Kulakova N.V. The prevalence of wide QRS complex (≥ 110 ms) among the population, depending on sex, age and place of residence. *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (6): 3478. (In Russ.) Муромцева Г.А., Вил-

- ков В.Г., Шальнова С.А., Константинов В.В., Деев А.Д., Евстифеева С.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Карамнова Н.С., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Недогода С.В., Шабунова А.А., Черных Т.М., Белова О.А., Индукаева Е.В., Гринштейн Ю.И., Трубачева И.А., Ефанов А.Ю., Астахова З.Т., Кулакова Н.В. Распространенность удлиненного QRS (≥ 110 мс) среди населения в зависимости от пола, возраста и места проживания. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (6): 3478. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3478
30. Zachrisson K., Herlitz H., Lönn L., Falkenberg M., Eklöf H. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated. *Acta Radiol.*, 2017; 58 (2): 176–182. doi: 10.1177/0284185116641345
31. Albasri A., O’Sullivan J.W., Roberts N.W., Prinjha S., McManus R.J., Sheppard J.P. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*, 2017; 35 (10): 1919–1928. doi: 10.1097/HJH.0000000000001443

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия	САД	– систолическое артериальное давление
АД	– артериальное давление		
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ДАД	– диастолическое артериальное давление	ТГ	– триглицериды
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ИМТ	– индекс массы тела	ХС ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
МНМ	– метаболические нарушения миокарда	ЭКГ	– электрокардиография
не-ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов невысокой плотности	М	– средняя арифметическая величина
ОТ	– окружность талии	Me	– медиана
ОХС	– общий холестерин	SD	– стандартное отклонение

THE ASSOCIATION OF ECG TV1>TV6 PHENOMENON AS ELECTROPHYSIOLOGICAL SIGN OF METABOLIC MYOCARDIAL DISORDERS WITH RISK FACTORS FOR ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE POPULATION OF 25–44 YEARS

N.A. Kuzminykh, L.V. Shcherbakova, V.S. Shramko, D.V. Denisova, Yu.I. Ragino

*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*

The aim of the study was to study the associations of electrophysiological signs of metabolic disorders the myocardium (ECG phenomenon TV1>TV6 and components of the ECG of the of left ventricular hypertrophy phenomenon) with some lipid and non-lipid risk factors in an urban population of 25–44 years. **Material and methods.** A population survey of a random sample of the population aged 25–44 years (1439 people, 656 men, 783 women) in Novosibirsk was conducted. Blood concentrations of total cholesterol, high (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides were measured. Systolic and diastolic blood pressure, body mass index, waist circumference, presence of arterial hypertension, smoking status were evaluated. The following ECG markers were analyzed: ECG phenomenon TV1>TV6 (the amplitude of T in V1 exceeds the amplitude of T in V6), components of the ECG of the of left ventricular hypertrophy phenomenon. **Results.** ECG phenomenon TV1>TV6 was detected in 0.8 % of people (1.4 % of men, 0.2 % of women). In the general population among people with ECG phenomenon TV1>TV6, persons with triglyceride levels >150 mg/dl, with an increased body mass index/waist circumference, with arterial hypertension are 3.0, 2.0, 2.3 and 3.5 times more, respectively, than among people without ECG phenomenon TV1>TV6. Among men with ECG phenomenon TV1>TV6, persons with elevated triglyceride levels, with an increased body mass index/waist circumference, with arterial hypertension are 2.2, 1.5, 2.5 and 2.8 times more, respectively, than among men without ECG phenomenon TV1>TV6. The components of the ECG of the of left ventricular hypertrophy phenomenon were found in 1.4 % of people (2.1 % of men, 0.9 % of women). In the general population, among people with elevated triglyceride levels, with arterial hypertension, as well as in smokers – individuals with signs of left ventricular hypertrophy are 2.3, 2.1 and 1.7 times more, respectively, than without them. Among men with elevated blood levels of LDL-C, non-HDL-C, as well as smokers-individuals with components of the ECG of the of left ventricular hypertrophy phenomenon are 1.4, 1.4 and 1.6 times more, respectively. **Conclusions.** ECG phenomenon TV1>TV6 and components of the ECG of the of left ventricular hypertrophy phenomenon are associated with lipid and non-lipid risk factors for cardiovascular diseases, which indicates a potentiating effect of metabolic disorders in the body not only on the development of risk factors for cardiovascular diseases, but also metabolic disorders of the myocardium.

Keywords: electrophysiological signs, metabolic disorders of the myocardium, epidemiological study, ischemic heart disease, prevalence, population 25–44 years, lipid and non-lipid risk factors.

*Статья поступила 23 апреля 2021 г.
Принята к печати 17 июля 2021 г.*

**МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРОМБОФИЛИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ****В.В. Никитина¹, А.П. Бочков², Е.Р. Баранцевич¹, Ф.Н. Порхун¹, В.Р. Гусева³**

¹ *ФГБОУ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова
197002, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6-8*

² *Петербургский государственный университет путей сообщения Императора Александра I
190031, Санкт-Петербург, Московский просп., 9*

³ *ЧОУ ВО Санкт-Петербургский медико-социальный институт
195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., 72А*

Метаболические тромбофилии представляют собой независимый фактор риска развития атеросклероза у пациентов. Цель исследования — улучшить прогнозирование тяжести течения ишемических инсультов при моделировании и анализе неврологических расстройств у пациентов. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 125 больных, страдающих последствиями ишемических инсультов в вертебрально-базилярном и/или каротидном бассейнах. Возраст пациентов составил $55,4 \pm 11,4$ года. В 1-ю группу вошли пациенты с последствиями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемии, по лакунарному подтипу ($n = 61$), во 2-ю группу — 64 человека с последствиями ишемических инсультов по атеротромботическому подтипу. **Результаты.** В клинической картине проводниковые церебральные расстройства пирамидной системы и чувствительности преобладали у 43 пациентов 1-й группы и у 39 пациентов 2-й группы. По данным линейного регрессионного анализа наихудший прогноз по тяжести течения гиперфибриногенемии и гипергомоцистеинемии имели пожилые пациенты 1-й и 2-й групп соответственно. **Заключение.** Артериальный тромбоз, вызывающий ишемический инсульт по атеротромботическому подтипу при наличии тромбофилии, формируется с определенной частотой. Ишемический инсульт у людей молодого возраста встречается реже, чем у пожилых, но лежащие в его основе патогенез и факторы риска более многогранны. Выполнение неврологических, лабораторных, инструментальных диагностических тестов позволяет улучшить диагностику, первичную и вторичную профилактику ишемических инсультов у пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемический инсульт, лакунарный подтип инсульта, атеротромботический подтип инсульта, тромбофилия.

Наследственные и приобретенные тромбофилии являются причиной 10 % криптогенных ишемических инсультов (ИИ), чаще у людей молодого возраста [1–4]. Метаболические тромбофилии (МТ) представляют собой независимый фактор риска развития атеросклероза у пациентов [5]. В настоящее время авторы ис-

следований не пришли к выводу о доминантной значимости влияния наследственных тромбофилий, в частности гипергомоцистеинемии, на формирование криптогенного ИИ [6]. Холестерин — многогранная молекула, участвующая в формировании мембран клеток и выполняющая функции кофактора в метаболических процес-

Никитина Вероника Владленовна — д-р мед. наук, доцент по нервным болезням, доцент кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-8019>, e-Library SPIN код 9426-0109, e-mail: nikitina_veronik@mail.ru

Бочков Александр Петрович — д-р техн. наук, проф., проф. кафедры информационных и вычислительных систем, e-Library SPIN код: 5904-4045

Баранцевич Евгений Робертович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>, e-Library SPIN code 9715-2844

Порхун Федор Николаевич — невролог, старший лаборант кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8777-0571>

Гусева Виталина Романовна — студентка, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0593>

сах в организме и предшественника стероидных гормонов. Сердечно-сосудистые заболевания, по данным ВОЗ, представляют собой одну из ведущих причин смертности среди населения развитых стран мира. В эту группу входит много болезней, но на долю трех из них — ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, артериальной гипертензии и цереброваскулярных болезней, включая инсульт, приходится порядка 80 % летальных исходов [7]. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, регистрируется выраженная ассоциативная связь с риском формирования ИИ [8]. Лейденская тромбофилия является наиболее распространенной наследственной формой тромбофилии, а протромбиновая тромбофилия — второй по распространенности генетической формой тромбофилии, встречающейся примерно в 1,7–3 % европейских и американских популяций в целом [9].

Цель исследования заключалась в улучшении прогнозирования тяжести течения ИИ при моделировании и анализе неврологических расстройств у пациентов. Его актуальность обусловлена необходимостью дальнейшего изучения сложного патогенеза ИИ. Новизной работы является использование методов математического моделирования сосудистых, тромбофилических нарушений у пациентов с последствиями ИИ. Исследование выполнялось в рамках научных исследований Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова с соблюдением этических норм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 125 больных, страдающих последствиями ИИ в вертебрально-базиллярном и/или каротидном бассейнах. Основным критерием отбора в группы наблюдения было наличие у больных с верифицированными диагнозами тромбофилий с последствиями ИИ. Возраст пациентов составил $55,4 \pm 11,4$ года. Среди обследованных 58 (46 %) человек составляли женщины, 67 (54 %) — мужчины. В 1-ю группу вошли пациенты с последствиями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемии, по лакунарному подтипу ($n = 61$, 49 %), во 2-ю группу — 64 (51 %) человека с последствиями ишемических инсультов по атеротромботическому подтипу. Группы были сопоставимы по возрасту ($54,2 \pm 13,3$ и $56,2 \pm 10,7$ года соответственно). Группа сравнения (доноры) включала 32 человека (19 мужчин, 13 женщин) в возрасте $25,6 \pm 2,3$ года.

Среди обследованных преобладали больные, страдавшие гипертонической болезнью III ст. (49 (77 %) лиц 1-й группы, 36 (56 %) больных 2-й группы), артериальной гипертензией 3-й ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 3-й ст. имели 98 (78 %) человек. Диагнозы заболеваний всех пациентов были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации: магнитно-резонансной томографии и/или спиральной компьютерной томографии головного мозга, по показаниям, выполненным в ангиорежиме. Дополнительно проводилась ультразвуковая диагностика брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА), транскраниальная доплерография (ТКДГ). У пациентов определяли возраст, коагулографические показатели, липидограмму в плазме крови (ПК), наличие лейденской мутации G1691A в гене фактора V, мутаций полиморфизма 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I типа, мутации G20210A протромбина, гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов I и III типа. Полиморфизм C677T гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) выявляли методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов «SNP-Скрин» [10].

Всем обследованным производилась оценка коагулографических показателей на коагулометрах Start 4 системы Diagnostica Stago (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) и CS2100i (Sysmex, Япония). Уровень глюкозы в ПК исследовали кондуктометрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе Uni CeL 800 P20 реактивами фирмы Beckman Coulter (США). Параметры липидограммы (содержание общего холестерина, липопротеинов высокой, низкой, очень низкой плотности, триглицеридов, атерогенный индекс) оценивали общепринятым методом с использованием наборов реактивов фирмы Randox на биохимическом автоанализаторе Spectrum (Abbott, США). Для статистической обработки параметров обследованных пациентов применялся анализ нормированных показателей, линейный регрессионный анализ (ЛРА), дискриминантный анализ [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клинической картине у 43 (70 %) пациентов 1-й группы преобладали проводниковые церебральные расстройства пирамидной системы и чувствительности, у 31 (51 %) — расстройства функционирования структур мозжечка по типу мозжечковой атаксии, среди больных 2-й группы таких лиц было соответственно 39 (61 %) и 23 (36 %). Молекулярно-генетическое исследование

Результаты молекулярно-генетического исследования генов коагулографического каскада

Мутация	1-я группа	2-я группа
Полиморфизм С677Т в гене МТГФР:		
гомозиготы	3	0
гетерозиготы	3	1
Полиморфизм в гене гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов I и III, гомозиготы	7	0
Ген фибриногена, гетерозиготы	2	1
Полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I типа:		
гомозиготы	3	0
гетерозиготы	3	0

дование генов коагулографического каскада выполнено 30 пациентам (таблица).

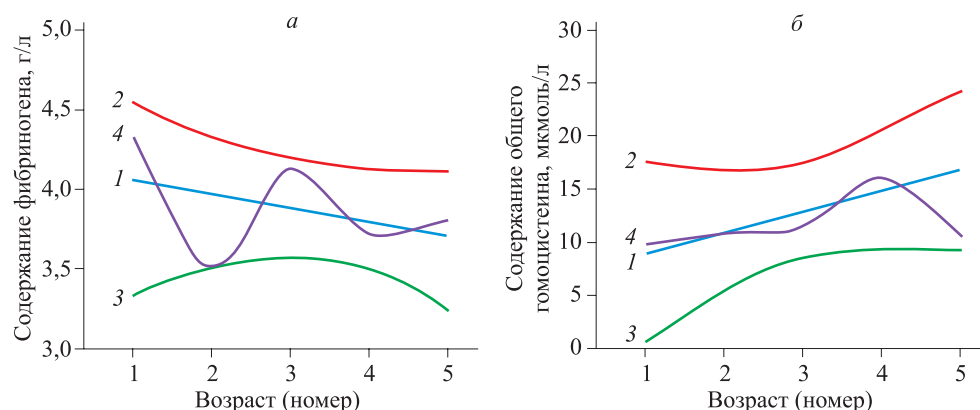
Проявления дисфибриногенемии, выражавшиеся в увеличении тромбинового времени и содержания фибриногена, снижении уровня международного нормализованного отношения в ПК, наблюдались у пациентов 1-й группы ($p > 0,05$). При исследовании липидного спектра ПК у пациентов обеих групп регистрировалось повышение уровня холестерина. В работе описали методики эффективного математического моделирования изменения содержания фибриногена в ПК в зависимости от возраста пациентов 1-й группы. Параметры ЛРА вычислялись по формуле: $\alpha_i = a + b \cdot t_i$, где a и b – коэффициенты линейной модели; t_i – параметр i -го возраста пациентов 1-й группы; α_i – i -я концентрация фибриногена в ПК пациентов 1-й группы. Расчет значений доверитель-

ных интервалов содержания фибриногена осу-

ществлялся по формуле $\alpha_i \pm t_p \cdot S_{\alpha} \cdot \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{\tau_n^2}{\sum \tau_i^2}}$,

где α_i – i -я концентрация фибриногена в ПК пациентов 1-й группы; t_p – значение критерия Стьюдента для $p = 0,05$; S_{α} – стандартное квадратичное отклонение показателей верхней и нижней границы доверительных интервалов значений α_i , $\tau_i - t_i - \bar{t}$, $i = \overline{1, n}$, где t_i – параметр i -го возраста одного пациента 1-й группы, $\bar{t}$ – среднее арифметическое их возраста. Значения показателей возраста t_i исследованных пациентов 1-й группы были представлены следующим образом. Анализ значимости уравнения регрессии производился по F -критерию. По данным анализа $F_{\text{факт}} > F_{\text{табл}}$ можно сделать вывод, что существует значимость уравнения регрессии. Номеру 1 соответствовал возраст пациентов 31–30 лет, 2 – 41–50 лет, 3 – 51–60 лет, 4 – 61–70 лет, 5 – 71–80 лет. По данным ЛРА, наихудший прогноз по тяжести течения гиперфибриногенемии имели пациенты 1-й группы пожилого возраста. В частности, гиперфибриногенемия протекала на 10 % тяжелее у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми (рисунок, а).

Аналогичным образом строили модель ЛРА возраста и содержания общего гомоцистеина у пациентов группы 2, в соответствующих уравнениях α_i – концентрация общего гомоцистеина. По данным ЛРА, наиболее существенные изменения метаболизма последнего имели пожилые пациенты: так, гипергомоцистеинемия у них протекала на 25 % тяжелее, чем у больных молодого возраста (рисунок, б).



Модель ЛРА возраста и содержания фибриногена в ПК пациентов 1-й группы (а), возраста и содержания общего гомоцистеина в ПК пациентов 2-й группы (б). 1 – модель ЛРА; 2 и 3 – соответственно верхние и нижние границы ее доверительных интервалов; 4 – возраст и содержание фибриногена (а) или общего гомоцистеина (б)

Нейровизуализация показала, что большинство пациентов 1-й группы имели лакунарные очаги в веществе головного мозга — 56 (92 %) пациентов ($p < 0,05$); 61 (95 %) больной ($p < 0,05$) 2-й группы имел последствия перенесенных ИИ. При выполнении ультразвуковой диагностики брахиоцефальных артерий и транскраниальной доплерографии установлено, что у пациентов обеих групп наблюдались эндотелиальная дисфункция (соответственно 9 (15 %) и 2 (3 %) случая), гемодинамически не значимое (15 (25 %) и 19 (31 %)) и значимое (23 (38 %) и 34 (53 %)) стенозирование этих артерий; 5 (8 %) человек 1-й группы и 3 (5 %) больных 2-й группы были оперированы по поводу атеросклеротического поражения артерий головного мозга и шеи ($p < 0,05$). Наиболее выраженные корреляционные зависимости, вычисленные с помощью критерия Пирсона, у пациентов 1-й группы зарегистрированы между возрастом и содержанием общего холестерина в ПК: ($r = -0,2$; $p < 0,05$), у больных 2-й группы — между возрастом и концентрацией фибриногена в ПК ($r = 0,2$; $p < 0,05$).

Путем построения математической модели с помощью дискриминантного анализа мы проанализировали комплекс наиболее информативных показателей пациентов с последствиями ИИ с гипергомоцистеинемией и без нее. Указанный технический результат достигается тем, что в способе диагностики последствий ИИ, включающем нейровизуализацию головного мозга, согласно изобретению, дополнительно определяют ряд параметров и рассчитывают значение дискриминантной функции по следующей формуле [10, 12, 13]: $D = 2,36 \cdot \text{КС} - 0,38 \cdot \text{KKF} - 2,95 \cdot \text{KBC} + 1,07 \cdot \text{ГР} - 0,79 \cdot \text{НРВ} - 7,14 \cdot \text{СД} + 0,89$, где КС — индекс коморбидности Cirs, баллы; KKF — индекс Каплана — Файнштейна, баллы; KBC — наличие кохлеовестибулярного синдрома, градации: 0 — норма, 1 — односторонний кохлеовестибулярный синдром, 2 — двусторонний кохлеовестибулярный синдром; ГР — наличие глазодвигательных расстройств, градации: 0 — норма, 1 — внутренняя офтальмопатия, 2 — наружная офтальмопатия, 3 — тотальная офтальмопатия, 4 — поражение корешков черепных пар глазодвигательных нервов, 5 — поражение ядер черепных пар глазодвигательных нервов; НРВ — нейровизуализационное исследование головного мозга, градации: 0 — норма, 1 — проявление дисциркуляторной энцефалопатии, 2 — заместительная гидроцефалия, 3 — перивентрикулярный лейкоареоз структур головного мозга, 4 — лакунарные очаги в веществе головного мозга, 5 — постишемиче-

ские очаги в веществе головного мозга; СД — наличие сахарного диабета, градации: 0 — норма, 1 — сахарный диабет II типа, 2 — сахарный диабет II типа с инсулинотерапией, 3 — сахарный диабет I типа. При значении $D > 0$ диагностируют последствия ИИ, перенесенного с гипергомоцистеинемией, при $D < 0$ — последствия ИИ, перенесенного без гипергомоцистеинемии. Процент правильной классификации (точность диагностики) составил 90,5 %: для пациентов 1-й группы (последствия ИИ с гипергомоцистеинемией) — 88,1 %; для пациентов 2-й группы (последствия ИИ без гипергомоцистеинемии) — 92,9 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гомоцистеин, как и липопротеины низкой и очень низкой плотности, могут принимать участие не только в формировании, но и дестабилизации атеросклеротических бляшек в артериях головного мозга, что сопровождается формированием стенозирования брахиоцефальных артерий [14]. По данным 68 исследований, в которых по совокупности приняли участие 11 916 пациентов с ИИ и 96 057 лиц контрольных групп, у первых чаще всего встречались молекулярно-генетические полиморфизмы фактора V Лейдена, мутации протромбина G20210A, дефицит белка C, белка S. Наследственные тромбофилии, вызванные данными нарушениями, связаны с повышенным риском развития ИИ по лакунарному и/или атеротромботическому подтипу. ИИ у людей молодого возраста встречается реже, чем у пожилых, но лежащие в его основе патогенез и факторы риска более многогранны [15]. Согласно полученным нами результатам и данным литературы приобретенные и наследственные тромбофилии, обусловленные молекулярно-генетическим полиморфизмом генов МТГФР (C677T и A1298C), фактора V Лейдена, протромбина G20210A, обладают синергическим, тромбогенным эффектом в патогенезе ИИ. Пациенты с молекулярно-генетическим полиморфизмом МТГФР (677T и 1298C), имеют повышенный риск развития ИИ. Гетерозиготные варианты мутации гена фактора V Лейдена увеличивали риск развития ИИ, будучи ассоциированы с полиморфизмами генов МТГФР C677T или МТГФР A1298C у молодых людей. В популяции 1429 пациентов, перенесших ИИ и 1171 лица контрольной группы, проживающих в Китае, наличие молекулярно-генетических полиморфизмов МТГФР C677T и МТГФР A1298C не способствовало увеличению распространенности ИИ [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построение математических моделей параметров позволило детализировать патогенез, коморбидность у исследованных пациентов. Согласно результатам нашего исследования и данным других авторов, артериальный тромбоз, вызывающий ИИ по атеротромботическому подтипу, при наличии тромбофилии формируется с определенной частотой. Выполнение неврологических, лабораторных, инструментальных диагностических тестов позволяет улучшить диагностику, первичную и вторичную профилактику ИИ у пациентов.

Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ji R., Schwamm L.H., Pervez M.A., Singhal A.B. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol.*, 2013; 70: 51–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.575
2. de Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Casorelli I., Rossi E., Molinari M., Servidei S., Tonali P.A., Leone G. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*, 1998; 91: 3562–3565
3. Hamedani A.G., Cole J.W., Mitchell B.D., Kittner S.J. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke*, 2010; 41: 1599–1603. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581256
4. Morris J.G., Singh S., Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke*, 2010; 41: 2985–2990. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595199
5. Pfrieger F.W. Role of cholesterol in synapse formation and function. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2003; 1610 (2): 271–280.
6. Omran S.S., Lerario M.P., Gialdini G., Merkler A.E., Moya A., Chen M.L., Kamel H., DeSancho M., Navi B.B. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019; 28 (4): 882–889. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
7. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. *Аналит. вестн.*, 2015; 44 (597): 4–8. (In Russ.) Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Experience in the fight against cardiovascular diseases in Russia. *Analyt. Bull.*, 2015; 44 (597): 4–8.
8. Никитина В.В., Бочков А.П., Гусева В.Р. Особенности патогенеза неврологических расстройств у пациентов с атеросклеротическими гипертоническими энцефалопатиями, последствиями ишемических инсультов. *Естественные и технические науки*, 2020; 2: 116–118. (In Russ.) Nikitina V.V., Bochkov A.P., Guseva V.R. Features of the pathogenesis of neurological disorders in patients with atherosclerotic hypertensive encephalopathies, the consequences of ischemic strokes. *Natural and Technical Sciences*, 2020; 2: 116–118.
9. Dautaj A., Krasi G., Bushati V., Precone V., Gheza M., Fioretti F., Sartori M., Costantini A., Benedetti S., Bertelli M. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.*, 2019; 90 (Suppl 10): 44–46. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8758
10. Бочков А.П., Графов А.А. Информационные системы управления экономическими объектами. СПб.: Лань, 2019. 160 с. (In Russ.) Bochkov A.P., Grafov A.A. Information systems of management of economic objects. St. Petersburg: Lan, 2019. 160 p.
11. Kaplan M.H., Feinstein A.R. Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.*, 1973. 22 (3): 160–174.
12. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.*, 1992. 41: 237–248.
13. Никитина В.В., Жлоба А.А., Баранцевич Е.Р., Белякова Л.А., Порхун Ф.Н. Способ диагностики тяжести последствий ишемического инсульта. Патент на изобретение № 2553183 от 27.05.2014. (In Russ.) Nikitina V.V., Zhloba A.A., Barantsevich E.R., Belyakova L.A., Porkhun F.N. Method of diagnosing the severity of the consequences of ischemic stroke. Patent for invention N 2553183 dated 27.05.2014.
14. Chiasakul T., de Jesus E., Tong J., Chen Y., Crowther M., Garcia D., Chai-Adisaksopha C., Messé S.R., Cuker A. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2019; 8 (19): e012877. doi: 10.1161/JAHA.119.012877
15. M'barek L., Sakka S., Meghdiche F., Turki D., Maalla K., Dammak M., Kallel C., Mhiri C. MTHFR (C677T, A1298C), FV Leiden polymorphisms, and the prothrombin G20210A mutation in arterial ischemic stroke among young tunisian adults. *Metab. Brain. Dis.*, 2021; 36 (3): 421–428. doi: 10.1007/s11011-020-00663-7
16. Li S., Randell E.W., Han F.Y., Zheng H., Zou L., Xi Y., Xie Y.-G. MTHFR677T and 1298C Play Independent but Opposite Effects in Stroke — Additive Co-Effect of two Intragenic Alleles. *Biomed. J. of Sci. and Techn. Res.*, 2019; 17 (1): 12563–12569. doi: 10.2671/BJSTR.2019.17.002954

**MATHEMATICAL ANALYSIS OF THE MANIFESTATIONS OF THROMBOPHILIA
IN PATIENTS WITH THE CONSEQUENCES OF ISCHEMIC STROKES**

V.V. Nikitina¹, A.P. Bochkov², E.R. Barantsevich¹, V.R. Guseva³

¹ *Pavlov First St. Petersburg State Medical University
197002, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8*

² *St. Petersburg State University of transport of the Empertor Alexander I
190031, St. Petersburg, Moskovskiy av., 9*

³ *Private Educational Institution of Higher Education
St. Petersburg Medical and Social Institute
195271, St. Petersburg, Kondratevskiy av., 72A*

Metabolic thrombophilia is an independent risk factor for the development of atherosclerosis in patients. The aim of the study was to improve the prediction of the severity of ischemic strokes in the modeling and analysis of neurological disorders in patients. **Materials and methods.** The study involved 125 patients suffering from the consequences of ischemic strokes in the vertebral-basilar and/or carotid basins. The age of the patients was 55.4 ± 11.4 years. Group 1 consisted of 61 patients with the consequences of acute cerebral circulatory disorders by the type of ischemia, by the lacunar subtype; group 2 consisted of 64 patients with the consequences of ischemic strokes by the atherothrombotic subtype. Statistical analysis of patient indicators was carried out using licensed statistical programs Excel. In the clinical picture of 43 patients of group 1, the predominant cerebral conduction disorders of the pyramidal system and sensitivity were observed. In the clinical picture, 39 patients of group 2 developed more frequent conduction disorders of the pyramidal system and sensitivity. According to the linear regression analysis, the worst prognosis for the severity of hyperfibrinogenemia and hyperhomocysteinemia were patients of groups 1 and 2 of the elderly, respectively. **Conclusion.** According to the results of our and other authors studies, arterial thrombosis, which causes ischemic stroke according to the atherothrombotic subtype in the presence of thrombophilia, is formed with a certain frequency in patients. Ischemic stroke is less common in young people than in the elderly, but the underlying pathogenesis and risk factors are more multifaceted. Performing all of these diagnostic tests can improve the diagnosis, primary and secondary prevention of ischemic strokes in patients.

Keywords: atherosclerosis, ischemic stroke, lacunar subtype of stroke, atherothrombotic subtype of stroke, thrombophilia.

*Статья поступила 23 апреля 2021 г.
Принята к печати 28 июня 2021 г.*

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: КОНВЕНЦИОННЫЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ
И НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ**

**О.Д. Рымар¹, Л.В. Щербакова¹, А.О. Щетинина¹, С.В. Мустафина¹, Г.И. Симонова¹,
Ю.С. Бахарева¹, Е.М. Авдеева¹, О.В. Сазонова², В.Н. Максимов¹, С.К. Малюткина¹**

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

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

Цель исследования – у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) 45–69 лет изучить ассоциации метаболических, поведенческих, социально-экономических факторов риска и некоторых молекулярно-генетических маркеров с риском развития смерти от болезни системы кровообращения. **Материал и методы.** В анализ включены данные 681 человека с СД2. Базовое обследование проведено в рамках проекта НАРПЕЕ, период наблюдения длился с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем $14,7 \pm 0,7$ года. Лица, имевшие на момент его начала указание на перенесенный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, были исключены из анализа. Причины сердечно-сосудистой (СС) смерти устанавливали в соответствии с кодами МКБ-10 – I (0–99). В рамках исследования сформированы две группы: основная, которая включала лиц с СД2, у которых «развились фатальные СС события» (207 человек, 107 мужчин и 100 женщин), и группа сравнения – лица с СД2, у которых «не развились фатальные СС события» за период наблюдения (474 человека, 177 мужчин и 297 женщин). Определены показатели антропометрии, артериальное давление, социально-демографические данные, некоторые биохимические параметры и молекулярно-генетические маркеры. Для анализа ассоциации изучаемых факторов с риском СС смерти использован многофакторный пошаговый регресси-

Рымар Оксана Дмитриевна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: ogyumar23@gmail.com

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, e-mail: 9584792@mail.ru

Щетинина Анна Олеговна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID 0000-0001-7658-7053, тел: +7-923-117-42-96, e-mail: ivaninskaya@mail.ru

Мустафина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, e-mail: svetlana3548@gmail.ru

Симонова Галина Ивановна – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130

Бахарева Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0480-1510, e-mail: 8578511@inbox.ru

Авдеева Екатерина Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-7061-9843 email: avdeevaem@ngs.ru

Сазонова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-1099>, e-mail: ov_sazonova@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID 0000-0002-7165-4496

Малюткина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник с возложением обязанностей зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

© Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Щетинина А.О., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Бахарева Ю.С., Авдеева Е.М., Сазонова О.В., Максимов В.Н., Малюткина С.К., 2021

онный анализ Кокса. **Результаты.** Определены общие для мужчин и женщин факторы риска СС смерти: возраст, повышение систолического артериального давления, курение в настоящее время, статус неработающего, содержание глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,5$ ммоль/л. Для мужчин значимыми факторами риска СС смерти также были частота сердечных сокращений ≥ 75 в 1 мин, статус одинокого, для женщин – верифицированный СД2 до базового обследования. У мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG гена *HNFI1A* ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий по сравнению с генотипами AA + GG rs2464196, отношение рисков (ОР) 0,488 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,254–0,941). Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* ассоциировано с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола, ОР = 1,561 (95 % ДИ 1,022–2,384). **Заключение.** У мужчин и женщин с СД2 за 15-летний период наблюдения обнаружены ассоциации риска смерти от болезней системы кровообращения с уровнем как «традиционных», так и «связанных с диабетом» факторов риска, а также с полиморфизмами rs2464196 гена *HNFI1A* и rs11212617 гена *ATM*.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, глюкоза плазмы крови натощак, сердечно-сосудистая смерть, артериальная гипертензия, табакокурение, семейный статус, частота сердечных сокращений.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это болезнь с высоким риском сердечно-сосудистых (СС) осложнений, которые являются ведущими причинами смерти данных пациентов. У лиц с СД2 65 % смертей связаны с СС заболеваниями (ССЗ) или мозговым инсультом. Высокая частота классических факторов риска ССЗ (пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек) при СД2 лишь частично объясняет повышенный риск ССЗ, ассоциированный с диабетом, его причиной также могут быть «связанные с диабетом» факторы, такие как продолжительность диабета, гликемический контроль, наличие ретинопатии, микроальбуминурии или протеинурии. Влияние изучаемых факторов риска может иметь гендерные различия. Хорошо известно, что пациенты с СД2 очень неоднородны в отношении их СС риска. Ряд исследований показал, что мужчины и женщины с СД2 имеют более высокий риск ИБС или мозгового инсульта по сравнению с лицами без диабета, у женщин риски выше, чем у мужчин [1, 2]. Однако половые различия в отношении смертности от болезней системы кровообращения не очевидны. В соответствии с этим представляется актуальным изучение оцениваемых в реальной клинической практике факторов риска кардиоваскулярной смерти, а также некоторых генетических маркеров у мужчин и женщин с СД2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на материале российской ветви международного исследования НАРИЕЕ «Детерминанты сердечно-сосудистых заболева-

ний в Восточной Европе». Объектом исследования НАРИЕЕ явилась представительная популяционная выборка жителей 45–69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных городов Сибири, сформированная на основе избирательных списков с использованием таблиц случайных чисел. Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта НАРИЕЕ. С 2003 по 2005 г. проведено обследование 9360 мужчин и женщин в указанном возрасте (принципиальные исследователи Новосибирского центра – проф. С.К. Малютина, акад. РАН Ю.П. Никитин). Отклик составил 61 %.

Из 9360 обследованных СД2 был установлен у 982 человек на основании определения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л, также в группу с СД2 вошли лица с содержанием ГПН < 7 ммоль/л, указавшие, что имеют СД2, и, по данным анамнеза, получающие лечение. Из настоящего анализа были исключены лица с СД2, имевшие на момент базового обследования в анамнезе нефатальный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, участники, умершие не от ССЗ за период наблюдения, и лица, выпавшие из наблюдения. Таким образом, в анализ включены данные базового обследования 681 участника с СД2 (284 мужчины, 397 женщин).

Период наблюдения за когортой, в том числе за лицами с СД2, продолжался с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем $14,7 \pm 0,7$ года. Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем комбинации нескольких источников информации. Проводили выкопировку данных из «Медицинских свидетельств о смерти» за период с 01.02.2003 по 31.12.2018, полученных в От-

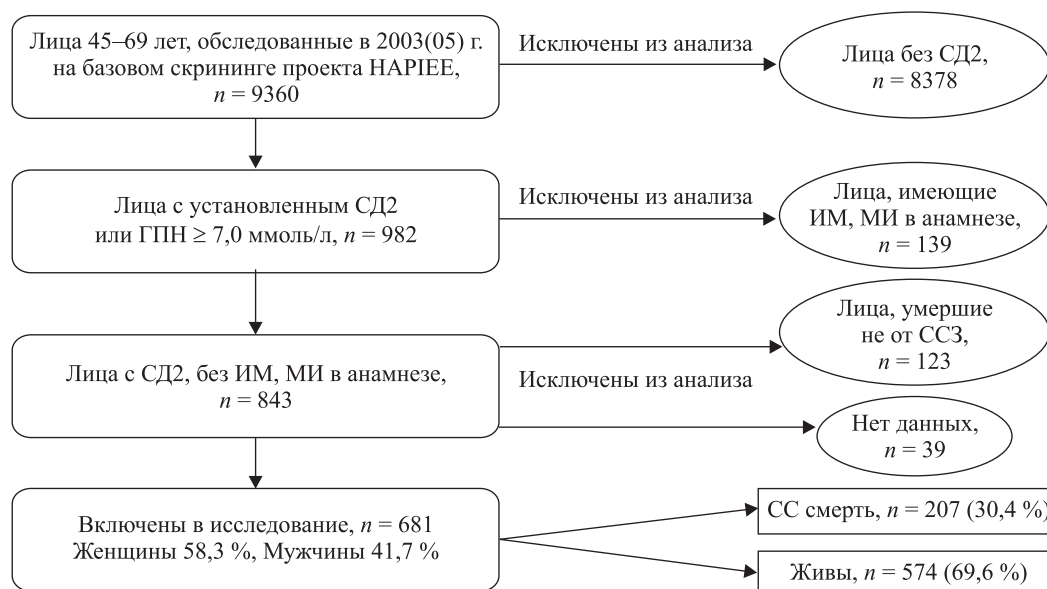


Рис. 1. Дизайн исследования. ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт

деле регистрации актов гражданского состояния о смерти по г. Новосибирску (ЗАГС). Также собирали информацию о фатальных событиях при проведении повторных скринингов в 2006–2008 и 2015–2017 гг. и двух почтовых опросов. Причины СС смерти и смерти от всех причин были установлены в соответствии с кодами МКБ-10, СС смерть устанавливали в соответствии с кодами I (0-99).

