

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2022

Основан в 2004 г.

Том 18

№ 1

НОВОСИБИРСК

2022

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

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 ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

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

Тел.: (383) 373-09-81

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerоз@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований. Журнал предназначен для практических врачей, а также для ученых-исследователей, работающих в научно-исследовательских институтах в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий массовых коммуникаций за серией ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

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

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 31.03.2022. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 10,1. Усл. печ. л. 12,09.

Тираж 60 экз. Заказ № 154. Цена свободная.

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

Адрес типографии: 630090, Новосибирск, Морской просп., 2

Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Главный редактор:

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

Заместитель главного редактора:

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

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Капиталов – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

Е.В. Капитанова – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

Н.Г. Колосова – д.б.н. (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютин – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Л. Маркель – д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньшикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.М. Черняевский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.В. Кочетов – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Сусеков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

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

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

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

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласма – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс – д.м.н., проф. (Барселона, Испания)

Я. Тассен – проф. (Лювен, Бельгия)

Я. Туомилехто – проф. (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

С. Эббесон – проф. (Фэрбенкс, США)

«ATEROSCLEROZ»

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: 4 issues per year

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science
Federal Research Center Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 630090, Russia, Novosibirsk,
Academician Lavrentiev av., 10

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive
Medicine – Branch of the Federal State
Budgetary Institution of Science Federal Research
Center Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

630089, Russia, Novosibirsk,
Boris Bogatkov str., 175/1
Tel.: (383) 373-09-81
Fax: (383) 264-25-16
E-mail: ateroscleroz@gmail.com

The main goal of the journal «Atheroscleroz»
is to summarize scientific and practical
achievements in the study of atherosclerosis
and related diseases. The scientific concept
of the journal involves the publication
of modern achievements in the diagnosis,
treatment and prevention of atherosclerosis,
the results of national and international clinical
and epidemiological studies.

Journal «Atheroscleroz» is intended for practicing
physicians – internists, cardiologists, lipidologists
and others, as well as for scientists working
at research institutes in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications (PI No. FC77-75466 issued
of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian
Highest Certifying Commission for publication
of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published
in the archive on the journal's official web-site
(<https://ateroscleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 31.03.2022. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 10.1. Registration Sheet 12.09.
Circulation of 60. Order No. 154. Free Price.

Printing SB RAS.

Address: 630090, Novosibirsk,
Morskoy prosp., 2

Tel.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, RF)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, RF)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, RF)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, RF)

V.V. Kashalap – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, RF)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, RF)

N.G. Kolosova – Dr. of Biol. Sci. (Novosibirsk, RF)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

S.K. Maljutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

A.L. Markel – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, RF)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, RF)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, RF)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

I.V. Sergienko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, RF)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

V.V. Vlassov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, RF)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

A.V. Kochetov – RAS cor. member, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, RF)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

V.P. Puzryev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, RF)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, RF)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, RF)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, RF)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, RF)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(St. Petersburg, RF)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzishambaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirrakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

S. Sans – MD, Prof. (Barcelona, Spain)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

J. Tuomilehto – Prof. (Helsinki, Finland)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

S. Ebbesson – Prof. (Fairbanks, USA)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2022

Научно-практический журнал

Том 18, № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Максимов В.Н., Пархоменко О.М., Ложкина Н.Г., Гуражева А.А., Максимова С.В., Иванова А.А.
Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза
у пациентов с ишемической болезнью сердца 6
- Малютин С.К., Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В., Маздорова Е.В.,
Денисова Д.В., Hubacek J.A., Bobak M.
Факторы риска сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний
и 9-летняя динамика когнитивных функций в популяции при старении 14
- Артемова А.С., Чернявский М.А.
Связь дислипидемии и исхода аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования 33
- Иванова А.А., Мельникова Е.С., Гуражева А.А., Нестерев А.М., Малютин С.К., Родина И.А.,
Хамович О.В., Новоселов В.П., Максимов В.Н.
Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных
полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*,
rs58225473 гена *CACNB2* 38
- Астраханцева И.Д., Николаев К.Ю., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Коваленко Л.В.
Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии статинами
на некоторые маркеры раннего ремоделирования миокарда при остром
коронарном синдроме 46
- Шарифуллина Д.М., Поздеев О.К., Хайруллин Р.Н.
Микробиом крови пациентов с атеросклерозом 56
- Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Горбунова А.М., Шпагин И.С., Сергеева Я.С.
Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии
(вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией) 68

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Тимошенко О.В., Иванюк Д.Е., Семаев С.Е., Латынцева Л.Д., Шахтштейн Е.В.
Молекулярно-генетическая диагностика гетерозиготной формы семейной
гиперхолестеринемии в молодом возрасте: клинический случай 76
- Тайтакова Б.Ю., Сердечная А.Ю., Сукманова И.А.
Инфаркт миокарда у пациента после ортотопической трансплантации сердца,
причины развития и особенности ведения 81

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний
в клинической практике, 2021 год (Основные положения: разделы 7 и 9) 87
- Информационное письмо о Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции
«Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Новосибирск, 13–14 октября 2022 г. 100

ATHEROSCLEROSIS

Since 2004

4 issues per year

2022

Research and Practical Journal

Volume 18, No. 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Maksimov V.N., Parkhomenko O.M., Lozhkina N.G., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Ivanova A.A.**
Some molecular genetic markers of progressive atherosclerosis in patients
with coronary heart disease 6
- Malyutina S.K., Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Mazdorova E.V.,
Denisova D.V., Hubacek J.A., Bobak M.**
Risk factors of cardiovascular and chronic non-communicable diseases
and 9-year dynamics of cognitive functions in an ageing population 14
- Artemova A.S., Chernyavskiy M.A.**
Relationship of dyslipidemia and autovenous femoro-popliteal bypass outcome 33
- Ivanova A.A., Melnikova E.S., Gurazheva A.A., Nesterets A.M., Malyutina S.K., Rodina I.A., Khamovich O.V.,
Novoselov V.P., Maksimov V.N.**
The association of rs1008832 *CACNA1C*, rs4027402 *SYNE2*, rs2340917 *TMEM43*,
rs58225473 *CACNB2* with sudden cardiac death 38
- Astrakhantseva I.D., Nikolaev K.Yu., Vorobev A.S., Urvantseva I.A., Kovalenko L.V.**
Influence of injected metoprolol and high-dosage statin therapy on some markers
of early myocardial remodeling in acute coronary syndrome 46
- Sharifullina D.M., Pozdeev O.K., Khayrullin R.N.**
Blood microbiome of patients with atherosclerosis 56
- Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Gorbunova A.M., Shpagin I.S., Sergeeva Ya.S.**
Clinical-functional and molecular characteristics of comorbid pathology
(vibration disease combined with arterial hypertension) 68

CLINICAL CASES

- Timoshchenko O.V., Ivanoshchuk D.E., Semaev S.E., Latyntseva L.D., Shakhtshneider E.V.**
Molecular genetic diagnosis of a heterozygous form of familial hypercholesterolemia
at a young age: a clinical case 76
- Taitakova B.Yu., Serdechnaya A.Yu., Sukmanova I.A.**
Myocardial infarction in a patient after orthotopic heart transplantation, causes of development
and management features 81

INFORMATION RECORDS

- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice:**
Summary (parts 7 and 9) 87
- Information letter on the Interregional Interdisciplinary Scientific and Practical Conference**
«Modern approaches to the prevention of cardiovascular diseases»,
Novosibirsk, October 13–14, 2022 100

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-6-13

Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца**В.Н. Максимов^{1, 2}, О.М. Пархоменко^{1, 3}, Н.Г. Ложкина^{2, 3},
А.А. Гуражева¹, С.В. Максимова², А.А. Иванова¹**

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1»
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

Цель исследования – изучение ассоциаций некоторых молекулярно-генетических маркеров с прогрессирующим атеросклерозом. **Материал и методы.** Всего в исследование включено 202 пациента (147 мужчин и 55 женщин), которые были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) (100 человек), у которых в течение двух последних лет до включения в исследование имело место сочетание двух и более сердечно-сосудистых событий: инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям (коронарных и периферических), инсульт, острая ишемия, тромбоз или ампутация нижних конечностей. В группу сравнения вошли 102 пациента с ИБС, у которых в течение двух последних лет до включения в исследование не было ни одного из вышеперечисленных сердечно-сосудистых событий. ДНК из образцов периферической крови выделена методом фенол-хлороформной экстракции. **Результаты.** По частотам генотипов I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем, ни в целом, ни при разделении по полу и возрасту. Отношение шансов развития прогрессирующего атеросклероза у носителей редкого гомозиготного генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* в 2,3 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (II + ID), 95%-й доверительный интервал 1,1–5,1, $p = 0,037$. У мужчин отношение шансов выше, чем в общей группе, – 4,4, $p = 0,015$. У женщин также наблюдается тенденция к накоплению носителей генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом (26,7 %; в группе сравнения – 16,0 %), но различия не достигают уровня статистической значимости. **Заключение.** Носительство генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* ассоциировано с прогрессирующим атеросклерозом у пациентов с ИБС. Ассоциации I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* с прогрессирующим атеросклерозом не обнаружено. **Благодарности.** Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

Ключевые слова: прогрессирующий атеросклероз, ИБС, маркер, I/D полиморфизм, rs36232792, ген *SOD1*, ген *CASP8*, rs3834129.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Максимов В.Н., e-mail: medic11@mail.ru

Для цитирования: Максимов В.Н., Пархоменко О.М., Ложкина Н.Г., Гуражева А.А., Максимова С.В., Иванова А.А. Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 6–13. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-6-13

Some molecular genetic markers of progressive atherosclerosis in patients with coronary heart disease

V.N. Maksimov^{1, 2}, O.M. Parkhomenko^{1, 3}, N.G. Lozhkina^{2, 3},
A.A. Gurazheva¹, S.V. Maksimova², A.A. Ivanova¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy av., 52

³ City Clinical Hospital № 1
630047, Russia, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6

The aim of the study is to evaluate the association of some molecular genetic markers with progressive atherosclerosis. **Material and methods.** In total, the study included 202 patients (147 men and 55 women), who were divided into 2 groups. The 1st (main) group included patients with coronary artery disease (100 people) who had a combination of two or more cardiovascular events during the last 2 years before inclusion: myocardial infarction or unstable angina pectoris, arterial stenting for urgent indications (coronary and peripheral), stroke; acute ischemia, thrombosis or amputation of the lower extremities. The 2nd group (comparisons) included 102 patients with coronary artery disease who did not have any of the above cardiovascular events during the last 2 years before inclusion. DNA was isolated from peripheral blood samples by phenol-chloroform extraction. **Results.** According to the frequencies of genotypes of the I/D polymorphism (rs36232792) of the *SOD1* gene, no statistically significant differences were obtained between the group with progressive atherosclerosis and the control, neither in general, nor when divided by sex and age. The odds ratio of developing progressive atherosclerosis in carriers of the rare homozygous DD genotype of the rs3834129 polymorphism of the *CASP8* gene is 2.3 ne is 2.3 times higher compared to carriers of the other two genotypes (DD vs II + ID, 95 % CI 1.1–5.1; $p = 0.037$). In men, the odds ratio is higher than in the general group – 4.4, $p = 0.015$. Women also tend to accumulate carriers of the DD genotype in the group with progressive atherosclerosis (26.7 % vs 16.0 %), but the differences do not reach the level of statistical significance. **Conclusions.** The carriage of the DD genotype of the rs3834129 polymorphism of the *CASP8* gene is associated with progressive atherosclerosis in patients with CAD. No association of I/D polymorphism (rs36232792) of the *SOD1* gene with progressive atherosclerosis was found. **Acknowledgments.** The molecular genetic fragment of the study was supported by State Budget theme no. 122031700094-5.

Keywords: progressive atherosclerosis, CAD, marker, I/D polymorphism, rs36232792, *SOD1* gene, *CASP8*, rs3834129.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Maksimiv V.N., e-mail: medik11@mail.ru

Citation: Maksimov V.N., Parkhomenko O.M., Lozhkina N.G., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Ivanova A.A. Some molecular genetic markers of progressive atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 6–13. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-6-13

Атеросклероз – универсальный хронический процесс, распространенность которого неуклонно возрастает по мере старения населения. Развитие экономики и урбанизация способствовали изменению привычек питания в виде увеличения употребления насыщенных жиров и углеводов, малоподвижному образу жизни, что в конечном итоге привело к «омоложению» атеросклероза [1, 2]. В последнее время выделяют два вида течения атеросклероза: спонтанное (классическое) и ускоренное, или прогрессирующее. Общепринятой считается ключевая роль хронического повреждения артериальных сосудов в патогенезе спонтанного атеросклероза.

Повреждение эндотелия артерий происходит в основном из-за турбулентности кровотока, что приводит к изменениям эндотелиальных клеток, в частности к накоплению липидов. Кроме того, активируется адгезия клеточных элементов (моноцитов, тромбоцитов). Гладкомышечные клетки также реагируют на этот процесс, выделяя различные факторы роста, что приводит к их миграции и разрастанию. В результате формируется типичная атеросклеротическая бляшка [3]. Среди возможных факторов быстрого прогрессирования атеросклероза называют коронароспазм, вирусы, различные маркеры воспаления и некоторые генетические факторы.

Целью исследования является оценка ассоциации некоторых молекулярно-генетических маркеров с прогрессирующим атеросклерозом.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 202 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (147 мужчин и 55 женщин, средний возраст $53,3 \pm 7,2$ года). Диагноз ИБС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2019 г.), включающих: а) стеноз просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более по данным селективной коронароангиографии; б) изменения ЭКГ в двух и более последовательных отведениях (патологический Q или наличие QR); в) наличие зон локального гипокисеоза по эхокардиограмме.

Ретроспектива охватывала 2 года от даты включения пациента в исследование (период с января 2019 г. по январь 2021 г.) с определением большого спектра параметров клинического, инструментального, лабораторного характера, потенциально влияющих на появление и прогрессирование атеросклероза (по данным литературного анализа). Указанные обследования проводились и оценивались по двум точкам: первая — в момент первого предшествующего ишемического события в течение двух лет ретроспективного периода, вторая — в момент включения пациента в настоящее исследование.

202 пациента были разделены на две группы. В основную группу (100 человек) вошли лица, у которых в течение двух лет до момента исследования имел место инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа (54 человека) или диагноз ИБС был установлен по данным селективной коронарной ангиографии: наличие стеноза просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более (46 человек) и дополнительно два (или более) сердечно-сосудистых события из следующих: ИМ или нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей. Сочетание двух и более указанных сердечно-сосудистых событий, происшедших в течение двух лет, свидетельствовало о быстром прогрессировании атеросклероза у данных больных. По данным литературы, критериями быстропрогрессирующего, или ускоренного, атеросклероза являются либо наличие двух и более ишемических событий в течение двух лет и более (ишемические события перечислены выше), либо прогрессирование стеноза какой-либо артерии (коронар-

ной или некоронарной) на 20–30 % и более за 3–6 месяцев по данным ангиографии.

В группу сравнения вошли 102 пациента с ИБС, подтвержденной аналогичным образом (56 человек в прошлом перенесли только один ИМ 1-го типа и 46 человек имели ИБС, подтвержденную по данным селективной коронарной ангиографии), у которых за два года до включения в исследование не было сердечно-сосудистых событий из следующих: ИМ 1-го типа, нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей, что свидетельствовало об отсутствии быстрого прогрессирования атеросклероза (о спонтанном течении атеросклероза). Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН».

ДНК из образцов периферической крови выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами. Структура праймеров: прямой 5'-aattc-cttac-ccctg-ttcta-3', обратный 5'-ggcag-atttc-agttc-attgt-3'. Смесь для проведения ПЦР с общим объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 2,5 мМ MgCl_2 , по 0,6 мМ обоих праймеров, 0,2 мМ смеси dNTP, 1 мкг ДНК, 1 единица активности Taq ДНК полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: цикл — 95 °C 30 с, 56 °C 30 с, 72 °C 30 с, всего 33 цикла. Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом электрофореза в 4%-м полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации при генотипе II составлял 297 пар нуклеотидов (п.н.), при гомозиготном генотипе DD — продукт 247 п.н, при гетерозиготном генотипе ID все перечисленные продукты: 297 п.н., 247 п.н.

Генотипирование I/D полиморфизма (rs3834129) гена *CASP8* проводили с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами (прямой 5'-gccat-agtaa-ttctt-gctct-gc-3, обратный 5'-tttat-gaatg-agccg-agga-3). Смесь для амплификации объемом 25 мкл содержала: 67 мМ Трис-HCl, pH 8,8, 50 мМ KCl, 98 мМ β -меркаптоэтанол, 0,01 % Tween-20, 0,5 мкг тотальной ДНК, по 1 мкМ прямого и обратного праймера, 0,2 мМ каждого из четырех дезоксинуклеозидтрифосфатов, 2 мМ MgCl_2 и 1,25 ед. Taq-полимеразы. Использованный режим амплификации вклю-

чал стадии: денатурацию при 95 °С в течение 30 с, затем отжиг в течение 30 с при 62 °С, элонгацию при 72 °С 30 с, всего 31 цикл. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 8%-м полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

При статистическом анализе данных оценивалось соответствие частот генотипов изучаемых полиморфизмов равновесию Харди – Вайнберга (по критерию χ^2). Ассоциация маркеров с прогрессирующим атеросклерозом проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц для сравнения выборок по частотам генотипов применялся точный двусторонний критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение

Выбор полиморфизмов определялся известными данными об их ассоциативной связи с прогнозом ИМ, а также отсутствием исследований по этим полиморфизмам в популяции Российской Федерации. Частоты генотипов I/D полиморфизма гена *SOD1* находятся в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,714$). По частотам генотипов rs36232792 гена *SOD1* не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем ни в целом, ни при разделении по полу и по возрасту (табл. 1).

Делеция 50 п.н. в промоторе гена *SOD1*, по одним данным, связана со сниженной экс-

прессией транскрибируемой мРНК с падением активности фермента в сыворотке крови ($p = 0,003$), у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена *SOD1* активность фермента уменьшалась в ряду генотипов II > ID > DD [4]. По другим данным, ассоциация этого полиморфизма с экспрессией мРНК отсутствует [5]. Нет единого мнения и по ассоциации полиморфизма rs36232792 гена *SOD1* с атеросклерозом, ИБС. Так, в иранском исследовании нашли ассоциацию носительства аллеля D с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (отношение шансов (ОШ) 4,8, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,69–8,43, $p < 0,001$) [4], тогда как в европейском исследовании на материале когорт DIABHYCAR и DIABHYCAR_GENE не обнаружили такой связи, хотя для трех других однонуклеотидных полиморфизмов в этом гене была показана связь с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин в течение шести лет наблюдения (внезапная смерть, фатальный инфаркт миокарда или инсульт): rs9974610 (ОШ 0,64, 95 % ДИ 0,46–0,88, $p = 0,005$), rs10432782 (относительный риск (ОР) 1,71, 95 % ДИ 1,16–2,48, $p = 0,007$) и rs1041740 (ОР 1,78, 95 % ДИ 1,10–2,78, $p = 0,02$). Авторы считают, что эти результаты согласуются с основной ролью *SOD1* в механизмах защиты сердечно-сосудистой системы от окислительного стресса, особенно у пациентов с диабетом 2 типа [6]. В Японии в 10-летнем проспективном когортном исследовании тоже не выявили ассоциации rs36232792 с

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма rs36232792 гена *SOD1* в исследуемых группах

Table 1

Genotype frequencies of the rs36232792 polymorphism of the *SOD1* gene in the studied groups

Генотип	Основная группа		Группа сравнения	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
II	75	75,0	78	76,5
ID	22	22,0	22	21,6
DD	3	3,0	2	2,0
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,887			
	Мужчины			
II	62	72,9	36	69,2
ID	20	23,5	14	26,9
DD	3	3,5	2	3,8
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,896			
	Женщины			
II	13	86,7	42	84,0
ID	2	13,3	8	16,0
DD	0	0	0	0
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,802			

ССЗ, хотя воспроизвели ассоциацию rs1041740 гена *SOD1* с сердечно-сосудистой смертностью. При этом точность прогноза модели была значительно улучшена за счет добавления rs1041740 гена *SOD1* в качестве фактора риска ССЗ [7].

Еще в одном исследовании, выполненном на иранской популяции, реплицировали ассоциацию I/D полиморфизма гена *SOD1* с риском развития ССЗ (ОР 2,10, 95 % ДИ 1,34–3,29, $p = 0,001$ для генотипа I/D и ОР 4,81, 95 % ДИ 1,73–13,35, $p = 0,003$ для генотипа D/D). Дополнительный анализ также показал ассоциацию аллеля D с ССЗ в анамнезе, с гипертонией, сахарным диабетом 2 типа [8]. Такие разноречивые результаты и стали одной из причин включения этого полиморфизма в настоящее исследование. В Новосибирске не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и группой сравнения по частотам генотипов и аллелей rs36232792 гена *SOD1* ни в целых группах, ни при разделении групп по полу (см. табл. 1) и возрасту, что еще раз подчеркивает необходимость проверки маркеров в разных популяциях. Недавно на основании очень большого анализа данных из Британского биобанка (391 124 чело-

века, 245 фенотипов) авторы пришли к выводу, что низкая воспроизводимость полигенных оценок риска среди населения мира является серьезной проблемой, которую необходимо решить прежде чем эти оценки можно будет использовать в клинике. Они показали, что точность предсказания снижается в зависимости от генетического расстояния между обучающей и тестовой когортами. Однако такие когорты отличаются не только своим генетическим, но и географическим расстоянием, а также сбором и анализом данных, объединяющим множество факторов [9]. Теоретические оценки безусловно полезны, но для перевода таких знаний в практическую плоскость необходимо проводить собственные исследования прогностической значимости конкретных молекулярно-генетических маркеров в отношении развития строго очерченных фенотипов.

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена *CASP8* находятся в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,194$). По частотам генотипов rs3834129 гена *CASP8* получены статистически значимые различия между основной группой (лица с прогрессирующим атеросклерозом) и группой сравнения (табл. 2). ОШ развития про-

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* в исследуемых группах

Table 2

Genotype frequencies of the rs3834129 polymorphism of the *CASP8* gene in the studied groups

Генотип	Основная группа		Группа сравнения	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
II	30	30,0	38	37,2
ID	48	48,0	53	52,0
DD	22	22,0	11	10,8
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,089			
II + ID	78	78,0	91	89,2
DD	22	22,0	11	10,8
ОШ, 95 % ДИ, <i>p</i>	2,333, 1,065–5,113, <i>p</i> = 0,037			
	Мужчины			
II	26	30,6	24	46,2
ID	41	48,2	25	48,1
DD	18	21,2	3	5,8
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,028			
II + ID	67	78,8	49	94,2
DD	18	21,2	3	5,8
ОШ, 95 % ДИ, <i>p</i>	4,388, 1,224–15,728, <i>p</i> = 0,015			
	Женщины			
II	4	26,7	14	28,0
ID	7	46,7	28	56,0
DD	4	26,7	8	16,0
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,636			

грессирующего атеросклероза у носителей редкого гомозиготного генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* в 2,3 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (II + ID, 95 % ДИ 1,1–5,1, $p = 0,037$). У мужчин ОШ больше, чем в общей группе, – 4,4, $p = 0,015$. У женщин тоже есть тенденция к накоплению носителей генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом (26,7 %; в группе сравнения – 16,0 %), но различия не достигают уровня статистической значимости, вероятнее всего, из-за недостаточного количества женщин в анализируемых группах.

Настоящее исследование впервые показало повышение вероятности прогрессирования атеросклероза у носителей гомозиготного генотипа по делеции в гене *CASP8* (rs3834129). Подавляющее большинство исследований полиморфизмов в гене *CASP8* посвящено онкологическим заболеваниям [10]. Это в общем-то ожидаемо, поскольку основная функция фермента, продукта этого гена, заключается в участии в процессах апоптоза [11]. Тем не менее существует небольшое количество публикаций, в которых описаны ассоциации с аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1 и 2 типа, ССЗ, инсультами, ИБС, долгожительством [10, 12, 13]. Так, в 2015 г. у пациентов с острым ИМ в тромбах в коронарных артериях обнаружили обратную корреляцию уровня каспазы-8 со временем ишемии [14], а эксперименты на крысах показали уменьшение скорости апоптоза кардиомиоцитов вследствие снижения ее активности, что может значительно улучшить сердечную функцию и ослабить сердечный фиброз [15]. Уже эти косвенные данные позволяли думать о влиянии полиморфизмов в гене *CASP8* на состояние эндотелия сосудов, что в свою очередь не может не сказываться на развитии атеросклероза в коронарных артериях.

Кроме того, показано, что метформин реализует свое защитное действие в отношении повреждения эндотелия через снижение выраженности апоптоза, в том числе через уменьшение активности каспазы-8 [16]. И даже фолиевая кислота подавляет вызванный гомоцистеином апоптоз эндотелиальных клеток и увеличивает их жизнеспособность посредством угнетения экспрессии каспаз, в том числе гена *CASP8* [17]. Таким образом, участие каспаз в процессе апоптоза обязательно – независимо от запускающей его причины. Это могут быть и такие факторы, как вибрация и гипергравитация [18]. И результаты настоящего исследования хорошо согласуются с этими представлениями о влиянии *CASP8* на состояние эндотелия. В случае с уже упомянутыми выше общими влияниями

снижение апоптоза, реализуемое через сложную сеть молекулярных взаимодействий, имеет положительное значение [19]. Однако при атеросклерозе уменьшение экспрессии *CASP8* вследствие наличия делеции в промоторе гена (особенно в гомозиготном состоянии) приводит к ускоренному прогрессированию патологического процесса. Возможно, это происходит вследствие дисбаланса в сложной сети регуляции апоптоза.

В целом, польза оценок генетического риска в качестве независимых предикторов риска остается предметом обсуждения, дискуссий и продолжающихся исследований с целью создания полигенных рискометров. В одном из таких исследований авторы изучили ценность многолокусного генетического рискометра (ГР) по сравнению со шкалой риска Фрамингема при прогнозировании риска ИБС. Многомерный анализ показал, что ГР был независимым предиктором риска развития ИБС (ОР 1,87; $p < 0,0001$). Сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение также были независимыми предикторами развития ИБС ($p < 0,05$). ГР добавил шкале риска Фрамингема прогностическую ценность для всех подгрупп риска, но особенно значим его вклад был в промежуточной подгруппе. По мнению авторов, использование генотипирования в этой подгруппе может быть рассмотрено для лучшей стратификации сердечно-сосудистого риска [20].

Заключение

Носительство генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* ассоциировано с прогрессирующим атеросклерозом у пациентов с ИБС. Ассоциации I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* с прогрессирующим атеросклерозом не обнаружено.

Литература

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *G. Ital. Cardiol.* (Rome), 2017; 18 (7): 547–612. (In Ital.). Linee

- guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Sesta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica (costituita da rappresentanti di 10 società e da esperti invitati). Redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR). doi: 10.1714/2729.27821
2. Hasturk H., Abdallah R., Kantarci A., Nguyen D., Giordano N., Hamilton J., van Dyke T.E. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35 (5): 1123–1133. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305324
3. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ. Res.*, 2016; 118 (4): 535–546. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611
4. Darroudi S., Tajbakhsh A., Esmaily H., Ghazizadeh H., Zamani P., Sadabadi F., Tayefi M., Tayefi B., Fereydouni N., Mouhebat M., Akbari Sark N., Avan A., Ferns G.A., Mohammadpour A.H., Asadi Z., Ghayour-Mobarhan M. 50 bp deletion in promoter superoxide dismutase 1 gene and increasing risk of cardiovascular disease in Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder cohort study. *Biofactors*, 2020; 46 (1): 55–63. doi: 10.1002/biof.1575
5. Milani P., Gagliardi S., Bongioanni P., Grieco G.S., Dezza M., Bianchi M., Cova E., Ceroni M., Cereda C. Effect of the 50 bp deletion polymorphism in the SOD1 promoter on SOD1 mRNA levels in Italian ALS patients. *J. Neurol. Sci.*, 2012; 313 (1-2): 75–78. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.026
6. Neves A.L., Mohammadi K., Emery N., Roussel R., Fumeron F., Marre M., Velho G. Allelic variations in superoxide dismutase-1 (*SOD1*) gene and renal and cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic subjects. *Mol. Genet. Metab.*, 2012; 106 (3): 359–635. doi: 10.1016/j.jmgme.2012.04.023
7. Otaki Y., Watanabe T., Nishiyama S., Takahashi H., Arimoto T., Shishido T., Miyamoto T., Konta T., Shibata Y., Sato H., Kawasaki R., Daimon M., Ueno Y., Kato T., Kayama T., Kubota I. The impact of superoxide dismutase-1 genetic variation on cardiovascular and all-cause mortality in a prospective cohort study: The Yamagata (Takahata) study. *PLoS One*, 2016; 11 (10): e0164732. doi: 10.1371/journal.pone.0164732
8. Eskandari-Nasab E., Kharazi-Nejad E., Nakhaee A., Afzali M., Tabatabaei S.P., Tirgar-Fakheri K., Hashemi M. 50-bp Ins/Del polymorphism of SOD1 is associated with increased risk of cardiovascular disease. *Acta Med. Iran*, 2014; 52 (8): 591–595.
9. Privé F., Aschard H., Carmi S., Folkersen L., Hoggarth C., O'Reilly P.F., Vilhjálmsson B.J. Portability of 245 polygenic scores when derived from the UK Biobank and applied to 9 ancestry groups from the same cohort. *Am. J. Hum. Genet.*, 2022; 109 (1): 12–23. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.008
10. <http://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePedia.action>
11. <http://omim.org/>
12. Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Mustafina O.E. Association of polymorphic markers of *CASP8*, *BCL2* and *BAX* genes with aging and longevity. *Adv. Gerontol.*, 2012; 25 (3): 398–404. (In Russ.). Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Мустафина О.Е. Ассоциация полиморфных маркеров генов *CASP8*, *BCL2* и *BAX* со старением и долголетием. *Успехи геронтологии*, 2012; 25 (3): 398–404.
13. Gundapaneni K.K., Shyamala N., Galimudi R.K., Kupsal K., Gantala S.R., Padala C., Gunda P., Tupurani M.A., Puranam K., Sahu S.K., Hanumanth S.R. Polymorphic variants of Caspase genes (8 & 3) in the risk prediction of Coronary Artery Disease. *Gene*, 2017; 627: 278–283. doi: 10.1016/j.gene.2017.06.035
14. Helseth R., Weiss T.W., Opstad T.B., Siegbahn A., Solheim S., Freynhofer M.K., Huber K., Arnesen H., Seljeflot S. Associations between circulating proteins and corresponding genes expressed in coronary thrombi in patients with acute myocardial infarction. *Thromb. Res.*, 2015; 136 (6): 1240–1244. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.005
15. Liang Y., Lin Q., Zhu J., Li X., Fu Y., Zou X., Liu X., Tan H., Deng C., Yu X., Shan Z., Yuan W. The caspase-8 shRNA-modified mesenchymal stem cells improve the function of infarcted heart. *Mol. Cell. Biochem.*, 2014; 397 (1-2): 7–16. doi: 10.1007/s11010-014-2165-5
16. Niu C., Chen Z., Kim K.T., Sun J., Xue M., Chen G., Li S., Shen Y., Zhu Z., Wang X., Liang J., Jiang C., Cong W., Jin L., Li X. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the Hedgehog pathway. *Autophagy*, 2019; 15 (5): 843–870. doi: 10.1080/15548627.2019.1569913
17. Cui S., Li W., Wang P., Lv X., Gao Y., Huang G. Folic acid inhibits homocysteine-induced cell apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2018; 444 (1-2): 77–86. doi: 10.1007/s11010-017-3232-5
18. Wehland M., Ma X., Braun M., Hauslage J., Hemmersbach R., Bauer J., Grosse J., Infanger M., Grimm D. The impact of altered gravity and vibration on endothelial cells during a parabolic flight. *Cell Physiol. Biochem.*, 2013; 31 (2-3): 432–451. doi: 10.1159/000343380
19. Sun T., Gao Y., Tan W., Ma S., Shi Y., Yao J., Guo Y., Yang M., Zhang X., Zhang Q., Zeng C., Lin D. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the *CASP8* promoter is associated with susceptibility to multiple cancers. *Nat. Genet.*, 2007; 39 (5): 605–613. doi: 10.1038/ng2030
20. Pereira A., Mendonça M.I., Borges S., Sousa A.C., Freitas S., Henriques E., Rodrigues M., Freitas A.I., Guerra G., Freitas C., Pereira D., Brehm A., Reis R.P.D. Additional value of a combined genetic risk score to standard cardiovascular stratification. *Genet. Mol. Biol.*, 2018; 41 (4): 766–774. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0173