В рамках исследования сформированы две группы: основная, которая включала лиц с СД2, у которых развились фатальные СС события, и группа сравнения – лица с СД2, у которых не развились фатальные СС события за 15-летний период. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Типирование rs2464196 гена *HNF1A* и rs11212617 гена *ATM* проводилось методом ПЦР в реальном времени (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, США) на приборе Step One Plus (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Проведено наблюдательное (обсервационное), проспективное исследование, его выполнение одобрено Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины. Все участники подписали информированное согласие. Настоящий анализ также одобрен Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины (протокол № 118а от 17.12.2018).

Всем участникам проекта на базовом скрининге проведено обследование, которое включало сбор информации с помощью стандартных

структурированных опросников о наличии СД2 и его длительности, о наличии артериальной гипертензии, статусе курения, физической активности, уровне образования, семейном положении, экономической активности, измерения антропометрических (рост, вес, расчет индекса массы тела) и других параметров, оценки биохимических показателей. Данные представлены как абсолютные (n) и относительные величины (%), а также как Ме (25; 75), где Ме – медиана, 25- и 75-й процентиля. Оценка отношения рисков проведена с использованием пошагового регрессионного анализа Кокса. Критический уровень статистической значимости различий принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные клиничко-лабораторные показатели и частота «традиционных» и социальных факторов у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период наблюдения, представлены в табл. 1, 2 и 3. Женщины с СД2, у которых развились фатальные СС события, по данным обследования на базовом скрининге были старше, имели большую длительность менопаузы, более высокие исходные систолическое артериальное давление (САД), содержание ГПН, среди них была больше доля лиц с концентрацией ГПН выше 7,5 ммоль/л, не работающих (экономически не активных), вдов, меньше лиц с высшим образованием. Также было больше женщин, которые наблюдались

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные показатели (2003–2005 гг.) у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период наблюдения, Ме (25; 75)

Показатель	Мужчины (n = 284)			Женщины (n = 397)		
	Нет фатальных СС событий, n = 177	Развились фатальные СС события, n = 107	p	Нет фатальных СС событий, n = 297	Развились фатальные СС события, n = 100	p
Возраст, лет	56,9 (55,9; 57,9)	60,8 (59,6; 61,9)	< 0,001	58,8 (58,1; 59,5)	64,1 (63,1; 65,2)	< 0,001
Период наблюдения, лет	14,6 (14,5; 14,8)	8,1 (7,3; 8,9)	< 0,001	14,6 (14,5; 14,7)	9,2 (8,4; 10,0)	< 0,001
Длительность менопаузы, лет	—	—	—	11,6 (10,8; 12,4)	16,0 (14,8; 17,2)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	29,6 (28,9; 30,3)	29,6 (28,6; 30,6)	0,959	32,6 (32,0; 33,2)	33,8 (32,6; 35,0)	0,064
ОТ, см	101,8 (99,9; 103,6)	103,3 (100,9; 105,8)	0,316	99,5 (98,1; 101,1)	101,8 (99,2; 104,4)	0,130
ОТ/ОБ	0,97 (0,96; 0,98)	0,98 (0,98; 1,00)	0,026	0,89 (0,88; 0,89)	0,88 (0,88; 0,90)	0,817
Содержание ГПН, ммоль/л	9,08 (8,64; 9,53)	9,59 (8,96; 10,22)	0,181	9,1 (8,7; 9,4)	10,0 (9,3; 10,7)	0,007
САД, мм рт. ст.	148,9 (145,1; 152,6)	160,3 (155,3; 165,4)	< 0,001	151,1 (148,4; 153,7)	163,6 (158,4; 168,7)	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	94,1 (92,0; 96,1)	98,2 (95,4; 101,0)	0,016	93,6 (92,2; 94,9)	95,5 (92,9; 98,0)	0,186
ЧСС, уд./мин	74,0 (72,3; 75,8)	80,5 (77,7; 83; 3)	< 0,001	75,5 (74,1; 76,8)	77,3 (74,9; 79,8)	0,177
Физическая активность, ч/нед	2,7 (1,9; 3,5)	1,3 (0,6; 2,1)	0,023	1,6 (1,2; 2,1)	1,7 (0,7; 2,7)	0,810
ОХС, ммоль/л	6,5 (6,3; 6,8)	6,4 (6,1; 6,7)	0,414	7,0 (6,8; 7,2)	6,8 (6,5; 7,1)	0,347
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,9; 4,3)	4,01 (3,8; 4,3)	0,666	4,5 (4,3; 4,6)	4,4 (4,2; 4,7)	0,898
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,3; 1,4)	1,4 (1,4; 1,5)	0,213	1,4 (1,3; 1,4)	1,4 (1,3; 1,5)	0,615
ТГ, ммоль/л	2,4 (2,2; 2,6)	2,1 (1,9; 2,3)	0,055	2,5 (2,3; 2,7)	2,2 (1,9; 2,5)	0,095
ТГ/ХС ЛПВП	4,40 (3,91; 4,81)	3,69 (3,18; 4,20)	0,060	4,51 (4,05; 4,98)	3,92 (3,34; 4,49)	0,174
ОХС/ХС ЛПВП	4,9 (4,7; 5,2)	4,7 (4,4; 4,9)	0,105	5,2 (5,0; 5,4)	5,1 (4,8; 5,4)	0,656

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 ОХС — содержание общего холестерина; ХС ЛПВП — содержание холестерина липопротеинов высокой плотности; ТГ — содержание триглицеридов; ХС ЛПНП — содержание холестерина липопротеинов низкой плотности; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела.

с СД2 до скрининга, т.е. имели более длительный стаж СД2.

Мужчины с СД2, у которых развились фатальные СС события, по данным обследования на базовом скрининге были старше, имели более высокие исходные САД и диастолическое АД (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), более низкий уровень физической активности, среди них чаще регистрировали ЧСС более 75 уд./мин, содержание ГПН более 7,5 ммоль/л, они чаще находились в разводе или были одиноки, реже имели высшее образование. Среди лиц изучаемых групп не было различий в частоте приема сахароснижающих, липидснижающих препаратов.

Для определения факторов, ассоциированных с СС смертью у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, выполнен мультивариантный пошаговый анализ методом регрессии Кокса

(рис. 2). У женщин риск СС смерти возрастает на 12 % с увеличением возраста на 1 год, в 2,6 раза у экономически неактивных (неработающих) в настоящее время, в 1,8 раза при увеличении содержания ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л, в 5,5 раза у курящих, на 15 % при увеличении САД на 10 мм рт. ст., в 1,8 раза при наличии верифицированного СД2 до скрининга. У мужчин риск СС смерти за 15-летний период наблюдения повышается на 5 % с увеличением возраста на 1 год, в 2,54 раза при ЧСС ≥ 75 уд./мин, на 14 % при повышении САД на 10 мм рт. ст., в 1,76 раза у курящих, в 1,67 раза у неработающих, в 1,71 раза при ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л, в 1,89 раза у одиноких мужчин (см. рис. 2).

Таким образом, определены общие как для мужчин, так и для женщин факторы риска СС смерти: возраст, повышение САД, курение в настоящее время, статус неработающего,

Таблица 2

Исходная частота метаболических факторов риска ССЗ у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период, *n* (%)

Показатель	Мужчины (<i>n</i> = 284)			Женщины (<i>n</i> = 397)		
	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 177	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 107	<i>p</i>	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 297	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 100	<i>p</i>
ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²	28 (15,8)	21 (19,8)	0,411	17 (5,7)	6 (6,0)	0,919
Избыточный вес	74 (41,8)	40 (37,7)	0,461	90 (30,4)	21 (21,0)	0,074
Ожирение 1 ст.	75 (42,4)	45 (42,5)	0,958	189 (53,9)	73 (73,0)	0,088
Ожирение 2 ст.	24 (13,6)	17 (15,9)	0,589	86 (29,0)	39 (39,4)	0,054
ОТ ≥ 94 см у мужчин ОТ ≥ 80 см у женщин	127 (71,8)	82 (76,6)	0,366	282 (94,9)	94 (94,0)	0,714
ОТ ≥ 102 см у мужчин ОТ ≥ 88 см у женщин	83 (46,9)	58 (54,2)	0,232	244 (82,2)	84 (84,0)	0,674
ОТ/ОБ у мужчин > 0,9 ОТ/ОБ у женщин > 0,85	153 (86,4)	96 (89,7)	0,415	213 (71,7)	78 (78,0)	0,219
ЧСС > 75 уд./мин	75 (42,4)	73 (68,2)	< 0,001	148 (49,8)	54 (54,0)	0,471
АД ≥ 140/90 мм рт. ст.	151 (85,3)	96 (89,7)	0,285	266 (89,6)	92 (92,0)	0,479
АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и/или получают АГП	151 (85,3)	98 (91,6)	0,119	273 (91,9)	97 (97,0)	0,081
Содержание ГПН > 7,5 ммоль/л	103 (58,2)	75 (70,8)	0,034	184 (62,0)	73 (73,7)	0,033
ОХС ≥ 4,5 ммоль/л	168 (94,9)	96 (89,7)	0,097	291 (98,0)	96 (97,0)	0,559
ХС ЛПВП у мужчин ≤ 40 мг/дл ХС ЛПВП у женщин ≤ 50 мг/дл	15 (8,5)	8 (7,5)	0,765	113 (38,0)	43 (43,4)	0,342
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	103 (58,2)	59 (55,1)	0,615	192 (64,6)	61 (61,6)	0,587
ТГ/ХС ЛПВП ≥ 3,5	83 (46,9)	44 (41,1)	0,343	153 (51,5)	46 (46,5)	0,384

Примечание. АГП – антигипертензивные препараты.

ГПН ≥ 7,5 ммоль/л. Для мужчин значимые факторы – ЧСС ≥ 75 уд./мин., статус одинокого (холост или разведен); для женщин – ранее установленный СД2.

При анализе связей полиморфизма rs2464196 гена *HNFI*A и rs11212617 гена *ATM* у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых за наблюдаемый период развились или не развились фатальные СС события, выявлено, что у мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG rs2464196 ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий по сравнению с носительством генотипов AA и GG (OR = 0,488, 95 % ДИ 0,254–0,941). Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* сопряжено с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола, OR = 1,561 (95 % ДИ = 1,022–2,384).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным популяционного скрининга 2003–2005 гг. получены высокие показатели распространенности СД2 среди жителей 45–69 лет

г. Новосибирска, без значимых гендерных различий [3]. Согласно результатам 15-летнего периода, прогноз дожития благоприятнее у женщин, чем у мужчин, фатальные исходы от болезней системы кровообращения чаще происходят у мужчин, чем у женщин с СД2 (соответственно 37,7 и 25,2 %, *p* = 0,005). За 15-летний период наблюдения ведущими рисками СС смерти (при ранжировании в порядке убывания) у мужчин были возраст, ЧСС ≥ 75 уд./мин, повышение САД, курение, статус неработающего, содержание ГПН ≥ 7,5 ммоль/л, семейный статус одинокого, у женщин – возраст, статус неработающей, содержание ГПН ≥ 7,5 ммоль/л, курение, повышение САД, установленный СД2 до скрининга. Общие для лиц обоего пола факторы риска СС смерти: возраст, содержание ГПН ≥ 7,5 ммоль/л, курение в настоящее время, повышение САД, статус экономически не активного.

Очевидно, что с увеличением возраста повышается риск смерти от ССЗ, что и было продемонстрировано в данной работе. Однако принято считать, что возраст сам по себе не вызы-

Таблица 3

Частота поведенческих и социальных факторов риска ССЗ у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых за наблюдаемый период развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период наблюдения, *n* (%)

Показатель	Мужчины (<i>n</i> = 284)			Женщины (<i>n</i> = 397)		
	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 177	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 107	<i>p</i>	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 297	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 100	<i>p</i>
Курение:						
никогда не курили	56 (31,6)	31 (29,0)	0,637	267 (89,9)	93 (93,0)	0,357
курение в прошлом	58 (32,8)	29 (27,1)	0,316	12 (4,0)	1 (1,0)	0,140
курение в настоящее время	63 (35,6)	47 (43,9)	0,164	18 (6,1)	6 (6,0)	0,982
Физическая активность:						
менее 3 ч в нед	127 (71,8)	92 (86,0)	0,006	243 (81,8)	85 (85,0)	0,468
Семейное положение:						
женат, замужем или живет с партнером	164 (92,7)	91 (85,0)	0,041	191 (64,3)	55 (55,0)	0,098
холост или разведен	7 (4,0)	13 (12,1)	0,009	41 (13,8)	15 (15,0)	0,961
вдовец/вдова	6 (3,4)	3 (2,8)	0,785	65 (21,9)	30 (30,0)	0,013
СД2 выявлен до скрининга	43 (24,3)	33 (30,8)	0,227	120 (40,4)	54 (54,0)	0,018
Экономическая активность:						
не работает	52 (29,4)	57 (53,3)	<0,001	161 (54,2)	87 (87,0)	<0,001
Образование:						
начальное	16 (9,0)	17 (15,9)	0,082	29 (9,8)	26 (26,0)	<0,001
профессиональное	36(20,3)	21(19,6)	0,885	89(30,0)	26(26,0)	0,449
среднее	57(32,2)	42(39,3)	0,228	103(34,7)	36(36,0)	0,811
высшее	68(38,4)	27(25,2)	0,023	76(25,6)	12(12,0)	0,005

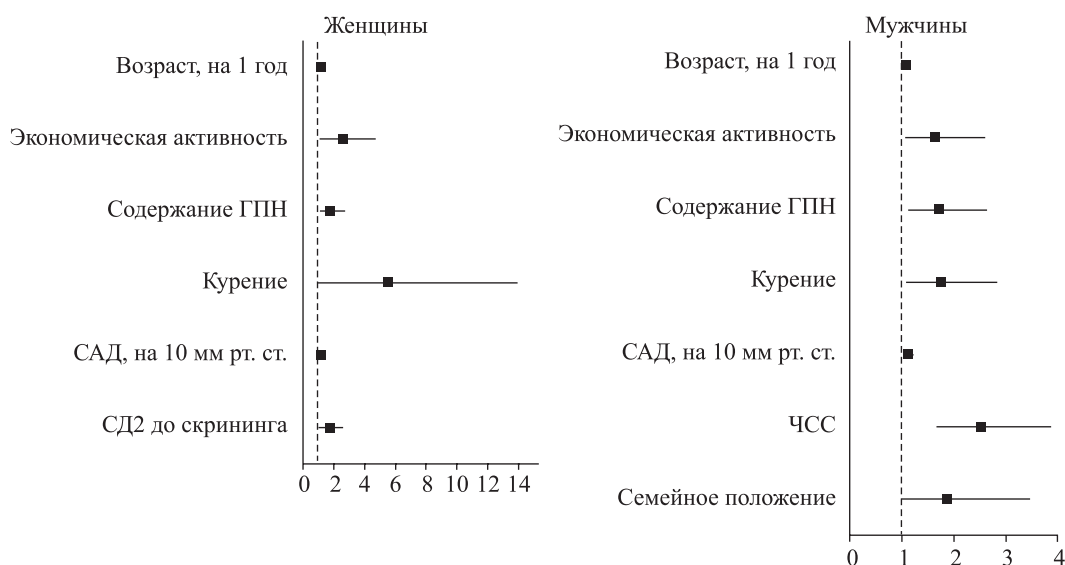


Рис. 2. Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса. Экономическая активность: неработающий по сравнению с работающим в настоящее время; содержание ГПН: $\geq 7,5$ ммоль/л по сравнению с $< 7,5$ ммоль/л; курение: курящий в настоящее время по сравнению с некурящим; СД2 до скрининга: по сравнению с впервые выявленным; ЧСС: ≥ 70 уд./мин по сравнению с < 75 уд./мин; семейное положение: холост или разведен по сравнению с женатыми или живущими с партнером

вает ССЗ, а только отражает накопившийся груз факторов риска, воздействие которых усиливается с возрастом [4]. Обращают на себя внимание гендерные различия в семейном статусе лиц с СД2, у которых случились фатальные СС события: мужчины чаще имели статус холост или разведен, в то время как женщины чаще были вдовами. Это связано с общей закономерностью меньшей продолжительности жизни у мужчин и не имеет особенностей при СД2. Более чем у половины женщин и у трети мужчин с фатальными исходами от болезней системы кровообращения СД2 был установлен до скрининга, у женщин, осведомленных о СД2 до скрининга (т.е. имеющих более длительный стаж диабета), риск СС смерти возрастает в 1,8 раза. Есть несколько исследований, показывающих, что чем раньше начинается и дольше длится СД2, тем выше риск ССЗ у пациентов с СД2 [5]. Как среди мужчин, так и среди женщин с СД2, у которых произошли фатальные СС, был больший процент неработающих. У лиц обоего пола, продолжающих наблюдение, была больше доля людей с высшим образованием.

Артериальная гипертензия и риск СС смерти. Установлена более выраженная значимость САД как факторов риска смерти от болезней системы кровообращения у мужчин и женщин с СД2. Стоит обратить внимание, что показатели САД как у мужчин, так и у женщин на базовом скрининге были выше рекомендованных целевых значений. Полученные нами данные согласуются с данными многочисленных многоцентровых исследований и предшествующего исследования в новосибирской когорте MONICA, в которых установлено, что повышение АД является независимым и важным фактором риска смерти от ССЗ [6–8]. По данным литературы, артериальная гипертензия встречается чаще и имеет более пагубные эффекты у женщин, чем у мужчин с СД2 [9], при этом женщины лучше контролируют АД [10]. Диабетическая дислипидемия (низкий уровень ХС ЛПВП, гипертриглицеридемия и увеличение содержания мелких частиц ЛПНП), также более опасны для женщин, чем для мужчин с СД [11, 12]. Согласно данным метаанализа, проведенного Wang et al., в который было включено 16 РКИ (всего 24 444 пациента с СД2), интенсивное лечение для снижения АД по сравнению с менее интенсивным привело к значительному снижению риска смерти от всех причин (ОР = 0,82, 95 % ДИ 0,70–0,96), основных СС событий (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,73–0,92), инфаркта миокарда (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,77–0,96), инсульта (ОР 0,72, 95 % ДИ 0,60–0,88), смерти от ССЗ (ОР 0,73, 95 % ДИ 0,58–0,92). Анализ подгрупп

показал, что снижение всех причин смертности было постоянным для большинства из них, а интенсивное лечение по уменьшению АД имело явную пользу даже у пациентов с САД менее 140 мм рт. ст. Однако польза различалась у пациентов с различным СС риском (≥ 10 %: ОР 0,77, 95 % ДИ 0,64–0,91); < 10 %: ОР 1,04, 95 % ДИ 0,84–1,29); $p = 0,028$) [13]. Связь между гипотензивной терапией и исходами существенно не различалась независимо от класса препарата, за исключением мозгового инсульта и сердечной недостаточности [13, 14].

ЧСС и риск СС смерти. Крупные эпидемиологические исследования подтвердили ранее полученные данные, что ЧСС является независимым предиктором смертности от ССЗ и от всех причин. Показано, что на каждые 20 уд./мин увеличения ЧСС смертность возрастает на 30–50 %. Эти ассоциации являются независимыми от других основных факторов риска развития атеросклероза, что дает основания полагать, что повышение ЧСС не просто предсказывает результат, а может быть истинным СС фактором риска. При гипергликемии более 7,0 ммоль/л ЧСС увеличивается с 71 (66; 78) до 75 (70; 84) уд./мин, $p < 0,001$ [15–17].

Бременское исследование диабета – это наблюдательное исследование пациентов с СД2 с высоким риском смерти и СС осложнений с помощью стандартных метаболических и СС тестов. Целью анализа было оценить прогнозирование удлинения интервала QTc и/или ЧСС для смертности от ССЗ по сравнению с традиционными факторами риска ССЗ. Выполнено обследование 475 пациентов с СД2 (возраст 55–75 лет; 304 женщины, 171 мужчина) из определенного жилого района, которые наблюдались в клинике в основном для контроля метаболизма. Не исключались лица с сопутствующими микро- или макроангиопатическими осложнениями. Данные по исходам получены для 423 человек. Интервалы QT измеряли на ЭКГ в 12 отведениях и корректировали на ЧСС с помощью уравнения Фридерисии: $QTc = QT/RR^{1/3}$. За 5 лет наблюдения 57 пациентов (13,5 %) умерли от СС событий. Многофакторный анализ показал, что удлинение интервала QTc ($p = 0,0008$), повышение ЧСС ($p = 0,0001$) и содержания креатинина сыворотки ($p = 0,0260$), курение ($p = 0,0056$), заболевание периферических артерий ($p = 0,0127$) на исходном уровне были независимыми предикторами СС смерти. Отношение шансов составило 2,7 (95 % ДИ 1,07–4,11) для удлинения интервала QTc (> 421 мс) и 3,3 (95 % ДИ 1,33–8,19) для увеличения ЧСС (> 75 уд./мин). Авторы делают вывод, что легко устанавливаемые критерии ЭКГ, такие как

удлиненное время QTc и повышенная ЧСС, очевидно, являются мощными предикторами смерти от ССЗ у пациентов с СД2 и, возможно, превосходят традиционные факторы риска ССЗ. Поскольку ЧСС сама по себе является независимым индикатором риска, время QTc следует рассчитывать по формуле (например, по уравнению Фридерисии), которая более точно корректирует QT для ЧСС, чем широко используемая формула Базетта [18].

Табакокурение и риск СС смерти. В нашем исследовании отмечена высокая частота курения среди мужчин с СД2. На базовом скрининге утвердительно ответили на вопрос о курении в настоящее время 43,9 % мужчин и 6,0 % женщин, у которых впоследствии развились фатальные СС события. Табакокурение — значимый фактор риска СС смерти как у мужчин, так и у женщин с СД2 по данным динамического наблюдения. Результаты настоящего исследования совпадают с результатами других работ.

A. Pan et al. провели поиск в базах данных Medline и Embase до мая 2015 г. и представили систематический обзор и метаанализ проспективных когортных исследований, чтобы оценить связь курения с риском общей смертности и СС событий среди лиц с диабетом [20]. По данным метаанализа 89 когортных исследований, у лиц с СД ОР, связанный с курением, составил 1,55 (1,46–1,64) для общей смертности (48 исследований с 1 132 700 участниками и 109 966 смертей) и 1,49 (1,29–1,71) для смертности от ССЗ (13 исследований с 37 550 участниками и 3163 смертельных случая). ОР составил 1,44 (95 % ДИ 1,34–1,54) для всех ССЗ (16 исследований), 1,51 (95 % ДИ 1,41–1,62) для ИБС (21 исследование), 1,54 (95 % ДИ 1,41–1,69) для мозгового инсульта (15 исследований), 2,15 (95 % ДИ 1,62–2,85) для заболевания периферических артерий (3 исследования) и 1,43 (95 % ДИ 1,19–1,72) для сердечной недостаточности (4 исследования). Кроме того, 14,6 и 3,3 % от общего числа смертей среди страдающих СД2 мужчин и женщин соответственно связаны с курением. Отказ от курения остается основной целью лечения пациентов с СД2.

У лиц с СД, имеющих мотивацию бросить курить, возникает потенциальная проблема, связанная с возможностью кратковременного увеличения веса вследствие отказа от курения [20], ухудшением гликемического контроля [21] и некоторых симптомов диабета [22]. Однако текущий метаанализ ясно показал, что у бывших курильщиков оценки риска были относительно ниже, чем у курящих в настоящее время.

Гипергликемия и риск СС смерти. В обеих сравниваемых группах на исходном скрининге

наблюдались различия в уровне ГПН. У женщин, у которых при динамическом наблюдении развились фатальные СС события, он был существенно выше, у мужчин значимой разницы между группами не выявлено (см. табл. 1). Как у мужчин, так и у женщин риск СС смерти увеличивается в 1,7 раза при содержании ГПН $\geq 7,5$ по сравнению с концентрацией ГПН $< 7,5$ ммоль/л. Известно, что при СД2 гипергликемия, инсулинрезистентность и гиперинсулинемия повышают восприимчивость сосудов к развитию атеросклероза, изменяя функциональное состояние эндотелия, гладкомышечных клеток и тромбоцитов, что определяет необходимость контроля уровня гликемии. Прямое влияние гипергликемии на смертность от ССЗ у пациентов с СД и без него является центральной темой текущих исследований [23, 24].

Ставшее хрестоматийным исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) выявило тесную корреляцию между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и микро- и макрососудистыми осложнениями при СД2 [25]. Другое крупное когортное исследование показало, что концентрация HbA1c, но не наличие СД, предсказывала увеличение смертности [26]. Данные по изучению связи между параметрами контроля уровня глюкозы в крови, СС событиями и смертностью от всех причин противоречивы. В большинстве исследований получены данные, что содержание глюкозы в крови через 2 часа после еды или после перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) и HbA1c лучше предсказывали СС события. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) установлено, что концентрация глюкозы в крови через 2 часа ПТТГ являются лучшими предикторами СС событий и общей смертности, чем уровень глюкозы в крови натощак [27]. Аналогичным образом, в исследовании Framingham Offspring Study содержание глюкозы в крови через 2 часа после ПТТГ предсказывала СС события лучше, чем уровень HbA1c [28].

Только два исследования изучали прогностическую силу уровня глюкозы в крови после приема пищи в отношении СС событий: новаторское исследование диабета DIS (Diabetes Intervention Study) [29] и исследование диабета Сан-Луиджи Гонзага [30]. DIS выполнено среди относительно молодых пациентов с впервые диагностированным СД2, наблюдавшихся в течение 11 лет; оно впервые показало, что уровень глюкозы в крови после приема пищи предсказывает инфаркт миокарда и смертность.

Единственными результатами, демонстрирующими независимую прогностическую силу

постпрандиального уровня глюкозы крови в отношении СС событий после коррекции на содержание HbA1c, являются полученные в результате 5-летнего наблюдения Сан-Луиджи Гонзага. Это исследование выполнено на пациентах, посещающих диабетическую клинику, со средней продолжительностью СД около 9 лет; однако краткосрочное наблюдение не позволило авторам сделать выводы о смертности [31]. По этой причине проведено долгосрочное наблюдение за теми же пациентами, чтобы оценить прогностическую роль содержания глюкозы в крови после приема пищи в отношении СС событий и смертности от всех причин в течение 14-летнего периода. Пациенты с СД2 ($n = 505$) были оценены на исходном уровне (1995 г.) на предмет основных факторов риска ССЗ и пяти параметров гликемического контроля (уровень глюкозы в крови натощак, через 2 часа после завтрака, через 2 часа после обеда, перед ужином и содержание HbA1c). Зафиксированы смерть от всех причин и первые СС события, произошедшие в течение 14-летнего периода наблюдения: соответственно 147 (29,1 %) и 172 (34,1 %). Когда пять параметров гликемического контроля рассматривались вместе, предикторами как СС событий, так и общей смертности были уровень глюкозы в крови через 2 часа после обеда (соответственно ОР 1,507, $p = 0,010$ и ОР 1,885, $p < 0,0001$) и содержание HbA1c (соответственно ОР 1,792, $p = 0,002$ и ОР 1,907, $p = 0,002$). Когда концентрация глюкозы в крови через 2 часа после обеда и HbA1c рассматривались вместе с основными факторами риска ССЗ, для СС событий и для общей смертности предикторами были уровень глюкозы в крови через 2 часа после обеда (соответственно ОР 1,452, $p = 0,021$ и ОР 1,846, $p = 0,001$) и содержание HbA1c (соответственно ОР 1,732, $p = 0,004$ и ОР 1,896, $p = 0,004$). Авторы делают вывод, что при СД2 концентрация как глюкозы в крови после приема пищи, так и HbA1c прогнозируют СС события и смертность от всех причин в долгосрочном периоде наблюдения [32].

Семейный статус и риск СС смерти. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительном влиянии семейного статуса одинокого на риск кардиоваскулярных событий в мужской когорте. Аналогичные данные получены в других эпидемиологических исследованиях. Так, в 10-летнем проспективном исследовании в новосибирской когорте показана ассоциация статуса одинокого у мужчин с риском смерти от ССЗ, ОР 1,8 (95 % ДИ 1,29–2,42) и всех причин, ОР 1,62 (1,29–2,02), преимущественно за счет вклада разведенных, а у женщин достоверно возрастал на 40 % только риск смерти

от всех причин. Наличие высшего образования снижало риск смерти от ССЗ у мужчин (ОР 0,6 (95 % ДИ 0,4–0,8)) и у женщин (ОР 0,4 (95 % ДИ 0,2–0,8)) [33].

Генетические маркеры и риск СС смерти. На сегодняшний день установлены и продолжают изучаться генетические маркеры ССЗ. Современные исследовательские работы показывают, что СД2 является не только эпидемиологическим, но и генетическим фактором риска ИБС. Выяснение этой взаимосвязи направлено на идентификацию общих генов для развития СД2 и заболеваний СС системы [34].

В нашем исследовании получено, что у мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG rs2464196 гена *HNFI1A* ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий по сравнению с носителями гомозиготных генотипов AA + GG. Y.J. Zhou et al. показали, что однонуклеотидный полиморфизм достоверно связан с более низким риском ИБС в логистической регрессии (отношение шансов 0,62, 95 % ДИ 0,43–0,89, $p = 0,010$) для генотипа AA по сравнению с генотипом GG [35]. Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* ассоциировано с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола, ОР 1,561 (95 % ДИ 1,022–2,384). S. Schiekofer et al. определили rs11212617 у 240 мужчин, которым была выполнена плановая коронарография. Аллель А был достоверно связан с наличием ИБС. Авторы предположили, что АТМ-зависимая передача сигналов может играть роль в развитии атеросклеротического сосудистого заболевания [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России в рамках когортного проспективного исследования проведен комплексный анализ предикторов фатальных СС событий у лиц среднего и пожилого возраста с СД2. Определены общие для мужчин и женщин факторы риска СС смерти: возраст, повышение САД, курение в настоящее время, статус неработающего, содержание глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,5$ ммоль/л. Для мужчин значимые факторы риска СС смерти – ЧСС ≥ 75 уд./мин и статус одинокого, для женщин – указание на длительность СД2 более одного года. Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* ассоциировано с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола. Носительство гетерозиготного генотипа AG по сравнению с носительством генотипов AA + GG rs 2464196 гена *HNFI1A* ассоциировано со снижением риска фатальных исходов. Таким образом, у мужчин и женщин с СД2 за 15-летний период

наблюдения обнаружены ассоциации полиморфизмов rs2464196 гена *HNFlA* и rs11212617 гена *ATM* с риском смерти от болезней системы кровообращения.

Благодарности. Martin Bobak — за разработку концепции и дизайна когортного исследования проекта НАРИЕЕ; канд. биол. наук, ст.н.с. Е.Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; Рагино Ю.И. — за организацию выполнения биохимических анализов крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование. Проект НАРИЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust (WT064947, WT081081), NIA (1R01AG23522), РФФ (14-45-00030). Настоящий этап поддержан грантом РФФ № 20-15-00371 и бюджетными темами НИИТФМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № АААА-А17-117112850280-2 и № 0259-2019-0006.

ЛИТЕРАТУРА

- Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*, 2014; 57: 1542–1551. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6
- Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, 2014; 383: 1973–1980. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
- Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютин С.К. и др. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. *Сахарный диабет*, 2017; 20 (5): 329–334. doi: 10.14341/DM8744
- Wang H., Ba Y., Cai R. et al. Association between diabetes mellitus and the risk for major cardiovascular outcomes and all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*, 2019; 9: e024935. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024935
- Camm A.J., Lüscher T.F., Maurer G. et al. The ESC textbook of cardiovascular medicine (3 ed.). Oxford University Press, 2018. 3408 p.
- Huo X., Gao L., Guo L. et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016; 4: 115–124.
- Kokubo Y., Matsumoto C. Hypertension is a risk factor for several types of heart disease: Review of prospective studies. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017; 956: 419–426. doi: 10.1007/5584_2016_99
- Малютин С.К., Симонова Г.И., Гафаров В.В. и др. Когортный анализ вклада конвенционных факторов в риск развития ССЗ в новосибирской популяции. В кн.: Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). В 2 т. Ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск: Гео, 2016. 699 с.
- Fox C.S., Golden S.H., Anderson C. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2015; 38: 1777–1803. doi: 10.2337/dci15-0012
- Barrett-Connor E., Giordina E.G., Gitt A.K. et al. Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164 (9): 934–942.
- Малютин С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. *Кардиология*, 2020; 60 (3): 21–29. doi: 10.18087/cardio.2020.3.n948
- Legato M.J., Gelzer A., Golland R. et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gen. Med.*, 2006; 3 (2): 131–158.
- Wang J., Chen Y., Xu W. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *PLoS One*, 2019; 14 (4): e0215362. doi: 10.1371/journal.pone.0215362
- Emdin C.A., Rahimi K., Neal B. et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2015; 313 (6): 603–615. doi: 10.1001/jama.2014.18574
- Krämer H.U., Raum E., Rüter G. et al. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012; 11: 88.
- Orso F., Baldasseroni S., Maggioni A.P. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2009; 52: 38–45. doi: 10.1016/j.pcad.2009.05.006
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Белова О.А. и др. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017; 13 (6): 819–826. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826
- Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Штрих А.Ю. Взаимосвязь частоты сердечных сокращений с артериальной гипертензией и другими кардиоваскулярными факторами риска в популяции Красноярского края. *Сиб. мед. журн.*, 2019; 34 (3): 179–185. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185
- Linnemann B., Janka H.U. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2003; 111 (4): 215–222. doi: 10.1055/s-2003-40466
- Pan A., Wang Y., Talaei M., Hu F.B. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus a meta-analysis and systematic review. *Circulation*, 2015; 132: 1795–1804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926
- Aubin H.J., Farley A., Lycett D. et al. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*, 2012; 345: e4439.