Сведения об авторах:

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Ольга Михайловна Пархоменко, зам. главного врача по терапии, ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1, ORCID: 0000-0003-4736-6491

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии НГМУ; кардиолог и куратор отделения для лечения больных острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра № 1, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Анна Александровна Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

Софья Владимировна Максимова, студентка 5-го курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Olga M. Parkhomenko, deputy chief physician for therapy, City Clinical Hospital No. 1, ORCID: 0000-0003-4736-6491

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor of department of faculty therapy, Novosibirsk State Medical University; cardiologist in regional vascular center No. 1, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

Sofya V. Maksimova, 5th year student of the faculty of pediatrics, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Anastasiya A. Ivanova, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Статья поступила 28.01.2022

После доработки 12.02.2022

Принята к печати 22.02.2022

Received 28.01.2022

Revision received 12.02.2022

Accepted 22.02.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32

**Факторы риска сердечно-сосудистых и хронических
неинфекционных заболеваний и 9-летняя динамика
когнитивных функций в популяции при старении****С.К. Малютина¹, А.В. Титаренко¹, С.В. Шишкин¹, Л.В. Щербакова¹,
Е.В. Маздорова¹, Д.В. Денисова¹, J.A. Hubacek², M. Bobak³**

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Институт клинической и экспериментальной медицины
14021, Чешская Республика, Прага, Виденска, 1958/9

³ Университетский Колледж Лондона
Торрингтон Плейс 1-19, WC1E 6BTL, Лондон, Великобритания

Цель исследования – в 9-летнем наблюдении изучить связи факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых (ССЗ) и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и их изменений за 9 лет с динамикой когнитивных функций (КФ) в российской популяционной выборке при старении. **Материал и методы.** Исследование выполнено на материале случайной популяционной выборки мужчин и женщин 45–69 лет, обследованной исходно в 2003–2005 гг. ($n = 9360$, Новосибирск, проект HAPIEE) и дважды обследованной повторно. В анализ включена подвыборка лиц, имеющих двукратные измерения КФ ($n = 3153$). Средний период наблюдения $9,2 \pm 0,7$ года (от возраста 47–74 до 55–84 лет). Проводили повторную оценку ФР, истории и лечения ССЗ и ХНИЗ и показателей КФ (памяти, семантической речевой активности и концентрации внимания). Оценивали ассоциации 9-летнего регресса КФ с базовым уровнем ФР и их 9-летней динамикой с помощью линейной и логистической регрессии. **Результаты.** В обследованной выборке степень 9-летнего регресса показателей КФ ассоциировалась с высоким базовым уровнем систолического артериального давления ($p = 0,005$) и глюкозы плазмы натощак (ГП) ($p = 0,003$), низкой величиной индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,011$) у мужчин и курением ($p = 0,037$) у женщин в возрасте 47–74 лет. Регресс показателей КФ ассоциировался со снижением за 9 лет содержания общего холестерина крови ($p = 0,027$), с сохранением статуса курящего ($p = 0,032$) у мужчин, уменьшением ИМТ ($p = 0,024$ и $0,012$) у женщин, со снижением средней разовой дозы алкоголя ($p = 0,005$ и $p = 0,014$) у женщин и приростом дозы алкоголя у мужчин ($p = 0,049$). Независимыми предикторами низких проспективных показателей различных доменов КФ в возрасте 55–84 лет являлись базовый уровень ГП выше $5,95$ ммоль/л ($p = 0,013$ и $0,044$), ИМТ $24,2$ кг/м² и менее ($p = 0,016$ и $p = 0,023$), курение в прошлом ($p = 0,007$) у мужчин и статус непьющих у женщин ($p = 0,005$ и $p = 0,004$). **Заключение.** В обследованной выборке выявлены ассоциации модифицируемых ФР ССЗ и ХНИЗ и их изменений за 9 лет со степенью возрастного регресса КФ. Полученные данные могут быть использованы для профилактики когнитивных нарушений. **Благодарности.** Авторы выражают благодарность Е.Г. Вережкину за участие в подготовке баз данных и Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler за советы при планировании статьи и обсуждении результатов. С.К. Малютина, А.В. Титаренко, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова, Е.В. Маздорова, Д.В. Денисова поддержаны РАН (ГЗ № 122031700094-5). **Финансирование.** Проект HAPIEE поддержан грантами WT081081AIA и NIA (1R01AG23522-01); текущий этап поддержан грантом РФФИ №20-15-00371. Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ № 20-313-90016.

Ключевые слова: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивные функции, старение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Титаренко А.В., e-mail: titav@inbox.ru

Для цитирования: Малютина С.К., Титаренко А.В., Шишкин С.В., Шчербакова Л.В., Маздорова Е.В., Денисова Д.В., Hubacek J.A., Bobak M. Факторы риска сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний и 9-летняя динамика когнитивных функций в популяции при старении. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 14–32. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32

Risk factors of cardiovascular and chronic non-communicable diseases and 9-year dynamics of cognitive functions in an ageing population

S.K. Malyutina¹, A.V. Titarenko¹, S.V. Shishkin¹, L.V. Shcherbakova¹,
E.V. Mazdorova¹, D.V. Denisova¹, J.A. Hubacek², M. Bobak³

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *Institute for Clinical and Experimental Medicine 14021, Czech Republic, Prague, Videnska, 1958/9*

³ *University College London Torrington Place, 1-19, WC1E6BT, London, UK*

The aim of the study was to investigate the relationship between the level of risk factors (RF) of cardiovascular diseases (CVD) and chronic non-communicable diseases (NCD) and their changes over 9 years with the dynamics of indicators of cognitive function (CF) in an ageing population. **Material and methods.** The study was based on a random population sample of men and women aged 45–69 years old examined at baseline in 2003–2005 ($n = 9360$, Novosibirsk, HAPIEE project). Present analysis included a subsample of persons with repeated CF measurements ($n = 3153$). The average follow-up period was 9.2 ± 0.7 years (from 47–74 to 55–84 years). Repeated measurements of RF, history and treatment of CVD and NCDs, indicators of CF (memory, semantic verbal fluency, attention and processing speed) were done. The associations between 9-year regression of CF and the baseline level of RF and their 9-year dynamics were evaluated in linear and logistic regression. **Results.** In the studied population sample the extent of 9-year regress of CFs was associated with baseline high level of systolic blood pressure ($p = 0.005$) and fasting blood glucose (FG) ($p = 0.003$), low body mass index (BMI) ($p = 0.011$) in men and smoking ($p = 0.037$) in women aged 47–74 years old. Regarding the difference between baseline and prospective level of RF in 9 years, the regress of CF was associated with decrease of total cholesterol value ($p = 0.027$), continued smoking ($p = 0.032$) in men, decrease of BMI ($p = 0.024$ and $p = 0.012$) in women decrease of the average dose of alcohol per session ($p = 0.005$ and $p = 0.014$) in women, and increase of the average dose of alcohol in men ($p = 0.049$). Independent predictors of low prospective value of different CF scores at age of 55–84, were the baseline level of FG above 5.95 mmol/l ($p = 0.013$ and $p = 0.044$), the level of BMI equal or lower 24.2 kg/m² ($p = 0.016$ and $p = 0.023$), former smoking ($p = 0.007$) in men, and non-drinking status in women ($p = 0.005$ and $p = 0.004$). **Conclusions.** In studied population we identified the associations between modifiable risk factors of CVD and chronic NCD and their changes during 9-year follow-up, and the extent of age-related regress of CF. These findings might have an implication in prevention of cognitive impairment. **Acknowledgements.** The authors are grateful to E.G. Verevkin for help in databases management and H. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler for advice on planning the article and discussion the results. S.K. Malyutina, A.V. Titarenko, S.V. Shishkin, L.V. Shcherbakova, E.V. Mazdorova, D.V. Denisova were supported by the Russian Academy of Science, State Assignment (№ 122031700094-5). **Funding.** The HAPIEE project was supported by grants WT081081AIA and NIA (1R01AG23522-01); The current research was supported by the RSF grant № 20-15-00371. This analysis was supported by RFBR grant № 20-313-90016.

Keywords: risk factors for cardiovascular diseases, cognitive functions, ageing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Titarenko A.V., e-mail: titav@inbox.ru

Citation: Malyutina S.K., Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Mazdorova E.V., Denisova D.V., Hubacek J.A., Bobak M. Risk factors of cardiovascular and chronic non-communicable diseases and 9-year dynamics of cognitive functions in an ageing population. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 14–32. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, лидирующее место среди смертности от ХНИЗ принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [1]. До 70 % заболеваемости и смертности от ССЗ обусловлены модифицируемыми факторами риска (ФР) [2]. Основные ФР ССЗ и ХНИЗ, такие как курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение, гиподинамия, низкий уровень образования, нездоровое питание, избыточное потребление алкоголя, могут быть связаны с риском развития деменции в позднем возрасте [3, 4]. Изучение влияния ФР ССЗ и ХНИЗ на возрастное снижение когнитивных функций (КФ) у лиц среднего и пожилого возраста является актуальной проблемой и направлено на поиск защитных стратегий, способствующих здоровому когнитивному старению. Цель настоящего исследования — в 9-летнем наблюдении изучить связи ФР ССЗ и ХНИЗ и их изменений за 9 лет с динамикой КФ в российской популяционной выборке при старении.

Материал и методы

Исследование выполнено на материале случайной популяционной когорты жителей Новосибирска 45–69 лет, обследованной в 2003–2005 гг. в рамках международного проекта НАРПЕЕ ($n = 9360$) [5] и повторно — в 2006–2008 и 2015–2017 гг. В настоящий анализ включена выборка лиц, имеющих двукратные серийные измерения — 3153 человека (на 2-м и 3-м скринингах). Средняя длительность наблюдения составила 9,2 (стандартное отклонение (SD) = 0,7) года от возраста 47–74 до 55–84 лет. Соблюдение этических норм гарантировалось заполнением информированного согласия участников на исследование. Все этапы исследования одобрены этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИ терапии СО РАМН), г. Новосибирск (14.03.2002; 26.12.2014).

Протокол исследования включал стандартизованные эпидемиологические методики: опрос для оценки медицинской истории АГ, СД 2 типа и их лечения; медицинской истории ССЗ и других ХНИЗ; опрос для оценки поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) и социально-демографических показателей. Опросник по курению включал

информацию о курении в настоящее время и в прошлом. Курящим считали человека, выкуривающего не менее одной сигареты в день. Потребление алкоголя оценивали с помощью опросника градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (GFR) [6], подсчитывали количество потребляемого алкоголя и конвертировали в чистый этанол (г), анализировали типичную разовую дозу, среднюю разовую дозу, частоту потребления, количество сессий и количество потребляемого алкоголя в год.

КФ исследовали с помощью стандартного валидизированного нейропсихологического тестирования. Задания предлагались в следующем порядке: 1) прослушивание записи 10 семантически не связанных слов и непосредственное воспроизведение (тест 10 слов) — оценивали количество правильно названных слов, регистрировали среднее число слов после трех измерений; 2) тест на семантическую речевую активность — оценивали максимальное количество слов определенной категории (названия животных), названных за одну минуту; 3) тест на концентрацию внимания и скорость обработки информации — оценивали общее количество правильно зачеркнутых букв («Р» и «Ш») на странице хаотично расположенных 780 букв русского алфавита в течение одной минуты; 4) отсроченное воспроизведение 10 слов (1) после выполнения интерферирующего задания (2 и 3) — оценивали число правильно названных слов [7, 8].

Инструментальные методы включали регистрацию ЭКГ, измерение артериального давления (АД) и антропометрию. АД измеряли трехкратно с 2-минутными интервалами аппаратом OMRON M 5-I (Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха, рассчитывали среднее значение. Артериальную гипертензию диагностировали при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. согласно Объединенным рекомендациям Европейских кардиологических обществ по ведению пациентов с АГ, 2018 [9] и/или приеме гипотензивной терапии в течение двух предшествующих недель. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе Cardiax (Венгрия) с последующим кодированием изменений по Миннесотскому коду [10]. Рассчитывали отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле-II: ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) = вес (кг)/рост² (м^2).

СД 2 типа диагностировали при уровне глюкозы плазмы (ГП) крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л согласно рекомендациям ВОЗ и Международной федерации диабета, 2006 [11] и/или приеме сахароснижающей терапии.

Образцы крови брали натощак. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ГП измеряли enzymaticким методом на анализаторе KoneLab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Фридвальда.

Статистическую обработку проводили в три этапа. На первом этапе использовали дескриптивную статистику, достоверность различий оценивали по критериям Стьюдента (t), Пирсона (χ^2) (для нормально распределенных признаков), анализ ANOVA применяли при сравнении более двух групп. При отличном от нормального распределении использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Рассчитывали динамическое изменение за 9 лет наблюдения (Δ) для показателей КФ и ФР ССЗ и ХНИЗ как разницу между их проспективной и базовой величиной.

Вторым этапом оценивали связи базовых ФР ССЗ и ХНИЗ, а также их изменений за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с динамикой показателей КФ (Δ КФ) в линейном регрессионном анализе в стандартизованных по возрасту (Модель 1) и мультивариантных моделях (Модели 2–5) отдельно для каждого домена КФ в качестве зависимой переменной. В качестве независимых переменных тестировали базовый уровень основных ФР и Δ ФР (как непрерывные или ранжированные показатели). Предварительно оценивали широкий спектр ФР в модели 1, из группы парных показателей (например, систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД), липидные показатели) выбирали наиболее сильно связанный с КФ для включения в мультивариантный анализ. Использовали ранжированные переменные: по статусу табакокурения (3 группы: некурящие, курящие в прошлом и настоящие курильщики); по уровню образования (4 группы: начальное, профессиональное, среднее, высшее).

На третьем этапе оценивали ассоциации базовых ФР ССЗ и ХНИЗ со значимым снижением КФ в логистическом регрессионном анализе в стандартизованных по возрасту (модель 1) и мультивариантных моделях (модели 2–5) [12]. В качестве зависимой переменной мы сгенерировали дихотомизированную переменную проспективной КФ; для этого низкий уровень КФ определяли по нижнему квартилю проспективного показателя для каждого нейропсихологического теста и кодировали = 1, более высокий проспективный показатель кодировали = 0. Лица со стабильно низкими показателями КФ

(при базовом и повторном обследовании) были исключены из анализа. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0.05$.

Результаты

Дескриптивные характеристики изученной выборки из 3153 человек (62 % – женщины) представлены в табл. 1. Средний возраст участников выборки в период исходного и повторного обследования составил $60,3 \pm 6,8$ и $69,5 \pm 6,9$ года соответственно, период наблюдения 9,2 года (медиана – 9,3, SD – 0,7 года). Величина САД у мужчин и ИМТ, ОТ, концентрация ТГ и ГП у мужчин и женщин возрастали за период наблюдения от возраста 47–74 до 55–84 лет. САД у женщин, ДАД, содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, потребление алкоголя и табака у лиц обоего пола снижались. Показатели КФ в среднем уменьшались за период наблюдения. Лица, имевшие стабильно низкие показатели КФ в четырех исследованных тестах одновременно, составили 1,3 % у мужчин и 1,6 % у женщин и были исключены из анализа связи уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с уменьшением КФ за 9 лет.