22. Lycett D., Nichols L., Ryan R. et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2015; 3: 423–430. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00082-0
23. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2009; 85: 4–13. doi: 10.1016/j.diabres.2009.04.013
24. Bolk J., van der Ploeg T., Cornel J.H. et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2001; 79: 207–214.
25. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 141: 421–431.
26. Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*, 2000; 321: 405–412.
27. Khaw K.T., Wareham N., Luben R. et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*, 2001; 322: 15–18.
28. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.*, 2001; 161: 397–405.
29. Meigs J.B., Nathan D.M., D'Agostino R.B.Sr., Wilson P.W.; Framingham Offspring Study. Fasting and postchallengeglycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1845–1850.
30. Hanefeld M., Fischer S., Julius U. et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996; 39: 1577–1583.
31. Cavalot F., Petrelli A., Traversa M. et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 813–819.
32. Cavalot F., Pagliarino A., Valle M. et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up. *Diabetes Care*, 2011; 34 (10): 2237–2243. doi: 10.2337/dc10-2414
33. Malyutina S.K., Bobak M., Simonova G.I. et al. Education, marital status and total and cardiovascular mortality in Novosibirsk Russia: a prospective cohort. *Ann. Epidemiol.*, 2004; 14 (4): 244–249. doi: 10.1016/S1047-2797(03)00133-9
34. Goodarzi M.O., Rotter J.I. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease. *Circ. Res.*, 2020; 126 (11): 1526–1548. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316065
35. Zhou Y.J., Yin R.X., Hong S.C. et al. Association of the HNF1A polymorphisms and serum lipid traits, the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. *J. Gene Med.*, 2017; 19 (1-2): e2941. doi: 10.1002/jgm.2941
36. Schiekofer S., Bobak I., Kleber M.E. et al. Association between a gene variant near ataxia telangiectasia mutated and coronary artery disease in men. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2014; 11 (1): 60–63. doi: 10.1177/1479164113514232

DIABETES TYPE 2: CONVENTIONAL, SOCIAL AND SOME GENETIC PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR DEATH

O.D. Rymar¹, L.V. Shcherbakova¹, A.O. Shchetinina¹, S.V. Mustafina¹, G.I. Simonova¹,
Yu.S. Bakhareva¹, E.M. Avdeeva¹, O.V. Sazonova², V.N. Maksimov¹, S.K. Malyutina¹

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

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

Aim of the study was to investigate the associations of metabolic, behavioral, socio-economic risk factors and some molecular genetic markers with the risk of cardiovascular death (CVD) in persons with type 2 diabetes (T2DM) aged 45–69 years. **Material and methods.** The analysis included survey data from 681 participants with T2DM. The baseline survey was carried out within the framework of the HAPIEE project. The observation period lasted from 2003–2005 to December 31, 2018 and averaged 14.7 ± 0.7 years. Persons who at the time of the baseline examination had an indication of a previous myocardial infarction and/or cerebral stroke were excluded from the analysis. The causes of CVD were determined according to the code International Classification of Diseases 10th revision – I (0–99). Within the framework of the study, 2 groups were formed: the main group, which included persons with T2DM who «developed fatal CV events» 2 207 people (107 men and 100 women) and a comparison group – persons with T2DM who «did not develop fatal CV events» for observation period – 474 people (177 men and 297 women). Indicators of anthropometry, blood pressure, socio-demographic data, some biochemical parameters and molecular genetic markers were determined. To analyze the association of the studied factors with the risk of CVD, multivariate stepwise Cox regression analysis was used. **Results.** The risk factors for CVD common for men and women were determined: age, increased SBP, current smoking, non-working status, fasting blood plasma glucose ≥ 7.5 mmol/L. For men, significant risk factors for CVD were also – heart rate ≥ 75 per minute, lonely status; for women – verified diabetes before the baseline examination. Carriage of the heterozygous AG genotype against the AA + GG rs2464196 *HNFI*A is associated with a reduced risk of fatal CV events in men, OR = 0.488 (95 % CI 0.254–0.941). Carriage of the heterozygous genotype AC rs11212617 *ATM* is associated with an increased risk of fatal CV events in both sexes. OR = 1.561 (95 % CI = 1.022–2.384). **Conclusion.** In men and women with T2DM over a 15-year follow-up, associations were found between the risk of fatal CV events with the level of both «traditional» and «diabetes-related» risk factors, as well as with the *HNFI*A rs2464196 and *ATM* rs11212617.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, fasting blood plasma glucose, cardiovascular death, arterial hypertension, tobacco smoking, marital status, heart rate.

Статья поступила 24 июня 2021 г.
Принята к печати 3 июля 2021 г.

**ЛЕПТИН И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ЛИЦ
С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ****С.В. Мустафина, Д.В. Денисова, В.И. Алфёрова, В.С. Шрамко, Л.В. Щербакова***НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования: изучить ассоциации уровня лептина с кардиометаболическими факторами риска у лиц молодого возраста с избыточной массой тела. **Материал и методы.** Из репрезентативной выборки молодого населения Октябрьского района г. Новосибирска в возрасте 25–35 лет (636 человек) выделены лица с избыточной (196 человек) и нормальной массой тела (197 человек, группа контроля), в сыворотке крови которых определяли содержание лептина (393 человека). Дизайн исследования – «случай – контроль». Избыточная масса тела определялась при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м². Уровень лептина измеряли методом иммунофлуоресцентного анализа с помощью тест-систем Elisa (Diagnostics Biochem Canada Inc., Canada) на анализаторе Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Для расчетов использовались медиана и интерквартильный размах (Me [25; 75]). **Результаты.** Концентрация лептина в группе лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м² была в 4 раза больше, чем в группе контроля (17,0 [8,6; 36,9] и 4,4 [1,5; 13,1] нг/мл соответственно). Проанализированы показатели факторов риска в квартилях лептина: выявлено, что у мужчин и женщин, вошедших в Q4 по содержанию лептина, были больше, чем у вошедших в Q1, окружность талии, окружность бедер, ИМТ, артериальное давление, концентрация триглицеридов; также у них отмечено увеличение частоты метаболического синдрома и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Кроме того, у мужчин, в отличие от женщин, в Q4 лептина выявлено возрастание концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. По данным ROC-анализа с высоким уровнем лептина крови ассоциированы все изученные антропометрические параметры, отражающие избыточный вес, а максимальные ассоциации установлены между ожирением II степени (ИМТ более 35 кг/м²) и нормальной массой тела – площадь под ROC-кривой 0,91, $p < 0,001$. Пороговое значение содержания лептина для выявления метаболического синдрома у мужчин составляет 6,5 нг/мл, у женщин – 25,8 нг/мл. **Заключение.** Уровень лептина в сыворотке крови ассоциирован с кардиометаболическими факторами риска и метаболическим синдромом, а концентрация лептина более 6,5 нг/мл у мужчин и 25,8 нг/мл у женщин характерна для лиц с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, лептин, кардиометаболические факторы риска, молодая популяция.

Мустафина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Алфёрова Влада Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0002-1645-5523, e-mail: lady.alfyogova2009@yandex.ru

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Shramko-90@inbox.ru

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) является часто встречающимся и основным фактором риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. В частности, трехкратное увеличение распространенности МС связано с двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением общей смертности на 150 % и пятикратным увеличением риска сахарного диабета [3]. Поскольку МС связан с повышенным риском сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4], его ранняя диагностика и коррекция факторов риска могут помочь уменьшить частоту последних.

Пусковым механизмом для МС является ожирение. Жировая ткань синтезирует большое количество адипокинов — гормонов, способных влиять на чувствительность тканей к инсулину, энергетический обмен, системное воспаление, окислительный стресс [1]. В контексте изучения ассоциаций избыточной массы тела и биологических параметров большой интерес представляет лептин-пептидный гормон, продуцируемый и секретируемый зрелыми адипоцитами преимущественно из белой жировой ткани. Возрастание концентрации лептина в сыворотке крови является признаком ожирения, в том числе абдоминального, что служит фактором риска метаболического синдрома. Хотя повышенный уровень лептина в сыворотке не считается диагностическим критерием МС, у пациентов с наличием последнего он увеличен [5, 6].

Цель нашего исследования — оценить ассоциации уровня лептина сыворотки крови с кардиометаболическими факторами риска у лиц молодого возраста с избыточной массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из репрезентативной выборки молодого населения Октябрьского района г. Новосибирска в возрасте 25–35 лет (636 человек) выделены лица с избыточной (196 человек) и нормальной (197 человек, группа контроля) массой тела, в сыворотке крови которых определяли содержание лептина (393 человека). Дизайн исследования — «случай — контроль». У всех обследованных проведен сбор информации с помощью структурированного опросника. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН) от 17.12.2013, протокол № 53.

Выполнены антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)), рассчитаны индексы ОТ/ОБ, ОТ/рост и индекс массы тела (ИМТ), измерено систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление. Уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Перевод содержания глюкозы сыворотки в концентрацию глюкозы плазмы (ГП) крови осуществлялся по формуле (European Association for the Study of Diabetes, 2005 г.): ГП (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика изучаемой группы

Показатель	Мужчины, $n = 214$	Женщины, $n = 179$	p
Возраст, лет	31,0 [28,5; 32,7]	31,1 [29,3; 32,9]	0,172
Рост, см	179,0 [174,9; 183,5]	164,0 [161,0; 169,0]	< 0,001
Вес, кг	81,2 [71,5; 92,9]	65,5 [57,0; 76,4]	< 0,001
ОТ, см	89,6 [82,0; 97,2]	80,0 [71,0; 87,3]	< 0,001
ОБ, см	100,0 [95,2; 106,2]	102,0 [95,0; 108,7]	0,327
ИМТ, кг/м ²	25,3 [22,4; 28,3]	24,7 [20,8; 28,1]	0,079
САД, мм рт. ст.	124,5 [115,5; 132,5]	111,5 [105,0; 120,5]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,3 [74,0; 88,0]	73,0 [67,0; 79,0]	< 0,001
Содержание ОХС, ммоль/л	4,95 [4,3; 5,6]	4,8 [4,3; 5,3]	0,471
Содержание ТГ, ммоль/л	1,02 [0,8; 1,6]	0,8 [0,6; 1,2]	0,003
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,3]	1,4 [1,2; 1,6]	< 0,001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 3,7]	3,0 [2,5; 3,5]	0,076
Содержание ГП, ммоль/л	5,7 [5,4; 6,2]	5,5 [5,1; 5,8]	< 0,001
Содержание лептина, нг/мл	4,6 [1,6; 10,9]	22,5 [11,7; 40,8]	< 0,001

Кровь брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя натощак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (-70°C). Гормональное и биохимические исследования крови выполнены в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

Уровень лептина определяли методом иммунофлуоресцентного анализа с помощью тест-систем Elisa (Diagnostics Biochem Canada Inc., Canada) на анализаторе Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). За референсные значения принимали показатели, указанные в инструкциях использованных наборов (для мужчин 3,8 [2,0; 5,6], для женщин 7,4 [3,7; 11,1] нг/мл).

Абдоминальное ожирение (АО) изучали по критериям JIS, 2009: ОТ (> 80 см у женщин, > 94 см у мужчин), индекс ОТ/ОБ (нет абдоминального ожирения: ОТ/ОБ $< 0,9$ у мужчин и $< 1,0$ у женщин, есть абдоминальное ожирение: ОТ/ОБ $\geq 0,9$ у мужчин и $\geq 1,0$ у женщин) и ОТ/рост (норма для мужчин 0,43–0,53, для женщин 0,42–0,49). Проанализированы степени индекса ОТ/рост: $< 0,42$, 0,42–0,46, 0,46–0,49, 0,49–0,54, 0,54–0,58, $\geq 0,58$. Для оценки МС использованы критерии IDF, 2005.

Данные в таблицах представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартиля (Me [25; 75]), поскольку согласно тесту Колмогорова — Смирнова распределение показателей отличалось от нормального. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проведено с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, степень связи изучаемых признаков оценивали вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия пропорций и характер ассоциаций определяли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для изучения соотношения между содержанием лептина и кардиометаболическими факторами риска выполнен простой линейный регрессионный анализ. Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC) — показателя, который используется для получения численного значения клинической значимости теста. Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC: 0,9–1,0 — отличное качество модели; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался меньше или равным 0,05.

Проанализированы кардиометаболические факторы риска в квартилях уровня лептина: Q1 $< 1,60$, Q2 1,6–4,5 нг/мл; Q3 4,5–10,9 нг/мл; Q4 $> 10,9$ нг/мл для мужчин и Q1 $< 11,7$ нг/мл, Q2 11,7–22,5 нг/мл; Q3 22,5–40,8 нг/мл; Q4 $> 40,8$ нг/мл для женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст не имел значимых различий в изучаемых группах. Концентрация лептина в группе лиц с ИМТ > 25 кг/м² была в 4 раза больше, чем в группе контроля (17,0 [8,6; 36,9] и 4,4 [1,5; 13,1] нг/мл соответственно), АД также было больше. По содержанию ХС ЛПНП мужчины и женщины в изучаемых группах не различались, а уровень ОХС и ГП имели гендерные особенности, будучи значимо выше у мужчин с ИМТ ≥ 25 кг/м², но не у женщин (табл. 2). Обращает на себя внимание то, что у молодых лиц с избыточной массой тела и ожирением величины кардиометаболических факторов риска не превышали референсных значений, кроме САД у мужчин (см. табл. 2).

Проанализировав половозрастные показатели, мы установили, что концентрация лептина у женщин в 6,1 раза больше, чем у мужчин в возрастной группе 25–29 лет: соответственно 23,8 [10,9; 42,0] и 3,9 [1,6; 9,1] нг/мл, $p < 0,0001$, и в 3,7 раза — в группе 30–35 лет: соответственно 22,0 [11,9; 40,3] и 5,9 [1,7; 12,8] нг/мл, $p < 0,0001$. По полученным нами данным выявлено отсутствие изменений уровня лептина с возрастом.

Для оценки связи между содержанием лептина и кардиометаболическими факторами риска первое было разделено на квартили (табл. 3). Мужчины, вошедшие в Q4, с большей вероятностью имели факторы, связанные с МС: увеличение ОТ, ОБ, ИМТ, уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и АД, а также снижение содержания ХС ЛПВП. У женщин, вошедших в Q4, отмечено повышение ОТ, ОБ, ИМТ, АД, концентрации ТГ и уменьшение уровня ХС ЛПВП. Как у мужчин, так и у женщин, вошедших в Q4, частота МС оказалась выше (по критериям IDF, 2005).

Корреляционный анализ между уровнем лептина и кардиометаболическими факторами риска показал, что как у мужчин, так и у женщин содержание лептина было прямо связано с ИМТ (соответственно $r = 0,748^{**}$ и $r = 0,751^{**}$), ОТ ($r = 0,772^{**}$ и $r = 0,785^{**}$), ОБ ($r = 0,748^{**}$ и $r = 0,767^{**}$), индексами ОТ/ОБ ($r = 0,580^{**}$ и $r = 0,388^{**}$), ОТ/рост ($r = 0,751^{**}$ и $r = 0,731^{**}$), САД ($r = 0,231^{**}$ и $r = 0,320^{**}$), ДАД ($r = 0,304^{**}$ и $r = 0,207^{**}$), концентрацией ТГ ($r = 0,389^{**}$ и

Таблица 2

Исследованные показатели в группах с нормальным и избыточным весом

Показатель	Мужчины			Женщины		
	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>p</i>	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>p</i>
Содержание лептина, нг/мл	3,8 [1,3; 7,8]	17,0 [13,6; 23,0]	< 0,0001	16,7 [7,5; 30,4]	43,9 [36,8; 78,9]	< 0,0001
Рост, см	178,5 [174,9; 183,1]	179,4 [174,2; 184,0]	0,418	172,3 [164,6; 180,0]	172,5 [165,6; 180,0]	0,395
Масса тела, кг	71,1 [56,8; 75,9]	91,6 [85,5; 100,0]	< 0,0001	57,8 [53,8; 64,2]	76,8 [70,4; 88,9]	< 0,0001
ОТ, см	82,0 [76,9; 87,0]	97,0 [92,0; 102,6]	< 0,0001	72,1 [67,2; 76,8]	87,1 [81,9; 94,0]	< 0,0001
ОБ, см	95,2 [92,0; 98,0]	106,0 [101,9; 110,6]	< 0,0001	95,6 [91,0; 99,0]	108,8 [104,0; 114,8]	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	22,2 [20,7; 23,7]	28,2 [26,6; 31,1]	< 0,0001	21,1 [19,8; 22,9]	28,4 [26,3; 31,6]	< 0,0001
АО, %	0	27,7	—	9,2	75,5	< 0,0001
ОТ/ОБ > 0,9 (♂) и > 1,0 (♀), %	14,7	62,5	< 0,0001	0	0	—
ОТ/рост > 0,5	0	57,1	—	12,8	88,1	< 0,0001
САД, мм рт. ст.	121,5 [112,4; 130,0]	126,8 [119,1; 134,0]	0,001	106,8 [102,0; 114,0]	116,5 [108,0; 124,5]	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	77,5 [72,4; 85,0]	83,8 [77,5; 89,4]	< 0,0001	69,5 [65,5; 76,6]	74,5 [70,5; 81,5]	< 0,0001
Содержание ОХС, ммоль/л	4,8 [4,2; 5,4]	5,0 [4,5; 5,7]	0,035	4,8 [4,3; 5,3]	4,8 [4,3; 5,6]	0,768
Содержание ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,2]	1,2 [0,9; 2,0]	< 0,0001	0,7 [0,6; 1,1]	1,0 [0,7; 1,3]	0,004
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [1,0; 1,2]	< 0,0001	1,4 [1,3; 1,7]	1,3 [1,2; 1,5]	< 0,0001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,5; 3,5]	3,2 [2,7; 3,8]	0,115	2,9 [2,5; 3,4]	3,1 [2,5; 3,7]	0,527
Содержание ГП, ммоль/л	5,7 [5,4; 6,0]	5,9 [5,4; 6,2]	0,046	5,4 [5,1; 5,8]	5,5 [5,2; 5,9]	0,087

$r = 0,286^{**}$), и отрицательно — с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,308^{**}$ и $r = -0,280^{**}$); у мужчин содержание ГП ($r = 0,156^{*}$) и ОХС ($r = 0,241^{**}$) положительно коррелировало с концентрацией лептина (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$).

Изучены ассоциации избыточной массы тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) с уровнем лептина и кардиометаболическими факторами риска, полученные данные представлены в порядке убывания статистической значимости: содержание лептина (отношение шансов OR 14,0 (95%-й доверительный интервал CI 5,9; 33,5), уменьшение концентрации ХС ЛПВП (OR 2,7 (CI 1,2; 6,0)), гипертриглицеридемия (OR 2,6 (CI 1,1; 6,3)). Не связаны с избытком массы тела гипергликемия (OR 1,1 (CI 0,5; 2,5)), артериальная гипертензия (OR = 0,6 (CI 0,2; 1,5)), возраст (OR = 1,4 (CI 0,9; 1,2)).

Простой линейный регрессионный анализ (табл. 4) показал наличие положительных ассоциаций уровня лептина с ИМТ, ОТ, АД, содержанием ОХС и ГП и обратной связи с содержанием ХС ЛПВП как у мужчин, так и женщин.

У мужчин имелась статистически значимая зависимость между концентрацией лептина и ТГ.

Для анализа прогностического значения уровня лептина при диагностике МС (для определения пограничного значения уровня лептина при разделении на группы с МС и без него) был проведен ROC-анализ. Пороговое значение уровня лептина составило у мужчин 6,5 при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 87 %; Sp = 72 %), 8,3 при равенстве чувствительности и специфичности (Sp = Se = 78 %), у женщин — соответственно 25,8 (Se = 80 %, Sp = 65 %) и 31,0 (Se = Sp = 72 %) (рисунок). У мужчин AUC (площадь под ROC-кривой — показатель, который используется для получения численного значения клинической значимости теста) для диагностики МС составил 0,853 (SE = 0,026, $p < 0,001$); для женщин — 0,754 (SE = 0,044, $p < 0,001$).

Далее мы определили, какой из показателей абдоминального ожирения (АО, ОТ/ОБ, ОТ/рост) наиболее тесно ассоциирован с содержанием лептина в крови. По полученным нами данным

Таблица 3

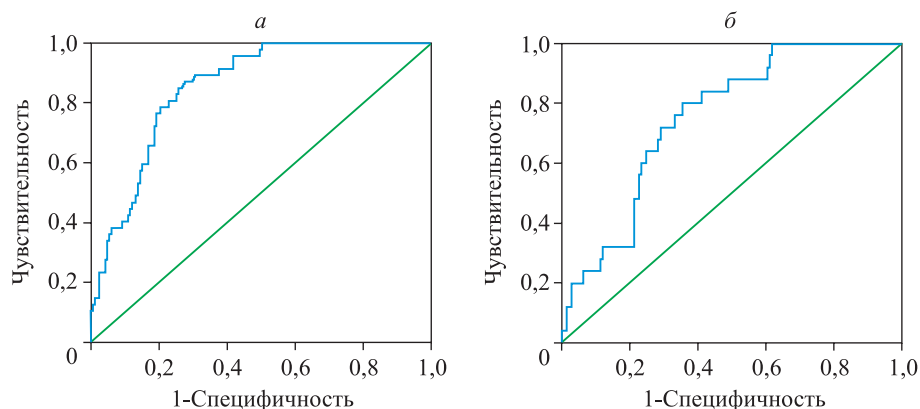
Кардиометаболические факторы в квартилях лептина у мужчин и женщин

Показатель	Q1	Q2	Q3	Q4	$P_{Q1/Q4}$
Мужчины					
ОТ, см	80,0 [75,9; 83,5]	87,0 [82,0; 90,0]	93,7 [89,3; 97,9]	101,0 [96,9; 109,0]	<0,001
ОБ, см	94,0 [91,0; 96,8]	97,8 [95,4; 102,1]	102,9 [99,4; 16,4]	109,4 [104,5; 116,9]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	21,3 [20,3; 23,1]	24,3 [22,7; 26,1]	27,0 [25,0; 28,4]	30,0 [27,3; 33,2]	<0,001
САД, мм рт. ст.	121,5 [113; 129,3]	122,0 [115,0; 132,1]	126,5 [118,4; 133,6]	128,0 [117,5; 135,0]	0,006
ДАД, мм рт. ст.	68,3 [76,5; 83,8]	79,8 [73,0; 87,0]	83,8 [77,5; 90,1]	83,5 [78,089,8]	<0,001
Содержание ОХС, ммоль/л	4,55 [4,06; 5,10]	5,0 [4,4; 5,5]	5,1 [4,5; 5,7]	5,2 [4,4; 5,9]	0,003
Содержание ТГ, ммоль/л	0,8 [0,7; 1,1]	1,0 [1,1; 1,4]	1,2 [0,8; 1,8]	1,4 [0,9; 2,5]	<0,001
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,5]	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,002
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,4]	3,2 [2,7; 3,6]	3,3 [2,8; 3,8]	3,2 [2,6; 3,9]	0,045
Содержание ГП, ммоль/л	5,6 [5,4; 6,0]	5,7 [5,4; 6,0]	5,9 [5,6; 6,3]	5,9 [5,4; 6,2]	0,086
Наличие МС, %	0	7,4	27,8	52,8	<0,001
Женщины					
ОТ, см	68,7 [66,0; 73,0]	76,0 [70,6; 80,8]	90,0 [86,0; 98,5]	90,0 [86,0; 98,5]	<0,001
ОБ, см	91,4 [88,6; 96,6]	98,6 [94,6; 102,2]	112,8 [105,8; 121,9]	112,8 [105,8; 121,9]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	20,5 [18,6; 21,8]	22,8 [20,5; 25,1]	29,7 [26,3; 33,4]	29,7 [26,3; 33,4]	<0,001
САД, мм рт. ст.	107,0 [102,5; 112,4]	111,5 [101,5; 121,3]	112,5 [106,3; 118,8]	117,0 [108,2; 123,3]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	68,0 [63,6; 75,9]	73,5 [68,0; 81,5]	73,5 [69,5; 78,5]	73,0 [68,5; 80,5]	0,006
ОХС, ммоль/л	4,6 [4,2; 5,1]	5,0 [4,3; 5,3]	5,0 [4,3; 5,7]	4,8 [4,3; 5,1]	0,438
ТГ, ммоль/л	0,6 [0,5; 0,8]	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,81,4]	0,9 [0,5; 1,3]	0,023
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,7]	1,4 [1,3; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]	0,010
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,4; 3,3]	3,0 [2,5; 3,6]	3,2 [2,6; 3,8]	3,1 [2,5; 3,3]	0,453
ГП, ммоль/л	5,4 [4,9; 5,7]	5,6 [5,2; 5,8]	5,5 [5,2; 5,9]	5,5 [5,2; 5,9]	0,097
Наличие МС, %	0	11,4		21,6	<0,001

Таблица 4

Ассоциации уровня лептина с кардиометаболическими факторами риска по результатам линейного регрессионного анализа

Кардиометаболический фактор риска	B (SE)	p	Кардиометаболический фактор риска	B (SE)	p
Мужчины			Женщины		
Возраст, лет	0,27 (0,27)	0,311	Возраст, лет	-0,57 (0,85)	0,505
ОТ, см	0,60 (0,04)	0,001	ОТ, см	1,66 (0,11)	0,001
ИМТ, кг/м ²	1,53 (0,09)	0,001	ИМТ, кг/м ²	3,27 (0,24)	0,001
САД, мм рт. ст.	0,15 (0,06)	0,007	САД, мм рт. ст.	0,73 (0,17)	0,001
ДАД, мм рт. ст.	0,20 (0,07)	0,005	ДАД, мм рт. ст.	0,48 (0,23)	0,037
Содержание ОХС, ммоль/л	1,95 (0,69)	0,006	Содержание ОХС, ммоль/л	5,73 (2,54)	0,025
Содержание ТГ, ммоль/л	5,20 (0,74)	0,001	Содержание ТГ, ммоль/л	3,65 (2,11)	0,086
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-10,72 (2,58)	0,001	Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-17,81 (7,40)	0,017
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	1,21 (0,80)	0,129	Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	4,05 (2,60)	0,121
Содержание ГП, ммоль/л	2,77 (1,25)	0,027	Содержание ГП, ммоль/л	10,14 (3,54)	0,005



ROC-анализ связей уровня лептина и МС у мужчин (а) и женщин (б)

с ростом ИМТ отмечается увеличение уровня лептина, и уже в группе с ИМТ 25–29 кг/м² он превышает референсные значения как у мужчин, так и у женщин (табл. 5). В изучаемой выборке выявлены гендерные различия по индексу ОТ/ОБ: по его величине имели ожирение 41,1 % мужчин и 0 % женщин. Еще одним из индексов, характеризующих избыточную массу тела и характер распределения жировой ткани, является индекс ОТ/рост – показатель, характеризующий телосложение. Его используют для молодых людей, занимающихся спортом и имеющих низкое содержание жира и высокое содержание мышечной ткани. Величина данного индекса была значимо больше у женщин во всех подгруппах (см. табл. 5).

Для изучения клинической значимости связи антропометрических показателей, характеризующих степень и тип ожирения, и уровня лептина проанализирована площадь под ROC-кривой. Установлено, что АО имеет AUC 0,88, $p < 0,001$, индекс ОТ/ОБ – 0,79, $p < 0,001$, индекс ОТ/рост – 0,89, $p < 0,001$. Между избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) и нормальным ИМТ AUC составила 0,62, $p < 0,001$; между ожирением I степени (ИМТ более 30, но менее 35 кг/м²) и нормальным ИМТ – 0,76, $p < 0,001$, между ожирением II степени (ИМТ более 35 кг/м²) и нормальной массой тела – 0,91, $p < 0,001$. Таким образом, отличное качество модели выявлено при ИМТ ≥ 35 кг/м² (ожирение II степени).

Таблица 5

Уровень лептина в группах с разными антропометрическими индексами, степенью и типами ожирения

Антропометрический индекс	Мужчины	Женщины	p
ИМТ < 25 кг/м ²	1,6 [0,7; 3,9]	13,1 [5,8; 19,6]	< 0,0001
ИМТ 25–29 кг/м ²	8,0 [4,3; 12,6]	35,9 [23,3; 43,4]	< 0,0001
ИМТ 30–35 кг/м ²	16,2 [10,5; 19,5]	41,5 [32,8; 62,5]	< 0,0001
ИМТ ≥ 35 кг/м ²	30,5 [17,2; 43,0]	96,2 [80,3; 119,3]	< 0,0001
p	< 0,0001	< 0,0001	
ОТ < 80 см у женщин и < 94 у мужчин	3,8 [1,3; 7,8]	16,7 [7,5; 30,4]	< 0,0001
ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 у мужчин	17,0 [13,6; 23,0]	43,9 [36,8; 78,9]	< 0,0001
p	< 0,001	< 0,001	
ОТ/ОБ < 0,9 у мужчин и < 1,0 у женщин	2,6 [0,9; 5,9]	9,4 [4,6; 16,2]	< 0,0001
ОТ/ОБ $\geq 0,9$ у мужчин и $\geq 1,0$ у женщин	22,6 [11,5; 40,9]	–	
p	< 0,0001		
ОТ/рост (< 0,42)	0,8 [0,42; 1,8]	7,1 [4,1; 12,6]	< 0,0001
ОТ/рост (0,42–0,46)	0,9 [0,5; 2,8]	15,4 [10,3; 23,4]	< 0,0001
ОТ/рост (0,46–0,49)	4,8 [3,92; 48,0]	17,2 [10,7; 24,4]	< 0,0001
ОТ/рост (0,49–0,54)	9,3 [6,4; 15,3]	30,7 [19,4; 42,7]	< 0,0001
ОТ/рост (0,54–0,58)	15,8 [12,2; 20,3]	42,5 [35,5; 72,4]	< 0,0001
ОТ/рост ($\geq 0,58$)	27,0 [17,7; 41,2]	79,9 [41,1; 111,6]	< 0,0001

ОБСУЖДЕНИЕ

Лептин — наиболее изученный пептидный гормон жировой ткани, регулирующий аппетит и потребление пищи через рецепторы гипоталамуса [7]. Он продуцируется и секретируется зрелыми адипоцитами из белой жировой ткани, включая подкожную жировую ткань, состоит из 167 аминокислот и кодируется на хромосоме 7 в локусе гена 128.24–128.26. Лептин может преодолевать гематоэнцефалический барьер, проявляет свое действие в основном в области гипоталамуса и связан с увеличением общей жировой массы тела. Гормон контролирует потребление пищи, связываясь со своим рецептором (LEPR) в гипоталамусе [8], что приводит к уменьшению чувства голода или к повышенному насыщению [9]. Он является антагонистом по отношению к грелину, гормону желудочно-кишечного тракта, участвующему в контроле голода и насыщения [9]. По некоторым данным лептин может влиять на периферическое ожирение, модулируя кардиометаболические состояния. Клетки, экспрессирующие рецептор лептина, и нейронные сети, опосредованные LEPR, регулируют нейроэндокринный выброс и симпатическую нервную функцию, что приводит к повреждению гомеостаза кардиометаболического состояния и нарушению передачи сигналов лептина в центральной нервной системе, вызывая метаболические нарушения, такие как ожирение, диабет 2 типа и гипертонию [9]. Кроме того, ожирение сопровождается резистентностью к лептину («гиперлептинемия»), которая приводит к активации иммунных клеток [10]. Гиперлептинемия связана с дисфункцией адипоцитов и эктопическими отложениями в периферических тканях и, как следствие, с резистентностью к инсулину. Лица с резистентностью к лептину потребляют больше еды и набирают больше веса [10].

Нами установлено, что содержание лептина у женщин больше, чем у мужчин (см. табл. 3). Другими авторами получены аналогичные результаты: на популяционной выборке из 500 человек (у мужчин — 4,4 [3,3; 5,5], у женщин — 8,3 [6,1; 9,2] нг/мл) [11], выборке из 90 человек [12], на небольшой выборке взрослых африканцев (у женщин — $30,77 \pm 19,16$, у мужчин $8,66 \pm 8,24$ нг/мл, $p < 0,0001$; гиперлептинемия наблюдалась у 66,96 %, а гипoadипонектинемия — у 44,35 % пациентов) [13]. Одним из объяснений данного феномена является то, что, по литературным данным, у женщин скорость синтеза лептина выше, чем у мужчин [14].

Уровень лептина достоверно увеличивался с ростом ИМТ как у мужчин, так и у женщин в нашем исследовании. Зависимость между со-

держанием лептина и ИМТ широко изучалась в нескольких популяциях, и основным результатом является положительная корреляция между этими двумя параметрами [15, 16]. По данным исследования, проведенного в Турции, концентрация лептина и ИМТ тесно связаны [17]. В работе, выполненной в Португалии, выявлена зависимость между уровнем лептина и ожирением [18]. В. Awede с коллегами показали, что у мужчин и женщин содержание лептина коррелирует с возрастом ($r = 0,2$; $p < 0,02$), ИМТ ($r = 0,572$; $p < 0,0001$), окружностью талии ($r = 0,534$; $p < 0,0001$), концентрацией инсулина натощак ($r = 0,461$; $p < 0,001$) и HOMA-IR ($r = 0,430$; $p < 0,0001$) [13].

В нашем исследовании уровень лептина в сыворотке крови связан с МС у молодого населения Новосибирска. В частности, участники с более высокой концентрацией гормона имели повышенный уровень факторов метаболического риска по сравнению с участниками с более низким уровнем лептина. Содержание лептина в сыворотке крови было предиктором МС у лиц обоих полов.

В литературе мало опубликовано результатов популяционных исследований, описывающих ассоциации уровня лептина и кардиометаболических факторов [6, 19]. Однако в проспективном когортном исследовании метаболизма на Кипре получено, что содержание лептина, а также его растворимого рецептора не только связаны с исходным ожирением и метаболическими факторами риска, но и предсказывают ожирение, МС и уровень глюкозы у восемнадцатилетних мужчин [20]. Более того, в когорте третьего поколения из Фрамингема концентрация лептина связана с повышенными шансами МС [21].

В настоящем исследовании увеличение вероятности МС с повышением уровня лептина выявлено у обоих полов с поправкой на возраст. J.E. Yun et al. сообщили, что содержание лептина коррелирует с риском МС более выражено у мужчин, чем у женщин, после учета вмешивающихся переменных [22]. Причиной этого могут быть гендерные различия в распределении жира в организме или эффекты половых стероидов. Кроме того, многие женщины придерживаются диеты, но мало занимаются физической нагрузкой, что может увеличить жировые отложения и уровень лептина, но не влияя на массу тела или ИМТ. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль лептина в распределении жировой ткани (висцеральной или подкожной), репродуктивных гормонов и МС.

По полученным нами данным, уровень лептина позволяет прогнозировать МС у обоих полов, что согласуется с результатами других исследований. Например, у взрослых мужчин, участвовавших в проспективном исследовании сердца, концентрация лептина ассоциировалась с развитием МС через 8 лет наблюдения [23]; P.W. Franks et al. сообщают, что содержание лептина предсказывает усиление МС с течением времени [24]. По данным M.M. Ghaedian et al., уровень лептина положительно коррелирует с САД и ДАД, при этом он значительно выше у пациентов с неконтролируемой, чем с контролируемой артериальной гипертензией ($p < 0,001$). Достоверной корреляции между содержанием лептина и другими кардиометаболическими факторами риска в данном исследовании получено не было [25, 26].

Когда мы оценили зависимость между уровнем лептина в сыворотке и антропометрическими показателями, наилучшая корреляция была с ИМТ. В противовес нашим результатам, в ходе финского исследования, проведенного на выборке из 214 мужчин и женщин в возрасте 90 лет и более, ИМТ и ОТ имели сильную значительную положительную связь с содержанием лептина как у женщин, так и у мужчин, но индекс ОТ/ОБ был связан с концентрацией лептина только у мужчин [26]. ОТ — общепринятый критерий ожирения, в то же время это еще и индикатор андрогенного типа ожирения, так как он определяется как избыточная ОТ, в то время как гиноидное ожирение — это, в первую очередь, большая ОБ. Низкая корреляция между уровнем лептина в сыворотке крови и ОТ может быть из-за преобладания андрогенного ожирения у этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение ассоциаций лептина с избыточной массой тела в молодой популяции г. Новосибирска показало, что концентрация лептина в группе лиц с ИМТ > 25 кг/м² была в 4 раза больше, чем в группе контроля (17,0 [8,6; 36,9] и 4,4 [1,5; 13,1] нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Как у мужчин, так и у женщин, вошедших в Q4 лептина, выявлено увеличение таких факторов риска, как ОТ, ОБ, ИМТ, АД, содержание ТГ, частота МС и снижение уровня ХС ЛПВП, у мужчин также в Q4 обнаружено повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП.

Пороговое значение содержания лептина для распознавания МС у мужчин — 6,5 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 87 %; Sp = 72 %), 8,3 нг/мл при равенстве чувствительности и специфичности

(Sp = Se = 78 %). У женщин соответствующие величины составляют 25,8 нг/мл (Se = 80%, Sp = 65%) и 31,0 нг/мл (Se = Sp = 72%). По данным ROC-анализа, с высоким уровнем лептина ассоциированы все изученные антропометрические параметры, отражающие избыточный вес, а максимальные показатели выявлены между ожирением II степени (ИМТ более 35 кг/м²) и нормальной массой тела — AUC 0,91, $p < 0,001$.

Таким образом, концентрация лептина в сыворотке ассоциирована не только с избыточной массой тела, но и с кардиометаболическими факторами риска и МС, а содержание лептина более 6,5 нг/мл у мужчин и 25,8 нг/мл у женщин характерно для лиц с МС.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Eckle R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolism syndrome. *Lancet*, 2005; 365 (9468): 1415–1428.
2. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюл. СО РАМН*, 2011; 31 (5): 100–106.
3. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.*, 2006; 119 (10): 812–819.
4. Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V. et al. The risk of type 2 diabetes mellitus in a Russian population cohort according to data from the HAPIEE project. *J. Personal. Med.*, 2021; 11 (2): 1–15.
5. Huang K.C., Lin R.C., Kormas N. et al: Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004; 28 (4): 470–475.
6. Hodge A.M., Boyko E.J., de Courten M. et al: Leptin and other components of the metabolic syndrome in Mauritius — a factor analysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001; 25 (1): 126–131.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*, 2006; 3 (1): 6–13. doi: 10.14341/2071-8713-49375
8. Jung C.H., Kim M.-S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch. Pharm. Res.*, 2013; 36: 201–207. doi: 10.1007/s12272-013-0020-y

9. Vu J.P., Larauche M., Flores M. et al. Regulation of appetite, body composition, and metabolic hormones by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *J. Mol. Neurosci.*, 2015; 56: 377–387. doi: 10.1007/s12031-015-0556-z
10. Friedman J.M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr. Rev.*, 1998; 56: S38–S46. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01685.x
11. Najam S.S., Awan F.R., Islam M. et al. Leptin correlation with obesity, diabetes and gender in a population from Faisalabad, Pakistan. *Arch. Med.*, 2016, 8: 5. doi: 10.21767/1989-5216.1000169
12. Kazmi A., Tariq K.M., Hashim R. Association of leptin with type diabetes in non-obese subjects. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*, 2012; 24: 186–189.
13. Awede B., Adovoekpe D., Adehan G. et al. Adiponectin, in contrast to leptin, is not associated with body mass index, waist circumference and HOMA-IR in subjects of a West-African population. *Physiol. Rep.*, 2018; 6: e13718–e13724, doi: 10.14814/phy2.13718
14. Kumari R., Kumar S., Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2019; 13: 2409–2417. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.005
15. Marita A.R., Sarkar J.A., Rane S. Type diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: study from Mumbai, Western India. *Mol. Cell. Biochem.*, 2005; 275: 143–151.
16. Wang Z., Zhuo Q., Fu P. et al. Are the associations of plasma leptin and adiponectin with type diabetes independent of obesity in older Chinese adults? *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2010; 26: 109–114.
17. Buyukbese M.A., Cetinkaya A., Kocabas R. et al. Leptin levels in obese women with and without type diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.*, 2004; 13: 321–325.
18. Coimbra S., Brandao Proenca J., Santos-Silva A., Neuparth M.J. Adiponectin, leptin, and chemerin in elderly patients with type diabetes mellitus: a close linkage with obesity and length of the disease. *Biomed. Res. Int.*, 2014; 2014: 701915.
19. Huang K.C., Lin R.C., Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004; 28 (4): 470–475.
20. Hamnvik O.P., Liu X., Petrou M. et al. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study. *Metabolism*, 2011; 60 (7): 987–993, doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.009
21. Ingelsson E., Larson M.G., Yin X. et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93 (8): 3149–3157.
22. Yun J.E., Kimm H., Jo J., Jee S.H. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and non-obese Korean populations. *Metabolism*, 2010, 59 (3): 424–429.
23. Galletti F., Barbato A., Versiero M. et al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J. Hypertens.*, 2007, 25 (8): 1671–1677.
24. Franks P.W., Brage S., Luan J. et al. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes. Res.*, 2005, 13 (8): 1476–1484.
25. Ghaedian M.M., Nazari Jaz A., Momeni M. et al. Plasma leptin level is positively associated with blood pressure measures independent of gender and BMI. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2020; 42: 31–35, doi: 10.1080/10641963.2018.1557684
26. Lisko I., Tiainen K., Stenholm S. et al. Are body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio associated with leptin in 90-year-old people? *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2013; 67: 420–422, doi: 10.1038/ejcn.2013.39

LEPTIN AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS
IN OVERWEIGHT PERSONS IN YOUNG AGE

S.V. Mustafina, D.V. Denisova, V.I. Alferova, V.S. Shramko, L.V. Shcherbakova

*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*

Aim of the study was to investigate the associations of leptin levels with cardiometabolic risk factors in overweight young people. **Material and methods.** From a representative sample of the young population of the Oktyabrsky district of Novosibirsk at the age of 25–35 years (636 people), all overweight people (196 persons) and people with normal body weight (control group 197 persons) were chosen for determination of serum leptin (393 people). Study design – case-control. Overweight was determined according to body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m². Leptin levels were determined by immunofluorescence analysis (IFA) using Elisa test systems (Diagnostics Biochem Canada Inc., Canada) on an IFA analyzer Multiscan EX (Finland). For calculations, the median and interquartile range were used (Me [25; 75]). **Results.** Leptin level in the study group with BMI ≥ 25 kg/m² was 4 times higher than in the control group (17.0 [8.6; 36.9] and 4.4 [1.5; 13.1] ng/ml, respectively). The indicators of risk factors in leptin content quartiles were analyzed: it was found that in men and women included in leptin Q4 the waist circumference, hip circumference, BMI, blood pressure, triglyceride content were more than in Q1; they also showed an increase in the frequency of metabolic syndrome and a decrease in the level of high-density cholesterol. In addition, in men, in contrast to women, leptin Q4 showed an increase in total cholesterol and low-density cholesterol level. According to the ROC analysis, all studied anthropometric parameters reflecting overweight were associated with a high level of blood leptin, and the maximum associations were found between obesity grade II (BMI more than 35 kg/m²) and normal body weight – area under ROC curve 0.91, $p < 0.001$. The threshold value of the leptin level for detecting MS in men is 6.5 ng/ml, in women 25.8 ng/ml. **Conclusions.** Serum leptin levels are associated with cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in young population, and leptin levels above 6.5 ng/ml in men and 25.8 ng/ml in women are characteristic of individuals with metabolic syndrome.

Keywords: overweight, obesity, leptin, cardiometabolic risk factors, young population.

*Статья поступила 10 июля 2021 г.
Принята к печати 20 июля 2021 г.*

ОБЗОРЫ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-2-61-71

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МНОГОГРАННОСТЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ
ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ: ПОИСК ЗОЛОТОЙ СЕРЕДИНЫ

В.А. Метельская

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины Минздрава России
101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3*

Настоящий обзор посвящен анализу зависимости между содержанием в плазме крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и риском заболеваний, связанных с атеросклерозом. Рассмотрено клиническое значение крайне высоких концентраций ХС ЛПВП и их вклад в атеропротективные свойства этих липопротеинов. Поскольку научные дискуссии относительно роли уровня ХС ЛПВП в детерминации риска атеросклеротических заболеваний продолжают до сих пор, в обзоре представлены и проанализированы доводы ведущих специалистов как «за», так и «против» новых взглядов на ЛПВП. Существенное внимание уделено анализу возможных причин и механизмов проатерогенных эффектов ЛПВП, обнаруживаемых у лиц с очень высоким содержанием ХС ЛПВП, которые изучаются с помощью методов протеомики и метаболомики. Обсуждается вопрос, все ли субпопуляции ЛПВП обладают одинаковым антиатерогенным потенциалом или становятся одинаково проатерогенными, в какой степени биологическая активность ЛПВП определяется вариациями их субфракционного спектра. Рассматриваются принципы разработки доступного метода оценки функциональной активности ЛПВП.

Ключевые слова: липопротеины высокой плотности, холестерин ЛПВП, обратный транспорт холестерина, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, функциональная активность ЛПВП, менделевская рандомизация.

ВВЕДЕНИЕ

Транспорт липидов в организме осуществляется системой липопротеинов плазмы крови и носит направленный характер. Это, с одной стороны, доставка экзогенных (поступающих с пищей) и эндогенных (синтезирующихся в организме) липидов, в том числе холестерина (ХС), к тканям в составе аполипопротеин (апо) В-содержащих липопротеинов низких плотностей. С другой стороны, это перенос ХС из периферических тканей в печень и его удаление из организма (обратный транспорт ХС), который осуществляют апо АI-содержащие липопротеины высокой плотности (ЛПВП). В отличие от липопротеинов очень низкой плотности, транспортирующих триглицериды, и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), осуществляющих прямой транспорт ХС, содержание которых зависит от поступления пищи, продукция ЛПВП не зависит от внешних источников, т.е.

уровень ХС ЛПВП детерминирован только нашими генами.

Помимо обратного транспорта ХС, ЛПВП осуществляют множество других биологических функций, которым приписывают дополнительные положительные воздействия на сосудистую стенку [1, 2]. К ним относятся антиоксидантные, включая защиту ЛПНП от окислительного повреждения, антиапоптотические, противовоспалительные, регуляция активности системы комплемента, контроль коагуляции и модуляция эндотелиальной функции, в том числе за счет влияния на продукцию оксида азота (NO). Кроме того, ЛПВП участвуют в регуляции метаболизма глюкозы, служат переносчиками эссенциальных жирных кислот и витаминов, обладают антипротеазной и антиинфекционной активностью [1–4].

По составу основных апобелков сферические ЛПВП классифицируются на две субпопуляции: содержащие только апо АI (в основном это бо-

Метельская Виктория Алексеевна — д-р биол. наук, проф., ORCID 0000-0001-8665-9129,
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

лее крупные и менее плотные частицы ЛПВП₂) и содержащие апо AI и апо AII (в основном это частицы ЛПВП₃). Обе субпопуляции вовлечены в обратный транспорт ХС с участием таких механизмов, как пассивная диффузия или рецептор-опосредованный захват ХС из клеток [5].

Однако белковый состав ЛПВП не ограничивается присутствием только аполипопротеинов, участвующих в транспорте липидов. Применение методов протеомного анализа значительно расширило наше понимание белкового разнообразия ЛПВП: оказалось, что частицы ЛПВП содержат компоненты системы комплемента, ингибиторы протеаз, участвующие в гемостазе, белки острофазного ответа, медиаторы иммунной функции и даже белки, связывающие металлы [6, 7]. Таким образом, разнообразие присущих ЛПВП функций вполне закономерно объясняется варибельным составом их белков. А это, в свою очередь, вызывает закономерный вопрос: изменяется ли протеом ЛПВП на фоне заболеваний, в частности сердечно-сосудистых (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз?

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – НОВЫЕ ДАННЫЕ

В исследованиях, проведенных на популяционных выборках здоровых людей, в частности Фремингемском исследовании [8], установлена обратная связь между концентрацией ХС ЛПВП в крови и величиной сердечно-сосудистого риска [9]. Было убедительно показано, что ЛПВП эпидемиологически и клинически связаны с проявлением ССЗ, причем низкий уровень ХС ЛПВП независимо ассоциировался с высоким сердечно-сосудистым риском [10], тогда как увеличение его содержания было связано с защитой от ССЗ в условиях первичной профилактики.

Однако результаты проведенных в последние годы эпидемиологических, клинических и генетических (с использованием менделевской рандомизации) исследований поставили под сомнение эту, общепринятую в течение почти 50 лет концепцию. Оказалось, что если низкий уровень ХС ЛПВП действительно способствует ускоренному развитию атеросклеротических заболеваний, то увеличение его содержания, особенно аномально резкое, вовсе необязательно связано с меньшим риском: в некоторых группах пациентов с установленной хронической ишемической болезнью почек обратная связь между уровнем ХС ЛПВП и событием ослабевала [10]. Следует отметить, что связь между концентрацией ХС ЛПВП и сердечно-сосудистым риском довольно сложная и на самом деле не является линейной.

Например, при уровне ХС ЛПВП выше ~60 мг/дл (1,5 ммоль/л) дальнейшего улучшения прогноза не наблюдали [11]. В исследовании, включавшем более 1 млн ветеранов США, обнаружена U-образная зависимость между содержанием ХС ЛПВП и общей смертностью; при этом самая низкая смертность была связана со значением 50 мг/дл (1,25 ммоль/л) [12].

Таким образом, уровень ХС, транспортируемого в составе ЛПВП, не отражает их функциональную активность или защитную функцию. Основной вклад в обратный транспорт ХС обеспечивают частицы ЛПВП как таковые, и, поскольку их состав при острых и хронических заболеваниях изменяется, интерпретировать ХС ЛПВП как эквивалент функции ЛПВП или как «хороший холестерин», неверно [13].

Снижение концентрации ХС ЛПВП часто смешивают с другими проатерогенными состояниями, особенно с наличием воспаления и повышенным уровнем проатерогенных липопротеинов, богатых триглицеридами, и их ремнантов, а также мелких плотных частиц ЛПНП. Детальный анализ данных Фремингемского исследования показал, что прогностическая ценность ХС ЛПВП зависит от содержания ХС в составе потенциально атерогенных ЛПНП и от концентрации триглицеридов [13]. Широко распространенный расчет соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП применим не для всех пациентов и не всегда позволяет оценить уровень риска, например, когда сочетание высоких уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП может привести к неправильному выводу о том, что риск невысок [13].

В отличие от уровня ХС ЛПНП, содержание в крови ХС ЛПВП коррелирует с сердечно-сосудистым риском только у здоровых людей. Согласно результатам двух крупномасштабных проспективных популяционных исследований (более 116 тыс. человек) экстремально высокие концентрации ХС ЛПВП и у мужчин, и у женщин ассоциируются с увеличением общей смертности. Зависимость между этими показателями носит U-образный характер и более ярко выражена у мужчин. Оказалось, что имеется диапазон концентраций ХС ЛПВП, где риск смерти от всех причин минимален; для мужчин медиана составляет 1,9 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,4–2,0) ммоль/л, для женщин – 2,4 (95 % ДИ 1,8–2,4) ммоль/л [14]. Подобная зависимость обнаружена между уровнем ХС ЛПВП и сердечно-сосудистой смертностью, включая ИБС и инфаркт миокарда (ИМ); концентрация ХС ЛПВП, при которой риск минимален, составляет 1,5 ммоль/л для мужчин и 2,0 ммоль/л для женщин [14].

Аналогичная U-образная зависимость получена в исследовании, выполненном в Eмогу Cardiovascular Biobank (США): анализ почти 6 тыс. пациентов показал, что риск сердечно-сосудистого события или сердечно-сосудистой смерти был больше как среди лиц, имевших концентрацию ХС ЛПВП менее 41 мг/дл (1,1 ммоль/л), так и среди тех, у кого уровень ХС ЛПВП превышал 60 мг/дл (1,5 ммоль/л). Такая зависимость сохранялась и после поправок на другие факторы риска ССЗ, включая сахарный диабет, курение и повышенный уровень ХС ЛПНП, а также на факторы, влияющие на уровень ХС ЛПВП, включая потребление алкоголя, пол и расовую принадлежность [15].

Концепцию общей защитной роли ХС ЛПВП в отношении ИБС не удалось подтвердить и с помощью генетических исследований [13, 16]. Результаты крупномасштабных исследований с применением полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) не выявили наличия прямой причинно-следственной связи между нарушениями ЛПВП и атеросклерозом [16]. Оказалось, что если у лиц без ССЗ в анамнезе концентрация ХС ЛПВП обратно связана с риском развития сердечно-сосудистых событий в будущем, то у лиц с метаболическими нарушениями или проявлениями ССЗ эта связь может отсутствовать.

Согласно данным эпидемиологических наблюдательных исследований, увеличение уровня ХС ЛПВП на 1 SD сопряжено со снижением риска ИМ (отношение шансов (ОШ) 0,62, 95 % ДИ 0,58–0,66). Однако возрастание содержания ХС ЛПВП на 1 SD согласно генетической шкале риска не связано с риском ИМ (ОШ 0,93, 95 % ДИ 0,68–1,26; $p = 0,63$). При этом повышение концентрации ХС ЛПНП (данные эпидемиологических наблюдений) на 1 SD (ОШ 1,54, 95 % ДИ 1,45–1,63) соответствовало ее увеличению по генетической шкале (ОШ 2,13, 95 % ДИ 1,69–2,69; $p = 2 \times 10^{-10}$). Авторы делают вывод о том, что наследственные механизмы, обуславливающие повышение уровня в плазме крови ХС ЛПВП, по-видимому, не связаны со снижением риска развития ИМ. Таким образом, эти данные дают основания усомниться в том, что увеличение содержания ХС ЛПВП обязательно должно транслироваться в уменьшение риска ИМ [17]. Иными словами, исследователи приходят к заключению, что концентрация ХС ЛПВП не отражает биологические функции этих липопротеинов, которые, вероятно, зависят от количества и липидного состава; более того, патологически измененные по составу ЛПВП могут оказывать негативное воздействие на сосудистую стенку.

В течение последних нескольких лет обратная связь между содержанием ХС ЛПВП и сердечно-сосудистыми исходами была оспорена и неудачами нескольких препаратов, предназначенных для повышения уровня ХС ЛПВП, а также генетическими исследованиями [18]. Так, клинические испытания с применением лекарственных препаратов, вызывающих увеличение концентрации ХС ЛПВП (ниацина и ингибиторов белка – переносчика эфиров ХС, БПЭХС), не оправдали надежд исследователей [19]. Иными словами, высокий уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови больше не может считаться защитным [13]. Одним из возможных объяснений этой парадоксальной ситуации может быть тот факт, что крайне высокое содержание ХС ЛПВП служит отражением наличия «дисфункциональных ЛПВП», которые не препятствуют, а, наоборот, способствуют развитию атеросклеротических ССЗ. Таким образом, в дополнение к негативной роли низкого уровня ХС ЛПВП как фактора риска ССЗ, его существенное увеличение не всегда является протективным фактором. В связи с этим фокус внимания начал смещаться от представления, ориентированного на уровень ХС ЛПВП, к альтернативным показателям, отражающим их функцию.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛПВП: ДОВОДЫ «ЗА» И «ПРОТИВ»

В 2019 г. в журнале *Atherosclerosis* опубликован обзор в виде диспута между ведущими специалистами в области изучения ЛПВП, Филипом Бартером (Philip Barter), выступающим в поддержку концепции о необходимости измерять уровень ХС ЛПВП для оценки и прогнозирования риска атеросклеротических ССЗ, и Жаком Жинестом (Jacques Genest), обосновывающим противоположную точку зрения [9].

С точки зрения Филипа Бартера, в настоящее время возник ряд вопросов относительно роли ЛПВП в патогенезе ССЗ атеросклеротического генеза. С одной стороны, действительно доказано, что низкий уровень ХС ЛПВП является надежным независимым предиктором риска развития этих заболеваний; с другой – результаты недавно проведенных исследований посеяли сомнения, действительно ли ЛПВП защищает от атеросклероза. Тем не менее, считает Бартер, это не повод отрицать, что концентрация ХС ЛПВП является мощным инструментом, который целесообразно использовать для стратификации риска ССЗ, связанных с атеросклерозом.

Его оппонент Жак Жинест соглашается, что с внедрением в клиничко-лабораторную практику, начиная с 1970-х годов прошлого века,

количественного определения ХС ЛПВП стартовала новая эра в области кардиоваскулярной медицины. Измерение содержания ХС ЛПВП было частью стратификации пациентов по уровню сердечно-сосудистого риска на протяжении последних нескольких десятилетий. Действительно, ЛПВП благоприятно влияют на состояние артериальной стенки, способствуя удалению избытка ХС из нагруженных липидами макрофагов. Однако в качестве возражений Жинест указывает, что эти эффекты весьма слабо коррелируют с уровнем ХС ЛПВП. Согласно данным эпидемиологических исследований, установленная связь прослеживается в основном для здоровых лиц, а данные, полученные недавно с помощью менделевской рандомизации, не подтверждают наличия причинно-следственной связи. Более того, не раз предпринимавшиеся попытки увеличения концентрации ХС ЛПВП с помощью фармакологического воздействия не увенчались успехом. Поэтому, как считает профессор Жинест, пришло время отказаться от использования измерения уровня ХС ЛПВП для стратификации риска и принятия на его основании клинических решений и удвоить усилия по выявлению более адекватных маркеров функциональной активности ЛПВП, чем содержание в них ХС.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРОАТЕРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ЛПВП

Как уже отмечено, ЛПВП помимо обратного транспорта ХС выполняют целый ряд атеропротективных функций, что во многом обусловлено их гетерогенностью по размеру, заряду, плотности, по составу липидов и апобелков и, соответственно, биологической активности. На современном этапе развития биомедицинской науки возможные причины и механизмы проатерогенных эффектов ЛПВП, обнаруживаемых у лиц с очень высоким уровнем ХС ЛПВП, активно изучаются с помощью методов протеомики, метаболомики и липидомики. Появление и применение этих новых технологий позволили обосновать изменение ранее существовавших взглядов на ЛПВП от модели гомогенного переносчика ХС до сложной совокупности части различного состава и функциональности [20].

Устоявшееся представление о том, что увеличение содержания ХС ЛПВП в популяции позволяет прогнозировать снижение сердечно-сосудистого риска, привело к ожиданию благоприятного эффекта такого повышения независимо от его механизмов. Однако верифицировать справедливость этого заключения

в ситуациях, когда уровень ХС ЛПВП контролируется в основном одним геном, а не совокупностью нескольких генетических и экологических факторов, оказалось не просто [21]. В ходе наблюдательных исследований установлено, что концентрация ХС в составе ЛПНП и ЛПВП имеет противоположные ассоциации с риском развития ИМ: в первом случае — положительную, во втором — отрицательную. Однако наблюдательные исследования не могут установить различие между причинной ролью в патологическом процессе и маркером лежащих в его основе патофизиологических нарушений.

На современном этапе для проверки гипотезы о том, что связь биомаркера с заболеванием является причинно-следственной, используется метод менделевской рандомизации, учитывающий факт случайного распределения генотипов во время мейоза и его независимости от наследственных факторов, а также неподверженности генов к изменениям в результате заболевания [17].

Моногенные заболевания, связанные с дефицитом ХС ЛПВП, вызваны мутациями в генах, кодирующих апо АІ, АТФ-связывающий кассетный транспортер типа АІ (ABCA1), ответственный за передачу внутриклеточного ХС на ЛПВП, и лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ). Например, уникальная мутация в гене апо АІ в виде одной аминокислотной замены (173Arg3Cys, более известная как апо АІ_{Milano}), ассоциируется с низким уровнем ХС ЛПВП и парадоксальной защитой от ССЗ. Аналогичным образом некоторые полиморфизмы в гене *ABCA1* связаны со значительным уменьшением содержания ХС ЛПВП, но не демонстрируют связи с повышенным сердечно-сосудистым риском [22].

Протективное действие ЛПВП выявить не удалось и при анализе увеличения концентрации ХС ЛПВП, обусловленного мутациями или полиморфизмами в генах, которые кодируют белки, регулирующие ремоделирование ЛПВП (например, БПЭХС) или их клиренс (скэвинджер-рецептор класса В типа І, SR-BI), а в работах по изучению эффективности ингибиторов БПЭХС продемонстрировано усугубление атеросклероза, несмотря на значительное повышение (на 60 % и более) уровня ХС ЛПВП в плазме крови, достигнутое при лечении этими препаратами [21].

Данные о связи между дефектами БПЭХС и ИБС довольно противоречивы: одни авторы полагают, что пациенты с дефицитом БПЭХС имеют сниженный риск ИБС, в то время как другие считают, что, несмотря на повышение уровня ХС ЛПВП, эти частицы (как и ЛПНП)

являются дисфункциональными и могут не оказывать кардиопротективного действия [5].

Полногеномный анализ ассоциаций, включивший более 100 тыс. человек, выявил однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в гене *LXAT*, который оказался значимым маркером вариаций уровня ХС ЛПВП [23]. Согласно эпидемиологическим расчетам, снижение уровня ХС ЛПВП в плазме крови на 13 % (0,21 ммоль/л) сопряжено с увеличением риска развития ИМ на 18 %. Однако оказалось, что, хотя указанный полиморфизм ассоциировался с уменьшением содержания ХС ЛПВП на 0,21 ммоль/л, риск ИМ или других ишемических конечных точек не возрастал. Эти данные служат еще одним свидетельством того, что эпидемиологически наблюдаемая обратная связь между концентрацией ХС ЛПВП и ИБС не носит причинно-следственный характер [24].

Еще одной причиной утраты защитной функции ЛПВП даже при высоком уровне ХС ЛПВП могут быть генетически детерминированные дефекты SR-BI — основного рецептора, обеспечивающего захват клетками ХС, транспортируемого в составе ЛПВП. Вклад SR-BI в метаболизм ЛПВП и повышенный риск ИБС остаются до конца не выясненными. В ходе таргетного секвенирования кодирующих областей липид-модифицирующих генов у 328 человек с очень высоким содержанием ХС ЛПВП удалось выявить пациента, гомозиготного по варианту (с утратой функции) с заменой лейцина на пролин в положении 376 (P376L) в гене *SCARBI*, кодирующем рецептор SR-BI [25]. Оказалось, что у носителей этого варианта нарушен посттрансляционный процессинг SR-BI; эксперименты с использованием культуры гепатоцит-подобных клеток, полученных из плюрипотентных стволовых клеток гомозиготного носителя этой мутации, и у мышей показали, что способность осуществлять селективный захват ХС из ЛПВП утрачена. Примечательно, что в крупных популяционных исследованиях показано, что гетерозиготные носители варианта P376L имеют значительно увеличенный уровень ХС ЛПВП по сравнению с остальными участниками, при этом у них повышен и риск развития ИБС (ОШ 1,79) [25].

Наиболее интересной находкой этого исследования можно, вероятно, считать тот факт, что, несмотря на повышение содержания ХС ЛПВП, риск развития ИБС у носителей варианта P376L больше. Эти результаты хорошо согласуются с данными о том, что более важной оценкой является функциональная активность ЛПВП, а не абсолютный уровень входящего в их состав ХС. Полученные авторами данные позво-

ляют полагать, что снижение у человека функции печеночного рецептора SR-BI приводит к нарушениям обратного транспорта ХС, что, в свою очередь, и обуславливает повышенный риск ИБС, несмотря на высокий уровень ХС ЛПВП. Справедливости ради стоит отметить, что SR-BI помимо печени экспрессируется в сосудистых клетках, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки и макрофаги, где они могут оказывать протективное антиатеросклеротическое действие [26, 27].

В совокупности проведенные исследования убедительно свидетельствуют о том, что избыточная экспрессия рецептора SR-BI сопряжена с низким уровнем ХС ЛПВП и замедляет развитие атеросклероза [28, 29], тогда как делеция в гене *SR-BI* ассоциирована с увеличением содержания ХС ЛПВП [30] и с ускоренным атерогенезом [31–33]. Клиническое значение этих данных пока остается неясным.

Изучая роль эндотелиальной липазы в детерминации уровня ХС ЛПВП, В.Ф. Voight et al. применили два подхода, также основанных на менделевской рандомизации. В первом случае в качестве инструмента они использовали SNP гена, кодирующего этот фермент (*LIPG* Asn396Ser), и протестировали его в 20 исследованиях, включивших в общей сложности более 20 тыс. случаев ИМ и почти 100 тыс. контролей, во втором случае — генетическую шкалу риска, включавшую 14 обычных (общих) SNP, которые ассоциируются только с уровнем ХС ЛПВП, и протестировали эту шкалу на когорте, включавшей более 12 тыс. больных, перенесших ИМ, и более 40 тыс. контрольных лиц. В качестве положительного контроля оценивали генетическую шкалу из 13 общих SNP, ассоциирующихся только с уровнем ХС ЛПВП. Обнаружено, что носители аллеля *LIPG* 396Ser (с частотой 2,6 %) имели более высокое содержание ХС ЛПВП (на 0,14 ммоль/л; $p = 8 \times 10^{-13}$), но одинаковые уровни других липидных и нелипидных факторов риска ИМ по сравнению с теми, кто не являлся носителем указанного аллеля. Авторы рассчитали, что эти различия в концентрации ХС ЛПВП должны привести к снижению риска развития ИМ на 13 % (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,84–0,91), однако оказалось, что аллель 396Ser с риском ИМ не связан (ОШ 0,99; 95 % ДИ 0,88–1,11; $p = 0,85$) [17].

На метаболизм ЛПВП определенное влияние оказывает и печеночная липаза, которая модулирует уровень ХС, входящего в состав ЛПВП, а также их субфракционный спектр [21]. Эти наблюдения обосновывают представление о том, что повышение уровня ХС ЛПВП, обусловленное мутациями печеночной липазы,

не ассоциируется с атеропротективным действием, а, наоборот, может увеличить сердечно-сосудистый риск.

Убедительные данные свидетельствуют о том, что состав ЛПВП и их сосудистые эффекты существенно меняются в ходе реализации острофазного иммунного ответа (системного ответа на инфекцию, хирургическое вмешательство, ИМ и хроническое воспаление), когда ЛПВП обогащаются острофазными белками, приобретают провоспалительные свойства и стимулируют экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. В связи с этим ряд исследователей считают, что в условиях *in vivo* ЛПВП способны «переводить» провоспалительный острофазный ответ в воспаление. Действительно, ЛПВП, полученные от больных ИБС (в отличие от ЛПВП здоровых лиц), при взаимодействии с эндотелиальными клетками демонстрируют провоспалительный фенотип. Модификация белковых компонентов ЛПВП, вызванная прооксидантным окружением при формировании острофазного ответа, может превратить ЛПВП из противовоспалительной частицы в провоспалительную [34].

Еще одним свидетельством нарушения функции ЛПВП служат результаты исследований, показавших, что ЛПВП и апо AI, выделенные из атеромы человека, дисфункциональны и подвержены активному окислению под действием содержащейся в макрофагах миелопероксидазы. В кровотоке окисленный апо AI присутствует в низкой концентрации, но в артериях, пораженных атеросклерозом, она существенно возрастает, что ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ. Высказано предположение, что увеличение уровня окисленного апоAI может служить маркером проатерогенного процесса в артериальной стенке [35]. С результатами этого исследования согласуются данные о том, что дисфункциональные ЛПВП обладают нарушенным противовоспалительным потенциалом, а их детекция у пациентов с ИБС действительно может помочь различать пациентов с острым коронарным синдромом и со стабильной ИБС [36]. Кроме того, обнаружено, что опосредованное миелопероксидазой окисление апоAI ухудшает способность ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС, а также их антиоксидантную и противовоспалительную активность [37]. К дисфункции ЛПВП может приводить и карбамилрование белков, что повышает вероятность образования пенистых клеток при атеросклеротических поражениях [35]. Еще одним механизмом нарушения функции ЛПВП может быть гликирование — модификация апобелков, способствующая ускорению атеросклероза, наблюдаемому при сахарном диабете 2 типа.

Проявлению негативных свойств других факторов риска ССЗ, таких как курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа и старение, может способствовать потеря способности ЛПВП защищать эндотелий [20]. Продукция эндотелиоцитами вазодилатора оксида азота (NO) при участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) — тонко регулируемый процесс, крайне важный для сохранения сосудистого гомеостаза. Способность ЛПВП модулировать активность eNOS продемонстрирована как в опытах *in vitro* с использованием первичной культуры эндотелиальных клеток человека, так и в условиях *in vivo* на животных моделях и на человеке после внутривенного введения рекомбинантных ЛПВП. Показано, что ЛПВП стимулируют активность eNOS в клетках эндотелия посредством взаимодействия с SR-BI. Недавно расшифрован более детальный молекулярный механизм SR-BI-опосредованных сигнальных путей, который представляет собой последовательную активацию ряда киназ (Src, PI-3K, Akt, Erk1/2 MAPK I), что влечет за собой активацию eNOS за счет ее фосфорилирования по остатку Ser11765 [20].

ЛПВП способны сохранять целостность эндотелиального монослоя за счет ускорения его репарации после повреждения, а также посредством угнетения апоптоза клеток эндотелия. Однако действие ЛПВП на эндотелий отличается высокой гетерогенностью, которая определяется их источником. Так, в эксперименте показано, что ЛПВП, полученные от здоровых лиц либо реконструированные, способны модулировать эндотелиальную функцию, оказывая потенциальный антиатерогенный эффект. В то же время ЛПВП от больных ИБС изменяют свои свойства и становятся провоспалительными; они более не способны стимулировать продукцию NO клетками эндотелия и, соответственно, утрачивают свойство ускорять его репарацию, демонстрируя таким образом изменение качества ЛПВП больных ИБС. Предложен ряд механизмов, объясняющих изменение влияния ЛПВП на функцию эндотелия у больных ИБС; среди них окислительная модификация липидов и белков, входящих в состав ЛПВП, например апо AI и параоксоназа-1, а также изменения протеома ЛПВП в целом [38].

СУБФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛПВП – РОЛЬ В ДЕТЕРМИНАЦИИ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Вопросы о том, все ли субпопуляции ЛПВП обладают одинаковым антиатерогенным потенциалом или становятся одинаково проатероген-

ными, в какой степени биологическая активность ЛПВП определяется вариациями их субфракционного спектра, требуют отдельного рассмотрения. ЛПВП — высокогетерогенный класс липопротеинов, различающихся по плотности, размеру, электрофоретической подвижности и белково-липидному составу. Анализ липидома ЛПВП позволил выявить более 200 видов липидов, входящих в состав ЛПВП у лиц с нормолипидемией, включая фосфолипиды, сфинголипиды, стероиды, эфиры ХС, три-, ди- и моноглицериды и жирные кислоты [39, 40]. Функциональный анализ 100 белков, обнаруженных в составе ЛПВП, показал, что почти половина из них либо относится к протеазам, вовлеченным в процессы, связанные с атерогенезом (воспаление, свертывание крови, активация системы комплемента), либо участвуют в регуляции активности этих ферментов [41]. Помимо белков и липидов в составе ЛПВП обнаружены микроРНК и другие биологически активные молекулы [39].