Результаты линейного регрессионного анализа связи уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с динамическими изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения (Δ КФ) в популяционной выборке исходного возраста 47–74 лет представлены в табл. 2. Уровень САД при базовом обследовании ассоциировался со снижением функции памяти за 9 лет. Обратная связь базового САД с изменением непосредственного воспроизведения у мужчин ($p = 0,005$) не зависела от возраста, ИМТ, содержания ОХС, ГП, курения, потребления алкоголя, уровня образования, наличия СД 2 типа и ССЗ. Негативная ассоциация базового уровня САД с изменением отсроченного воспроизведения у мужчин ($p = 0,017$) и женщин ($p = 0,031$) не зависела от возраста, но ослабевала до уровня тенденции при учете других факторов. Базовая величина ДАД также обратно ассоциировалась с 9-летним изменением показателей памяти у мужчин (непосредственное воспроизведение, $p = 0,018$; отсроченное воспроизведение, $p = 0,021$), но была прямо связана с изменением семантической речевой активности у женщин ($p = 0,038$) при учете возраста. Уровень исходного ДАД не включали в мультивариантные модели, так как ассоциация с САД была более сильной.

Базовая величина ИМТ прямо ассоциирована с динамическим изменением показателя отсроченного воспроизведения у мужчин ($p = 0,011$) независимо от возраста, образования

Таблица 1
Дескриптивная характеристика ФР ССЗ и ХНИЗ и их динамическое изменение за 9 лет наблюдения в обследованной выборке ($n = 3153$)

Table 1
Descriptive characteristics of RF of CVD and NCD and their 9-year dynamics in the observed sample ($n = 3153$)

ФР	Мужчины ($n = 1198$)			Женщины ($n = 1955$)			p_1	p_2	p_Δ
	2006–2008 гг.	2015–2017 гг.	Δ ФР	2006–2008 гг.	2015–2017 гг.	Δ ФР			
Возраст, лет	60,0 $\pm$ 6,9	69,2 $\pm$ 7,0	9,25 $\pm$ 0,76	60,6 $\pm$ 6,8	69,7 $\pm$ 6,9	9,18 $\pm$ 0,70	0,023	0,050	0,006
САД, мм рт. ст.	145,0 $\pm$ 22,5	146,7 $\pm$ 20,5	1,51 $\pm$ 23,06	145,9 $\pm$ 24,6	145,1 $\pm$ 21,7	-0,78 $\pm$ 23,76	0,313	0,040	0,011
ДАД, мм рт. ст.	91,1 $\pm$ 12,8	85,6 $\pm$ 11,9	-5,43 $\pm$ 13,34	90,6 $\pm$ 13,5	82,2 $\pm$ 11,0	-8,38 $\pm$ 13,26	0,339	<0,001	<0,001
Содержание ОХС, ммоль/л	5,5 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 1,1	-0,35 $\pm$ 1,02	6,0 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 1,2	-0,38 $\pm$ 1,16	<0,001	<0,001	0,551
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 $\pm$ 0,9	3,3 $\pm$ 1,0	-0,24 $\pm$ 0,92	3,9 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,1	-0,29 $\pm$ 1,09	<0,001	<0,001	0,246
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4	-0,14 $\pm$ 0,30	1,5 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,4	-0,14 $\pm$ 0,29	<0,001	<0,001	0,555
Содержание ТГ, ммоль/л	1,3 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,9	0,06 $\pm$ 0,72	1,4 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,9	0,10 $\pm$ 0,73	0,041	0,048	0,278
ИМТ, кг/м ²	27,0 $\pm$ 4,1	27,7 $\pm$ 4,6	0,76 $\pm$ 2,45	30,2 $\pm$ 5,4	30,6 $\pm$ 5,7	0,34 $\pm$ 3,05	<0,001	<0,001	<0,001
ОТ/ОБ	1,03 $\pm$ 3,29	0,95 $\pm$ 0,08	-0,08 $\pm$ 3,29	0,83 $\pm$ 0,06	0,87 $\pm$ 0,07	0,04 $\pm$ 0,06	0,022	<0,001	0,187
ОТ, см	92,1 $\pm$ 10,9	98,1 $\pm$ 12,8	5,68 $\pm$ 7,67	89,6 $\pm$ 11,8	94,9 $\pm$ 12,6	4,98 $\pm$ 7,13	<0,001	<0,001	0,026
Содержание ГП, ммоль/л	5,7 $\pm$ 1,1	6,4 $\pm$ 1,8	0,70 $\pm$ 1,29	5,6 $\pm$ 1,1	6,3 $\pm$ 1,8	0,67 $\pm$ 1,33	0,029	0,049	0,610
Средняя разовая доза этанола, г	41,8 $\pm$ 25,1	32,5 $\pm$ 26,4	-9,35 $\pm$ 30,28	25,7 $\pm$ 15,0	16,1 $\pm$ 14,7	-9,65 $\pm$ 16,98	<0,001	<0,001	0,727
Курение, n (%) некурящие в прошлом курящие*	359 (30)	411 (35)	320 (27)	1744 (90)	1743 (90)	1694 (88)	<0,001	<0,001	<0,001
	364 (31)	454 (38)	541 (46)	80 (4)	113 (6)	157 (8)			
	469 (39)	326 (27)	324 (27)	125 (6)	79 (4)	78 (4)			

Примечание. p_1 – уровень значимости различий для средних показателей на базовом скрининге между мужчинами и женщинами; p_2 – уровень значимости различий для средних показателей на повторном скрининге между мужчинами и женщинами; p_Δ – уровень значимости различий средних показателей изменения факторов риска между мужчинами и женщинами; * – лица, имевшие перерыв в курении и возобновившие его, включены в категорию «курящие».

Таблица 2

Ассоциации уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с динамическими изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения (ΔКФ) в популяционной выборке ($n = 3153$, исходный возраст 47–74 лет, проспективный возраст 55–84 лет)

Table 2

The associations between the baseline level of RF of CVD and NCD and dynamics of CF indicators during 9 years of follow-up (ΔCF) in the population sample ($n = 3153$, baseline age 47–74 years, prospective age 55–84 years)

Базовый ФР	Мужчины ($n = 1198$)			Женщины ($n = 1955$)		
	Модель 1		Модель 5		Модель 1	
	β, (SE)	p	β, (SE)	p	β, (SE)	p
1	2	3	4	5	6	8
						9
Изменение непосредственного воспроизведения						
САД, мм рт. ст.	–0,004 (0,002)	0,023	–0,007 (0,002)	0,005	–0,001 (0,001)	0,250
ДАД, мм рт. ст.	–0,007 (0,003)	0,018	–	–	–0,002 (0,002)	0,389
Содержание ОХС, ммоль/л	0,087 (0,049)	0,073	0,085 (0,051)	0,095	0,024 (0,032)	0,454
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	0,093 (0,055)	0,089	–	–	0,030 (0,036)	0,402
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	–0,009 (0,147)	0,949	–	–	0,167 (0,106)	0,118
Содержание ТГ, ммоль/л	0,057 (0,066)	0,387	–	–	–0,067 (0,046)	0,139
ИМТ, кг/м ²	0,006 (0,010)	0,540	0,017 (0,013)	0,187	–0,004 (0,006)	0,443
ОТ/ОБ	0,019 (0,013)	0,163	–	–	–0,510 (0,516)	0,322
ОТ, см	0,004 (0,004)	0,278	–	–	–0,001 (0,003)	0,836
ГП, ммоль/л	–0,040 (0,044)	0,364	–0,110 (0,064)	0,085	–0,043 (0,030)	0,150
Курение	0,003 (0,049)	0,958	0,046 (0,060)	0,445	–0,077 (0,058)	0,187
Средняя разовая доза этанола, г	0,001 (0,002)	0,377	0,001 (0,002)	0,765	–0,004 (0,002)	0,031
Возраст, лет	–	–	–0,041 (0,008)	<0,001	–	–
					–0,046 (0,006)	<0,001
Изменение отсроченного воспроизведения						
САД, мм рт. ст.	–0,006 (0,003)	0,017	–0,007 (0,004)	0,057	–0,004 (0,002)	0,031
ДАД, мм рт. ст.	–0,010 (0,005)	0,021	–	–	–0,005 (0,003)	0,081
Содержание ОХС, ммоль/л	–0,017 (0,075)	0,816	–0,032 (0,078)	0,679	–0,009 (0,046)	0,845
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	–0,009 (0,084)	0,917	–	–	–0,006 (0,051)	0,909
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	–0,056 (0,226)	0,805	–	–	0,023 (0,151)	0,881
Содержание ТГ, ммоль/л	–0,017 (0,101)	0,865	–	–	–0,028 (0,064)	0,667
ИМТ, кг/м ²	0,022 (0,015)	0,137	0,049 (0,019)	0,011	–0,011 (0,008)	0,145
ОТ/ОБ	0,009 (0,020)	0,659	–	–	–1,119 (0,736)	0,129
ОТ, см	0,006 (0,006)	0,289	–	–	–0,007 (0,004)	0,080
ГП, ммоль/л	–0,162 (0,067)	0,016	–0,289 (0,098)	0,003	–0,063 (0,043)	0,139
Курение	–0,053 (0,071)	0,460	–0,018 (0,092)	0,845	–0,132 (0,079)	0,096
Средняя разовая доза этанола, г	0,001 (0,002)	0,762	0,001 (0,003)	0,910	–0,003 (0,003)	0,319
Возраст, лет	–	–	–0,046 (0,012)	<0,001	–	–
					–0,061 (0,008)	<0,001

Окончание табл. 2
End of Table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Изменение семантической речевой активности								
САД, мм рт. ст.	0,013 (0,010)	0,196	0,009 (0,015)	0,528	0,006 (0,007)	0,343	-0,006 (0,009)	0,522
ДАД, мм рт. ст.	0,022 (0,017)	0,202	—	—	0,025 (0,012)	0,038	—	—
Содержание ОХС, ммоль/л	0,132 (0,308)	0,667	0,245 (0,327)	0,454	-0,015 (0,185)	0,935	-0,065 (0,191)	0,735
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	0,309 (0,344)	0,369	—	—	-0,140 (0,207)	0,500	—	—
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-1,041 (0,925)	0,261	—	—	-0,007 (0,612)	0,990	—	—
Содержание ТГ, ммоль/л	-0,001 (0,415)	0,998	—	—	0,430 (0,262)	0,101	—	—
ИМТ, кг/м ²	0,001 (0,057)	0,996	-0,016 (0,082)	0,848	0,081 (0,030)	0,008	0,053 (0,040)	0,192
ОТ/ОБ	0,022 (0,081)	0,788	—	—	7,282 (2,995)	0,014	—	—
ОТ, см	-0,008 (0,025)	0,734	—	—	0,028 (0,016)	0,080	—	—
ГП, ммоль/л	-0,296 (0,278)	0,287	-0,177 (0,410)	0,665	0,050 (0,775)	0,775	-0,104 (0,227)	0,647
Курение	0,410 (0,262)	0,118	0,385 (0,387)	0,320	-0,220 (0,301)	0,465	-0,689 (0,392)	0,079
Средняя разовая доза этанола, г	0,001 (0,009)	0,916	-0,005 (0,013)	0,709	0,039 (0,010)	<0,001	0,062 (0,015)	<0,001
Возраст, лет	—	—	0,033 (0,048)	0,489	—	—	-0,020 (0,032)	0,538
Изменение концентрации внимания								
САД, мм рт. ст.	-0,012 (0,007)	0,086	-0,009 (0,009)	0,326	-0,001 (0,005)	0,792	-0,001 (0,006)	0,924
ДАД, мм рт. ст.	-0,018 (0,012)	0,118	—	—	-0,001 (0,009)	0,938	—	—
Содержание ОХС, ммоль/л	0,061 (0,186)	0,741	0,151 (0,196)	0,440	0,032 (0,130)	0,805	0,063 (0,133)	0,637
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,024 (0,207)	0,909	—	—	0,049 (0,147)	0,737	—	—
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	0,511 (0,564)	0,365	—	—	-0,333 (0,432)	0,441	—	—
Содержание ТГ, ммоль/л	0,096 (0,245)	0,694	—	—	0,099 (0,181)	0,585	—	—
ИМТ, кг/м ²	-0,031 (0,037)	0,410	0,054 (0,049)	0,269	-0,016 (0,024)	0,496	0,027 (0,028)	0,345
ОТ/ОБ	-0,010 (0,049)	0,833	—	—	-1,725 (2,260)	0,446	—	—
ОТ, см	-0,015 (0,015)	0,336	—	—	-0,001 (0,012)	0,948	—	—
ГП, ммоль/л	-0,337 (0,163)	0,039	0,001 (0,240)	0,996	-0,011 (0,126)	0,929	0,010 (0,164)	0,953
Курение	-0,027 (0,181)	0,881	0,064 (0,231)	0,780	-0,681 (0,242)	0,005	-0,556 (0,267)	0,037
Средняя разовая доза этанола, г	-0,010 (0,006)	0,100	-0,011 (0,008)	0,156	-0,027 (0,008)	0,001	-0,023 (0,011)	0,027
Возраст, лет	—	—	-0,039 (0,029)	0,182	—	—	-0,101 (0,022)	<0,001

Примечание. Модели линейной регрессии; модель 1 – стандартизация по возрасту, модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2 типа, ССЗ. Здесь и в табл. 3 полужирным выделены статистически значимые $p < 0,05$.

и других ФР и с изменением семантической речевой активности у женщин ($p = 0,008$) при учете возраста. Базовый уровень ОТ/ОБ положительно связан с изменением семантической речевой активности у женщин ($p = 0,014$) только в условиях стандартизации по возрасту. Базовая концентрация ГП у мужчин негативно связана с показателем 9-летнего изменения отсроченного воспроизведения ($p = 0,003$) независимо от возраста, образования и других ФР, ССЗ, СД2 и с изменением функции внимания ($p = 0,039$) независимо только от возраста.

Статус курения на исходном обследовании был обратно ассоциирован с последующим динамическим изменением концентрации внимания у женщин, эта связь сохранялась в условиях мультивариантной стандартизации ($p = 0,037$). Базовый уровень потребления алкоголя (по показателю средней разовой дозы) был разнонаправленно ассоциирован с 9-летней динамикой показателей КФ у женщин: негативно связан с изменением концентрации внимания ($p = 0,027$) и не зависел от возраста, образования, других ФР, наличия СД2 и ССЗ. Ассоциация исходной средней разовой дозы потребления алкоголя с 9-летним изменением семантической речевой активности была положительной и сохранялась в условиях мультивариантной стандартизации ($p < 0,001$).

Таким образом, в неселективной выборке за 9 лет наблюдения от возраста 47–74 до 55–84 лет у мужчин выявлена обратная ассоциация исходного уровня САД, ГП и прямая связь базового ИМТ с динамическим изменением показателей КФ; у женщин – обратная ассоциация базового статуса курения и разнонаправленные связи средней разовой дозы потребления алкоголя с изменением различных показателей КФ. Выявленные связи не зависели от возраста, других ФР, наличия ССЗ и СД2.

Ассоциации 9-летних изменений ФР ССЗ и ХНИЗ (Δ ФР) с изменениями показателей КФ (Δ КФ) в изучаемой выборке представлены в табл. 3. Изменение АД за 9 лет наблюдения было обратно связано с изменением семантической речевой активности (Δ САД у женщин, $p = 0,034$; Δ ДАД, $p = 0,031$, $p = 0,006$ у мужчин и женщин соответственно) независимо от возраста и базовых уровней АД. При мультивариантной стандартизации эти связи нивелировались.

Изменение уровня липидов крови было прямо ассоциировано с 9-летней динамикой показателей памяти и внимания. Δ ОХС у мужчин прямо ассоциировано с изменением непосредственного воспроизведения ($p = 0,027$) независимо от возраста, образования, базовых уровней

ФР и их динамического изменения, наличия ССЗ и СД2. Положительная связь Δ ХС ЛПВП с изменением отсроченного воспроизведения ($p = 0,030$) и Δ ХС ЛПНП с изменением концентрации внимания ($p = 0,023$) у женщин не зависела от возраста и базового уровня липидов в крови.

Δ ИМТ прямо ассоциировано с изменением непосредственного воспроизведения за 9 лет наблюдения у лиц обоего пола ($p = 0,024$ в мультивариантных моделях у женщин; $p = 0,031$ при учете возраста и базового ИМТ у мужчин) и с динамикой показателя концентрации внимания у женщин ($p = 0,012$) независимо от возраста, образования, базовых уровней ФР, их динамического изменения СД2 и ССЗ. Δ ОТ положительно связано с изменением непосредственного воспроизведения у лиц обоего пола ($p = 0,005$, $p = 0,036$ у женщин и мужчин соответственно) и с изменением отсроченного воспроизведения у женщин ($p = 0,015$) независимо от возраста и базового значения ОТ.