В субфракционном спектре ЛПВП обычно выделяют крупные ЛПВП, или подкласс ЛПВП₂ (субфракции 1–3), промежуточные ЛПВП (субфракции 4–7) и мелкие ЛПВП, или подкласс ЛПВП₃ (субфракции 8–10) [42]. Ранее при анализе ассоциаций субфракций ЛПВП с традиционными факторами риска, тяжестью коронарного синдрома и исходами в когорте нелеченых пациентов со стабильной ИБС показано, что дальнейшее увеличение концентрации крупных частиц ЛПВП связано с уменьшением сердечно-сосудистого риска. Однако в более поздних исследованиях с применением ингибиторов БПЭХС и ниацина, в которых не удалось продемонстрировать существенного снижения сердечно-сосудистого риска, несмотря на возрастание уровня ХС ЛПВП, установлено, что эти препараты увеличивают в основном концентрацию крупных частиц ЛПВП, которые уже «перегружены» ХС и утратили свою атеропротективную функцию по удалению избытка ХС из тканей [16]. Эти выводы нашли свое подтверждение при проведении апостериорного анализа результатов двух крупных проспективных исследований — IDEAL (Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering) и EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk), показавших, что очень высокий уровень ХС ЛПВП в плазме крови (≥ 70 мг/дл) и наличие очень крупных частиц ЛПВП ($> 9,53$ нм) ассоциируются с повышенным риском ССЗ [16, 43].

Вместе с тем есть данные, свидетельствующие о том, что мелкие плотные частицы ЛПВП могут быть более «функциональными» во мно-

гих защитных механизмах. Действительно, они эффективнее осуществляют захват ХС из нагруженных липидами макрофагов и проявляют более мощную антиоксидантную, противовоспалительную, антитромботическую, противоинфекционную и цитопротекторную активность по сравнению с более крупными частицами ЛПВП [16, 44]. Кажущееся противоречие в отношении атеропротективного потенциала различных субфракций ЛПВП можно объяснить данными, показывающими, что присутствие крупных частиц ЛПВП связано с меньшим количеством циркулирующих частиц ЛПНП, в первую очередь, высокоатерогенных мелких плотных ЛПНП. Кроме того, обнаружено, что при метаболическом синдроме мелкие плотные частицы ЛПВП становятся дисфункциональными и характеризуются сниженной антиоксидантной активностью [16].

Таким образом, несмотря на то что точные механизмы взаимосвязи между субфракционным профилем ЛПВП и их функциональной активностью остаются неясными, можно полагать, что именно концентрация ХС в отдельных субфракциях ЛПВП в большей степени отражает их функциональную активность, чем уровень общего ХС, содержащегося в ЛПВП. В совокупности эти данные, несомненно, свидетельствуют о потенциальной пользе изучения субфракционного профиля ЛПВП [45] и измерения концентрации ХС в отдельных субфракциях.

В то же время возникает вопрос: являются ли ЛПВП единым целым с многочисленными взаимозаменяемыми белковыми компонентами или это совокупность индивидуальных частиц с различными функциональными возможностями? Это принципиальный вопрос в отношении фармакологических подходов к изменению функции ЛПВП: если это единая структура, то задачей должно стать увеличение количества частиц ЛПВП в целом, что позволит добиться улучшения большинства их функций; если же отдельные субпопуляции выполняют различные функции, то наиболее выгодно фармакологически повышать содержание только определенных из них, особенно если изменение других субпопуляций может иметь негативные последствия.

НОВЫЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛПВП

В работах последних лет обнаружена обратная связь между частотой сердечно-сосудистых событий в популяции и способностью ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС; это позволило предложить использование оценки активности данного процесса в качестве нового биомаркера атеросклероза [46, 47].

Обсуждается несколько механизмов выхода ХС из макрофагов с участием ЛПВП, которые включают транспортеры ABCA1 и ABCG1, а также SR-BI. Хотя экспорт ХС из макрофагов составляет лишь малую долю от общего обратного транспорта ХС из периферических тканей (так называемого эффлюкса), он, по-видимому, является наиболее важным компонентом в отношении атеропротекции и может служить сурrogатным маркером оценки функциональной активности ЛПВП и даже лучшим показателем, чем уровень ХС ЛПВП, для прогнозирования риска развития ИБС [48]. Именно поэтому в качестве измеряемого показателя предложено оценивать способность ЛПВП акцептировать ХС из макрофагов – первый этап обратного транспорта ХС [46].

Согласно недавно полученным данным, увеличение сердечно-сосудистого риска связано с неэффективностью обратного транспорта ХС, а также с наличием обогащенных триглицеридами и окислительно модифицированных мелких частиц ЛПВП [49]. Однако вопрос, зависит ли активность обратного транспорта ХС от уровня ХС, транспортируемого в составе ЛПВП и принятого в качестве биомаркера риска ССЗ в рамках первичной профилактики, остается неясным [47]. Имеются данные о том, что степень выхода ХС из макрофагов как мера функциональной активности ЛПВП обратно коррелирует с толщиной комплекса «интима – медиа» и наличием ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза, независимо от уровня ХС ЛПВП [48]. Можно полагать, что добавление определения активности эффлюкса ХС к оценке традиционных факторов риска приведет к улучшению показателей дискриминации и реклассификации [16].

В настоящее время методы оценки функции ЛПВП отсутствуют либо доступны только для научных исследований, однако разработка методов, например, на основе антител, распознающих модификации в белковых компонентах ЛПВП, или анализа протеома ЛПВП, позволит лучше понять роль дисфункциональных ЛПВП как факторов риска развития ССЗ и поиска мишеней для таргетной терапии этих нарушений, направленной не столько на увеличение уровня ХС ЛПВП, сколько на восстановление их атеропротективной функции.

Поскольку снижение или повышение содержания ХС ЛПВП и нарушение функций ЛПВП происходят не всегда параллельно, обсуждаются принципы разработки доступного метода оценки функциональной активности ЛПВП. При этом очевидно, что основное внимание следует уделять разработке средств активации обратно-

го транспорта ХС из макрофагов, а не просто увеличения уровня ХС ЛПВП; именно поэтому актуально изучение механизмов обратного транспорта [19]. В будущем на смену количественному измерению ХС ЛПВП может прийти определение патофизиологически значимых белков и/или липидов, ассоциированных с ЛПВП, однако в настоящее время такие анализы в рамках рутинной клинической практики не доступны.

Сохраняет свою актуальность и поиск ответов на ряд других важнейших вопросов, в том числе: каково клиническое значение обнаруженных зависимостей в связи с необходимостью реклассификации пациентов с крайне высоким уровнем ХС ЛПВП в группу лиц, угрожаемых с точки зрения преждевременного развития атеросклеротических заболеваний и назначения им липид-корректирующей терапии; целесообразна ли дальнейшая разработка лекарственных препаратов, направленных на увеличение уровня ХС ЛПВП и насколько актуальна медикаментозная коррекция уровня ХС ЛПВП. Ответы, вероятно, будут получены в ближайшем будущем. Тем не менее стоит отметить, что хотя ХС ЛПВП в настоящее время не считается валидной мишенью для медикаментозной терапии [13], увеличение его уровня путем изменения образа жизни (отказ от курения, физическая нагрузка) имеет положительные эффекты и должно быть рекомендовано всем пациентам. Если же концентрация ХС ЛПВП превышает 1,9 ммоль/л (73 мг/дл) у мужчин и 2,4 ммоль (93 мг/дл) у женщин, пациенту следует обратиться за генетической консультацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История ЛПВП далеко не закончена. Из представленного обзора экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных очевидно, что функциональность ЛПВП играет гораздо более важную роль в атеропротекции, чем содержание ХС ЛПВП в плазме крови, а гипотеза «уровень ХС ЛПВП» меняется на гипотезу «функции ЛПВП», отражая тот факт, что количественное определение одного компонента ЛПВП (т.е. ХС) недостаточно для оценки кардиопротективного потенциала ЛПВП в целом.

Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что сосудистые эффекты ЛПВП крайне вариабельны и не всегда коррелируют с концентрацией ХС ЛПВП в плазме крови. Согласно современным представлениям, ЛПВП служат платформой, на которой могут собираться и взаимодействовать функционально связанные белки, выполняя «тонкую настройку» различных биологических

функций. Учитывая сложность и гетерогенность белков, ассоциированных с ЛПВП, можно предположить существование огромного количества различных функциональных кластеров белков на различных ЛПВП, что еще больше усугубляет функциональную сложность этого многогранного липопротеина [35].

Вряд ли следует отрицать, что уровень ХС в составе ЛПВП — мощный дифференцированный биомаркер функционирования липид-транспортной системы в условиях первичной профилактики. Однако в силу того, что ЛПВП представляют собой сложную систему, осуществляющую множество функций, измерение только содержания ХС в этих липопротеинах не может служить единственной мерой их активности. И хотя определение уровня ХС ЛПВП все еще используется в рутинной клинической практике, ведутся активные поиски новых тестов для адекватной оценки функциональной активности ЛПВП, что, несомненно, является перспективным направлением в липидологии, а представленный анализ научных и клинических данных позволяет лучше понять, как функционирует этот многоликий ЛПВП, и убедиться, что истина, как всегда, находится посередине.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Ч. I. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические антиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы). *Профилактикт. медицина*, 2017 (3): 47–54. doi: 10.17116/profmed201720347-54
2. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Ч. II. Нарушения состава, структуры, функций липопротеинов высокой плотности как причина их атерогенных свойств (обзор литературы). *Профилактикт. медицина*, 2017; 20 (4): 37–44. doi: 10.17116/profmed201720437-44
3. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.*, 2011; 32 (11): 1345–1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehrl12
4. Badimon L., Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012; 1254: 18–32. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06480.x
5. Weissglas-Volkov D., Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J. Lipid Res.*, 2010; 51: 2032–2057. doi: 10.1194/jlr.R004739
6. Vaisar T., Pennathur S., Green P.S. et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 746–756. doi: 10.1172/JCI26206
7. Shah A.S., Tan L., Long J.L., Davidson W.S. Proteomic diversity of high density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *J. Lipid Res.*, 2013; 54 (10): 2575–2585. doi: 10.1194/jlr.R035725
8. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four Prospective American Studies. *Circulation*, 1989; 79: 8–15.
9. Barter P., Genest J. HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: A debate. *Atherosclerosis*, 2019; 283: 7–12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.001
10. Hoefer I.E., Steffens S., Ala-Korpela M. et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 2015; 36: 2635–2642. doi: 10.1093/eurheartj/ehv236
11. di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009; 302 (18): 1993–2000.
12. Bowe B., Xie Y., Xian H. et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among US Veterans. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016; 11 (10): 1784–1793. doi: 10.2215/CJN.00730116
13. März W., Kleber M.E., Schrnag H. et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin. Res. Cardiol.*, 2017; 106: 663–675. doi: 10.1007/s00392-017-1106-1.
14. Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur. Heart J.*, 2017; 38: 2478–2486.
15. Allard-Ratick M.P., Kindy B.R., Khambhati J. et al. HDL: Fact, fiction, or function? HDL cholesterol and cardiovascular risk. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2021; 28 (2): 166–173. doi: 10.1177/2047487319848214
16. Kosmas C.E., Martinez I., Sourlas A. et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs in Context*, 2018; 7: 212525. doi: 10.7573/dic.212525
17. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Lancet*, 2012; 380: 572–580. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
18. Kingwell B.A., Chapman M.J., Kontush A. et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2014; 13: 445–464.
19. Rader D.J., Tall A.R. Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? *Nat. Med.*, 2012; 18: 1344–1346. <https://doi.org/10.1038/nm.2937>
20. Kratzer A., Giral H., Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc. Res.*, 2014; 103: 350–361. doi: 10.1093/cvr/cvu139
21. Fazio S., Linton M.R.F. Elevated high-density lipoprotein (HDL) levels due to hepatic lipase mutations do not reduce cardiovascular risk: another strike against the HDL dogma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94 (4): 1081–1083. doi: 10.1210/jc.2009-0344

22. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B., Stene M.C.A. et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*, 2008; 299: 2524–2532. doi: 10.1001/jama.299.21.2524
23. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010; 466: 707–713.
24. Haase C.L., Tybjaerg-Hansen A., Ali Qayyum A. et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: E248–E256.
25. Zanon P., Khetarpal S.A., Larach D.B. et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*, 2016; 351 (6278): 1166–1171. doi: 10.1126/science.aad3517
26. Mineo C., Shaul P.W. Functions of scavenger receptor class B, type I in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2012; 23: 487–493. doi: 10.1097/MOL.0b013e328357ba61
27. Rigotti A., Miettinen H.E., Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 357–387. doi: 10.1210/er.2001-0037
28. Ueda Y., Gong E., Royer L. et al. Relationship between expression levels and atherogenesis in scavenger receptor class B, type I transgenics. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 20368–20373. doi: 10.1074/jbc.M000730200
29. Kozarsky K.F., Donahee M.H., Glick J.M. et al. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20 (3): 721–727. doi: 10.1161/01.atv.20.3.721
30. Brundert M., Ewert A., Heerenet J. et al. Scavenger receptor class B type I mediates the selective uptake of high-density lipoprotein-associated cholesteryl ester by the liver in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 143–148. doi: 10.1161/01.ATV.0000149381.16166.c6
31. Huszar D., Varban M.L., Rinninger F. et al. Increased LDL cholesterol and atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice with attenuated expression of scavenger receptor B1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 1068–1073. doi: 10.1161/01.atv.20.4.1068
32. Braun A., Trigatti B.L., Post M.J. et al. Loss of SR-BI expression leads to the early onset of occlusive atherosclerotic coronary artery disease, spontaneous myocardial infarctions, severe cardiac dysfunction, and premature death in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ. Res.*, 2002; 90: 270–276. doi: 10.1161/hh0302.104462
33. van Eck M., Twisk J., Hoekstra M. et al. Differential effects of scavenger receptor BI deficiency on lipid metabolism in cells of the arterial wall and in the liver. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 23699–23705. doi: 10.1074/jbc.M211233200
34. Navab M., Reddy S.T., van Lenten B.J., Fogelman A.M. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2011; 8 (4): 222–232. doi: 10.1038/nrcardio.2010.222
35. Huang Y., Wu Z., Riwayto M. et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123 (9): 3815–3828. doi: 10.1172/JCI67478
36. Carnuta M.G., Stancu C.S., Toma L. et al. Dysfunctional high-density lipoproteins have distinct composition, diminished anti-inflammatory potential and discriminate acute coronary syndrome from stable coronary artery disease patients. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (1): 7295. doi: 10.1038/s41598-017-07821-5
37. Fisher E.A., Feig J.E., Hewing B. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012; 32 (12): 2813–2820. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300133
38. Smith J.D. Myeloperoxidase, inflammation, and dysfunctional HDL. *J. Clin. Lipidol.*, 2010; 4 (5): 382–388. doi: 10.1016/j.jacl.2010.08.007
39. Kontush A., Lhomme M., Chapman M.J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J. Lipid Res.*, 2013; 54 (11): 2950–2963. doi: 10.1194/jlr.R036095
40. Wijtske A., von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. *Circ. J.*, 2013; 77 (10): 2432–2448. doi: 10.1253/circj.cj-13-1025
41. Gordon S.M., Remaley A.T. High density lipoproteins are modulators of protease activity: implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis*, 2017; 259: 104–113. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.015
42. Oravec S., Dostal E., Dukat A. et al. HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2011; 32 (4): 502–509.
43. van der Steeg W.A., Holme I., Boekholdt S.M. et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51 (6): 634–642. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.060
44. Camont L., Chapman J.M., Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol. Med.*, 2011; 17 (10): 594–603. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.013
45. Li J.-J., Zhang Y., Li S. et al. Large HDL Subfraction but not HDL-C is closely linked with risk factors, coronary severity and outcomes in a cohort of nontreated patients with stable coronary artery disease. A prospective observational study. *Medicine*, 2016; 95 (4): e2600. doi: 10.1016/j.jlr.P093823
46. Rohatgi A., Khera A., Berry J.D. et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371: 2383–2393.
47. Cahill L.E., Sacks F.M., Rimm E.B., Jensen M.K. Cholesterol efflux capacity, HDL cholesterol, and risk of coronary heart disease: a nested case-control study in men. *J. Lipid Res.*, 2019; 60 (8): 1457–1464. doi: 10.1194/jlr.P093823
48. Khera A.V., Cuchel M., Llera-Moya M. et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 127–135. doi: 10.1056/NEJMoal001689
49. Hernaez A., Soria-Florido M.T., Schroder H. et al. Role of HDL function and LDL atherogenicity on cardiovascular risk: A comprehensive examination. *PLoS One*, 2019; 14 (6): e0218533. doi: 10.1371/journal.pone.0218533

**FUNCTIONAL DIVERSITY OF HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS:
FINDING THE GOLDEN MEAN**

V.A. Metelskaya

*National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine
101990, Moscow, Petroverigskiy ln., 10, bldg. 3*

The review is devoted to the analysis of the relationship between blood levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and atherosclerosis-related diseases. The review considers the clinical significance of extremely high HDL-C levels in connection with atheroprotective roles of HDL. While scientific discussions regarding the role of HDL-C level in determining the risk of atherosclerosis-related diseases are still ongoing, the review presents and analyzes the arguments of leading experts both «pro» and «contra» new views on HDL. Significant attention is paid to the analysis of possible causes and mechanisms of HDL proatherogenic effects found in subjects with very high HDL-C levels, which are studied using proteomics and metabolomics methods. The question of whether all HDL subpopulations have the same anti- or proatherogenic potential, and to what extent the biological activity of HDL is determined by variations in their subfractional spectrum, is discussed. The principles of developing an accessible method for assessing the functional activity of HDL are considered.

Keywords: high density lipoproteins (HDL), HDL cholesterol, reverse cholesterol transport, cardiovascular diseases, atherosclerosis, HDL functionality, Mendelian randomization.

*Статья поступила 9 июня 2021 г.
Принята к печати 21 июня 2021 г.*

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ, ИХ СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.А. Маслацов, Ю.И. Рагино

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

Данный литературный обзор посвящен актуальным проблемам сосудистой кальцификации с акцентом на связи некоторых биохимических маркеров сосудистой кальцификации (в приоритете остеопротегерин и остеоопонтин) с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими ассоциированными состояниями. Также многие аспекты нижеприведенных исследований имеют непосредственно прикладной, клинический характер, а некоторые положения помогают внести ясность в патофизиологию сосудистой кальцификации. Цель настоящего обзора – обобщение и систематизация актуальных знаний о вкладе биохимических маркеров сосудистой кальцификации в патологические процессы, происходящие в сосудистой стенке и приводящие в конечном итоге сосудистого континуума к сердечно-сосудистым событиям. В обзоре представлены самые современные данные отечественных и зарубежных исследований, посвященные сосудистой кальцификации. Для его подготовки использованы базы данных PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, MDPI, Hindawi, Oxford Academic.

Ключевые слова: сосудистая кальцификация, атеросклеротическая бляшка, потенциальные биомаркеры, остеопротегерин, остеоопонтин, остеоонектин, остеокальцин.

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия неоднократно подчеркивается связь сосудистой кальцификации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с общей смертностью, в особенности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом, а также хронической болезнью почек (ХБП).

Кальцификация сосудов – это патологический процесс, связанный с отложением кальций-фосфатных комплексов в сосудистой стенке. Длительное время полагали, что сосудистая кальцификация является пассивным дегенеративным процессом, связанным со старением. Хотя, разумеется, скорость атерогенеза и прогрессирование процессов кальцификации увеличиваются с возрастом [1], но исследования последних десятилетий подтвердили, что со-

судистая кальцификация представляет собой сложный активный процесс, во многом схожий с остеогенезом. В отличие от большинства авторов, некоторые исследователи рассматривают кальцификацию артерий не как прогрессирующее патологическое состояние, а как иммунный ответ на повреждение эндотелия, являющийся частью естественной защиты организма [2].

Основными механизмами, способствующими сосудистой кальцификации, являются:

- 1) хроническое сосудистое воспаление (воспалительные стимулы опосредуют эндотелиально-мезенхимальный переход [3]);
- 2) нарушение процессов аутофагии, которая в свою очередь поддерживает нормальную функцию сосудистых клеток и напрямую препятствует процессам сосудистой кальцификации [4];
- 3) стресс эндоплазматического ретикулума;
- 4) митохондриальная дисфункция.

Маслацов Николай Анатольевич – аспирант, младший научный сотрудник, e-mail: maslatsoff@mail.ru
Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID 0000-0002-4936-8362

Наследственная предрасположенность также вносит весомый вклад в развитие сосудистой кальцификации, анализ сцепления показал связь с ней множественных локусов и генов [5].

Артериальное ремоделирование представляет собой адаптацию сосудистой стенки в условиях длительного воздействия стрессорных факторов. Выявление признаков ремоделирования сосудов является ключевым аспектом профилактики и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая оценка артериального ремоделирования возможна с помощью следующих измерений скорости пульсовой волны, оценки толщины комплекса «интима-медиа», а также позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -NaF и компьютерной томографии, которые способствуют лучшему пониманию механизмов развития кальцификации сосудов [6].

В зависимости от того, где именно в сосудистой стенке локализуется кальцинат, выделяют две формы сосудистой кальцификации: кальцификацию интимы и кальцификацию меди. Первая напрямую связана с атерогенезом и процессом трансформации гладкомышечных сосудистых клеток в остеобластоподобные клетки. Естественное течение атерогенеза в отсутствие терапии статинами проявляется постепенным увеличением объема бляшки и степени ее кальцификации [7]. Образование микрокальцинатов, как правило, происходит в уязвимых атеросклеротических бляшках, характеризующихся значительным накоплением липидов, обильной инфильтрацией воспалительными клетками, в том числе макрофагами, пролиферацией гладкомышечных сосудистых клеток и дисфункцией белков внеклеточного матрикса в ответ на хроническое сосудистое воспаление.

Микрокальцификация инициируется некротической или апоптотической гибелью клеток в липидном ядре. В здоровых тканях внутриклеточные концентрации кальция и фосфора строго регулируются, что сводит к минимуму возможность образования кристаллов гидроксиапатита. С другой стороны, в атероматозном детрите эти механизмы уже не работают, что позволяет ионам превышать допустимые концентрации с образованием кристаллов фосфата кальция. Такие ферменты, как щелочная фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, а также активные формы кислорода, присутствующие в некротическом ядре, обеспечивают появление свободного фосфата в результате распада более крупных молекул.

Микровезикулы, образующиеся в процессе воспаления, апоптоза, некротической дезинтеграции клеток и отделения плазматической мембраны клетки, могут служить в качестве основы для образования кристаллов фосфата

кальция [8]. Изменения в экспрессии регуляторов кальцификации в стенке сосуда, а также в кости происходят на ранней стадии процесса кальцификации, даже до осаждения кальций-фосфатного осадка [9].

Воспаление играет центральную роль в образовании и разрыве атеросклеротических бляшек. Интенсивная провоспалительная активность макрофагов приводит к микрокальцификации, которая тесно связана с уязвимостью бляшек. Другими словами, воспаление предшествует кальцификации атеросклеротической бляшки [10]. Образование микрокальцинатов существенно влияет на прогрессирование сосудистых заболеваний. Так, наличие в фиброзной покрышке микрокальцификатов размером от 5 до 65 мкм создает локальное механическое напряжение на поверхности бляшки и может непосредственно способствовать ее разрыву. Следовательно, точная оценка размера бляшки, покрышки и микрокальцификатов имеет важнейшее клиническое значение. Пространственное разрешение современных методов инвазивной и неинвазивной визуализации бляшек лимитировано, что ограничивает точность определения микрокальцификатов в атеросклеротических бляшках [11].

Недавние исследования показали, что объем и плотность коронарной кальцификации имеют разные прогностические последствия. Так как кальцификация с более высокой плотностью может отражать более низкое содержание липидов или предшествующий субклинический разрыв бляшки с репарацией, то можно сделать вывод, что высококальцифицированные поражения являются более стабильными [12, 13]. Стабильный фенотип плотной кальцификации ассоциирован с применением статинов [14]. Напротив, множественные небольшие очаги кальцификации низкой плотности, особенно в области липидных пулов (т.е. очагов пятнистой или фрагментарной кальцификации), предполагают меньшую стабильность бляшки с более высокими рисками сердечно-сосудистых событий [8].

Стабильность атеромы также можно оценить с помощью анализа механического напряжения покрышки атеромы. Например, близость жесткого включения (микрокальцината) к податливому включению (атероматозному детриту) около покрышки атеромы увеличивает степень поверхностного напряжения покрышки по сравнению с отдаленными включениями. Для прогнозирования уязвимости атеросклеротической бляшки более ценным методом диагностики является измерение площади поверхности, разделяющей кальцинированный и некальцифицированный участок бляшки, так как значения жесткости на данных участках могут отличаться

ся в 4–5 раз [15], [16]. Другие факторы, влияющие на степень поверхностного напряжения покрышки атеросклеротической бляшки, включают расположение (в глубине или на поверхности), размер, количество (один или несколько очагов вблизи друг друга) кальцинатов и ориентацию очагов относительно направления кровотока. Большинство микрокальцификатов в атероме возникает вблизи мертвых или погибающих макрофагов глубоко в некротизированном липидном ядре, лишь изредка — с включениями в фиброзную капсулу [8].

Использование двумерного ультразвукового исследования совместно с ультразвуковым исследованием с контрастированием может предоставить исчерпывающую информацию для оценки стабильности каротидных атеросклеротических бляшек. Количественная оценка и паттерн кальцификации, а также наличие рядом с местом кальцификации неоваскуляризации оказывают влияние на стабильность бляшек. В исследовании Y. Kan et al. множественные кальцификаты, узловый характер кальцификации и неоваскуляризация рядом с местом кальцификации способствовали разрыву бляшки и, следовательно, были факторами риска развития инсульта [17]. Пациенты с паттерном сильной кальцификации или более сильной аттенуацией кальцификации бляшек имели более выраженную степень стеноза, более высокие показатели индекса коронарного кальция (CACs) и заведомо меньшие показатели нестабильности, а больные с паттерном пятнистой кальцификации и низкой степенью аттенуации — более высокие баллы нестабильности [18].

Кальцификация меди часто ассоциирована с ХБП, сахарным диабетом, остеопорозом и ригидностью сосудистой стенки, а также со старением [19]. Потеря эластина сосудистой стенкой связана с медиальной кальцификацией и оказывает значимое влияние на повышение пульсового давления, гипертрофию миокарда левого желудочка и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Жесткость артериальной стенки и кальциноз меди во многих клинических исследованиях коррелируют друг с другом и являются независимыми предикторами смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Решающую роль в формировании жесткости сосудистой стенки имеет артериальная гипертензия за счет повышенного накопления коллагена 1-го типа, фибронектина и протеогликанов, а также образования и отложения эластина в сосудистой стенке. Вновь синтезированные волокна эластина в условиях патологического процесса имеют качественные отличия. Кроме того, разрушение внеклеточного матрикса способствует накопле-

нию пептидов — производных эластина. Этот каскад обеспечивает фенотипическую трансформацию гладкомышечных клеток, которые, имея пролиферативный и миграционный потенциал, играют важнейшую роль в остеогенной дифференцировке сосудистых клеток. Все это приводит к сосудистой кальцификации, которая еще больше увеличивает жесткость стенки сосудов и повышает пульсовое давление. Так, у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией отмечается повышенная кальцификация брюшной и нисходящей части грудной аорты по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением.

Нарушение минерального гомеостаза и высокий уровень фосфатов сыворотки считаются основными детерминантами сосудистой кальцификации при ХБП. Фосфатные комплексы активируют прокальцифицирующие внутриклеточные сигнальные пути. Даже при нормальной функции почек повышенный уровень фосфата в сыворотке крови ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью и кальцификацией коронарных артерий, что позволяет предположить, что фосфат играет важную роль в патофизиологии последней. Сосудистая кальцификация — это активно инициируемый и регулируемый процесс, который может продолжаться даже при восстановлении уровня кальция и фосфата [20].

В общей популяции атеросклероз и сердечно-сосудистая кальцификация связаны с низкой минеральной плотностью костной ткани. Клинические данные подтверждают влияние паратормона на атеросклероз сосудов. Так, в исследовании E. Passeri et al. его концентрация в крови положительно коррелировала с толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий у женщин с нормокальциемией в постменопаузе; у пациентов с первичным гиперпаратиреозом с сопутствующей гиперкальциемией и повышенным уровнем паратормона в сыворотке отмечалось увеличение толщины комплекса «интима-медиа». С другой стороны, терапия золендронатом и терипаратидом не оказывали значимого влияния на содержание в сыворотке крови остеопонтина (ОПН) и остеопротегерина (ОПГ) сыворотки крови [21].

ОПГ относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли и является гликопротеином, который экспрессируется преимущественно остеобластами. Остеокластогенез требует, чтобы RANKL связывался со своим рецептором RANK, за связывание с которым конкурирует ОПГ, тем самым предотвращая чрезмерную резорбцию остеокластами [22]. ОПГ постоянно высвобождается из эндотелиальных клеток сосудов в ответ на воспалительные сти-

мулы, что позволяет предположить его модулирующую роль в повреждении сосудов, воспалении и атеросклерозе [23]. Повышенный уровень ОПГ связан с маркерами воспаления, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Содержание ОПГ в сыворотке ассоциировалось с поражением органов-мишеней у пациентов, которым провели селективную коронароангиографию, что делает ОПГ полезным маркером при поражении органов-мишеней, в том числе для стратификации риска у пациентов с высоким риском ИБС [25].

ОПН представляет собой гликофосфопротеин, который синтезируется остеобластами, остеоцитами и остеокластами. Его основной физиологической ролью является контроль процессов биоминерализации и кальцификации. Экспрессия ОПН в сосудистой стенке на физиологическом уровне ингибирует сосудистую кальцификацию. В организме человека экспрессируются несколько изоформ ОПН, которые имеют разные биологические функции. В дальнейшем может быть важным провести исследования, чтобы определить, какие изоформы ОПН экспрессируются при сердечно-сосудистой патологии и какую роль каждая изоформа играет в прогрессировании этой патологии [26]. Установлена прямая зависимость между содержанием ОПН и выраженностью кальцификации атеросклеротической бляшки, жесткостью сосудистой стенки, а также риском тромбоза. Полагают, что ОПН является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением диастолической функции миокарда, тем самым играя важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. ОПН определяет мощный макрофагально-хемотаксический стимул, а также способен регулировать макрофагальную инфильтрацию во время воспалительной реакции [27]. К тому же на некоторых этапах кальцификации ОПН может играть роль в растворении кальциатов, усиливая экспрессию карбоангидразы макрофагами, тем самым локально подкисляя среду [28].

В исследовании S.R. Zwakenberg et al. старший возраст, мужской пол, статинотерапия и ИБС в анамнезе были связаны с более высокой распространенностью кальцификации как интимы, так и меди бедерной артерии в сравнении с пациентами без кальцификации. Курение и низкий лодыжечно-плечевой индекс были связаны с более высокой распространенностью кальцификации интимы, а высокий — с меньшей степенью интимальной кальцификации. Пациенты с кальцификацией интимы чаще, чем больные с кальцификацией меди, имели

в анамнезе сахарный диабет, высокий лодыжечно-плечевой индекс и реже курили. Повышение содержания неактивного матричного Гла-протеина (МГП) было связано с увеличением распространенности кальцификации меди, а остеоонектина — со снижением риска медиальной кальцификации по сравнению с интимальной [29].

Остеонектин представляет собой связывающий кальций и фосфор с коллагеном гликопротеин неколлагенового происхождения, который экспрессируется в том числе и клетками сосудистой стенки при активном атерогенезе, а также при кальцификации атеросклеротических бляшек. Высокий уровень остеоонектин-положительных клеток в периферической крови является также признаком сосудистого воспаления.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СОСУДИСТОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

ОПГ связан с увеличением скорости пульсовой волны, а также является маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании C.J. Lee et al. отмечалась сильная положительная корреляция между содержанием ОПГ и величиной сердечно-лодыжечного сосудистого индекса ($r = 0,484$; $p < 0,001$) у пациентов с артериальной гипертензией [30].

Жесткость артериальной стенки и сосудистое воспаление были связаны с прогрессированием ИБС и ассоциировались с повышенным уровнем ОПГ и ОПН сыворотки в работе K. Maniatis et al. При обследовании 219 пациентов со стабильной ИБС и 112 пациентов контрольной группы авторы установили, что лица с ИБС имели значительные нарушения поток-опосредованной дилатации ($p < 0,001$), повышение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (как показателя жесткости аорты) ($p = 0,009$), концентрации ОПГ ($p < 0,001$), ОПН ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровень ИЛ-6 коррелировал с содержанием ОПГ ($r = 0,17$; $p = 0,01$) и ОПН ($r = 0,30$; $p < 0,001$) [31]. Эти данные были подтверждены и в другом исследовании K. Maniatis et al., где у пациентов с ИБС также было выявлено увеличение содержания ОПГ, ОПН и ИЛ-6, наличие устойчивой связи между концентрацией ОПГ и ОПН в сыворотке, функцией сосудов и воспалением в сосудистой стенке. Эти результаты предполагают и другой возможный механизм, связывающий уровни ОПГ и ОПН в сыворотке с прогрессированием ИБС — посредством

сосудистого воспаления и увеличения артериальной жесткости [32]. При исследовании популяции женщин в постменопаузе лишь содержание циркулирующего ОПГ (но не ОПН и не общего МГП) было связано с жесткостью аорты и являлось маркером сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе [33]. Уровень ОПГ в значительной степени был ассоциирован с функцией эндотелия (концентрацией асимметричного диметиларгинина, эндогенного конкурентного ингибитора NO-синтазы) в исследовании Т. Morisawa et al. и являлся значимым предиктором раннего атеросклероза (увеличение толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий) у пациентов с ИБС [34].

В работе С. Strobescu-Ciobanu et al. ОПН и ОПГ определяли в каротидных атеросклеротических бляшках, где данные биомаркеры оказывали модулирующий эффект при воспалении и кальцификации. ОПГ показал высокий уровень экспрессии в стабильных кальцифицированных бляшках, в то время как ОПН слабо экспрессировался в кальцинированных бляшках и в атеромах без кровоизлияний, изъязвлений, воспаления и некроза. Повышение содержания ОПГ способствовало дестабилизации бляшек у пациентов с ишемическим инсультом и было связано с усилением воспалительной реакции. Также показана взаимосвязь между концентрацией ОПГ и инфильтрацией бляшек воспалительными клетками, а также экспрессией ангиопоетина-2 и эндотелиальной дисфункцией [35].

Концентрация ОПГ в плазме крови пациентов с острым ишемическим инсультом была значительно больше, чем у лиц контрольной группы, в исследовании Y. Cao et al. Кроме того, уровень ОПГ в плазме при поступлении был связан с тяжестью инсульта. Таким образом, ОПГ может быть использован в качестве биомаркера для оценки тяжести инсульта [36]. Эти результаты полностью соответствуют данным исследования J. Wajda et al., в котором также было установлено, что содержание ОПГ можно рассматривать как прогностический фактор летальности у больных с инсультом. В исследовании приняли участие 240 пациентов с острым ишемическим инсультом, поступивших в течение 24 ч после появления симптомов, в дальнейшем у них в образцах сыворотки крови, оставшихся после рутинных тестов в больничной лаборатории, определяли содержание ОПГ, фетуина-А, 25-гидроксикальциферола, интактного паратгормона. Данные о смертности были получены из местного ЗАГСа. За время наблюдения 92 (38,3 %) человека умерли или перенесли повторный инсульт [37].

У пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, в работе А. Huseini et al. наблюдались увеличение активации эндотелиальных клеток и эндотелиальная дисфункция, ассоциированные с повышенной отсроченной летальностью. Смертность зависела от концентрации ОПГ: при его уровне, определенном как высокий и как низкий, она составила 27,8 и 12,4 % соответственно ($p = 0,007$) [38].

Содержание ОПГ в плазме может быть связано с развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с гиперурикемией. В исследовании Н.Н. Wang et al. уровень ОПГ в плазме был значимо увеличен у пациентов с гиперурикемией, существенно снижался после гипоурикемической терапии и коррелировал с поток-опосредованной дилатацией плечевой артерии. Абсолютные изменения концентрации ОПГ показали достоверную положительную корреляцию с изменениями содержания мочевой кислоты в сыворотке крови ($p < 0,05$) и отрицательную корреляцию с изменениями поток-опосредованной дилатации плечевой артерии ($p < 0,01$) у пациентов с гиперурикемией во время курса гипоурикемической терапии [39].

Концентрация ОПГ независимо связана с активацией эндотелия и атеросклерозом сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом: ее уменьшение при введении инфликсимаба было ассоциировано со снижением активации эндотелия, таким образом, ОПГ может служить маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также помогать его стратификации у больных ревматоидным артритом РА [40]. У пациентов с заболеванием периферических артерий повышено сывороточное содержание ОПГ и нарушена поток-опосредованная дилатация плечевой артерии при наличии ожирения и метаболического синдрома; между показателями выявлена отрицательная корреляция [41].

ОПН играет важную роль в регуляции воспалительного процесса при сосудистой кальцификации у пациентов с артериальной гипертензией. Так, в исследовании Q. Ge et al. показано, что у таких больных уровень ОПН в сыворотке связан с активацией моноцитов/макрофагов; исследователи считают, что ОПН предположительно противодействует процессу патологической минерализации, опосредованному макрофагами, посредством двух механизмов: препятствуя дальнейшей дифференцировке макрофагов в остеокласты и ослабляя продукцию макрофагами провоспалительных молекул [42].

Также уровень ОПН независимо связан с маркерами ранней эндотелиальной дисфункции у детей. М. Schreier et al. в своей работе отмеча-

ли снижение сывороточной концентрации ОПН у детей и подростков с ожирением и, следовательно, отрицательную связь ОПН с маркерами инсулинорезистентности. Независимо от индекса массы тела содержание ОПН в сыворотке было положительно связано с показателями сосудистой дисфункции, что может определять роль ОПН как маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее сама жировая ткань, вероятно, не вносит прямого вклада в эти ассоциации с сосудистой дисфункцией, о чем свидетельствует отсутствие связи между выраженностью жировой ткани и уровнем циркулирующего ОПН [43].

Таким образом, концентрация в сыворотке крови вышеуказанных биомаркеров связана с сосудистой дисфункцией, а для ОПГ также определена роль неблагоприятного прогностического фактора (летальности) для пациентов с острым коронарным синдромом и больных с острым ишемическим инсультом.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Диабетическая сосудистая дисфункция является серьезной клинической проблемой, которая способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с диабетом предрасположены к макроскопической и микроскопической васкулопатии и ускоренному атерогенезу. Нарушение высвобождения оксида азота на ранних этапах диабета — ключевой признак эндотелиальной дисфункции, которая всегда предшествует необратимым сосудистым изменениям. Уровень ОПГ в сыворотке отражает развитие или выраженность сосудистого заболевания. Терапевтические стратегии, направленные на снижение содержания ОПГ, могут быть важны для улучшения функции сосудов не только у пациентов с сахарным диабетом, но и при других патологиях, характеризующихся хроническим сосудистым воспалением. Р. Secchiero et al. предполагают, что дисбаланс между концентрацией ОПГ и RANKL в сыворотке крови как пациентов с диабетом, так и диабетических мышей с дефицитом апо Е может способствовать дисфункции эндотелиальных клеток, блокируя передачу сигналов RANKL, которые способны активировать защитные внутриклеточные пути в эндотелиальных клетках, такие как путь эндотелиальной синтазы оксида азота [44].

Повреждение эндотелия ведет к высвобождению ОПГ из эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что является ответом на длительно протекающее сосудистое воспаление. Данные изменения у пациентов с сахарным диабетом

проявляются раньше, чем в общей популяции. В работе N.D. Rajendran у пациентов с сахарным диабетом и здоровых участников содержание ОПГ составило $18,75 \pm 10,8$ и $9,07 \pm 2,47$ нг/мл соответственно, при наличии сахарного диабета и инфаркта миокарда — $25,24 \pm 12,9$ нг/мл. При этом ассоциаций концентрации ОПГ с полом и возрастом не выявлено. Автор заключил, что высокий уровень ОПГ в плазме связан с повышенным риском инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показатель можно использовать для оценки риска инфаркта миокарда и для прогнозирования возможных осложнений при сахарном диабете 2 типа [45]. Данные о том, что увеличение содержания ОПГ в плазме может рассматриваться как независимый предиктор тяжести поражения коронарного русла у пациентов с диабетом 2 типа, получены и в других исследованиях [46, 47], где результаты лабораторных исследований сопоставляли в том числе и со шкалой поражения коронарного русла по Gensini.

В исследовании E. Maddaloni et al. приняли участие 995 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у 15,7 % из которых диабет был ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у 18,4 % — с диабетической ретинопатией; 12,0 % имели ХБП с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($45-59$ мл/мин), а у 7,5 % человек СКФ составляла 45 мл/мин. Уровень ОПГ был выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с ХБП, притом в большей степени — в группе с более низкими значениями СКФ (< 45 мл/мин), чем у пациентов с начальной стадией ХБП (СКФ более 45 мл/мин) или без ХБП. В отличие от ОПН ОПГ ингибировал индуцированную инсулином активацию эндотелиальной NO-синтазой дозозависимым образом [48]. К тому же в исследовании F. Schinzari снижение содержания глюкозы в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с ожирением с помощью различных антидиабетических средств сопровождалось достоверным уменьшением уровня ОПГ в кровотоке, но не влияло на концентрации других биомаркеров (ОПН, фетуин-А) [49].

Таким образом, увеличение концентрации ОПГ ассоциировано с сосудистыми заболеваниями при сахарном диабете 2 типа, что предположительно опосредовано эндотелиальной инсулинорезистентностью и снижением индуцируемой инсулином продукции NO. ОПГ служит независимым предиктором тяжести поражения коронарного русла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также отражает риски развития у них инфаркта миокарда.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ХБП

Нарушения кальциево-фосфорного обмена в настоящее время считаются основной предпосылкой кальцификации меди у пациентов с ХБП [50].

Возрастание концентрации ОПГ было связано с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП в исследовании Q.X. Huang et al.: каждое увеличение уровня ОПГ сыворотки на 1 пмоль/л было сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистой смерти на 4 % [51]. В работе M.A. Diaz et al. обследованы находящиеся на перитонеальном диализе 197 пациентов в возрасте 47–65 лет (64 % – мужчины; 53 % участников имели сахарный диабет). Исходно у 26 % пациентов содержание ОПГ превышало 17,14 пмоль/л, а у 42 % участников были выявлены признаки сердечно-сосудистой кальцификации. При многофакторном анализе всех причин смертности среди данных пациентов только ОПГ был значимым фактором риска, при этом высокие концентрации ОПГ имели большую прогностическую ценность, чем непосредственное выявление сосудистого кальциноза. ОПГ являлся более доступным и экономичным методом исследования, чем компьютерная томография, в том числе более точным для стратификации риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе [52].

Анализ комбинации ОПГ, ОПН и sTWEAK повысил предсказуемость сердечно-сосудистых исходов (в течение 41 ± 16 месяцев) у пациентов с ХБП в исследовании M. Vozic et al. Авторы оценили наличие кальцифицированных или некальцинированных атеросклеротических бляшек у 1043 пациентов с ХБП 3–5-й стадий из исследования NEFRONA. Когда больные ХБП были сгруппированы в соответствии с уровнем биомаркеров выше (ОПГ, ОПН) или ниже (sTWEAK) пороговых значений, то их комбинация была ассоциирована с самым высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 9,46, 95%-й доверительный интервал 3,80–23,5, $p < 0,001$). Совокупный балл этих трех биомаркеров повысил С-статистику и индекс реклассификации по сравнению с обычными факторами риска, в том числе с сосудистой кальцификацией [53].

Высокий уровень паратормона и фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), а также пожилой возраст и наличие сахарного диабета могут играть независимую роль в развитии кальцификации артерий голени при продвинутых стадиях ХБП (4–5D). Так, кальцификация артерий голе-

ни в исследовании S. Salam et al. была выражена в большей степени при ХБП, чем у лиц контрольной группы, а при сочетании ХБП и сахарного диабета – значительно больше, чем при ХБП без диабета. Масса кальцификации артерий голени при ХБП коррелировала с содержанием в сыворотке крови фосфата ($\rho = 0,29$; $p < 0,05$), интактного паратормона ($\rho = 0,38$; $p < 0,01$), интактного ФРФ 23 ($\rho = 0,40$; $p = 0,001$), остеокальцина ($\rho = 0,32$; $p < 0,05$), ОПГ ($\rho = 0,40$; $p = 0,001$) и дефосфорилированного-некарбоксилированного МГП ($\rho = 0,31$; $p < 0,05$), активностью общей ($\rho = 0,41$; $p < 0,001$) и костной щелочной фосфатазы ($\rho = 0,29$; $p < 0,05$), а также со снижением минеральной плотности кости, толщиной и пористостью кортикальной слоя дистального отдела большеберцовой кости. В многофакторном анализе только возраст, диабет, концентрация интактного паратормона и ФРФ23 были независимо связаны с кальцификацией артерий голени [54].

Содержание ОПН и рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2) тесно коррелировало с уровнем сывороточного тромбомодулина у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Эти данные могут связывать воедино эндотелиальное повреждение, ремоделирование сосудов и сосудистое воспаление. Развитие кальцификации лучевой артерии 1–3 степени коррелировало с содержанием сывороточного тромбомодулина ($R = 0,50$; $p = 0,017$) [55]. Такие циркулирующие биомаркеры кальцификации, как ФРФ23, дефосфо-некарбоксилированный МГП, фетуин-А, ОПГ, были лишь незначительно связаны с субклиническими сердечно-сосудистыми состояниями в многоэтнической популяции пациентов, получавших гемодиализ, и не были ассоциированы со смертностью [56].

Группой исследователей во главе с S. Thanapkin была выполнена интересная работа, которая продемонстрировала, что тенденция к снижению почечной функции (по СКФ) отмечается у пациентов с каротидной кальцификацией и выпадением зубов, что, в свою очередь, было ассоциировано с более высоким уровнем ОПН и остеокальцина [57]. У больных, находящихся на программном гемодиализе, содержание остеокальцина сыворотки не было связано с сердечно-сосудистой кальцификацией [58].

Таким образом, у пациентов с ХБП некоторые биомаркеры кальцификации и их сочетания могут быть полезны для оценки сердечно-сосудистого прогноза, в том числе выявлена ассоциация концентрации ОПГ с общей смертностью, а также с рисками сердечно-сосудистой смерти у пациентов на перитонеальном диализе.

БИОМАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) состоит из нескольких типов клеток, включая адипоциты и стромальные клетки. Адипоциты являются наиболее вероятным источником экспрессии и секреции костного морфогенетического белка 2 (КМБ-2) и КМБ-4, но нельзя отрицать, что и другие минорные типы клеток, такие как макрофаги и эндотелиальные клетки, могут вносить вклад в экспрессию этих белков.

Атеросклеротические бляшки обычно локализованы в стенке коронарных артерий в местах, прилегающих к ЭЖТ, которая способна паракринным образом действовать на гладкомышечные клетки сосудов, тем самым способствуя дифференцировке остеобластов в коронарных артериях и кальцификации атеромы. Воспалительные адипокины ЭЖТ, по-видимому, являются важным источником основных прокальцифицирующих белков в атероме. ЭЖТ экспрессирует ОПН, остеонектин и ОПГ. ЭЖТ также экспрессирует мРНК КМБ-2 и КМБ-4; экспрессия обоих генов КМБ в исследовании Luna-Luna М. была выше в ЭЖТ пациентов с ИБС, чем лиц контрольной группы, но для КМБ-4 разница была статистически незначимой. Исследования *in vitro* продемонстрировали способность обоих КМБ индуцировать трансдифференцировку гладкомышечных клеток сосудов в остеобластный клон. Остеонектин экспрессируется некоторыми тканями, включая ЭЖТ, но не вовлечен напрямую в процесс коронарной кальцификации.

Экспрессия гена ОПГ положительно коррелирует с объемом ЭЖТ. ЭЖТ может способствовать кальцификации атеромы через ОПН и КМБ; однако следует подчеркнуть, что в этот процесс могут быть вовлечены и другие ткани, поскольку другие типы клеток, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, экспрессируют те же гены [59]. Содержание ОПН и ОПГ, в отличие от остеонектина, в ЭЖТ больных ИБС больше, чем в ЭЖТ лиц контрольной группы; логистический анализ показал, что экспрессия ОПН положительно связана с активностью атерогенеза [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистая кальцификация является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и изучение ее биомаркеров не только помогает дополнить и уточнить патофизиологические механизмы кальцификации сосудистой стенки, но и открывает новые воз-

можности для клинического применения данных маркеров в качестве значимых предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и событий у отдельных групп пациентов. В настоящем обзоре показано, что такую роль играют не все биомаркеры кальцификации, а лишь их небольшое число, в большей степени — ОПГ, который служит независимым предиктором тяжести поражения коронарного русла и отражает риск развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также играет роль неблагоприятного прогностического фактора (летальности) для пациентов с острым коронарным синдромом и больных с острым ишемическим инсультом. Выявлены ассоциации ОПГ с общей смертностью и рисками сердечно-сосудистой смерти в зависимости от его концентрации у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim M., Lee S.P., Kwak S., Yang S., Kim Y.G., Andreini D., Al-Mallah M.H., Budoff M.J., Cademartiri F., Chinnaiyan K., Choi J.H., Conte E., Marques H., Gonçalves P.A., Gottlieb I., Hadamitzky M., Leipsic J.A., Maffei E., Pontone G., Raff G.L., Shin S., Lee B.K., Chun E.J., Sung J.M., Lee S.E., Berman D.S., Lin F.Y., Virmani R., Samady H., Stone P.H., Narula J., Bax J.J., Shaw L.J., Min J.K., Chang H.J. Impact of age on coronary artery plaque progression and clinical outcome: A PARADIGM substudy. *J. Cardiovasc. Computed Tomography*, 2020; 15 (3): 232–239. doi: 10.1016/j.jcct.2020.09.009
2. Nicoll R., Henein M. Arterial calcification: A new perspective? *Inter. J. Cardiol.*, 2017; 228: 11–22. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.099
3. Sánchez-Duffhues G., García de Vinuesa A., van de Pol V., Geerts M.E., de Vries M.R., Janson S.G.T., van Dam H., Lindeman J.H., Goumans M.J., ten Dijke P. Inflammation induces endothelial-to-mesenchymal transition and promotes vascular calcification through downregulation of BMPR2. *J. Pathol.*, 2019; 247 (3): 333–346. doi: 10.1002/path.5193
4. Phadwal K., Feng D., Zhu D., MacRae V.E. Autophagy as a novel therapeutic target in vascular calcification. *Pharmacol. Ther.*, 2020; 206: 107430. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107430
5. Zaker B., Ardalan M. Vascular calcification; Stony bridge between kidney and heart. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2020; 12 (3): 165–171. doi: 10.34172/jcvtr.2020.29
6. Jaminon A., Reesink K., Kroon A., Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (22): 5694. doi: 10.3390/ijms20225694
7. van Rosendaal A.R., Cainzos-Achirica M., Al-Mallah M.H. Calcified plaque morphology, density, and risk. *Atherosclerosis*, 2020; 311: 100–102. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.022

8. Strauss H.W., Nakahara T., Narula N., Narula J. Vascular Calcification: The Evolving Relationship of Vascular Calcification to Major Acute Coronary Events. *J. Nuclear Medicine*, 2019; 60 (9): 1207–1212. doi: 10.2967/jnumed.119.230276
9. Yang T., Guo L., Chen L., Li J., Li Q., Pi Y., Zhu J., Zhang L. A novel role of FKN/CX3CR1 in promoting osteogenic transformation of VSMCs and atherosclerotic calcification. *Cell Calcium*, 2020; 91: 102265. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102265
10. Hortells L., Sur S., St. Hilaire C. Cell Phenotype Transitions in Cardiovascular Calcification. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2018; 5 (27): 1–9. doi: 10.3389/fcvm.2018.00027
11. Danial J.S.H., Murad F., Saez A.J.G., Moawad M.R., Urrico G.S., Vancheri F., Henein M.Y. Computed Histological Quantification of Atherosclerotic Plaque Microcalcifications. *Angiology*, 2020; 71 (10): 916–919. doi: 10.1177/0003319720939466
12. Jinnouchi H., Sato Y., Sakamoto A., Cornelissen A., Mori M., Kawakami R., Gadhoke N.V., Kolodgie F.D., Virmani R., Finn A.V. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis*, 2020; 306: 85–95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.017
13. Pugliese L., Spiritiglozzi L., di Tosto F., Ricci F., Cavallo A.U., di Donna C., de Stasio V., Presicce M., Benelli L., D'Errico F., Pasqualetto M., Floris R., Chiocchi M. Association of plaque calcification pattern and attenuation with instability features and coronary stenosis and calcification grade. *Atherosclerosis*, 2020; 311: 150–157. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.021
14. Healy A., Berus J.M., Christensen J.L., Lee C., Mantsounga C., Dong W., Watts Jr.J.P., Assali M., Ceneri N., Nilson R., Neverson J., Wu W.C., Choudhary G., Morrison A.R. Statins Disrupt Macrophage Rac1 Regulation Leading to Increased Atherosclerotic Plaque Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020; 40: 714–732. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313832
15. Huang X., D'Addabbo J., Nguyen P.K. Coronary artery calcification: More than meets the eye. *J. Nucl. Cardiol.*, 2020; 1071–3581. doi: 10.1007/s12350-020-02058-8
16. Gijzen F.J.H., Vis B., Barrett H.E., Zadpoor A., Verhagen H.J., Bos D., van der Steen A.F.W., Akyildiz A.C. Morphometric and Mechanical Analyses of Calcifications and Fibrous Plaque Tissue in Carotid Arteries for Plaque Rupture Risk Assessment. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 2020; 68 (4): 1429–1438. doi: 10.1109/TBME.2020.3038038
17. Kan Y., He W., Ning B., Li H., Wei S., Yu T. The correlation between calcification in carotid plaque and stroke: calcification may be a risk factor for stroke. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2019; 12 (3): 750–758.
18. Pugliese L., Spiritiglozzi L., di Tosto F., Ricci F., Cavallo A.U., di Donna C., de Stasio V., Presicce M., Benelli L., D'Errico F., Pasqualetto M., Floris R., Chiocchi C. Association of plaque calcification pattern and attenuation with instability features and coronary stenosis and calcification grade. *Atherosclerosis*, 2020; 311: 150–157. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.021
19. Lee S.J., Lee I.K., Jeon J.H. Vascular Calcification – New Insights into Its Mechanism. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (8): 2685. doi: 10.3390/ijms21082685
20. Wang J., Zhou J.J., Robertson G.R., Lee V.W. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients*, 2018; 10 (5): 652. doi: 10.3390/nu10050652
21. Passeri E., Mazzaccaro D., Sansoni V., Perego S., Nano G., Verdelli C., Lombardi G., Corbetta S. Effects of 12-months treatment with zoledronate or teriparatide on intima-media thickness of carotid artery in women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2019; 33: 1–7. doi: 10.1177/2058738418822439
22. Tong X., Chen M., Song R., Zhao H., Bian J., Gu J., Liu Z. Overexpression of c-Fos reverses osteoprotegerin-mediated suppression of osteoclastogenesis by increasing the Beclin1-induced autophagy. *J. Cell Mol. Med.*, 2021; 25 (2): 937–945. doi: 10.1111/jcmm.16152
23. Rochette L., Meloux A., Rigal E., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases. *Pharmacol. Ther.*, 2018; 182: 115–132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.015
24. Rochette L., Meloux A., Rigal E., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (3): 1–19. doi: 10.3390/ijms20030705
25. Chung J., Kim H.L., Pyo Lee J., Lim W.H., Seo J.B., Kim S.H., Zo J.H., Kim M.A. Association of the Serum Osteoprotegerin Level With Target Organ Damage in Patients at High Risk of Coronary Artery Disease. *Circ. J.*, 2020; 85 (1): 69–76. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0675
26. Yee Lok Z.S., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease: Friend or Foe? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019; 39 (4): 613–622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577
27. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27 (11): 2302–2309. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.144824
28. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L., Carracedo M., Conceição N., Leftheriotis G., Macrae V., Martin L., Nitschke Y., Pasch A., Quaglini D., Rutsch F., Shanahan C., Sorribas V., Szeri F., Valdivielso P., Vanacker O., Kempf H. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2019; doi: 10.3389/fcvm.2018.00196
29. Zwakenberg S.R., de Jong P.A., Hendriks E.J., Westerink J., Spiering W., de Borst G.J., Cramer M.J., Bartstra J.W., Doesburg T., Rutters F., van der Heijden A.A., Schalkwijk C., Schurgers L.J., van der Schouw Y.T., Beulens J.W.J. Intimal and medial calcification in relation to cardiovascular risk factors. *PLoS One*, 2020; 15 (7): 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0235228
30. Lee C.J., Wang J.H., Chen M.L., Yang C.F., Chen Y.C., Hsu B.G. Serum osteoprotegerin is asso-

- ciated with arterial stiffness assessed according to the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2015; 22 (3): 304–12. doi: 10.5551/jat.25882
31. Maniatis K., Siasos G., Oikonomou E., Vavuranakis M., Zaromytidou M., Mourouzis K., Paraskevopoulos T., Charalambous G., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels are Associated with Vascular Function and Inflammation in Coronary Artery Disease Patients. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2020; 18 (5): 523–530. doi: 10.2174/1570161117666191022095246
32. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K., Oikonomou E., Kioufis S., Zaromytidou M., Paraskevopoulos T., Michalea S., Kollia C., Miliou A., Kokkou E., Papavassiliou A.G., Stefanadis C. Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 167 (5): 1924–1928. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.001
33. Albu A., Fodor D., Bondor C., Crăciun A.M. Bone metabolism regulators and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas*, 2013; 76 (2): 146–150. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.001
34. Morisawa T., Nakagomi A., Kohashi K., Kosugi M., Kusama Y., Atarashi H., Shimizu W. Osteoprotegerin is Associated With Endothelial Function and Predicts Early Carotid Atherosclerosis in Patients With Coronary Artery Disease. *Int. Heart. J.*, 2015; 56 (6): 605–612. doi: 10.1536/ihj.15-150
35. Strobescu-ciobanu C., Giuscă S.E., Căruntu I.D., Amălinei C., Rusu A., Cojocaru E., Popa R.F., Lupașcu C.D. Osteopontin and osteoprotegerin in atherosclerotic plaque— are they significant markers of plaque vulnerability? *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2020; 61 (3): 793–801. doi: 10.47162/RJME.61.3.y
36. Cao Y., Cui C., Zhao H., Pan X., Li W., Wang K., Ma A. Plasma Osteoprotegerin Correlates with Stroke Severity and the Occurrence of Microembolic Signals in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Hindawi Disease Markers*, 2019; 2019 (090364): 1–7. doi: 10.1155/2019/3090364
37. Wajda J., Świat M., Owczarek A.J., Holecki M., Dulawa J., Brzozowska A., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Osteoprotegerin Assessment Improves Prediction of Mortality in Stroke Patients. *J. Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019; 28 (5): 1160–1167. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.006
38. Hyseni A., Roest M., Braun S.L., Barendrecht A.D., de Groot P.G., Ndrepepa G., Kastrati A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients. *Thromb Res.*, 2013; 131 (3): 198–203. doi: 10.1016/j.thromres.2012.12.001
39. Wang H.H., Xiang G.D. Changes of plasma concentration of osteoprotegerin and its association with endothelial dysfunction before and after hypouricemic therapy in patients with hyperuricemia. *Mod. Rheumatol.*, 2015; 25 (1): 123–127. doi: 10.3109/14397595.2014.926852
40. Dessein P.H., Lyppez-Mejias R., González-Juanatey C., Genre F., Miranda-Fillooy J.A., Llorca J., González-Gay M.A. Independent relationship of osteoprotegerin concentrations with endothelial activation and carotid atherosclerosis in patients with severe rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2014; 41 (3): 429–436. doi: 10.3899/jrheum.131037
41. Golledge J., Leicht A.S., Crowther R.G., Glanville S., Clancy P., Sangla K.S., Spinks W.L., Quigley F. Determinants of endothelial function in a cohort of patients with peripheral artery disease. *Cardiology*, 2008; 111 (1): 51–56. doi: 10.1159/000113428
42. Ge Q., Ruan C.C., Ma Y., Tang X.F., Wu Q.H., Wang J.G., Zhu D.L., Gao P.J. Osteopontin regulates macrophage activation and osteoclast formation in hypertensive patients with vascular calcification. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (40253): 1–9. doi: 10.1038/srep40253
43. Schreier M., Schwartz J.T., Landgraf K., Scheuermann K., Erbs S., Herberth G., Pospisilik J.A., Kratzsch J., Kiess W., Körner A. Osteopontin is BMI-independently Related to Early Endothelial Dysfunction in Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101 (11): 4161–4169. doi: 10.1210/jc.2016-2238
44. Secchiero P., Corallini F., Pandolfi A., Consoli A., Candido R., Fabris B., Celeghini C., Capitani S., Zauli G. An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *Am. J. Pathol.*, 2006; 169 (6): 2236–2244. doi: 10.2353/ajpath.2006.060398
45. Rajendran N.D. A study of osteoprotegerin as a predictor of myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus patients. The Tamilnadu Dr.M.G.R. Medical University Chennai, 2019.
46. Kremzer A.A. Plasma osteoprotegerin as a marker of documented coronary atherosclerosis in type two diabetes mellitus patients. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 2019; 3 (1): 100–101. doi: 10.29256/v.03.01.2019.esbcm01-89
47. Firdouse M.S., Nanda N., Satheesh S., Jasmine M.R. Association of osteoprotegerin and lipid risk factors with severity of stenosis in coronary artery disease patients with diabetes mellitus. *Biomedicine*. 2020; 40 (1): 32–35. doi: 10.51248/v.40i1.96
48. Maddaloni E., Park K., di Guida M., Coraggio L., Luordi C., D'onofrio L., Baroni M.G., Cavallo M.G., D'angelo P., de Cosmo S., Leonetti F., Morano S., Morviducci L., Pozzilli P., Prudente S., Pugliese G., Trischitta V., Holman R.R., King G.L., Buzzetti R. Osteoprotegerin Induces Endothelial Dysfunction and Is Associated with Vascular Complications In Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2020; 69 (1): 570–583. doi: 10.2337/db20-570-P
49. Schinzari F., Tesaro M., Bertoli A., Valentini A., Veneziani A., Campia U., Cardillo C. Calcification biomarkers and vascular dysfunction in obesity and type 2 diabetes: influence of oral hypoglycemic agents. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2019; 317: 658–666. doi: 10.1152/ajpendo.00204.2019
50. Torres P.A. Origin of the mediocalciosis in kidney failure. *J. Mal. Vasc.*, 2009; 34 (3): 204–210. doi: 10.1016/j.jmv.2009.02.002
51. Huang Q.X., Li J.B., Huang N., Huang X., Li Y., Huang F. Elevated Osteoprotegerin Concentration Predicts Increased Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Kidney Blood Press Res.*, 2020; 45: 565–575. doi: 10.1159/000508978

52. Diaz M.A., Prado M.D.C., Mora C., Romero R., Cordova R., Qureshi A.R., Paniagua R. Osteoprotegerin is better predictor for cardiovascular and all-cause mortality than vascular calcification in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019; 34 (1): 618–626. doi: 10.1093/ndt/gfz106.FP618
53. Bozic M., Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Mucoz C., Betriu A., Egido J., Fernández E., Martín-Ventura J.L., Valdivielso J.M., Blanco-Colio L.M. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, 2018; 270: 13–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.011
54. Salam S., Gallagher O., Gossiel F., Paggiosi M., Eastell R., Khwaja A. Vascular calcification relationship to vascular biomarkers and bone metabolism in advanced chronic kidney disease. *Bone*, 2021; 143: 115699. doi: 10.1016/j.bone.2020.115699
55. Batko K., Krzanowski M., Gajda M., Dumnicka P., Fedak D., Woziwodzka K., Sułowicz W., Kuźniewski M., Litwin J.A., Krzanowska K. Endothelial injury is closely related to osteopontin and TNF receptor-mediated inflammation in end-stage renal disease. *Cytokine*, 2019; 121: 154729. doi: 10.1016/j.cyt.2019.05.016
56. Fitzpatrick J., Kim E.D., Sozio S.M., Jaar B.G., Estrella M.M., Monroy-Trujillo J.M., Parekh R.S. Calcification Biomarkers, Subclinical Vascular Disease, and Mortality Among Multiethnic Dialysis Patients. *Kidney Int. Rep.*, 2020; 5 (10): 1729–1737. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.033
57. Thanakun S., Na Mahasarakham C.P., Pornprasertsuk-Damrongsri S., Izumi Y. Correlation of plasma osteopontin and osteocalcin with lower renal function in dental patients with carotid artery calcification and tooth loss. *J. Oral Biosciences*, 2019; 61 (3): 183–189. doi: 10.1016/j.job.2019.06.004
58. Keryakos H.K.H., Okaily N.I., Boulis M.A.Y., Salama A.M.S. Osteocalcin and vascular calcification in hemodialysis patients: an observational cohort study. *Int. Urol. Nephrol.*, 2021; 53 (5): 1015–1023. doi: 10.1007/s11255-020-02753-y
59. Luna-Luna M., Ciales-Vera S., Medina-Leyte D., Diaz-Zamudio M., Flores-Zapata A., Cruz-Robles D., Lipez-Meneses M., Olvera-Cruz S., Ramirez-Marroquín S., Flores-Castillo C., Fragoso J.M., Carreyn-Torres E., Vargas-Barryn J., Vargas-Alarcyn G., Pérez-Méndez O. Bone Morphogenetic Protein-2 and Osteopontin Gene Expression in Epicardial Adipose Tissue from Patients with Coronary Artery Disease Is Associated with the Presence of Calcified Atherosclerotic Plaques. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2020; 13: 1943–1951. doi: 10.2147/DMSO.S253632
60. Luna-Luna M., Cruz-Robles D., Ávila-Vanzzini N., Herrera-Alarcyn V., Martínez-Reding J., Ciales-Vera S., Sandoval-Zárate J., Vargas-Barryn J., Martínez-Sánchez C., Tovar-Palacio A.R., Fragoso J.M., Carreyn-Torres E., Vargas-Alarcyn G., Pérez-Méndez O. Differential expression of osteopontin, and osteoprotegerin mRNA in epicardial adipose tissue between patients with severe coronary artery disease and aortic valvular stenosis: association with HDL subclasses. *Lipids. Health. Dis.*, 2017; 16 (1): 156. doi: 10.1186/s12944-017-0550-2

BIOMARKERS OF VASCULAR CALCIFICATION: THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND THEIR IMPORTANCE IN CLINICAL PRACTICE

N.A. Maslatsov, Yu.I. Ragino

*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*

The literature review highlights the results of the most recent foreign and Russian studies on topical problems of vascular calcification with an emphasis on the relationship between some biochemical markers of vascular calcification (in priority osteoprotegerin and osteopontin) with cardiovascular disease and other associated conditions. Including some provisions of the reviewed studies help to clarify the pathophysiology mechanisms of vascular calcification. And it should also be noted that many aspects of the reviewed studies are directly related to a clinical practice. The purpose of this review is to generalize and systematize current knowledge about the contribution of vascular calcification biochemical markers to vascular tunic pathology, which finally leads to cardiovascular events. To prepare it, the databases PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, MDPI, Hindawi, Oxford Academic were used.

Keywords: vascular calcification, atherosclerotic plaque, potential biomarkers, osteoprotegerin, osteopontin, osteonectin, osteocalcin.

*Статья поступила 21 апреля 2021 г.
Принята к печати 5 июня 2021 г.*

ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

А.Н. Спиридонов, Ю.И. Рагино

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

В настоящем обзоре проведен анализ данных мировой литературы, посвященных проблеме семейной гиперхолестеринемии в молодом возрасте; обсуждается ее распространенность на территории как Российской Федерации, так и всего мира. Проанализирована проблема увеличения риска сердечно-сосудистых событий в зависимости от возраста. Представлены результаты исследований, в которых изучены вопросы эффективности существующих шкал оценки риска в молодом возрасте, а также критерии фенотипической диагностики, включая DLCNC, Simon Broome, MEDPED, японские критерии. Дан обзор исследований, направленных на изучение эффективности влияния медикаментозной и немедикаментозной терапии на уровень холестерина. Анонсированы инновационные методы коррекции гиперхолестеринемии. Использованы сведения на основе данных баз данных PubMed, Google Scholar.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, молодой возраст, ишемическая болезнь сердца.

Гиперхолестеринемия (ГХС) – бессимптомно текущее состояние, которое возникает за годы до инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Обнаружение ГХС в молодом возрасте является важным профилактическим шагом для предупреждения сердечно-сосудистых событий (ССС). Данная информация актуальна для пациентов с семейной формой ГХС (СГХС), увеличивающей риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 13 % в сравнении с общей популяцией [1].

Аутосомно-доминантная СГХС ассоциирована с мутацией в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) *LDLR* [2, 3], аполипопротеина В-100 *APOB* [4] и пропротеинконвертазы 9-го субтилизин-кексинового типа *PCSK9* [5, 6]. Мутации гена белка-адаптера рецепторов ЛПНП *LDLRAP1*, унаследованные от обоих родителей, приводят к развитию аутосомно-рецессивной СГХС [7]. Нарушение функции вышеперечисленных генов приводит к увеличению уровня холестерина разными путями. Мутация в гене *LDLR*, являющаяся наиболее часто встречаемым вариантом СГХС, связана с поте-

рей функции рецептора ЛПНП [8–10]. При мутации в гене аполипопротеина В-100, который является лигандом рецепторов ЛПНП, процесс связывания частицы ЛПНП с рецептором нарушается, что приводит к увеличению уровня холестерина в крови [11, 12]. Мутация в гене *PCSK9* усиливает функцию белка *PCSK9* и, соответственно, увеличивает процесс деструкции рецепторов ЛПНП. Количественная составляющая рецепторов падает, что способствует снижению утилизации ЛПНП [13, 14]. Пациенты с мутацией в генах *LDLR* и *PCSK9* демонстрируют наиболее тяжелый фенотип, связанный с высоким уровнем холестерина ЛПНП [15].

Распространенность СГХС в США, по данным разных авторов, составляет от 1:212 до 1:250 [16–18]. Геномный консорциум США (Myocardial Infarction Genetics Consortium), включивший в общей сложности 26 025 человек, выявил случаи тяжелой гетерозиготной СГХС у 7 % исследуемых [19]. В России по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность СГХС в различных регионах достигает 60 % [20]. Авторы проведенного в России исследования АРГО сообщили о еще

Спиридонов Александр Николаевич – врач-ординатор по специальности «кардиология», ORCID0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

большей распространенности СГХС. В данное исследование были включены 18 273 пациента (58,9 % женщин) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, посетившие поликлинику по различным причинам и давшие согласие на определение уровня общего холестерина; ГХС выявлена у 81,3 % женщин и 78,9 % мужчин [21]. Предположительное количество случаев гетерозиготной СГХС в РФ — не менее 300 000, гомозиготной — 140–280, учитывая отсутствие клинических проявлений, большинство этих случаев не подтверждено [21]. В Европе данное заболевание встречается у 8 % пациентов, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром» [1]. Проблемы с диагностикой возникают не только в России, но и по всему миру. По данным разных авторов, в мире насчитывается около 15 млн человек с СГХС, тем не менее подтверждено только 10 % из них [22–25].

СГХС является одним из факторов риска развития ССЗ. Благодаря регистру Simon Broome сделан вывод, свидетельствующий о том, что наличие СГХС при условии отсутствия лечения увеличивает риск смерти от ССЗ в 100 раз в возрасте 20–39 лет и в 4 раза — в возрасте 40–59 лет [26]. Влияние уровня ЛПНП на частоту ССС у пациентов с СГХС изучено в нескольких работах [27–29]. Поскольку данные пациенты имели высокий уровень холестерина ЛПНП с рождения [30], дебют острого коронарного синдрома у них происходил в более молодом возрасте, чем у пациентов без СГХС [1, 22]. В исследованиях, выполненных с использованием коронарной ангиографии и коронарной компьютерной томографии, сообщалось о большем количестве случаев многососудистого поражения коронарного русла [31, 32], а также об увеличении риска разрыва коронарной бляшки у данной когорты больных [18, 33, 34].

P. Rubba et al. сообщают о преждевременном образовании каротидных атеросклеротических бляшек у пациентов с СГХС [35], что доказывает опасность данного заболевания не только для сердечно-сосудистой, но и для центральной нервной системы. В настоящее время нет данных о повышении риска ишемического инсульта при СГХС в силу противоречивости полученных результатов, особенно для пациентов молодого возраста [36–41]. В данном вопросе постарались разобраться авторы исследования [42], сделав вывод, что СГХС не увеличивает риск ишемического инсульта. Положительная связь с ишемическим инсультом, наблюдаемая в некоторых работах, возможно, связана с наличием в анамнезе ИБС, а не с высоким уровнем холестерина ЛПНП как таковым.

Инфаркт миокарда в молодом возрасте приводит к замедленному восстановлению функции левого желудочка и ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами [43, 44]. Увеличение содержания ЛПНП у молодых людей с инфарктом миокарда установлено благодаря реестру YOUNG-MI [45]. Концентрация Lp(a) 50 мг/дл (≈ 125 нмоль/л) соответствует 80-му перцентилю и представляет собой порог, при котором его влияние на атеросклеротическое ССЗ становится клинически значимым [15]. Содержание Lp(a) было измерено у 441 (21 %) из 2097 пациентов, перенесших ИМ в молодом возрасте. Среди 352 человек, у которых уровень Lp(a) оценивался с помощью иммунохимического анализа, у 101 (29 %) он составлял 50 мг/дл и более, что соответствует 80-му перцентилю в общей популяции. Из оставшихся 89 обследованных, у которых содержание Lp(a) определяли электрофоретически, 31 (35 %) имел концентрацию $\geq 6,9$ мг/дл (85-й перцентиль). Примечательно, что 71 % пациентов с уровнем Lp(a) ≥ 80 -го перцентилля имели оценку риска атеросклеротического ССЗ $< 7,5$ % до инфаркта миокарда. Более того, даже когда данный риск был стандартизован по возрасту, 55 % пациентов с повышенным содержанием Lp(a) по-прежнему имели риск атеросклеротического ССЗ $< 7,5$ %. Наконец, среди 132 пациентов с повышенным уровнем Lp(a) у 84 (64 %) не было семейного анамнеза преждевременного ССС.

Дислипидемия является фактором риска развития ИБС для молодых пациентов, но есть небольшая разница в распространенности липидных аномалий у молодых и пожилых пациентов [46]. В 2011 г. в Иране проведено исследование, продемонстрировавшее, что у лиц с ИБС старше 55 лет содержание ЛПНП больше, чем у пациентов моложе 55 лет [46, 47]. Благодаря данной работе, можно сделать вывод о большом влиянии дислипидемии как этиологической причины ИБС именно в возрасте старше 55 лет, связав это с возрастными изменениями сосудов. Напротив, в исследовании 2019 г. выявлена высокая распространенность липидных аномалий у молодых пациентов с ИБС по сравнению с более старшей группой [48]. Эти различия в липидных параметрах могут быть связаны с влиянием диетических, генетических и экологических факторов на липидный обмен.

Исследование [48] определило риски преждевременного (в возрасте до 55 лет) атеросклеротического заболевания у пациентов с моногенной и полигенной СГХС. В данной работе у 626 пациентов, разделенных с помощью критериев голландской сети клиник по лечению липидных нарушений на группы с «воз-

можной», «вероятной» и «определенной» СГХС, проведено секвенирование генов. Больные с полигенным показателем ≥ 80 процентиля считались страдающими полигенной СГХС. У всех обследованных определялся риск нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации или инсульта. Результаты показали, что моногенная причина СГХС связана со значительно более высоким риском ССЗ, тогда как риск ССЗ у пациентов с полигенной СГХС и у тех, у которых генетическая причина СГХС не выявлена, не различается. Данное исследование демонстрирует важность генетического тестирования для определения прогноза пациентов с СГХС, что доказано в ряде других работ [29, 49–51].

Концентрация холестерина при СГХС колеблется от 8 до 15 ммоль/л, при гомозиготной СГХС — от 12 до 30 ммоль/л [52, 53]. В ряде стран проведено когортное исследование с популяционной оценкой содержания ЛПНП у пациентов с СГХС и их родственников [54]. Подобных крупных работ в России не так много, одним из примеров является исследование, цель которого заключалась в изучении диапазона концентраций ЛПНП в зависимости от возраста и пола у больных с СГХС, на примере выборки пациентов, проживающих в Республике Карелия [55]. По результатам работы были определены следующие интервалы уровня холестерина в зависимости от возраста: до 20 лет — 4,8–6,2 ммоль/л; у лиц от 20 до 29 лет — 5,9–8,2 ммоль/л; в возрастном диапазоне 30–39 лет верхнее значение концентрации ЛПНП достигало 9,6 ммоль/л; у лиц от 40 до 49 лет наблюдалась стабилизация — «плато» уровня ЛПНП (он значимо не менялся по сравнению с предыдущим десятилетием и составил 5,4–9,0 ммоль/л).

Главная роль ЛПНП в развитии атеросклеротических заболеваний была поставлена под сомнение в исследовании PREDIMED [56]. В данном исследовании изучался основной фактор развития атеросклеротических ССЗ. По итогам работы основным фактором риска оказался ремнантный холестерин (входящий в состав липопротеинов очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной (ЛППП) плотности), увеличение содержания которого на каждые 10 мг/дл оказалось связано с 21%-м ростом риска неблагоприятных ССС. Ремнантный холестерин на уровне 30 мг/дл и выше позволял определить участников с высоким риском неблагоприятных ССС, независимо от того, достигнут целевой уровень ЛПНП или нет.

Copenhagen General Population Study [57] подтверждает выводы предыдущей работы, выяснив, что основным фактором риска инфаркта

миокарда является накопление ЛПОНП. Такие факторы риска, как систолическое давление, курение, суммарный уровень ЛППП и ЛПНП, также оказывают влияние, но уступают в процентном соотношении риска развития ССЗ ЛПОНП. Данная тема требует дальнейшего изучения у пациентов молодого возраста, тем не менее крупных исследований такого рода нет.

Изменение содержания холестерина при наличии сопутствующих заболеваний в молодом возрасте изучалось во многих работах [58–60]. Авторы работы [61] пришли к выводу, что лица с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 25 до 45 лет имеют показатели липидного профиля, сравнимые с показателями лиц с нормогликемией натощак, и характеризуются высокой частотой ГХС (63 % в группе контроля и 55 % в группе сравнения) и гипертриглицеридемии (33 и 27 % соответственно). Повышение концентрации ЛПНП обнаружено у 67 % пациентов с гипергликемией и у 67 % лиц с нормогликемией, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — у 27 и 32 % соответственно. Данная работа отражает высокую распространенность ГХС у лиц, не имеющих сопутствующие заболевания в молодом возрасте.

Оценка сердечно-сосудистого риска при субклиническом атеросклерозе у молодых людей имеет важное прогностическое значение [62–65]. В настоящее время клиницисты могут рассмотреть возможность оценки риска ССЗ у пациентов по шкале риска Фрамингема или по шкале систематической оценки коронарного риска (SCORE) с использованием данных об уровне липидов, артериальном давлении и курении [66]. Разработаны и другие модели прогнозирования рисков, такие как шкала Финриска [67], Рейнольдса [68, 69] и PROCAM. Как правило, данные шкалы использовались для оценки вероятности клинически очевидного сосудистого заболевания у лиц среднего и пожилого возраста [70, 71]. Однако, так как субклинические изменения развиваются в молодом возрасте, изучение связи между риском ССЗ и степенью тяжести субклинического атеросклероза имеет прогностическое значение.

В исследовании [65] выполнена оценка сердечно-сосудистого риска у молодых людей (24–39 лет) с помощью шкал Framingham, SCORE, Finrisk, PROCAM. Определялись толщина комплекса «интима — медиа» сонной артерии, растяжимость сонной артерии и расширение плечевой артерии, опосредованное кровотоком. «Согласно нашим результатам, риск субклинического атеросклероза у молодых лиц можно оценить с помощью любой из рассмотренных

шкал риска. Поскольку наши результаты связывают риск ССЗ в молодом возрасте с сосудистыми изменениями, необходимо корректировать факторы риска на ранней стадии», — заявили авторы.

По данным разных авторов, клинически данный процесс начинает проявлять себя после 17–20 лет [72]. В результате выраженной гиперлипидемии развивается атеросклеротическое поражение сосудов, в первую очередь коронарных, что в дальнейшем приводит к раннему возникновению ИБС [73]. Избыток ЛПНП откладывается в коже и сухожилиях, формируя ксантомы, локализующиеся, как правило, в области сухожилий разгибателей пальцев рук и ахилловых сухожилий [74]. Накопление холестерина в радужке глаза формирует липоидную дугу роговицы, являющуюся патогномоничным признаком СГХС только в случае ее выявления в возрасте до 45 лет [52]. У юношей с гетерозиготной ГХС первые случаи ИБС описаны начиная с 17-летнего возраста, а у девушек — несколько позже, с 25 лет. По данным исследований молодых пациентов от 20 до 29 лет с СГХС, при отсутствии лечения риск развития фатальных ССЗ увеличивается у женщин в 125 раз, у мужчин — в 48 раз [75, 76].

ГХС — это состояние, которое требует массового скрининга в молодой популяции лиц. Существует три принципиальных метода скрининга СГХС: оппортунистический, универсальный и каскадный (таргетный, прицельный). Оппортунистический скрининг ассоциирован с низкой выявляемостью, так как основан на самостоятельном обращении пациентов после выполнения липидограммы. Универсальный скрининг предполагает проведение исследования в определенных возрастных группах. Примером может послужить опубликованный в США документ Национального института сердца, легких и крови, одобренный Национальной академией педиатрии. В данной работе рекомендуется проводить универсальный скрининг уровня липидов в возрастных диапазонах 9–11 и 17–21 лет [77, 78]. В настоящее время наиболее популярным в плане выявления гетерозиготной СГХС является каскадный скрининг, основанный на выявлении индексного пациента с последующим обследованием всех его родственников.

На сегодняшний день существует несколько критериев фенотипической диагностики семейной ГХС, однако ни один из них не получил повсеместного международного признания и применения.

Все большую распространенность получают критерии голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (Dutch Lipid Clinic

Network Criteria, DLCNC), позволяющие определять численный показатель, с помощью которого можно прогнозировать вероятность диагностики СГХС [79]. Он зависит не только от уровня холестерина ЛПНП в плазме крови, но и от клинических проявлений заболевания, обеспечивая большую чувствительность при выявлении индексных случаев и указывая на высокую вероятность наличия заболевания при величине больше 5. Критерии Simon Broome также довольно популярны, но, в отличие от DLCNC, не включают оценку роговичной дуги, поэтому могут не выявить истинную СГХС у пациентов, не имеющих явную ГХС [80]. Также известны и применяются критерии MEDPED и японские критерии [81, 82]. Благодаря данным регистра CASCADE FH можно сделать вывод о наибольшей распространенности в западных странах критериев Simon Broome (55,0 %), далее следуют MEDPED и DLCNC [82, 83]. В России скрининг СГХС проводится не во всех регионах, тем не менее следует отметить, что в последние годы диагностика заболевания заметно улучшается благодаря работе Национального общества по изучению атеросклероза. Программа РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапией) также играет большую роль, являясь регистром пациентов с СГХС [84, 85].

Тактика ведения данных пациентов должна быть мультидисциплинарной. Первоначальным мероприятием по рекомендациям врачебного сообщества является изменение образа жизни. Тем не менее его влияние на различные липидные биомаркеры не одинаково, это следует из выводов азиатских ученых [86]: разделив пациентов на две подгруппы (медикаментозного лечения и пациентов, соответствующих 4–5 факторам здорового образа жизни (отсутствие курения, алкоголя, нормальная масса тела, диета, регулярные физические нагрузки)), исследователи установили, что снижающие уровень холестерина лекарства оказывали ожидаемый эффект на содержание холестерина ЛПНП, но в отношении ЛПОНП, которые также повышают риск болезней сердца, их эффект был намного слабее, чем у пациентов, ведущих здоровый образ жизни. Авторы приходят к выводу о максимальной эффективности комплексной терапии ГХС, сочетающей наличие 4–5 факторов здорового образа жизни и приема медикаментов.

Недавние результаты национального репрезентативного исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) по-

звolyают предположить, что молодые пациенты с СГХС не следуют назначенному лечению, и только 13 % из них получают гиполипидемическую терапию в необходимых дозах [87]. Такая модель клинического ведения противоречит новому руководству по контролю уровня холестерина в крови от 2018 г., которое признает тяжелую ГХС (ЛНП ≥ 190 мг/дл) как группу с очень высоким риском будущих событий и рекомендует назначать максимально переносимые дозы статинов без дополнительных расчетов риска [88]. В долгосрочном наблюдении за молодыми людьми с СГХС, в котором изучались отдаленные результаты пациентов, участвовавших в клинических испытаниях гиполипидемической терапии в детстве [89], установлено, что в этой популяции статины используются недостаточно: в 48 (72 %) случаев больные принимали статины при последующем наблюдении, 8 участников (12 %) также принимали эзетимиб, 19 (28 %) не использовали гиполипидемическую терапию. Среднее содержание холестерина ЛПНП ммоль/л у лиц, принимавших и не принимавших статины, составляло 3,68 и 6,08 ммоль/л соответственно, таким образом, большинство пациентов не достигли цели лечения. Больные, которые регулярно имели контакт с медицинским персоналом в виде консультаций, имели более низкий уровень ЛПНП и чаще принимали статины. Вышесказанное свидетельствует о том, что ежегодные консультации молодых людей с СГ кажутся оправданными и необходимыми для достижения необходимого комплаенса.

Эффективная помощь требует ориентированного на пациента подхода, включающего обучение посредством регулярных амбулаторных посещений, соблюдение здорового образа жизни, фармакотерапию, коррекцию сопутствующих факторов риска и поддержку сообщества со стороны средств массовой информации [90–92]. Педиатры должны быть знакомы с диагностикой и лечением СГХС. Данные свидетельствуют о том, что статины безопасны и эффективны у детей и подростков [93]. Оправдано и назначение ингибиторов PCSK9, доказавших свою эффективность и безопасность в исследовании ODISSEY-KIDS [94]. HAUSER-RCT – крупнейшее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ингибиторов PCSK9, проводимое в педиатрической популяции с целью предоставления данных об эффективности, безопасности и переносимости эволокумаба в качестве дополнения терапии у детей [95]. Результаты данного исследования показали, что средний уровень ЛПНП снизился на 44,5 % (77,5 мг/дл) по сравнению с 6,2 % (9,0 мг/дл) в группе плацебо. Эффект был достигнут всего

за 24 недели лечения. Кроме того, уровень холестерина ЛПВП был увеличен, как и уровень аполипопротеина В [96].

На данный момент идет разработка инновационных методов коррекции ГХС. Компания Verve Therapeutics объявила о подготовке первой фазы исследования исправления геномных нарушений при СГХС с помощью применения технологии CRISPR-Cas9, которая уже используется для терапии бета-талассемии и транстиретиновой полинейропатии [97, 98]. Суть данного метода заключается в идентификации «дефектного» участка молекулы ДНК и его удаления с последующей репарацией по «правильной» матрице другой хромосомы, несущей нормальный аллель. В случае, если мутация оказывается гомозиготной, технология позволяет внести в клетку «образец» для синтеза «правильного» участка ДНК. По заявлению авторов, компоненты системы CRISPR-Cas9 будут доставляться в клетку с помощью липидных наночастиц, аналогичных тем, что используются в вакцинах против COVID-19 [99–101].

Таким образом большая, распространенность СГХС во всем мире в сочетании с длительным бессимптомным периодом и наличием ССС в молодом возрасте обуславливает высокую опасность данного заболевания. Раннее обнаружение СГХС позволяет использовать эффективные методы лечения, включая изменения образа жизни и гиполипидемическую терапию уже с детского возраста [102–105]. Выявление причин, вызывающих СГХС, также дает возможность выявить пациентов с наибольшим риском ССЗ [29, 106]. У данной категории пациентов может возникнуть необходимость в применении наиболее интенсивной гиполипидемической терапии ингибиторами PCSK9 уже в молодом возрасте [107, 108].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ridker P.M., Cook N.R. Cholesterol evaluation in young adults: absence of clinical trial evidence is not a reason to delay screening. *Ann. Intern. Med.*, 2017; 166 (12): 901–902. doi: 10.7326/M17-0855
2. Moradi A., Maleki M., Ghemmaghani Z., Khajali Z., Noohi F., Moghadam M.H., Malakootian M. Mutational spectrum of *LDLR* and *PCSK9* genes identified in Iranian patients with premature coronary artery disease and familial hypercholesterolemia. *Front. Genet.*, 2021; 12: 64–76. doi: 10.3389/fgene.2021.625959
3. Doi T., Hori M., Harada-Shiba M., Kataoka Y., Onozuka D., Nishimura K., Yasuda S. Patients With *LDLR* and *PCSK9* Gene Variants Experienced Higher Incidence of Cardiovascular Outcomes in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2021; 10: 1–11. e018263. doi: 10.1161/jaha.120.018263

4. Hori M., Takahashi A., Son C., Ogura M., Harada-Shiba M. The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c. 10580 G>A: p.(Arg3527Gln). *J. Clin. Lipidol.*, 2020; 14 (4): 482–486. doi: 10.1016/j.jacl.2020.05.007
5. Smolina M.O., Benimetskaya K.S., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. PCSK9: new victories and horizons. *Aterosklero*, 2018; 14 (3): 70–77. (In Russ.) Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И. PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 70–77. doi: 10.15372/ater20180311
6. El Khoury P., Elbitar S., Ghaleb Y., Abou Khalil Y., Varret M., Boileau C., Abifadel M. PCSK9 mutations in familial hypercholesterolemia: from a groundbreaking discovery to anti-PCSK9 therapies. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017; 19 (12): 1–13. doi: 10.1007/s11883-017-0684-8
7. D'Erasmus L., di Costanzo A., Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2020; 31 (2): 56–61. doi: 10.1097/mol.0000000000000664
8. Bagnasco M.S. Familial Hypercholesterolemia. *Dyslipidemia: IntechOpen*, 2021. doi: 10.5772/intechopen.96031
9. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2007; 4 (4): 214–225. doi: 10.1038/npcardio0836
10. Yamamoto T., Davis C.G., Brown M.S., Schneider W.J., Casey M.L., Goldstein J.L., Russell D.W. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*, 1984; 39 (1): 27–38. doi:10.1016/0092-8674(84)90188-0
11. Zdorikova M.A., Kazakova T.E., Dimov I.D., Sesorova I.S. Molecular mechanisms of lipid transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex in the intestinal villus enterocyte. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2019. 11: 30–34. (In Russ.) Здорикова М.А., Казакова Т.Е., Димов И.Д., Сесорова И.С. Молекулярные механизмы транспорта липидов из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи в энтероците кишечной ворсинки. *Международ. журн. прикл. и фундамент. исследований*, 2019; 11: 30–34. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41561757>
12. Myant N.B. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1993; 104 (1-2): 1–18. doi: 10.1016/0021-9150(93)90171-P
13. Chaulin A.M., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (pcsk9) in the pathophysiology of atherosclerosis. *Medsina v Kuzbasse*, 2019; 18: 5–15. (In Russ.) Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. Роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk9) в патофизиологии атеросклероза. *Медицина в Кузбассе*, 2019; 18 (4): 5–15. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-propotein-konvertazy-subtilizin-keksin-tipa-9-pcsk9-v-patofiziologii-ateroskleroza/viewer>
14. Ding Z., Pothineni N.V.K., Goel A., Lüscher T.F., Mehta J.L. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovasc. Res.*, 2020; 116 (5): 908–915. doi: 10.1093/cvr/cvz313
15. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.*, 2010; 31 (23): 2844–2853 doi: 10.1093/eurheartj/ehq386
16. Bucholz E.M., Rodday A.M., Kolor K., Khoury M.J., de Ferranti S.D. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia (1999–2014). *Circulation*, 2018; 137: 2218–2230. doi: 10.1161/circulationaha.117.032321
17. de Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M., Wong J.B., Leslie L.K., Sheldrick R.C. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*, 2016; 133: 1067–1072. doi: 10.1161/circulationaha.115.018791
18. Mortensen M.B., Kulenovic I., Klausen I.C., Falk E. Familial hypercholesterolemia among unselected contemporary patients presenting with first myocardial infarction: Prevalence, risk factor burden, and impact on age at presentation. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (5): 1145–1152. doi: 10.1016/j.jacl.2016.06.002
19. Khera A.V., Won H.H., Peloso G.M., Lawson K.S., Bartz T.M., Deng X., van Leeuwen E.M., Natarajan P., Emdin C.A., Bick A.G., Morrison A.C., Brody J.A., Gupta N., Nomura A., Kessler T., Duga S., Bis J.C., van Duijn C.M., Cupples L.A., Psaty B., Rader D.J., Danesh J., Schunkert H., Person R., Farrall M., Watkins H., Lander E., Wilson J.G., Correa A., Boerwinkle E., Merlini P.A., Ardisson D., Saleheen D., Gabriel S., Kathiresan S. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J. A. Coll. Cardiol.*, 2016; 67: 2578–2589. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520so
20. Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A., Evstifeeva S.E., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Libis R.A., Minaikov A.V., Nevzorova V.A., Nedogoda S.V., Romanchuk S.A., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Shlyakhto E.V., Boitsov S.A. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya meditsina*, 2016; 19 (1): 15–23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жи-

- телей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЭ-РФ). *Профилактик. медицина*, 2016; 19 (1): 15–23. doi: 10.17116/profmed201619115-23
21. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V., Abashina O.E., Kachkovskii M.A., Shaposhnik I.I., Genkel' V.V., Gurevich V.S., Urazgil'deeva S.A., Tregubov A.V., Konovalova T.V., Muzalevskaya M.V., Voevoda M.I., Bazhan S.S., Makarenkova K.V., Timoshchenko O.V., Ragino Yu.I., Urvantseva I.A., Kozhokar' K.G., Sokolov A.A., Boeva O.I., Bolotova E.V., Kushnareva Yu.B., Kuznetsova T.Yu., Korneva V.A., Bogdanov D.Yu., Chichina E.E., Solov'ev V.M., Smolenskaya O.G., Galyavich A.S., Safarova M.S., Popova A.V., Malakhov V.V., Ansheles A.A., Nozadze D.N., Semenova E.E., Rozhkova T.A., Solov'eva E.Yu., Gornyakova N.B., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V. Results of the Russian research program for the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2017; 2 (27): 5–15. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренкова К.В., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожокар' К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Смоленская О.Г., Галаявич А.С., Сафарова М.С., Попова А.В., Малахов В.В., Аншелес А.А., Нозадзе Д.Н., Семенова Е.Е., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Горнякова Н.Б., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; 2 (27): 5–15. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29429039>
 22. Harada-Shiba M., Ako J., Arai H., Hirayama A., Murakami Y., Nohara A., Nakamura M. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the explore-J study. *Atherosclerosis*, 2018; 277: 362–368. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.856
 23. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.*, 2014; 171: 309–324. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
 24. Kramer A.I., Trinder M., Brunham L.R. Estimating the prevalence of familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.*, 2019; 35 (10): 1322–1331. doi: 10.1016/j.cjca.2019.06.017
 25. Myers K.D. Precision screening for familial hypercholesterolaemia: a machine learning study applied to electronic health encounter data. *Lancet. Digit. Health.*, 2019; 1 (8): 393–402. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30150-5
 26. Neil A., Cooper J., Betteridge J., Capps N., McDowell I., Durrington P., Humphries S.E. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (21): 2625–2633. doi: 10.1093/eurheartj/ehn422
 27. Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C., Orringer C.E., Bays H.E., Jones P.H., Brown W.V. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *J. Clin. Lipidol.*, 2015; 9 (2): 129–169. doi: 10.1016/j.jacl.2015.02.003
 28. Silva P.R., Jannes C.E., Marsiglia J.D., Krieger J.E., Santos R.D., Pereira A.C. Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2016; 250: 144–150. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.023
 29. Wu H., Forgetta V., Zhou S., Bhatnagar S.R., Paré G., Richards J.B. A Polygenic Risk Score for Low-density Lipoprotein Cholesterol is Associated with Risk of Ischemic Heart Disease and Enriches for Individuals with Familial Hypercholesterolemia. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2020. doi: 10.1161/circgen.120.003106
 30. Gidding S.S., Ann Champagne M., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K., Knowles J.W., Wierzbicki A.S. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132 (22): 2167–2192. doi: 10.1161/cir.0000000000000297
 31. Liu Z., Peng J., Wang S., Jiang T., Zhang W., Zhang C., Lin J. Percutaneous coronary intervention for a Chinese familial hypercholesterolemia homozygous under the guidance of optical coherence tomography. *Atheroscler. Suppl.*, 2019; 36: 19–23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.004
 32. Pang J., Abraham A., Vargas-Garcia C., Bates T.R., Chan D.C., Hooper A.J., Watts G.F. An age-matched computed tomography angiographic study of coronary atherosclerotic plaques in patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 2020; 298: 52–57. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.001
 33. Hashimoto T., Minami Y., Kakizaki R., Nemoto T., Fujiyoshi K., Meguro K., Ako J. Achilles tendon thickening is associated with disease severity and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 194–200. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.007
 34. Katamine M., Minami Y., Hashimoto T., Ako J. Familial hypercholesterolemia and vulnerability of coronary plaque in patients with coronary artery disease. *Pract. Lab. Med.*, 2021; 24: 1–9. doi: 10.1016/j.plabm.2021.e00202
 35. Rubba P., Gentile M., Marotta G., Iannuzzi A., Sodano M., de Simone B., Fortunato G. Causative mutations and premature cardiovascular disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2017; 24 (10): 1051–1059. doi: 10.1177/2047487317702040
 36. Pérez de Isla L., Alonso R., Mata N., Saltijeral A., Muciz O., Rubio-Marin P., Mata P. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFE-HEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016; 36 (9): 2004–2010. doi: 10.1161/atvbna.116.307514

37. Frikke-Schmidt R., Arlien-Søborg P., Thorsen S., Jensen H.K., Vorstrup S. LDL receptor mutations and ApoB mutations are not risk factors for ischemic cerebrovascular disease of the young, but lipids and lipoproteins are. *Eur. J. Neurol.*, 1999; 6 (6): 691–696. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.660691.x
38. Hutter C.M., Melissa A.A., Steve E.H. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am. J. Epidemiol.*, 2004; 160 (5): 430–435. doi: 10.1093/aje/kwh238
39. Huxley R.R., Hawkins M.H., Humphries S.E., Karpe F., Neil H.A. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke*, 2003; 34 (1): 22–25. doi: 10.1161/01.str.0000047123.14312.3e
40. Kaste M., Koivisto P. Risk of brain infarction in familial hypercholesterolemia. *Stroke*, 1988; 19 (9): 1097–1100. doi: 10.1161/01.str.19.9.1097
41. Mabuchi H., Miyamoto S., Ueda K., Oota M., Takegoshi T., Wakasugi T., Takeda R. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1986; 61 (1): 1–6. doi: 10.1016/0021-9150(86)90107-3
42. Beheshti S., Madsen C.M., Varbo A., Benn M., Nordestgaard B.G. Relationship of familial hypercholesterolemia and high low-density lipoprotein cholesterol to ischemic stroke: Copenhagen general population study. *Circulation*, 2018; 138 (6): 578–589. doi: 10.1161/circulationaha.118.033470
43. Wang X., Cai G., Wang Y., Liu R., Xi Z., Li G., Zhou Y. Comparison of long-term outcomes of young patients after a coronary event associated with familial hypercholesterolemia. *Lipids. Health. Dis.*, 2019; 18 (1): 1–7. doi: 10.1186/s12944-019-1074-8
44. Wu W.Y., Biery D.W., Singh A., Divakaran S., Berman A.N., Ayuba G., Blankstein R. Recovery of left ventricular systolic function and clinical outcomes in young adults with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75 (22): 2804–2815. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.074
45. Berman A.N., Biery D.W., Singh A., Wu W.Y., Divakaran S., DeFilippis E.M., Blankstein R. Atherosclerotic cardiovascular disease risk and elevated lipoprotein (a) among young adults with myocardial infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020; 1–4. 2047487320931296. doi: 10.1177/2047487320931296
46. Aggarwal A., Srivastava S., Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World. J. Cardiol.*, 2016; 8 (12): 728–734 doi: 10.4330/wjc.v8.i12.728
47. Hatmi Z.N., Mahdavi-Mazdeh M., Hashemi-Nazari S.S., Hajighasemi E., Nozari B., Mahdavi A. Pattern of coronary artery disease risk factors in population younger than 55 years and above 55 years: a population study of 31999 healthy individuals. *Acta. Med. Iran*, 2011; 368–374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874640/>
48. Trinder M., Li X., DeCastro M.L., Cermakova L., Sadananda S., Jackson L.M., Brunham L.R. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 74 (4): 512–522. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.043
49. Nordestgaard B.G., Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur. Heart. J.*, 2017; 38: 1580–1583. doi: 10.1093/eurheartj/ehx136
50. Sturm A.C., Knowles J.W., Gidding S.S., Ahmad Z.S., Ahmed C.D., Ballantyne C.M. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia JACC Scientific Expert Panel. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72: 662–680. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.04
51. Tada H., Kawashiri M.A., Nohara A., Inazu A., Mabuchi H., Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur. Heart. J.*, 2017; 38: 1573–1579. doi: 10.1093/eurheartj/ehx004
52. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Ezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020; 19 (5): 247–252. (In Russ.) Близнюк С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В. Семейная ГХС: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2020; 19 (5): 247–252. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532
53. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart. J.*, 2013; 34 (45): 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehx273
54. Huijgen R., Hutten B.A., Kindt I., Vissers M.N., Kastelein J.J. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26 406 individuals tested for genetic FH. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2012; 5 (3): 354–359. doi: 10.1161/circgenetics.111.962456
55. Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tikhova G.P. Variability of low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with familial hypercholesterolemia, depending on age and gender, and its significance in the diagnosis of this disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2017; 13 (1): 36–44. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017; 13 (1): 36–44. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-36-44
56. Castacer O., Pinty X., Subirana I., Amor A.J., Ros E., Hernáez Á., Fity M. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 76 (23): 2712–2724. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.008
57. Balling M., Afzal S., Varbo A., Langsted A., Davey Smith G., Nordestgaard B.G. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 76 (23): 2725–2735. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.610

58. Sadykova D.I., Susekov A.V., Leont'eva I.V., Zakirov I.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Sabirova D.R., Krinitskaya N.V. Disorders of lipid metabolism and thyrotoxicosis. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2021; 65 (6): 91–97. (In Russ.) Садыкова Д.И., Сусеков А.В., Леонтьева И.В., Закиров И.И., Сластикова Е.С., Галимова Л.Ф., Сабирова Д.Р., Криницкая Н.В. Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2021; 65 (6): 91–97. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–91–97
59. Semakova A.D., Brykova Ya.I. Assessment of lipid metabolism disorders in patients with chronic kidney disease. *Molodezh'*, *Nauka, Meditsina*, 2018; 156–158. (In Russ.) Семакова А.Д., Брыкова Я.И. Оценка нарушения липидного обмена у больных с хронической болезнью почек. *Молодежь, наука, медицина*, 2018; 156–158. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37383687>
60. Zambon A. Non-high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Mellitus*, 2020; 23 (1): 65–71. (In Russ.) Zambon A. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией. *Сахарный диабет*, 2020; 23 (1): 65–71. doi: 10.14341/dm10351
61. Ovsyannikova A.K., Shcherbakova L.V., Mustafina S.V., Ragino Yu.I., Denisova D.V., Kuntsevich A.K., Rymar O.D. Lipid profile indicators in young people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Ateroskleroz*, 2018; 14 (3): 39–44. (In Russ.) Овсянникова А.К., Шербакова Л.В., Мустафина С.В., Рагино Ю.И., Денисова Д.В., Кунцевич А.К., Рымар О.Д. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 39–44. doi: 10.15372/ater20180306
62. Akioyamen L.E., Genest J., Chu A., Inibhunu H., Ko D.T., Tu J.V. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 15–30. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.012
63. Naghavi M., Falk E., Hecht H.S., Jamieson M.J., Kaul S., Berman D., Shah P.K. alSHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient e part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98: 2–15 doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.002
64. Pérez de Isla L., Alonso R., Mata N. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The safeheart Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*, 2017; 135 (11): 2133–2144. doi: 10.1161/circulationaha.116.024541
65. Raiko J., Magnussen C.G., Kivimäki M., Taittonen L., Laitinen T., Kähönen M., Juonala M. Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2010; 17 (5): 549–555. doi: 10.1097/hjr.0b013e3283386419
66. Kuller L.H. Prevention of coronary heart disease and the National Cholesterol Education Program. *Circulation*, 2006; 113: 598–560. doi: 10.1161/circulationaha.105.604595
67. Bhopal R., Fischbacher C., Vartiainen E., Unwin N., White M., Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of finrisk, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J. Public. Health.*, 2005; 27 (1): 93–100. doi: 10.1093/pubmed/fdh202
68. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*, 2008; 118 (22): 2243–2251. doi: 10.1161/circulationaha.108.814251
69. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama*, 2007; 297 (6): 611–619. doi: 10.1001/jama.297.6.611
70. Ketola E., Laatikainen T., Vartiainen E. Evaluating risk for cardiovascular diseases—vain or value? How do different cardiovascular risk scores act in real life. *J. Public. Health.*, 2010; 20 (1): 107–112. doi: 10.1093/eurpub/ckp070
71. McMahan C.A., Gidding S.S., Fayad Z.A., Zieske A.W., Malcom G.T., Tracy R.E., McGill H.C. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165 (8): 883–890. doi: 10.1001/archinte.165.8.883
72. McCrindle B.W. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2012; 23 (6): 525–531. doi: 10.1097/mol.0b013e3283587522
73. Yachmeneva M.P., Ragino Yu.I. The role of hyperlipidemia and hyperglycemia in the development of coronary heart disease in a young population. *Ateroskleroz*, 2018; 14 (1): 38–42. (In Russ.) Ячменева М.П., Рагино Ю.И. Роль гиперлипидемии и гипергликемии в развитии ишемической болезни сердца в молодой популяции. *Атеросклероз*, 2018; 14 (1): 38–42. doi: 10.15372/ater20180105
74. Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009; 29 (4): 431–438. doi: 10.1161/atvbaha.108.179564
75. Ference B., Yoo W., Ales I., Mahajan N., Mirowska K.K., Mewada A. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 60 (25): 2631–2639. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017
76. Real J.T., Chaves F.J., Martinez-Usó I., García-García A.B., Ascaso J.F., Carmena R. Importance of HDL cholesterol levels and the total/HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur. Heart. J.*, 2001; 22 (6): 465–471. doi: 10.1053/euhj.2000.2408
77. Khripunova A.A., Boeva O.I., Dzhanibekova A.R., Krasnov A.Yu., Khripunova I.G. Epidemiology and diagnostic features of familial hypercholesterolemia in the Russian population. *Terapiya*, 2020; 6 (5): 147–156. (In Russ.) Хрипунова А.А., Боева О.И., Джанибекова А.Р., Краснов А.Ю., Хрипунова И.Г. Эпидемиология и особенности диагностики семей-