Связи изменения уровня ГП крови с изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения имели разнонаправленный характер. Δ ГП положительно ассоциировалось с динамическим изменением непосредственного воспроизведения у женщин ($p = 0,030$) в условиях мультивариантной стандартизации и с изменением отсроченного воспроизведения у мужчин ($p = 0,048$) при учете возраста и базового уровня ГП. При этом связь Δ ГП с изменением семантической речевой активности у женщин была отрицательной ($p = 0,049$) в модели 5.

Изменение средней разовой дозы потребления алкоголя за 9 лет прямо ассоциировалось с изменением показателей памяти у женщин (непосредственное воспроизведение, $p = 0,005$; отсроченное воспроизведение, $p = 0,014$) и обратно – с изменением концентрации внимания у мужчин ($p = 0,049$) в условиях мультивариантной стандартизации. Изменение статуса курения у мужчин обратно ассоциировалось с 9-летней динамикой семантической речевой активности ($p = 0,032$), эта связь сохранялась при мультивариантной стандартизации.

Таким образом, в изучаемой выборке за 9 лет наблюдения от исходного возраста 47–74 года выявлена положительная связь изменения Δ ОХС у мужчин, Δ ИМТ у женщин и отрицательная связь изменения статуса курения у мужчин с изменением показателей КФ в динамике. Ассоциации изменения средней разовой дозы потребления алкоголя и Δ ГП были разнонаправленными. Выявленные связи не зависели от возраста, образования, базовых уровней ФР, их динамического изменения СД2 и ССЗ.

Таблица 3

Ассоциации изменений ФР ССЗ и ХНИЗ за 9 лет наблюдения (ΔФР) с изменениями показателей КФ (ΔКФ) в популяционной выборке ($n = 3153$, исходный возраст 47–74 лет, проспективный возраст 55–84 лет)

Table 3

The associations between 9-year dynamics of RF of CVD and NCD (ΔRF) and dynamics of CF indicators (ΔCF) in the population sample ($n = 3153$, baseline age 47–74 years, prospective age 55–84 years)

Изменение ФР	Мужчины ($n = 1198$)			Женщины ($n = 1955$)		
	Модель 1		Модель 5		Модель 5	
	β, (SE)	p	β, (SE)	p	β, (SE)	p
Изменение непосредственного воспроизведения						
ΔСАД, мм рт. ст.	0,001 (0,002)	0,934	–0,003 (0,003)	0,276	0,001 (0,002)	0,591
ΔДАД, мм рт. ст.	0,002 (0,004)	0,663	–	–	0,002 (0,003)	0,564
ΔОХС, ммоль/л	0,070 (0,051)	0,170	0,126 (0,057)	0,027	0,025 (0,034)	0,458
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	0,038 (0,057)	0,502	–	–	0,026 (0,036)	0,463
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	0,289 (0,162)	0,075	–	–	0,046 (0,121)	0,703
ΔТГ, ммоль/л	0,040 (0,069)	0,562	–	–	–0,023 (0,052)	0,664
ΔИМТ, кг/м ²	0,037 (0,017)	0,031	–0,001 (0,024)	0,956	0,030 (0,010)	0,003
ΔОТ/ОБ	0,792 (0,580)	0,172	–	–	0,084 (0,640)	0,895
ΔОТ, см	0,012 (0,006)	0,036	–	–	0,013 (0,005)	0,005
ΔГП, ммоль/л	0,024 (0,037)	0,510	0,002 (0,044)	0,960	0,051 (0,026)	0,049
ΔСтатуса курения	0,021 (0,130)	0,873	–0,252 (0,168)	0,134	0,231 (0,207)	0,265
ΔСредней разовой дозы этанола, г	0,003 (0,002)	0,052	0,002 (0,002)	0,352	0,007 (0,002)	0,001
ΔВозраста, лет	–0,200 (0,052)	<0,001	–0,105 (0,064)	0,105	–0,186 (0,042)	<0,001
Изменение отсроченного воспроизведения						
ΔСАД, мм рт. ст.	0,001 (0,003)	0,971	–0,002 (0,004)	0,691	–0,004 (0,002)	0,095
ΔДАД, мм рт. ст.	0,005 (0,006)	0,365	–	–	–0,002 (0,004)	0,599
ΔОХС, ммоль/л	0,071 (0,079)	0,366	0,122 (0,087)	0,161	0,071 (0,048)	0,140
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	0,036 (0,088)	0,681	–	–	0,058 (0,051)	0,256
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	0,302 (0,249)	0,225	–	–	0,372 (0,171)	0,030
ΔТГ, ммоль/л	0,055 (0,106)	0,600	–	–	–0,052 (0,074)	0,485
ΔИМТ, кг/м ²	0,047 (0,025)	0,061	0,018 (0,036)	0,617	0,024 (0,014)	0,094
ΔОТ/ОБ	–0,017 (0,867)	0,984	–	–	0,938 (0,913)	0,305
ΔОТ, см	0,012 (0,009)	0,157	–	–	0,016 (0,007)	0,015
ΔГП, ммоль/л	0,112 (0,056)	0,048	0,053 (0,068)	0,433	–0,014 (0,037)	0,694
ΔСтатуса курения	0,020 (0,191)	0,916	–0,303 (0,257)	0,238	–0,323 (0,285)	0,257
ΔСредней разовой дозы этанола, г	0,003 (0,002)	0,156	0,003 (0,003)	0,332	0,012 (0,003)	<0,001
ΔВозраста, лет	–0,310 (0,076)	<0,001	–0,174 (0,098)	0,077	–0,125 (0,058)	0,031
						0,066 (0,068)
						0,335

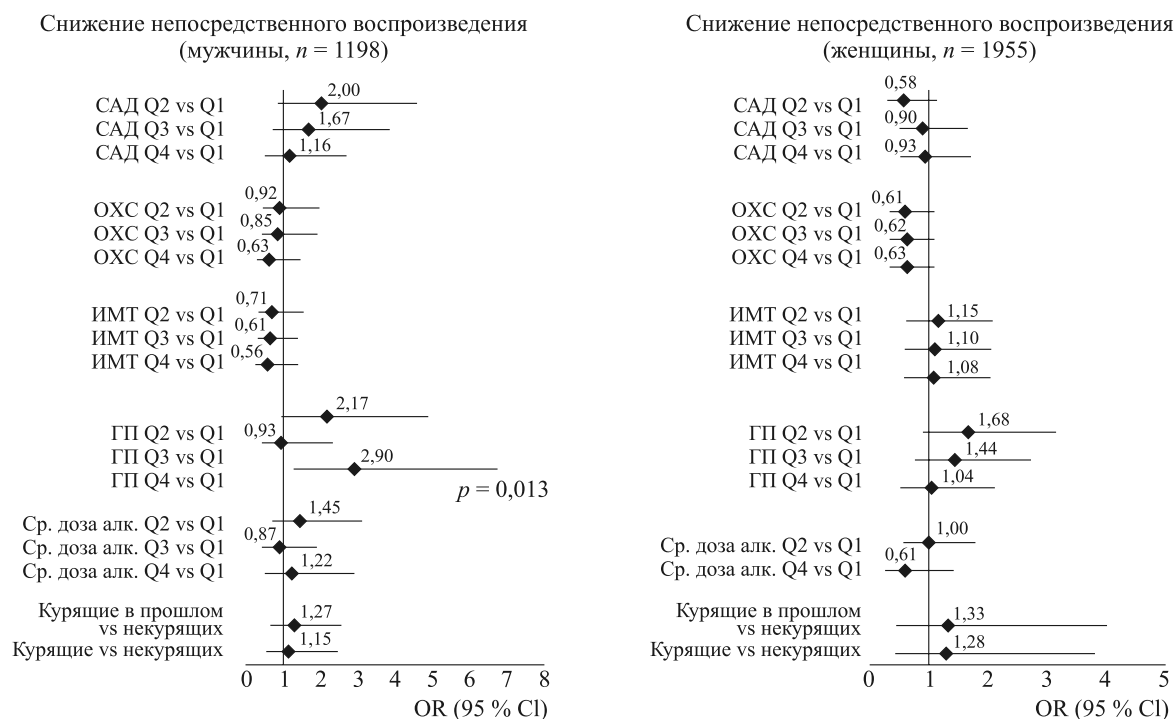


Рис. 1. Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем непосредственного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет). Логистическая регрессия; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2 типа, ССЗ. Низкий уровень непосредственного воспроизведения <Q1 (квартили 1)

Fig. 1. The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of immediate recall in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

На третьем этапе анализа результаты оценки связи уровня базовых ФР ССЗ и ХНИЗ с дихотомизированными показателями КФ (снижением) в течение 9 лет наблюдения представлены на рисунках. Более высокий базовый уровень ГП (4-й квартиль; $> 5,95$ ммоль/л) у мужчин увеличивал шанс значимого снижения непосредственного воспроизведения, отношение шансов (OR) = 2,9 (95%-й доверительный интервал (95 % CI) 1,25–6,73; $p = 0,013$) и семантической речевой активности, OR = 2,1 (95 % CI 1,02–4,32; $p = 0,044$) по сравнению с 1-м квартилем ($\leq 5,18$ ммоль/л) независимо от других факторов (рис. 1, 3). Курение в прошлом у мужчин независимо положительно ассоциировалось с шансом снижения показателя отсроченного воспроизведения, OR = 2,54 (95 % CI 1,3–4,98; $p = 0,007$) по сравнению с некурящими (рис. 2). Близкий к нормальному ИМТ квартиль 2 ($> 24,2$ – $26,8$ кг/м²) против квартиля 1 ($\leq 24,2$ кг/м²) у мужчин отрицательно связан с шансом снижения показателя отсроченного воспроизведения, OR = 0,38 (95 % CI 0,17–0,84; $p = 0,016$), и концентра-

ции внимания, OR = 0,39 (95 % CI 0,18–0,88; $p = 0,023$), полученные ассоциации не зависели от других ФР (рис. 2, 4). Умеренное потребление алкоголя у женщин при базовом обследовании отрицательно ассоциировалось с шансом снижения семантической речевой активности за 9 лет: у участниц с базовой средней разовой дозой этанола из квартилей 2–3 (> 0 – 25 г) по сравнению с квартилем 1 (непьющих) шанс снижения семантической речевой активности OR = 0,52 (95 % CI 0,33–0,82; $p = 0,005$), из квартиля 4 (> 25 – 90 г) – OR = 0,37 (95 % CI 0,19–0,73; $p = 0,004$) (см. рис. 3).

Обсуждение

По данным нашего проспективного исследования выявлен негативный эффект более высокого базового уровня САД (у мужчин) и прироста САД (у женщин) и ДАД (у лиц обоего пола) на 9-летний регресс показателей КФ. Полученные результаты в отношении зависимости между АД и КФ согласуются с результатами, полученными нами ранее в кросс-секционном

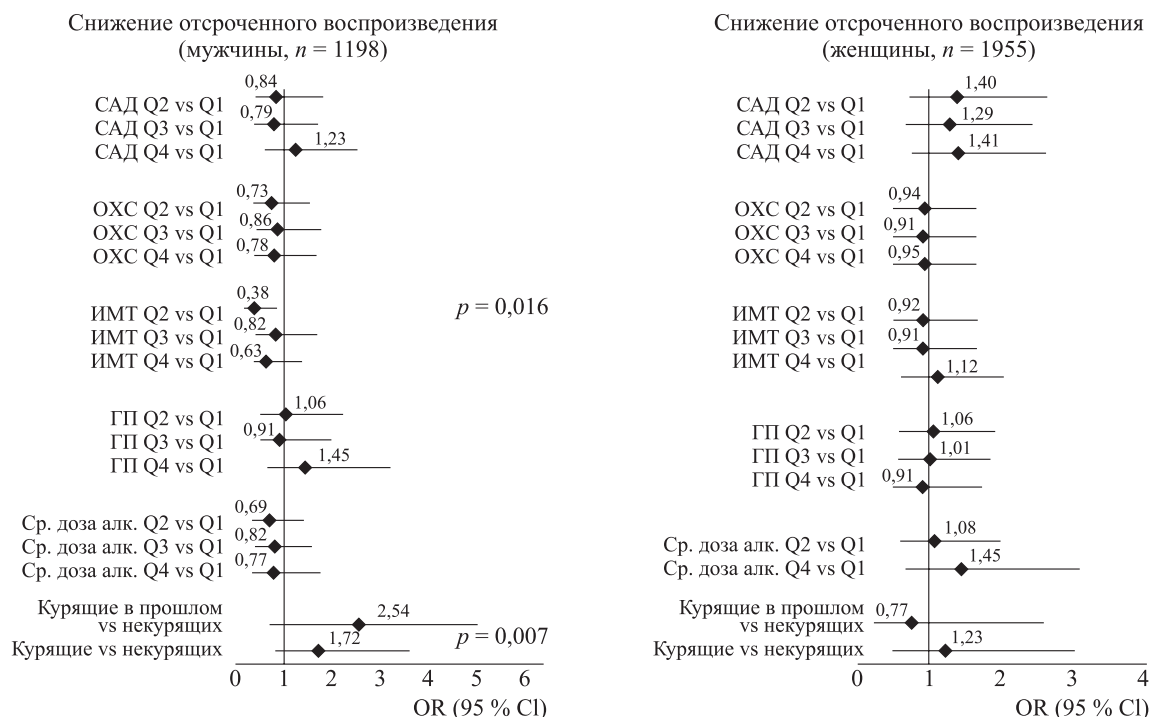


Рис. 2. Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем отсроченного воспроизведения через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет). Логистическая регрессия; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД2, ССЗ. Низкий уровень отсроченного воспроизведения <Q1

Fig. 2. The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of delayed recall in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

подходе, а также с литературными данными [13–15]. Например, в проспективном национальном исследовании США (22 164 участника в возрасте ≥ 45 лет, медиана наблюдения 8,1 года) выявлена связь ускоренного возрастного снижения общей КФ за 8 лет с более высоким САД, более низким ДАД и более высоким пульсовым давлением при базовом измерении ($p < 0,001$). У мужчин по сравнению с женщинами наблюдалась связь увеличения САД с ускорением регресса функции обучения ($p = 0,04$). Ассоциаций АД с ухудшением вербальной памяти и исполнительной функции после учета влияния возраста не обнаружено [16]. В проспективном исследовании ELSA в Англии изучали связи между сердечно-сосудистым риском и снижением КФ в выборке 8780 участников в возрасте 50 лет и старше (средний возраст на момент базового обследования – 62,5 года (55 % – женщины)). Выявлена независимая ассоциация высокого уровня САД и ДАД с более низкими показателями общей КФ и памяти за 8 лет наблюдения. САД ≥ 160 мм рт. ст. было связано с более низкой общей КФ ($b = -1,26$,

$p < 0,05$) и памятью ($b = -1,16$, $p < 0,05$) за 8 лет наблюдения [17].

В нашем исследовании обнаружено, что курение при базовом обследовании и сохранение статуса курящего в динамике были независимо ассоциированы с ускорением регресса показателей КФ за 9 лет. Эти результаты согласуются с данными логистического регрессионного анализа об увеличении шанса 9-летнего снижения отсроченного воспроизведения в 2,5 раза у курящих в прошлом мужчин. Полученные нами данные о негативном влиянии курения на КФ согласуются с литературными данными [18–21]. В проспективном исследовании когорты из Норвегии ($n = 5033$) курение было независимо связано с более низкими показателями когнитивных тестов за 7 лет наблюдения [14]. Согласно результатам National Health and Aging Trend Study (NHATS) в США среди лиц 65 лет и старше курение может иметь долгосрочное влияние на исполнительные функции и память у пожилых людей. Курение в настоящее время связано с увеличением риска нарушения исполнительных функций по сравнению с курением

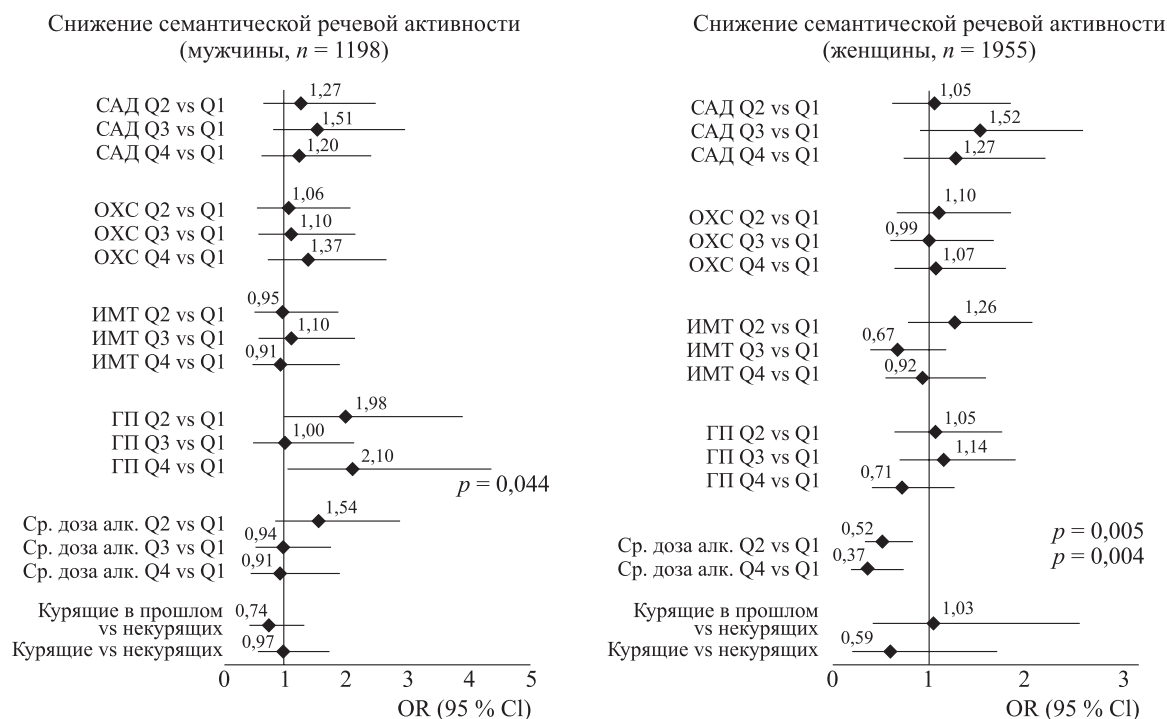


Рис. 3. Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем семантической речевой активности через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет).

Логистическая регрессия; модель 5 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД2, ССЗ. Низкий уровень семантической речевой активности <Q1

Fig. 3. The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of semantic verbal fluency in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

в прошлом (соответственно 17 против 1 %) [22]. S. Sabia et al. при анализе данных Whitehall II Cohort Study (7236 участников, исходный возраст 44–69 лет), включавшем шесть оценок статуса курения за 25 лет и три оценки КФ за 10 лет, обнаружили ускоренное снижение КФ у курящих в настоящее время по сравнению с никогда не курившими мужчинами (средняя разница в 10-летнем уменьшении общей КФ = $-0,09$, 95 % CI $-0,15$; $-0,03$, и исполнительской функции = $-0,11$, 95 % CI $-0,17$; $-0,05$). Мужчины, которые бросили курить в течение 10 лет, предшествовавших первому когнитивному исследованию, по-прежнему подвергались риску более выраженного падения КФ, особенно исполнительской функции ($-0,08$ [95 % CI $-0,14$; $-0,02$]). 10-летнее снижение КФ у бывших курильщиков в прошлом в течение длительного времени (≥ 10 лет) не отличалось от возрастного регресса КФ у никогда не куривших. У женщин ухудшение КФ не зависело от статуса курения [23].

По результатам нашего исследования более низкий базовый уровень ИМТ у мужчин

и уменьшение Δ ИМТ за 9 лет у женщин связаны с ускоренным регрессом показателей КФ независимо от возраста, образования и других факторов. Низкое значение базового уровня ИМТ первого квартиля ($\leq 24,2$ кг/м²) у мужчин ассоциировано с увеличением шанса значимого 9-летнего уменьшения показателей отсроченного воспроизведения и концентрации внимания в 2,6 раза по сравнению с мужчинами с базовым ИМТ второго квартиля ($>24,2$ – $26,8$ кг/м²). Схожие с нашими результаты о протективной роли более высокого ИМТ в отношении КФ у пожилых лиц получены в ряде исследований [24–26]. Например, в проспективном исследовании в США на материале когорт Minority Aging Research Study и Rush Memory and Aging Project (2134 участника в возрасте ≥ 53 лет (средний возраст 77,9 года), 6 (SD = 4) лет наблюдения) более низкий исходный ИМТ был связан с более быстрым темпом снижения за 6 лет общей КФ ($p = 0,002$), семантической ($p < 0,001$) и эпизодической ($p = 0,002$) памяти, но не рабочей памяти, скорости восприятия или зрительно-пространственных функций (все $p > 0,08$) [27]. По

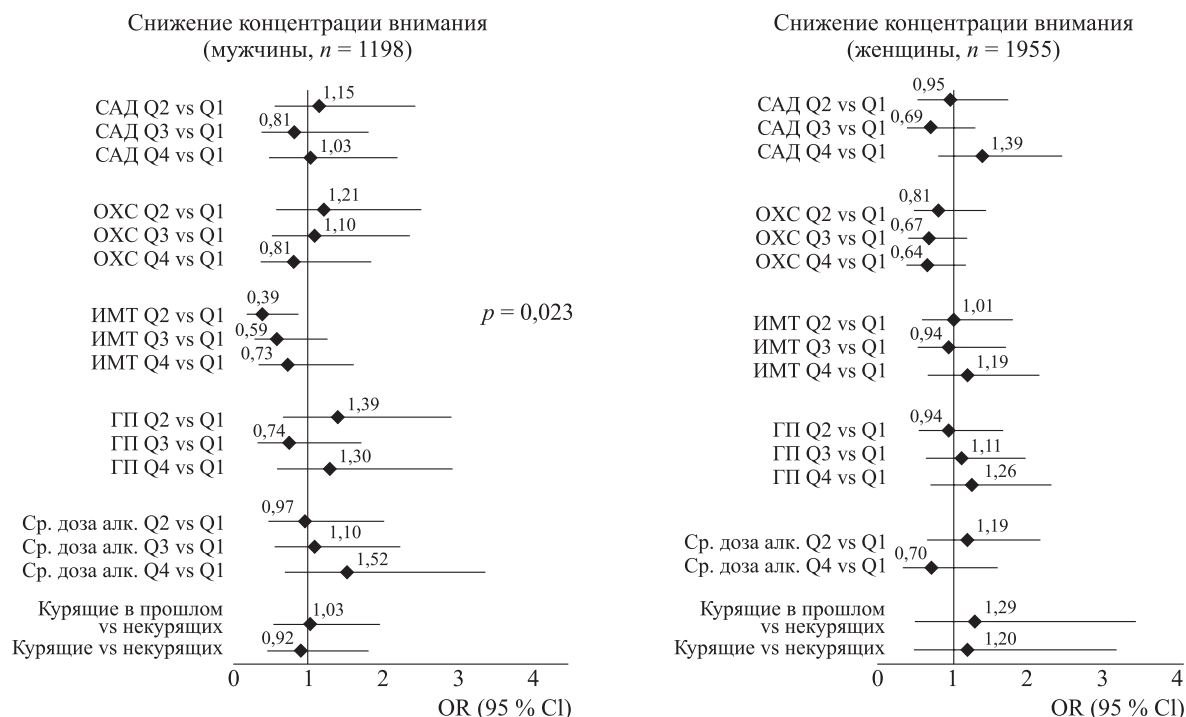


Рис. 4. Связь базовых факторов риска ССЗ и ХНИЗ с низким уровнем концентрации внимания через 9 лет наблюдения (популяционная выборка, возраст от 47–74 до 55–84 лет).

Логистическая регрессия; модель 5 — стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД2, ССЗ. Низкий уровень концентрации внимания <Q1

Fig. 4. The association between the baseline level of risk factors of CVD and NCD and low prospective score of the letter cancellation test in 9 years of follow-up (population sample, age from 47–74 to 55–84 years)

данным ретроспективного когортного исследования в Великобритании (1 958 191 человек из United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD) в возрасте ≥ 40 лет, средний возраст на исходном обследовании 55 лет, медиана последнего наблюдения 9,1 года), лица с ИМТ < 20 кг/м² имели на 34 % больше риск развития деменции по сравнению с людьми с нормальным ИМТ. Риск развития деменции снижался для каждой возрастающей категории ИМТ, при этом у людей с ИМТ > 40 кг/м² он был на 29 % меньше, чем у людей со здоровым весом. Эти закономерности сохранялись в течение двух десятилетий наблюдения после поправки на потенциальные искажающие факторы и учета J-образной связи ИМТ со смертностью [28].

По результатам нашего анализа связей исследованных КФ с базовым уровнем ОХС в изучаемой выборке не выявлено, а снижение Δ ОХС за 9 лет от среднего возраста 60,0 года у мужчин было связано с более высоким темпом возрастного уменьшения показателя непосредственного воспроизведения. Наши результаты о возможном негативном эффекте

долгосрочного снижения содержания ОХС на динамику КФ при старении согласуются с данными других исследований [29, 30]. В проспективном исследовании Longitudinal Aging Study Amsterdam ($N = 1181$, возраст ≥ 65 лет) низкий уровень холестерина на исходном обследовании отрицательно ассоциировался с общей КФ ($p = 0,012$) и со скоростью обработки информации ($p = 0,045$) за 6 лет наблюдения. Авторы предлагают рассматривать более низкий уровень ОХС или снижение концентрации ОХС у пожилых людей как маркер старческой астении, предсказывающий ухудшение КФ [31]. В продольном исследовании в Финляндии изучали изменение содержания ОХС в течение 21 года (в когорте $n = 1449$, от среднего возраста $50,4 \pm 6,0$ до $71,3 \pm 4,0$ года) и его связь с КФ в пожилом возрасте. Высокий уровень ОХС в среднем возрасте был фактором риска более тяжелых когнитивных нарушений в позднем возрасте. При проспективном измерении лица с когнитивными нарушениями и без них значительно не различались по концентрации ОХС. Умеренное снижение содержания ОХС от среднего

до пожилого возраста (на 0,5–2 ммоль/л) было связано с риском ухудшения когнитивного статуса в позднем возрасте, независимо от возраста, времени наблюдения, пола, образования, базового уровня ОХС, изменения ИМТ, генотипа АРОЕ $\epsilon 4$, инфаркта миокарда/инсульта/СД2 и гиполипидемической терапии [32].

По данным нашего исследования, более высокий базовый уровень ГП у мужчин имел негативный эффект на 9-летнюю динамику отсроченного воспроизведения. Исходное содержание ГП 4-го квартиля ($>5,95$ ммоль/л) по сравнению с 1-м квартилем ($\leq 5,18$ ммоль/л) у мужчин было ассоциировано с увеличением шанса значимого 9-летнего снижения показателей отсроченного воспроизведения и семантической речевой активности соответственно в 2,9 и 2,1 раза. Динамическое повышение Δ ГП за 9 лет наблюдения у женщин ассоциировалось с ускорением возрастного уменьшения семантической речевой активности, но с замедлением возрастного снижения непосредственного воспроизведения. В целом, наши результаты о неблагоприятном влиянии более высокого уровня ГП на КФ согласуются с литературными данными [33–35]. В English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) изучали связи между концентрацией HbA1c, диабетическим статусом и последующим снижением КФ в течение 10-летнего периода наблюдения. В исследовании приняли участие 5189 человек (55,1 % женщин, возраст $65,6 \pm 9,4$ года), продолжительность наблюдения $8,1 \pm 2,8$ года. Увеличение содержания HbA1c на 1 ммоль/моль было связано с повышенной скоростью ухудшения глобальной КФ ($-0,0009$ SD/год, 95 % CI $-0,0014$; $-0,0003$), показателей памяти ($-0,0005$ SD/год, 95 % CI $-0,0009$; $-0,0001$) и исполнительной функции ($-0,0008$ SD/год, 95 % CI $-0,0013$; $-0,0004$) после поправки на возраст, пол, другие ФР. Скорость глобального когнитивного снижения у лиц с предиабетом и СД2 была увеличена на $-0,012$ SD/год (95 % CI $-0,022$; $-0,002$) и $-0,031$ SD/год (95 % CI $-0,046$; $-0,015$) соответственно (для тренда $p < 0,001$) по сравнению с участниками с нормогликемией. У участников с СД2 типа выявлено повышение скорости ухудшения показателей памяти, исполнительной функции и ориентации [36].

В нашем анализе низкие средние разовые дозы этанола на базовом обследовании у женщин оказывали негативный эффект на возрастное уменьшение семантической речевой активности и благоприятный — на сохранение концентрации внимания. У женщин, не пьющих алкоголь по данным исходного обследования (1-й квартиль), шанс значимого 9-летнего сни-

жения семантической речевой активности был в 1,9 раза больше, чем у женщин, потреблявших в среднем до 25 г этанола (2-й и 3-й квартили, > 0 –25 г), и в 2,7 раза выше по сравнению с потреблявшими более высокие дозы этанола за сессию. Снижение средней разовой дозы потребления алкоголя в динамике за 9 лет у женщин ассоциировалось с ускоренным регрессом показателей памяти, а у мужчин, напротив, замедляло возрастное снижение концентрации внимания независимо от возраста, образования и других факторов. Исследования, изучающие связь употребления алкоголя в малых и умеренных количествах с КФ представляют противоречивые результаты. В некоторых из них так же, как и в нашем, показана прямая зависимость между потреблением умеренных доз алкоголя и протективным эффектом на возрастную динамику КФ [37, 38]. Например, в проспективном когортном исследовании Health and Retirement Study (HRS) США (19 887 участников, возраст $61,8 \pm 10,2$ года, период наблюдения $9,1 \pm 3,1$ года) выявлено, что потребление алкоголя в низких и умеренных дозах (< 8 порций в неделю для женщин и < 15 порций в неделю для мужчин) было связано с более высокой траекторией КФ в динамике ($p < 0,001$ для показателей общей КФ, ментального статуса, вербальной памяти, словарного запаса) и меньшей скоростью снижения КФ в год ($p = 0,002$ для общей КФ и ментального статуса, $p = 0,01$ для вербальной памяти) по сравнению с непьющими [39]. Однако по данным долгосрочного наблюдения Whitehall II (550 участников, наблюдение более 30 лет), даже умеренное потребление алкоголя связано с ускоренным снижением фонетической, но не семантической речевой активности или вербальной памяти [40]. Кроме того, в реализации отрицательной связи потребления алкоголя со снижением КФ может играть роль обратная причинность (reverse causality), когда ухудшение здоровья, включая когнитивное, вызывает уменьшение приема алкоголя [41]. По заключению крупных систематических обзоров, данных для подтверждения защитного действия умеренного потребления алкоголя в отношении развития когнитивных нарушений недостаточно [42, 43].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Наличие в выборке соматической патологии, а также существенных нейродегенеративных изменений могло оказать влияние на динамику КФ помимо ФР. Для минимизации подобного эффекта в мультивариантных моделях линейной и логистической регрессии мы учитывали вклад ССЗ и СД2 в связь ФР с изменением КФ. В объеме скринингового обследо-

дования мы не располагали данными о нейро-дегенеративной патологии и информацией для клинического суждения о наличии синдрома деменции. Чтобы преодолеть это ограничение и исключить влияние уже имеющихся когнитивных нарушений, из анализа были исключены лица со стабильно низкими показателями КФ (нижний квартиль при базовом и повторном обследовании). Этот показатель, по нашему мнению, может служить суррогатным индикатором синдрома деменции. Исследование популяции Новосибирска (от 47–74 лет исходно до 55–84 лет) ограничивает генерализацию результатов для других регионов и иного возраста. Однако, учитывая типичность изучаемой популяции для крупных городов РФ, близкие к общероссийским уровни общей и сердечно-сосудистой смертности в Новосибирске и исследование возрастных групп, подверженных снижению КФ, результаты нашего анализа информативно отражают связи факторов риска ССЗ и ХНИЗ с динамикой КФ в городской российской популяции при старении.