- ной ГХС в российской популяции. *Терапия*, 2020; 6 (5): 147–156. doi: 10.18565/therapy.2020.5.147–156
78. Chubykina U.V., Afanas'eva O.I., Tmoyan N.A., Ezhov M.V. Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2020; 11 (2): 43–48. (In Russ.) Чубыкина У.В., Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2020; 11 (2): 43–48. doi: 10.34687/2219–8202.jad.2020.02.0006
 79. Allard M.D., Saeedi R., Yousefi M., Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids. Health. Dis.*, 2014; 13 (1): 1–7. doi: 10.1186/1476-511X-13-65
 80. Al-Rasadi K., Al-Waili K., Al-Sabti H.A., Al-Hinai A., Al-Hashmi K., Al-Zakwani I., Banerjee Y. Criteria for diagnosis of familial hypercholesterolemia: a comprehensive analysis of the different guidelines, appraising their suitability in the Omani Arab population. *Oman. Med. J.*, 2014; 29 (2): 85–91. doi: 10.5001/omj.2014.22
 81. Suvorova N.N. Methods for identifying and assessing the risk of complications in hereditary disorders of lipid metabolism in medical practice. Literature review. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*, 2018; 4: 87–91. (In Russ.) Суворова Н.Н. Методы выявления и оценка риска осложнений при наследственно-обусловленных нарушениях липидного обмена во врачебной практике. Обзор литературы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2018; 4: 87–91. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36716940>
 82. Ahmad Z.S., Andersen R.L., Andersen L.H., O'Brien E.C., Kindt I., Shrader P., Knowles J.W. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (5): 1223–1229. doi: 10.1016/j.jacl.2016.07.011
 83. Gidding S.S., Sheldon A., Neben C.L., Williams H.E., Law S., Zhou A.Y., Kindt I. Patient acceptance of genetic testing for familial hypercholesterolemia in the cascade FH registry. *J. Clin. Lipidol.*, 2020; 14 (2): 218–223. doi: 10.1016/j.jacl.2020.02.001
 84. Galimova L.F., Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Usova N.Eh. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020; 19 (3): 191–196. (In Russ.) Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Сластинова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной ГХС у детей: каскадный скрининг от теории к практике. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2020; 19 (3): 191–196. doi: 10.15829/1728- 8800-2020-2348
 85. Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A., Voyevoda M.I. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (renesans). *Russian Journal of Cardiology*, 2019; (5): 7–13. (In Russ.) Ежов М.В. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипол
 - липидемической терапии (ПЕНЕСАНС). *Рос. кардиол. журн.*, 2019; 24 (5): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
 86. Si J., Li J., Yu C., Guo Y., Bian Z., Millwood I., Lv J. Improved lipidomic profile mediates the effects of adherence to healthy lifestyles on coronary heart disease. *Elife*, 2021; 10: 1–16. doi: 10.7554/eLife.60999
 87. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A., Shababani M.T., Jones R.S., Watts G.F., Vallejo-Vaz A.J. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2020; 141 (22): 1742–1759. doi: 10.1161/circulationaha.119.044795
 88. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Mondak K.L., Biery D., Blankstein R. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (19): 2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059
 89. Langslet G., Bogsrud M.P., Halvorsen I., Fjeldstad H., Retterstøl K., Veierød M.B., Ose L. Long-term follow-up of young adults with familial hypercholesterolemia after participation in clinical trials during childhood. *J. Clin. Lipidol.*, 2015; 9 (6): 778–785. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.008
 90. Brunham L.R., Ruel I., Aljenedil S., Rivière J.B., Baass A., Tu J.V., Brophy J. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can. J. Cardiol.*, 2018; 34 (12): 1553–1563. doi: 10.1016/j.cjca.2018.09.005
 91. McKay A.J., Hogan H., Humphries S.E., Marks D., Ray K.K., Miners A. Universal screening at age 1–2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolemia in the UK: a cost-utility analysis. *Atherosclerosis*, 2018; 275: 434–443. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.047
 92. Watts G.F., Gidding S.S., Mata P., Pang J., Sullivan D.R., Yamashita S., Ray K.K. Familial hypercholesterolemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020; 17 (6): 360–377. doi: 10.1038/s41569-019-0325-8
 93. Dombalis S., Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. *J. Pediatr. Health. Care.*, 2020. doi: 10.1016/j.pedhc.2020.11.007
 94. Daniels S., Caprio S., Chaudhari U., Manvelian G., Baccara-Dinet M.T., Brunet A., Bruckert E. PCSK9 inhibition with alirocicab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The odyssey kids study. *J. Clinical. Lipidol.*, 2020; 14 (3): 322–330. doi: 10.1016/j.jacl.2020.03.001
 95. Gaudet D., Langslet G., Gidding S.S., Lührink I.K., Ruzza A., Kurtz C., Wiegman A. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design of the HAUSER-RCT study. *J. Clinical. Lipidol.*, 2018; 12 (5): 1199–1207. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.007
 96. Santos R.D., Ruzza A., Hovingh G.K., Wiegman A., Mach F., Kurtz C.E., Gaudet D. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 (14): 1317–1327. doi: 10.1056/nejmoa2019910

97. Frangoul H., Altshuler D., Cappellini M.D., Chen Y.S., Domm J., Eustace B.K., Corbacioglu S. Crispr-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N. Engl. J. Med.*, 2021; 384 (3): 252–260. doi: 10.1056/nejmoa2031054
98. Zhao H. *In Vivo* AAV-CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing Ameliorates Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 2020; 141 (1): 67–79. doi: 10.1161/circulationaha.119.042476
99. Gupta D., Bhattacharjee O., Mandal D., Sen M.K., Dey D., Dasgupta A., Ghosh D. CRISPR-Cas9 system: A new-fangled dawn in gene editing. *Life. Sci.*, 2019; 232: 15–18. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116636
100. Li Y., Teng X., Zhang K., Deng R., Li J. RNA strand displacement responsive CRISPR/Cas9 system for mRNA sensing. *Anal. Chem.*, 2019; 91 (6): 3989–3996. doi: 10.1021/acs.analchem.8b05238
101. Borges J.B. Genomics, epigenomics and pharmacogenomics of Familial Hypercholesterolemia (FHBGP): A study protocol. *Res. Social. Adm. Pharm.*, 2021; 17 (7): 1347–1355. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.10.007
102. Kamalova A.A. Diet for hypercholesterolemia in children. Questions of modern pediatrics. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2020; 19 (4): 309–315. (In Russ.) Камалова А.А. Диета при гиперхолестеринемии у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*, 2020; 19 (4): 309–315. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2140
103. Khera A.V. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375 (24): 2349–2358. doi: 10.1056/nejmoa1605086
104. Defesche J.C., Gidding S.S., Harada-Shiba M., Hegele R.A., Santos R.D., Wierzbicki A.S. Familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2017; 3 (1): 1–20. doi: 10.1038/nrdp.2017.93
105. Stein E.A., Dann E.J., Wiegman A., Skovby F., Gaudet D., Sokal E., Kastelein J.J. Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (9): 1162–1170. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.058
106. Bourbon M., Alves A.C., Alonso R., Mata N., Aguiar P., Padry T., Mata P. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*, 2017; 262: 8–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.002
107. Leont'eva I.V. Modern strategy for the diagnosis and treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia in children. *Rossiyskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2020; 65 (4): 27–40. (In Russ.) Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной ГХС у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2020; 65 (4): 27–40. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40
108. Ellis K.L., Pang J., Schultz C.J., Watts G.F. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in the light of recent clinical trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2017; 24 (11): 1200–1205. doi: 10.1177/2047487317708890

HYPERCHOLESTEROLEMIA AT A YOUNG AGE

A.N. Spiridonov, Yu.I. Ragino

*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*

In the present review the analysis of the world literature devoted to the problem of familial hypercholesterolemia at a young age was carried out. Its prevalence both on the territory of the Russian Federation and on the territory of the whole world is discussed. The problem of increased risk of age-dependent cardiovascular events is analyzed. The results of research examining the effectiveness of existing risk assessment scales at a young age, as well as the phenotypic diagnostic criteria, including DLCNC, Simon Broome, MEDPED and Japanese criteria are presented. An overview of studies aimed at investigation of the drug and non-drug therapy positive effect on cholesterol levels is given. Innovative methods of hypercholesterolemia correction were announced. The information on the topic from publications based on PubMed and Google Scholar data were used

Keywords: Familial hypercholesterolemia, young age, coronary artery disease.

*Статья поступила 9 июня 2021 г.
Принята у печати 24 июня 2021 г.*

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

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»
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2**Глубокоуважаемые коллеги!**

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской Конференции с международным участием **«Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины»**, которая состоится в г. Новосибирске 15 октября 2021 года. Проведение Конференции будет приурочено к 40-летию Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Цель конференции – ознакомить врачей – кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики – с самыми последними достижениями фундаментальной науки, направленными на совершенствование технологий профилактики, диагностики, рискметрии и лечения атеросклероза с позиций персонализированной медицины.

Во время работы Конференции будут проведены пленарное заседание, научные симпозиумы и симпозиумы фармацевтических компаний-спонсоров съезда.

Образовательная часть программы Конференции будет аккредитована баллами системы Непрерывного Медицинского Образования (НМО). В образовательной части программы будет возможно использование только Международного непатентованного наименования (МНН) фармакологических лекарственных соединений. Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компании, заключившей договор о спонсорстве.

НАУЧНАЯ ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Экспериментальные исследования в области атеросклероза;
- Биохимические исследования атеросклероза;
- Геномика, GWAS и популяционная генетика атеросклероза;
- Эпигенетика и микроРНК атеросклероза
- Наследственные дислипидемии;
- Протеомные исследования атеросклероза;
- Этиопатогенетические аспекты атеросклероза;
- Липиды, липопротеины, аполипопротеины;
- Макрофаги и атеросклероз;
- Ремоделирование сосудистой стенки и атеросклероз;
- Воспаление и атеросклероз;
- Окислительный стресс и атеросклероз;
- Иммунология атеросклероза;
- Климато-географические и этнические особенности развития атеросклероза;
- Терапия антисмысловыми олигонуклеотидами и миРНК.

ТЕМАТИКА ДЛЯ СИМПОЗИУМОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ:

- Семейная гиперхолестеринемия;
- Нарушения липидного обмена и атеросклероз;
- Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена;
- Первичная и вторичная профилактика осложнений атеросклероза;
- Новые подходы к организации медицинской помощи пациентам с тяжелыми нарушениями липидного обмена;
- Гиполипидемическая терапия. Настоящее и будущее.

ПОЧЕТНЫЕ ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

Никитин Юрий Петрович — основатель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, главный редактор журнала «Атеросклероз», академик РАН (Новосибирск)

Кухарчук Валерий Владимирович — основатель Национального общества по изучению атеросклероза, главный редактор журнала «Атеросклероз и дислипидемии», член-корреспондент РАН (Москва)

ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

Рагино Юлия Игоревна — руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, член-корреспондент РАН (Новосибирск).

Ежов Марат Владиславович — Руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Президент Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва).

Покровский Сергей Николаевич — Руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, доктор биологических наук, профессор (Москва).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

Шахтшнейдер Елена Владимировна — заместитель руководителя НИИ терапии и профилактической медицины по научной работе, кандидат медицинских наук (Новосибирск).

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:

Хаменкова Елена Вячеславовна — генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск) +79139281294, evk@medcongress.ru

Председатель оргкомитета — Рагино Юлия Игоревна — руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, член-корреспондент РАН (Новосибирск).

Сопредседатели оргкомитета:

Покровский Сергей Николаевич — Руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, доктор биологических наук, профессор (Москва).

Ежов Марат Владиславович — Руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Президент Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор, (Москва).

Сергиенко Игорь Владимирович — Руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Директор Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва).

Члены оргкомитета:

1. Афанасьева О.И., д-р биол. наук, Москва
2. Бажан С.С., канд. мед. наук, Новосибирск
3. Барбараш О.Л., чл.-корр. РАН, Кемерово
4. Бойцов С.А., чл.-корр. РАН, Москва
5. Бубнова М.Г., д-р мед. наук, проф., Москва
6. Вавилин В.А., чл.-корр. РАН, Новосибирск
7. Воевода М.И., академик РАН, Новосибирск
8. Груздева О.В., д-р мед. наук, Кемерово
9. Гуревич В.С., д-р мед. наук, проф., С.-Петербург
10. Демин А.А., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
11. Денисова Д.В., д-р мед. наук, Новосибирск
12. Денисенко А.Д., д-р мед. наук, проф., С.-Петербург
13. Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, Москва

14. Елыкомов В.А., д-р мед. наук, проф., Барнаул
15. Зенин С.А., д-р мед. наук, Новосибирск
16. Карпов Р.С., академик РАН, Томск
17. Карпов Ю.А., д-р мед. наук, проф., Москва
18. Кашталап В.В., д-р мед. наук, проф., Кемерово
19. Каштанова Е.В., д-р биол. наук, Новосибирск
20. Константинов В.О., д-р мед. наук, С.-Петербург
21. Куимов А.Д., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
22. Кутихин А.Г., канд. мед. наук, Кемерово
23. Лифшиц Г.И., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
24. Меньщикова Е.Б., д-р мед. наук, Новосибирск
25. Метельская В.А., д-р биол. наук, проф., Москва
26. Мешков А.Н., д-р мед. наук, Москва
27. Малютина С.К., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
28. Назаренко М.С., д-р мед. наук, проф., Томск
29. Николаев К.Ю., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
30. Осипова И.В., д-р мед. наук, проф., Барнаул
31. Поляков Л.М., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
32. Попов С.В., академик РАН, Томск
33. Пузырев В.П., академик РАН, Томск
34. Романова А.Н., д-р мед. наук, Якутск
35. Рябиков А.Н., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
36. Сайфутдинов Р.И., д-р мед. наук, проф., Оренбург
37. Урванцева И.А., канд. мед. наук, Сургут
38. Усынин И.Ф., д-р биол. наук, Новосибирск
39. Чернявский А.М., д-р мед. наук, проф., Новосибирск
40. Яхонтов Д.А., д-р мед. наук, проф., Новосибирск

Официальный язык конференции: русский, английский.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

**15 октября 2021 г. — с 9-00 до 18-00 ч,
г. Новосибирск, гостиница Domina Hotel Novosibirsk, ул. Ленина, 26**

*В случае сохранения неблагоприятной
эпидемиологической ситуации (COVID) к осени 2021 года —
проведение Конференции будет переведено в режим online (ВКС)*

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город, краткое содержание доклада — 1 абзац текста — с указанием доклад научный или спонсорский) **ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ** осуществляется через электронный адрес ragino@mail.ru **до 01 июня 2021 года.**

Тезисы/материалы докладов принимаются **до 01 сентября 2021 г.** по электронному адресу sadovskij.e.v.83@mail.ru и будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «**АТЕРОСКЛЕРОЗ**».

Публикация тезисов/материалов:

1. От одного (первого) автора принимается не более двух работ, оформленных в виде отдельного файла каждая.

2. Текст тезисов/материалов набирается в текстовом редакторе Microsoft Word с расширением **RTF**, шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 интервал, все поля по 2 см, без переносов и абзацных отступов, объем тезисов — до 3 страниц (A4). Таблицы в тезисах допускаются, рисунки — нет, список использованной литературы приветствуется. Тезисы, прошедшие экспертизу Оргкомитета, будут печататься без редакторской правки.

3. Имя файла с тезисами должно включать фамилию и инициалы первого автора, название города, порядковый номер работы без точек и пробелов на русском языке (например, для одной работы — ИвановИИОрел1; для двух работ — ПетровППТверь1 и ПетровППТверь2).

ОБРАЗЕЦ оформления тезисов/материалов

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА	
Иванов А.И., Петров И.Р. НИИ кардиологии, Томск	
Введение/Цель	
Материал и методы	
Результаты	
Заключение	

4. Сведения об авторах (Ф.И.О. полностью, место работы, должность, почтовый адрес, e-mail, телефон **ОБЯЗАТЕЛЬНО**) прилагаются отдельно, указывается предпочтительная форма участия (доклад, опубликование тезисов), согласно регистрационной форме, представленной ниже.

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ И ГОСТЕЙ КОНФЕРЕНЦИИ

Для регистрации необходимо не позднее **01 октября 2021 г.** выслать заполненную Регистрационную форму по электронной почте: sadovskij.e.v.83@mail.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Должность	
Ученая степень	Ученое звание
Место работы	
Служебный адрес с индексом	
Домашний адрес с индексом	
Телефон: служебный с кодом города или мобильный:	
E-mail	
Форма участия: опубликование тезисов, доклад:	

ГОСТИНИЦЫ (бронирование самостоятельно):

1. **Domina Novosibirsk.** Ул. Ленина, 26, Новосибирск, Россия. <https://nsk.dominarussia.com/> Отдел бронирования +7 (383) 362 85 55, e-mail: welcome.nsk@dominarussia.com

2. **AZIMUT Hotels Новосибирск.** ул. Ленина, д. 21, Новосибирск, Россия. <https://azimuthotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>. Телефон +7 (383) 2231215, +7 (383) 217-69-70, E-mail: reservations.sibir@azimuthotels.com

3. **Park Inn by Radisson Novosibirsk.** Ул. Дмитрия Шамшурина 37, Новосибирск, Россия. <https://www.radissonhotels.com/ru-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>. Телефон: +7 (383) 2300880, e-mail: info.novosibirsk@parkinn.com

4. **Отель «Шале» Новосибирск.** Ул. Комсомольский пр., 24, Новосибирск, Россия. Телефон +7 (383) 214-98-09, e-mail: hotel.shale@mail.ru

5. **Marins Park Hotel Novosibirsk.** Ул. Вокзальная Магистраль, д. 1, Новосибирск, Россия. <https://marinsparkhotels.ru/novosib>. Телефон: 8 800-600-88-88, 8 (383) 364-01-01, e-mail: nsk@mphotels.ru

Предстоящей конференции посвящен специальный выпуск журнала платформы MDPI – Journal of Personalized Medicine (Web of Science – Q1, Scopus – Q1): **Special Issue «Atherosclerosis: Technologies of Personalized Medicine»** (https://www.mdpi.com/journal/jpm/special_issues/Atherosclerosis_Technologies_Medicine) в журнал загружаются только полнотекстовые статьи (оригинальные, обзорные) на английском языке, оформленные по правилам журнала, с указанием предполагаемых 3-х зарубежных рецензентов (м.б. 1 российский рецензент, но не из учреждения, выпускающего статью). Для статей этого специального выпуска предусмотрена 20 % скидка в стоимости публикации. Специальный выпуск уже открыт для приема статей.



Deadline for manuscript submissions: **15 December 2021**.

*С уважением,
Оргкомитет Конференции*

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
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»
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНЗДРАВА РОССИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе IX Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «**Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины**», который состоится в г. Новосибирске 13–14 октября 2021 года. Проведение Съезда будет приурочено к 40-летию Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Съезд кардиологов Сибирского федерального округа традиционно проходит 1 раз в 2 года в разных городах Сибирского федерального округа. В 2021 году впервые этот Съезд будет принимать Новосибирск.

Цель съезда — ознакомить врачей — кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, кардиохирургов, специалистов инструментальной кардиоваскулярной диагностики и специалистов клинической лабораторной диагностики — с самыми новейшими достижениями кардиологии в области профилактики, диагностики, ризометрии и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с позиций персонализированной медицины. Во время работы съезда будут проведены пленарные заседания, секционные научные заседания и симпозиумы фармацевтических компаний—спонсоров съезда.

Образовательная часть программы съезда будет аккредитована баллами системы Непрерывного Медицинского Образования (НМО). В образовательной части программы будет возможно использование только Международного непатентованного наименования (МНН) фармакологических лекарственных соединений. Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компании, заключившей договор о спонсорстве.

ТЕМАТИКА СЪЕЗДА:

- Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Сибири;
- Новые технологии ризометрии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний;
- Современные подходы к инструментальной диагностике болезней системы кровообращения;
- Современные подходы к лабораторной диагностике болезней системы кровообращения;
- Персонализированные подходы к терапии сердечно-сосудистых заболеваний;
- Хирургические методы лечения болезней системы кровообращения;
- Хирургическое лечение заболеваний аорты;
- Современные методы лечения хронической сердечной недостаточности;
- Хирургическое и рентген-эндоваскулярное лечение ишемической болезни сердца;
- Терминальная сердечная недостаточность и трансплантология сердца;
- Современные достижения в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии;
- Интервенционные методы лечения при нарушениях ритма сердца;
- Малоинвазивные технологии в кардиохирургии;
- Диагностика и лечение обструктивной кардиомиопатии;

- Актуальные вопросы неотложной кардиологии;
- Приоритетные вопросы сердечно-сосудистой патологии детского и подросткового возраста;
- Организация медицинской помощи при патологии сердечно-сосудистой системы;
- Инновационные технологии в оказании специализированной кардиологической помощи населению;
- Проблемные аспекты реабилитации кардиологических больных;
- Роль среднего медицинского персонала в профилактике и лечении болезней системы кровообращения;
- Фундаментальные вопросы сердечно-сосудистых заболеваний;
- Генетика для персонализированной диагностики, рискометрии и профилактики кардиологических заболеваний;
- Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет;
- Кардиохирургия в условиях пандемии коронавирусной инфекции;
- Общекардиологическая практика в условиях пандемии коронавирусной инфекции;
- Вакцинация против коронавирусной инфекции у кардиологических пациентов;
- Доказательная кардиология;
- Актуальные проблемы коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях;
- Орфанные и редкие сердечно-сосудистые заболевания;
- Совещание главных кардиологов СФО;
- Конкурс молодых ученых;
- В программе предусмотрено 14 октября торжественное мероприятие, посвященное 40-летию НИИ терапии и профилактической медицины.

ПОЧЕТНЫЕ ПРЕЗИДЕНТЫ СЪЕЗДА:

Бойцов Сергей Анатольевич – Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академик РАН. Главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России (Центральный, Уральский, Сибирский и Дальневосточный федеральные округа) (Москва).

Шляхто Евгений Владимирович – директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, академик РАН. Президент Российского кардиологического общества (РКО). Главный внештатный специалист-кардиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации (Северо-Западный, Южный, Северокавказский, Приволжский федеральные округа) (Санкт-Петербург).

Никитин Юрий Петрович – основатель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН. Академик РАН, Заслуженный деятель науки России, почетный кардиолог РКО (Новосибирск).

ПРЕДСЕДАТЕЛИ ОРГКОМИТЕТА СЪЕЗДА:

Рагино Юлия Игоревна – руководитель НИИТМП – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Новосибирск).

Карпов Ростислав Сергеевич – научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Томск).

Барбараш Ольга Леонидовна – директор НИИ КПССЗ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Главный внештатный специалист – кардиолог Минздрава России по СФО (Кемерово).

Чернявский Александр Михайлович – директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки России (Новосибирск).

Воевода Михаил Иванович – директор ФИЦ ФТМ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Новосибирск).

Попов Сергей Валентинович – директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Томск).

Барбараш Леонид Семенович – главный научный сотрудник НИИ КПССЗ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный врач России (Кемерово).

Демин Александр Аристархович – заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, член Правления РКО (председатель секции «Воспалительные болезни сердца»), председатель Новосибирского регионального отделения РКО, почетный кардиолог РКО (Новосибирск).

ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРЕДСЕДАТЕЛЕЙ ОРГКОМИТЕТА СЪЕЗДА:

Яхонтов Давыд Александрович – профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск).

Лифшиц Галина Израилевна – заведующая лабораторией персонализированной медицины ИХБФМ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск).

Зенин Сергей Анатольевич – заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава Новосибирской области, доктор медицинских наук (Новосибирск).

Гафаров Валерий Васильевич – заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск).

Малютина Софья Константиновна – заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск).

Николаев Константин Юрьевич – заведующий лабораторией неотложной терапии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск).

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович – директор Института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск).

Сирота Дмитрий Андреевич – руководитель научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, кандидат медицинских наук (Новосибирск).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ СЪЕЗДА:

Шахтшнейдер Елена Владимировна – заместитель руководителя по научной работе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, кандидат медицинских наук (Новосибирск).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР СЪЕЗДА:

Хаменкова Елена Вячеславовна – генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск) » +7 9139281294, evk@medcongress.ru

ГЛАВНЫЕ КАРДИОЛОГИ СУБЪЕКТОВ РФ Сибирского Федерального Округа:

Республика Алтай – Санабасова Галина Кайтпоковна

Республика Тыва – Сувандии Диана Владимировна

Республика Хакасия – Чебукчинова Маргарита Степановна

Красноярский край – Ефремушкина Анна Александровна, д-р мед. наук, проф.

Красноярский край – Устюгов Сергей Александрович, канд. мед. наук

Иркутская область – Храмцова Наталья Анатольевна, д-р мед. наук, проф.

Кемеровская область – Макаров Сергей Анатольевич, д-р мед. наук

Новосибирская область – Зенин Сергей Анатольевич, д-р мед. наук

Омская область – Кореннова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук

Томская область – Антипов Сергей Иванович, канд. мед. наук

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

- Бернс Светлана Александровна, д-р мед. наук, проф. кафедры терапии Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва);

- Бощенко Алла Александровна, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск);

- Васильцева Оксана Ярославна, д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск)

- Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения НИИ КПССЗ (Кемерово);

- Гарькина Светлана Витальевна, канд. мед. наук врач-кардиолог отделения рентгенхирургии аритмий и электрокардиостимуляции, старший научный сотрудник НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, секретарь Рабочей группы РКО «Молодые кардиологи» (Санкт-Петербург);

- Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, проф., зав. отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск);
- Давидович Илья Михайлович, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России (Хабаровск);
- Ежов Марат Владиславович – д-р мед. наук, проф., Президент Национального общества по изучению атеросклероза (Москва);
- Кашталап Василий Васильевич, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых Кузбасса (Кемерово);
- Климонтов Вадим Валерьевич, д-р мед. наук, проф., профессор РАН, зам. директора по научной работе НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск);
- Конради Александра Олеговна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. РАН, зам. генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург);
- Кореннова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России (Омск);
- Кудрявцева Юлия Александровна, д-р биол. наук, руководитель отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово);
- Миллер Ольга Николаевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России (Новосибирск);
- Нечаева Галина Ивановна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ (Омск);
- Никулина Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск);
- Огарков Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк);
- Осипова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой Факультетской терапии ФБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, главный специалист по профилактической медицине Алтайского края (Барнаул)
- Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)
- Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, проф., зав. отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии ССЗ НИИ кардиологии Томского НИМЦ, главный кардиолог департамента здравоохранения Томской области (по амбулаторной кардиологии) (Томск);
- Романов Александр Борисович, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск)
- Романова Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, ученый секретарь НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск);
- Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, зам. директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск);
- Сергиенко Игорь Владимирович, д-р мед. наук, проф., директор Национального общества по изучению атеросклероза (Москва);
- Ситникова Мария Юрьевна, д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, заведующая НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург);
- Стрюкова Евгения Витальевна, научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск);
- Сумин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, зав. отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово);
- Таничева Анастасия Александровна, исполнительный директор Российского кардиологического общества (Санкт-Петербург);
- Тарасов Роман Сергеевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии НИИ КПССЗ, заведующий отделением кардиохирургии НИИ КПССЗ (Кемерово);

- Худякова Алена Дмитриевна, научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск);
- Чазова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, проф., академик РАН, зам. генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, (Москва);
- Чернова Анна Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск);
- Чумакова Галина Александровна, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России (Барнаул).

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Место проведения Съезда:

г. Новосибирск, ул. Ленина 26, «Отель Domina Новосибирск», 2-й этаж и
г. Новосибирск, ул. Ленина 21, «Отель AZIMUT Сибирь», 2-й этаж

В случае сохранения неблагоприятной эпидемиологической ситуации (COVID) к осени 2021 г. – проведение Съезда будет переведено в режим online (ВКС)

Официальный сайт мероприятия:

www.sibcardio.ru или www.сибкардио.рф

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город) для формирования программы съезда осуществляется через официальный сайт мероприятия до **01 июня 2021 года**.

РЕГИСТРАЦИЯ участников Съезда осуществляется через официальный сайт мероприятия.

Прием тезисов или материалов доклада осуществляется через официальный сайт мероприятия до **01 сентября 2021 года**. Материалы докладов съезда (тезисы, статьи) будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «АТЕРОСКЛЕРОЗ».

От одного (первого) автора принимается не более 2-х работ, оформленных в виде отдельного файла каждая. Текст тезисов набирается в текстовом редакторе Microsoft Word с расширением **RTF**, шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 интервал, все поля по 2 см, без переносов и абзацных отступов, объем тезисов 1–3 страницы (А4). Таблицы в тезисах допускаются, рисунки – нет, список использованной литературы приветствуется. Файл с текстом тезисов загружается на официальный сайт мероприятия при подаче тезисов. Название загружаемого файла с материалами должно включать фамилию и инициалы первого автора, название города, порядковый номер работы без точек и пробелов на русском языке (например, для одной работы – ИвановИИМосква1; для двух работ – ПетровППТомск1 и ПетровППТомск2).

ОБРАЗЕЦ

оформления текста тезисов (файл Microsoft Word с расширением RTF)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ШКОЛЬНИКОВ

Иванов А.И., Петров И.Р.

НИИ кардиологии Томского НИМЦ СО РАН, г. Томск

Введение/Цель
Материал и методы
Результаты
Заключение

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие в конкурсе молодых ученых. К участию приглашаются специалисты в области кардиологической науки и практики в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо:

- зарегистрироваться в качестве участника мероприятия;
- оформить работу в соответствии с требованиями к оформлению тезисов и, при ее отправке на сайте, выбрать форму участия – «участие в конкурсе молодых ученых».

Все поданные на конкурс работы будут рассмотрены авторитетным жюри.

Члены жюри конкурса:

- Барбараш Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ КПССЗ СО РАН (г. Кемерово);
- Попов Сергей Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск);
- Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск);
- Чернявский Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск);
- Яхонтов Давыд Александрович — доктор медицинских наук, профессор, НГМУ (г. Новосибирск).

По результатам рассмотрения всех поданных на конкурс работ будут отобраны 5 лучших работ для финального тура, который пройдет в рамках научной программы Съезда 14 октября 2021 года на отдельном Симпозиуме с устными докладами молодых ученых-конкурсантов.

Требования к оформлению тезисов:

— тезисы, поданные на конкурс, не должны быть ранее опубликованы или направлены для публикации в другие издания;

— от каждого участника в конкурс допускается только одна работа.

Требования к работам, прошедшим в финальный тур:

— продолжительность выступления — 10 мин.;

— презентация, сопровождающая доклад, должна быть оформлена в формате MS Power Point;

— предоставить презентацию в Оргкомитет необходимо не позднее, чем за 1 час до начала Симпозиума.

Стендовая сессия планируется в оба дня проведения Съезда с 9.00 до 16.00 ч. Докладчикам необходимо разместить свои материалы на стенд в соответствии с номером постера, указанным в программе, в день презентации с 8.00 ч до 9.00 ч. Размеры постера должны быть в пределах 90 см (ширина) и 100 см (высота). Все материалы должны быть убраны не позднее 17.00 ч текущего дня. В обеденный перерыв (с 13.00 до 14.00) состоится обсуждение постерных докладов. Присутствие авторов на Стендовой сессии в эти часы обязательно.

Информация для докладчиков: все залы оснащены мультимедийным проектором. Во всех компьютерах доступна операционная система MSWindowsXP, MSOfficePowerPoint 2003. Докладчикам необходимо не позднее, чем за час предоставить свои проекционные материалы ответственному за техническое оснащение зала. Электронные презентации необходимо предоставить на CD-R диске или USB-флеш накопителе. Использование персональных компьютеров Notebook ограничено только для презентаций, выполненных в нестандартном формате.

ГОСТИНИЦЫ (бронирование самостоятельно) или через сайт Съезда:

1. **Domina Novosibirsk.** Ул. Ленина, 26, Новосибирск, Россия. <https://nsk.dominarussia.com/> Отдел бронирования +7 (383) 362 85 55, e-mail: welcome.nsk@dominarussia.com

2. **AZIMUT Hotels Новосибирск.** Ул. Ленина, д. 21, Новосибирск, Россия. <https://azimuthhotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>. Телефон +7 (383) 2231215, +7 (383) 217-69-70, E-mail: reservations.sibir@azimuthhotels.com

3. **Park Inn by Radisson Novosibirsk.** Ул. Дмитрия Шамшурина 37, Новосибирск, Россия. <https://www.radissonhotels.com/ru-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>. Телефон: +7 (383) 2300880, e-mail: info.novosibirsk@parkinn.com

4. **Отель «Шале» Новосибирск.** Ул. Комсомольский пр., 24, Новосибирск, Россия. Телефон +7 (383) 214-98-09, e-mail: hotel.shale@mail.ru

5. **Marins Park Hotel Novosibirsk.** Ул. Вокзальная Магистраль, д. 1, Новосибирск, Россия. <https://marinsparkhotels.ru/novosib>. Телефон: 8 800-600-88-88, 8 (383) 364-01-01, e-mail: nsk@mphotels.ru

*С уважением,
Оргкомитет Съезда*