Заключение

Таким образом, по результатам 9-летнего проспективного наблюдения в популяционной выборке Новосибирска высокий базовый уровень САД и ГП, низкий ИМТ у мужчин и курение у женщин в возрасте 47–74 лет; уменьшение содержания ОХС, сохранение статуса курящего у мужчин, снижение ИМТ за 9 лет у женщин; уменьшение средней разовой дозы алкоголя в динамике за 9 лет у женщин и увеличение разовой дозы алкоголя у мужчин являлись независимыми детерминантами регресса показателей КФ. Независимыми предикторами низких показателей КФ в возрасте 55–84 лет через 9 лет наблюдения служили базовое содержание ГП более 5,95 ммоль/л, ИМТ 24,2 кг/м² и менее, курение в прошлом у мужчин и статус непьющих у женщин. Понимание связи уровня основных модифицируемых ФР ССЗ и ХНИЗ в среднем возрасте с динамическими изменениями показателей КФ при старении может быть использовано для замедления когнитивного регресса и профилактики когнитивных нарушений.

Литература

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8
2. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P., Brauer M., Kutty V.R., Gupta R., Wielgosz A., AlHabib K.F., Dans A., Lopez-Jaramillo P., Avezum A., Lanas F., Oguz A., Kruger I.M., Diaz R., Yusoff K., Mony P., Chifamba J., Yeates K., Kelishadi R., Yusufali A., Khatib R., Rahman O., Zatonska K., Iqbal R., Wei L., Bo H., Rosengren A., Kaur M., Mohan V., Lear S.A., Teo K.K., Leong D., O'Donnell M., McKee M., Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395 (10226): 795–808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
3. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf?ua=1> (13.02.2022).
4. Orgeta V., Mukadam N., Sommerlad A., Livingston G. The Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention, and Care: a call for action. *Ir. J. Psychol. Med.*, 2019; 36 (2): 85–88. doi: 10.1017/ipm.2018.4
5. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
6. Rehm J. Measuring quantity, frequency, and volume of drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1998; 22 (2 Suppl): 4S–14S. doi: 10.1097/0000374-199802001-00002
7. Bobak M., Richards M., Malyutina S., Kubinova R., Peasey A., Pikhart H., Shishkin S., Nikitin Y., Marmot M. Association between Year of Birth and Cognitive Functions in Russia and the Czech Republic: Cross-Sectional Results of the HAPIEE Study. *Neuroepidemiology*, 2009; 33 (3): 231–239. doi: 10.1159/000229777
8. Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Hubacek J., Bobak M., Malyutina S.K. The relationship between dynamics of indicators of cognitive functions and status of economic activity in population with aging. *Profilakticheskaya meditsina*, 2020; 23 (3): 27–34. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20202303127. Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В., Веревкин Е.Г., Hubacek J., Bobak M., Малютина С.К. Связь динамики показателей когнитивных функций со статусом экономической активности в популяции при старении. *Профилактическая медицина*, 2020; 23 (3): 27–34.
9. 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., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. The Task Force for the management of arte-

- rial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. Cardiovascular Survey Methods. 2nd ed. Cardiovascular Survey Methods, 2nd ed.; WHO: Geneva, 1984. 223 p.
11. World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006. World Health Organization. ISBN 9241594934. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588> (13.02.2022).
12. SPSS 13.0 Base User's Guide. Chicago, IL: SPSS Inc. 2004. ISBN 0-13-185 723-1
13. Köhler S., Baars M.A., Spauwen P., Schievink S., Verhey F.R., van Bortel M.J. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: Prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*, 2014; 63 (2): 245–251. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096
14. Arntzen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromsø study. *Eur. J. Neurol.*, 2011; 18 (5): 737–743. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03263.x
15. Forte G., Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance in Aging: A Systematic Review. *Brain Sci.*, 2020; 10 (12): 919. doi: 10.3390/brainsci10120919
16. Levine D.A., Galecki A.T., Langa K.M., Unverzagt F.W., Kabeto M.U., Giordani B., Cushman M., McClure L.A., Safford M.M., Wadley V.G. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*, 2019; 73 (2): 310–318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062
17. Dregan A., Stewart R., Gulliford M.C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*, 2013; 42 (3): 338–345. doi: 10.1093/ageing/afz166
18. Anstey K.J., von Sanden C., Salim A., O'Kearney R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Am. J. Epidemiol.*, 2007; 166 (4): 367–378. doi: 10.1093/aje/kwm116
19. Nooyens A.C., van Gelder B.M., Verschuren W.M. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Am. J. Public Health*, 2008; 98 (12): 2244–2250. doi: 10.2105/AJPH.2007.130294
20. Hill R.D., Nilsson L.G., Nyberg L., Backman L. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults. *Age Ageing*, 2003; 32 (5): 548–550. doi: 10.1093/ageing/afg067
21. Richards M., Jarvis M.J., Thompson N., Wadsworth M.E. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am. J. Public Health*, 2003; 93 (6): 994–998. doi: 10.2105/ajph.93.6.994
22. Amini R., Sahli M., Ganai S. Cigarette smoking and cognitive function among older adults living in the community. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging. Neuropsychol. Cogn.*, 2021; 28 (4): 616–631. doi: 10.1080/13825585.2020.1806199
23. Sabia S., Elbaz A., Dugravot A., Head J., Shipley M., Hagger-Johnson G., Kivimäki M., Singh-Manoux A. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2012; 69 (6): 627–635. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2016
24. Zhou Y., Zhang T., Lee D., Yang L., Li S. Body mass index across adult life and cognitive function in the American elderly. *Aging (Albany NY)*, 2020; 12 (10): 9344–9353. doi: 10.18632/aging.103209
25. Kim G., Choi S., Lyu J. Body mass index and trajectories of cognitive decline among older Korean adults. *Aging Ment Health*, 2020; 24 (5): 758–764. doi: 10.1080/13607863.2018.1550628
26. Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Lopez O.L., Diehr P., O'Meara E.S., Longstreth W.T.Jr., Luchsinger J.A. Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia: Cardiovascular Health Study. *Arch. Neurol.*, 2009; 66 (3): 336–342. doi: 10.1001/archneurol.2008.582
27. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Bennett D.A., Barnes L.L. Body Mass Index and Decline in Cognitive Function in Older Black and White Persons. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2018; 73 (2): 198–203. doi: 10.1093/gerona/glx152
28. Qizilbash N., Gregson J., Johnson M.E., Pearce N., Douglas I., Wing K., Evans S.J.W., Pocock S.J. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2015; 3 (6): 431–436. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00033-9
29. Liu H., Zou L., Zhou R., Zhang M., Gu S., Zheng J., Hukportie D.N., Wu K., Huang Z., Yuan Z., Wu X. Long-Term Increase in Cholesterol Is Associated With Better Cognitive Function: Evidence From a Longitudinal Study. *Front. Aging Neurosci.*, 2021; 13: 691423. doi: 10.3389/fnagi.2021.691423
30. van Vliet P. Cholesterol and late-life cognitive decline. *J. Alzheimers Dis.*, 2012; 30 (Suppl 2): S147–S162. doi: 10.3233/JAD-2011-111028
31. van den Kommer T.N., Dik M.G., Comijs H.C., Fassbender K., Lütjohann D., Jonker C. Total cholesterol and oxysterols: early markers for cognitive decline in elderly? *Neurobiol. Aging*, 2009; 30 (4): 534–545. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.005
32. Solomon A., Kåreholt I., Ngandu T., Winblad B., Nissinen A., Tuomilehto J., Soininen H., Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, 2007; 68 (10): 751–756. doi: 10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7
33. Kerti L., Witte A.V., Winkler A., Grittner U., Rujescu D., Flöel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*, 2013; 81 (20): 1746–1752. doi: 10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee
34. Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A., Li G., Nathan D.M., Zheng H., Haneuse S., Craft S., Montine T.J., Kahn S.E., McCormick W., McCurry S.M., Bowen J.D., Larson E.B. Glucose levels and risk of dementia. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369 (6): 540–548. doi: 10.1056/NEJMoa1215740

35. Wang F., Luo J., Ding D., Zhao Q., Guo Q., Liang X., Zhou F., Deng W., Hong Z. Elevated Fasting Blood Glucose Level Increases the Risk of Cognitive Decline Among Older Adults with Diabetes Mellitus: The Shanghai Aging Study. *J. Alzheimers Dis.*, 2019; 67 (4): 1255–1265. doi: 10.3233/JAD-180662
36. Zheng F., Yan L., Yang Z., Zhong B., Xie W. HbA_{1c}, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*, 2018; 61 (4): 839–848. doi: 10.1007/s00125-017-4541-7
37. Stampfer M.J., Kang J.H., Chen J., Cherry R., Grodstein F. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352 (3): 245–253. doi: 10.1056/NEJMoa041152
38. Horvat P., Richards M., Kubinova R., Pajak A., Malyutina S., Shishkin S., Pikhart H., Peasey A., Marmot M.G., Singh-Manoux A., Bobak M. Alcohol consumption, drinking patterns, and cognitive function in older Eastern European adults. *Neurology*, 2015; 84 (3): 287–295. doi: 10.1212/WNL.0000000000001164
39. Zhang R., Shen L., Miles T., Shen Y., Cordero J., Qi Y., Liang L., Li C. Association of Low to Moderate Alcohol Drinking With Cognitive Functions From Middle to Older Age Among US Adults. *JAMA Netw Open.*, 2020; 3 (6): e207922. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7922
40. Topiwala A., Allan C.L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., Mahmood A., Fooks P., Singh-Manoux A., Mackay C.E., Kivimäki M., Ebmeier K.P. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ*, 2017; 357: j2353. doi: 10.1136/bmj.j2353
41. Kumari M., Holmes M.V., Dale C.E., Hubacek J.A., Palmer T.M., Pikhart H., Peasey A., Britton A., Horvat P., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Shankar A., Singh-Manoux A., Voevoda M., Kivimäki M., Hingorani A.D., Marmot M.G., Casas J.P., Bobak M. Alcohol consumption and cognitive performance: a Mendelian randomization study. *Addiction*, 2014; 109 (9): 1462–1471. doi: 10.1111/add.12568
42. Wiegmann C., Mick I., Brandl E.J., Heinz A., Gutwinski S. Alcohol and Dementia – What is the Link? A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis. Treat.*, 2020; 16: 87–99. Published 2020 Jan 9. doi: 10.2147/NDT.S198772
43. Brennan S.E., McDonald S., Page M.J., Reid J., Ward S., Forbes A.B., McKenzie J.E. Long-term effects of alcohol consumption on cognitive function: a systematic review and dose-response analysis of evidence published between 2007 and 2018. *Syst Rev.*, 2020; 9 (1): 33. doi: 10.1186/s13643-019-1220-4

Сведения об авторах:

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

Анастасия Викторовна Титаренко, аспирант, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-2631-8485, e-mail: titav@inbox.ru

Сергей Владимирович Шишкин, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0511-1290, e-mail: shishkin.s@ngs.ru

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

Екатерина Викторовна Маздорова, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клинко внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0003-0415-6478, e-mail: mazdorova@mail.ru

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

Jaroslav Alois Hubacek, доктор философии, Центр экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-6537-1353, e-mail: jahb@ikem.cz

Martin Bobak, доктор философии, проф., ORCID: 0000-0002-2633-6851, e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

Information about the authors:

Sofia K. Malyutina, doctor of medical sciences, professor, laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Anastasiia V. Titarenko, graduate student, researcher, laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, ORCID: 0000-0002-2631-8485, e-mail: titav@inbox.ru

Sergei V. Shishkin, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, ORCID: 0000-0002-0511-1290; e-mail: shishkin.s@ngs.ru

Lilia V. Shcherbakova, senior researcher, laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Ekaterina V. Mazdorova, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, ORCID: 0000-0003-0415-6478, e-mail: mazdorova@mail.ru

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, leading researcher, laboratory of preventive medicine, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Jaroslav A. Hubacek, MD, PhD, Experimental Medicine Centre, ORCID: 0000-0001-6537-135, e-mail: jahb@ikem.cz

Martin Bobak, MD, PhD, professor, Institute of Epidemiology and Health Care, ORCID: 0000-0002-2633-6851, e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

Статья поступила 14.02.2022

После доработки 26.02.2022

Принята к печати 02.03.2022

Received

14.02.2022

Revision received

26.02.2022

Accepted

02.03.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-33-37

Связь дислипидемии и исхода аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования

А.С. Артемова, М.А. Чернявский

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, 2*

Влияние изменения показателей липидограммы на срок службы аутовенозных бедренно-подколенных шунтов окончательно не изучено. Целью исследования явилась оценка влияния нарушений липидного обмена на отдаленные результаты аутовенозных бедренно-подколенных шунтирований. **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 648 пациентов, которым выполнено аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование. В соответствии с исходом хирургического лечения пациенты были разделены на две клинические группы: в первую группу ($n = 290$) включены больные, у которых по данным инструментальных методов исследования в отдаленном периоде зафиксирована окклюзия аутовенозного бедренно-подколенного шунта, во вторую ($n = 358$) — пациенты, у которых аутовенозный кондуит был проходим. Срок службы аутовенозного бедренно-подколенного шунта у пациентов первой группы составил 78 ± 18 мес., возраст пациентов первой и второй групп — $64,5 \pm 7,9$ и $64,9 \pm 8,6$ года соответственно, $p = 0,58$. Преобладали лица мужского пола ($n = 503$, 77,62 %). **Результаты.** Анализ данных липидограммы продемонстрировал более высокие значения уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триацилглицеридов, коэффициента атерогенности у пациентов первой клинической группы. Дислипидемия зафиксирована у 256 (53,1 %) и 190 (88,3 %) лиц первой и второй групп соответственно, $p = 0,001$. Время проходимости аутовенозного кондуита у пациентов первой группы, у которых была диагностирована дислипидемия, в среднем составило 68,15 мес., без названного осложнения — 105,84 мес. **Заключение.** Дислипидемия и гиперлипидемия значимо снижают срок службы аутовенозного бедренно-подколенного шунта. Работа не имеет финансирования.

Ключевые слова: аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование, окклюзия аутовенозного шунта, дислипидемия, гиперлипидемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Артемова А.С., e-mail: anastasia_artemova@mail.ru

Для цитирования: Артемова А.С., Чернявский М.А. Связь дислипидемии и исхода аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 33–37. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-33-37

Relationship of dyslipidemia and autovenous femoro-popliteal bypass outcome

A.S. Artemova, M.A. Chernyavskiy

*Almazov National Medical Research Center,
Ministry of Health of Russia
197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratov str., 2*

The effect of blood lipid profile levels on the service life of autovenous femoral-popliteal bypass has not been fully studied. The aim of the study was to assess the effect of lipid metabolism disorders on the long-term results of autovenous femoral-popliteal bypass surgery. **Material and methods.** Results of treatment of 648 patients who underwent autovenous femoral-popliteal bypass grafting were analyzed. In accordance with the outcome of surgical treatment, the patients were divided into 2 clinical groups: the first group (290 patients) included patients who, according to the instrumental methods of research in the long-term period, had occlusion of the autovenous femoral-popliteal bypass, the second group (358 people) included patients whose autovenous conduit was passable.

The average service life of the autovenous femoral-popliteal bypass in patients of the first group was 78 ± 18 months. Patients in the first and second groups aged 64.5 ± 7.9 and 64.9 ± 8.6 years, respectively, $p = 0.58$, males prevailed ($n = 503$, 77.62 %). **Results.** Analysis of lipidogram data showed higher content of total cholesterol, low density lipoprotein, triacylglycerol, atherogenic coefficient in patients of the first clinical group. Dyslipidemia was recorded in 256 (88.3 %) patients of the first group and 190 patients of the second group (53.1 %), $p = 0.001$. The patency time of the autovenous conduit in patients of the first group, who was diagnosed with dyslipidemia, was 68.15 months, without this complication – 105.84 months. **Conclusions.** Dyslipidemia and hyperlipidemia significantly reduce the lifespan of the autovenous femoral-popliteal bypass. The work has no funding.

Keywords: autovenous femoral-popliteal bypass, autovenous bypass occlusion, dyslipidemia, hyperlipidemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Artemova A.S., e-mail: anastasia_artemova@mail.ru

Citation: Artemova A.S., Chernyavskiy M.A. Relationship of dyslipidemia and autovenous femoro-popliteal bypass outcome. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 33–37. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-33-37

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей – третье по частоте встречаемости заболевание сердечно-сосудистой системы [1]. По данным систематических анализов, от 3 до 20 % пациентов имеют симптомы периферической артериальной болезни (PAD) [2]. Декомпенсированное течение с развитием критической ишемии нижних конечностей наблюдается у 50–80 % пациентов с PAD [3]. Наиболее часто (до 80 %) встречается атеросклеротическое поражение поверхностной бедренной артерии [4]. Методом выбора хирургической помощи пациентам с пролонгированной окклюзией поверхностной бедренной артерии является аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование (авБПШ) [5]. Однако в пятилетнем периоде после хирургического лечения подвергается окклюзии от 20 до 70 % аутовенозных кондуитов [6]. В то же время влияние сопутствующей патологии на неблагоприятный исход авБПШ в отдаленном периоде окончательно не определено. Принято считать, что основной причиной окклюзии авБП шунта являются гиперпролиферация клеток мышечного слоя артериальной стенки и гиперплазия интимы, однако многие авторы отдают ведущую роль в развитии названного неблагоприятного исхода прогрессированию атеросклеротического процесса [7]. Не подвергается сомнению отрицательное влияние наличия дислипидемии, гиперлипидемии, сахарного диабета и сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы на агрессивное течение атеросклеротического процесса [8]. В связи с вышесказанным определение взаимосвязи изменений липидного спектра и срока службы авБП шунта остается актуальным.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния нарушений липидного обмена на отдаленные результаты авБПШ.

Материал и методы

Исследование получило одобрение локального этического комитета, все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем. Проведен анализ результатов лечения 648 пациентов, которым выполнено авБПШ. В соответствии с исходом хирургического лечения пациенты были разделены на две клинические группы: в первую группу включены пациенты, у которых по данным инструментальных методов исследования в отдаленном периоде зафиксирована окклюзия авБПШ, во вторую – больные, у которых аутовенозный кондуит был проходим. В первую группу вошли 290 человек (44,75 %), во вторую – 358 (55,25 %). Возраст пациентов первой группы составил $64,5 \pm 7,9$ года, второй – $64,9 \pm 8,6$ года, $p = 0,58$. Преобладали лица мужского пола ($n = 503$, 77,62 %). Срок службы авБП шунта у лиц первой группы – 78 ± 18 мес.

В предоперационном периоде всем пациентам выполнен клиничко-лабораторный минимум, включающий клинический и биохимический анализ крови, липидограмму и коагулограмму, ЭКГ, эхокардиографию. Лица с сопутствующими заболеваниями были консультированы специалистами для определения компенсированности сопутствующей патологии и определения противопоказаний к выполнению хирургических вмешательств.

Сахарный диабет диагностировался при гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, либо при содержании глюкозы в крови через 2 часа после последнего приема пищи или при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) или при уровне гликированного гемоглобина $\geq 6,5$ %, а также у пациентов, получающих гипогликемическую терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа

у взрослых», 2020 г. Дислипидемия устанавливалась при снижении концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин и повышении содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0, 2,6, 1,8 и 1,4 ммоль/л для пациентов низкого, умеренного высокого и очень высокого риска соответственно, а также триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л по критериям Российского общества кардиологов «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (Российские рекомендации, VII пересмотр, 2020 г.). Стадия гипертонической болезни оценивалась по наличию поражения органов-мишеней в соответствии с Клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г.

Диагноз ишемической болезни сердца выставлялся при жалобах на наличие ангинозных приступов либо в случае коронарного стентирования и ангиопластики, коронарного шунтирования по рекомендациям Российского общества кардиологов (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г.). Функциональный класс хронической сердечной недостаточности характеризовали по рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021). Перенесенный инфаркт миокарда подтверждался изменениями на ЭКГ, эхокардиограмме.

С целью оценки особенностей кровообращения нижних конечностей выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса для количественного определения компенсации кровообращения, а также компьютерная ангиография или прямая цифровая ангиография для комплексной оценки состояния сосудистого русла и качественных характеристик кровообращения в нижних конечностях.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмо-

горова – Смирнова. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, приводится в виде среднего арифметического значения величин (M) $\pm$ стандартное отклонение (m). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. С целью определения оптимального уровня показателей липидограммы проведен ROC-анализ.

Результаты

Анализ данных липидограммы продемонстрировал более высокий уровень общего холестерина, ЛПНП, ТГ, коэффициента атерогенности у пациентов первой клинической группы (таблица). Дислипидемия зафиксирована у 256 (88,3 %) и 190 (53,1 %) больных первой и второй групп соответственно, $p = 0,001$. Время проходимости аутовенозного кондуита у пациентов первой группы, у которых была диагностирована дислипидемия, составило 68,15 мес., без названного осложнения – 105,84 мес.

С целью определения оптимального уровня показателей липидограммы у пациентов, перенесших авБПШ, проведен ROC-анализ. Максимальная концентрация общего холестерина составила 4,55 ммоль/л (чувствительность 100 %, специфичность 75 %), ТГ – 1,35 ммоль/л (чувствительность 75,6 %, специфичность 95,6 %), ЛПНП – 2,37 ммоль/л (чувствительность 75,6 %, специфичность 97,3 %), ЛПВП – не менее 1,83 ммоль/л (чувствительность 98,3 %, специфичность 75,6 %), коэффициента атерогенности – не более 2,5 (чувствительность 98,8 %, специфичность 78,7 %).

Обсуждение

Дислипидемия, гиперлипидемия являются причиной агрессивного течения атеросклеротического процесса [8]. В настоящем исследовании подтверждено влияние изменения липидно-

Показатели липидограммы обследованных пациентов

Indicators of the lipidogram of the examined patients

Показатель	Первая группа	Вторая группа	p
Содержание общего холестерина, ммоль/л	$7,9 \pm 4,3$	$6,5 \pm 2,8$	0,043
Содержание ЛПНП, ммоль/л	$3,9 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,8$	0,031
Содержание ЛПВП, ммоль/л	$0,82 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,03$	0,049
Содержание ТГ, ммоль/л	$2,7 \pm 0,9$	$2,1 \pm 1,02$	0,031
Коэффициент атерогенности, у.е.	$5,1 \pm 1,4$	$4,2 \pm 1,01$	0,043

го спектра на неблагоприятный исход авБПШ. Немаловажно выявление влияния изменения значения каждого из показателей липидограммы на неблагоприятный исход авБПШ. Есть точка зрения, что основное значение имеет повышение уровня общего холестерина [9]. Другие авторы утверждают, что наибольшую опасность представляет увеличение концентрации ЛПНП [10]. Ряд авторов предлагает рассматривать повышенное значение коэффициента атерогенности как основной прогностический признак неблагоприятных отдаленных исходов авБПШ [11]. По результатам настоящего исследования отмечена наиболее значимая связь между окклюзией авБП шунтов и возрастанием содержания общего холестерина и коэффициента атерогенности.

Актуальным остается вопрос об оптимальном уровне показателей липидограммы у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которым выполнено авБПШ. Проведенный в настоящем исследовании ROC-анализ показал, что таковыми являются содержание общего холестерина не более 4,55 ммоль/л, ЛПНП не более 2,37 ммоль/л, ЛПВП не менее 1,83 ммоль/л, ТГ не более 1,35 ммоль/л, величина коэффициента атерогенности не более 2,5 ммоль/л.

Заключение

Дислипидемия и гиперлипидемия значительно снижают срок службы авБП шунтов. Значениями липидограммы, снижающими риск их окклюзии в отдаленном послеоперационном периоде, являются содержание общего холестерина не более 4,55 ммоль/л, ЛПНП не более 2,37 ммоль/л, ЛПВП не менее 1,83 ммоль/л, ТГ не более 1,35 ммоль/л, величина коэффициента атерогенности не более 2,5 ммоль/л.

Литература

1. Campia U., Gerhard-Herman M., Piazza G., Goldhaber S.Z. Peripheral artery disease: past, present, and future. *Am. J. Med.*, 2019; 132 (10): 1133–1141. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043
2. Eid M.A., Mehta K.S., Goodney P.P. Epidemiology of peripheral artery disease. *Semin. Vasc. Surg.*, 2021; 34 (1): 38–46. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2021.02.005
3. Duff S., Mafilios M.S., Bhounsule P., Hasegawa J.T. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2019; 15: 187–208. doi: 10.2147/VHRM.S209241
4. Candan Ö., Gündüz S., Şahin M. Revascularization of superficial femoral artery due to chronic total occlusion: Collateral approach. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.*, 2018; 46 (8): 714–717. doi: 10.5543/tkda.2018.10.5543/tkda.2017.96920
5. Davies M.G., El-Sayed H.F. Outcomes of native superficial femoral artery chronic total occlusion recanalization after failed femoropopliteal bypass. *J. Vasc. Surg.*, 2017; 65 (3): 726–733. doi: 10.1016/j.jvs.2016.09.021
6. Dorigo W., Piffaretti G., Fargion A., Rivolta N., Bush R.L., Giacomelli E., Guttadauro C., Castelli P., Pratesi C. A retrospective comparison between hybrid treatment and prosthetic above-the-knee femoro-popliteal bypass in the management of the obstructive disease of the superficial femoral artery. *World J. Surg.*, 2020; 44 (10): 3555–3563. doi: 10.1007/s00268-020-05616-w
7. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a metaanalysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2016; 51: 395–403.
8. Глушков Н.И., Иванов М.А., Пуздыряк П.Д., Самко К.В., Исакова А.А., Артемова А.С. Метаболические нарушения и итоги реконструктивных вмешательств у больных периферическим атеросклерозом. *Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*, 2019; 11 (3): 33–40. doi: 10.17816/mechnikov201911333-40
9. Aday A.W., Everett B.M. Dyslipidemia profiles in patients with peripheral artery disease. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2019; 21 (6): 42. doi: 10.1007/s11886-019-1129-5
10. Taher R., Sara J.D., Heidari B., Toya T., Lerman L.O., Lerman A. Metabolic syndrome is associated with peripheral endothelial dysfunction amongst men. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 1035–1045. doi: 10.2147/DMSO.S204666
11. Глушков Н.И., Иванов М.А., Апресян А.Ю., Пуздыряк П.Д., Артемова А.С. Влияние метаболического синдрома на исходы реконструкций у больных с инфраингвинальной артериальной болезнью. *Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*, 2018; 10 (3): 54–59. doi: 10.17816/mechnikov201810354-59

Сведения об авторах:

Анастасия Сергеевна Артемова, врач-сердечно-сосудистый хирург, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4885-8156, e-mail: anastasia_artemova@mail.ru

Михаил Александрович Чернявский, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, врач-сердечно-сосудистый хирург, зав. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0003-1214-0150

Information about the authors:

Anastasia S. Artemova, cardiovascular surgeon, postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: 0000-0003-4885-8156, e-mail: anastasia_artemova@mail.ru

Mikhail A. Chernyavsky, MD, Chief Researcher, cardiovascular surgeon, Head, ORCID: 0000-0003-1214-0150

Статья поступила 14.01.2022

После доработки 01.03.2022

Принята к печати 05.03.2022

Received

Revision received

Accepted

14.01.2022

01.03.2022

05.03.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-38-45

**Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью
однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*,
rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*,
rs58225473 гена *CACNB2***

**А.А. Иванова¹, Е.С. Мельникова¹, А.А. Гуражева¹, А.М. Нестерец¹, С.К. Малютина^{1, 2},
И.А. Родина³, О.В. Хамович³, В.П. Новоселов^{2, 3}, В.Н. Максимов^{1, 2}**

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
«Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы»
630087, Россия, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134

Однонуклеотидные полиморфизмы rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* найдены по результатам секвенирования клинического экзота группы мужчин, умерших внезапной сердечной смертью (ВСС) в возрасте до 45 лет, как возможные новые молекулярно-генетические маркеры ВСС. Целью исследования послужило изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* с ВСС в исследовании «случай-контроль» с использованием рутинных методов молекулярно-генетического анализа. **Материал и методы.** Группа ВСС ($n = 400$, средний возраст $53,2 \pm 8,7$ года, доля мужчин 70,9 %, женщин – 29,1 %) сформирована с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов из анонимного банка ДНК лиц, умерших внезапной смертью (1999–2019 гг.). Контрольная группа ($n = 400$, средний возраст $53,1 \pm 8,3$ года, мужчины – 68,3 %, женщины – 31,7 %) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банков ДНК живых на момент проведения исследований участников международных проектов MONICA и HAPIEE. Генотипирование проведено с использованием метода ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Не выявлено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* между группой ВСС и контрольной группой ($p > 0,05$). **Заключение.** Не подтверждена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* с ВСС. **Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA. **Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области, а также частично № 122031700094-5 и № НШ-2595.2020.7.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, rs1008832, *CACNA1C*, rs4027402, *SYNE2*, rs2340917, *TMEM43*, rs58225473, *CACNB2*, экзом, секвенирование, молекулярно-генетический маркер.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Иванова А.А., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Для цитирования: Иванова А.А., Мельникова Е.С., Гуражева А.А., Нестеретц А.М., Малиютина С.К., Родина И.А., Хамович О.В., Новоселов В.П., Максимов В.Н. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 38–45. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-38-45

The association of rs1008832 *CACNA1C*, rs4027402 *SYNE2*, rs2340917 *TMEM43*, rs58225473 *CACNB2* with sudden cardiac death

А.А. Иванова¹, Е.С. Мельникова¹, А.А. Гуражева¹, А.М. Нестеретс¹, С.К. Малиютина^{1, 2}, И.А. Родина³, О.В. Хамович³, В.П. Новоселов^{2, 3}, В.Н. Максимов^{1, 2}

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences*
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² *Novosibirsk State Medical University*
630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy av., 52

³ *Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination*
630087, Russia, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 134

Single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene were found by sequencing the clinical exome of a group of men who died of sudden cardiac death (SCD) at the age of 45 years. The aim of the study is to study the association of single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene with SCD in a case-control study using routine molecular genetic analysis. **Material and methods.** SCD group ($n = 400$, mean age 53.2 ± 8.7 years, 70.9 % men, 29.1 % women) was formed using the SCD criteria of the European Society of Cardiology from the anonymous DNA bank of the deceased sudden death (1999–2019). The control group ($n = 400$, mean age 53.1 ± 8.3 years, 68.3 % men, 31.7 % women) was matched by sex and age to the SCD group from DNA banks of international projects MONICA and HAPIEE of living at the time of researches participants. Genotyping was carried out using the polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism. **Results.** There were no statistically significant differences in the frequencies of genotypes and alleles of single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene between the SCD group and the control group ($p > 0.05$). **Conclusions.** The association of single nucleotide rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene with SCD has not been confirmed. **Acknowledgements.** The authors express their deep gratitude to Academician Yuri Petrovich Nikitin for the opportunity to form a control group based on the material of the HAPIEE and MONICA cohorts. **Funding.** The study was financially supported by the Government of the Novosibirsk Region, No. 122031700094-5 and No. NSH-2595.2020.7.

Keywords: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, rs1008832, *CACNA1C*, rs4027402, *SYNE2*, rs2340917, *TMEM43*, rs58225473, *CACNB2*, exome, sequencing, molecular genetic marker.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Ivanova A.A., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Citation: Ivanova A.A., Melnikova E.S., Gurazheva A.A., Nesterets A.M., Malyutina S.K., Rodina I.A., Khamovich O.V., Novoselov V.P., Maksimov V.N. The association of rs1008832 *CACNA1C*, rs4027402 *SYNE2*, rs2340917 *TMEM43*, rs58225473 *CACNB2* with sudden cardiac death. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 38–45. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-38-45

Введение

Россия продолжает оставаться в списке стран, лидирующих по смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Считается, что 25 % лиц, скончавшихся вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, умирают внезапной сердечной смертью (ВСС). В молодом возрасте причиной развития ВСС чаще всего становятся нарушения ритма на фоне структурной патологии сердца, дисфункции ионных каналов, органических заболеваний сердца (кардиомиопатии, пороки сердца). В среднем и пожилом возрасте на первый план выходит ишемическая болезнь сердца и другие дегенеративные сердечно-сосудистые заболевания. При этом в молодом возрасте зачастую причину ВСС не удается определить даже при проведении качественного патолого-анатомического исследования. Примерно в половине случаев ВСС развивается у лиц без диагностированного при жизни сердечно-сосудистого заболевания [2]. Поэтому важным является создание системы эффективной оценки риска ВСС у лиц как с известной, так и с неизвестной сердечно-сосудистой патологией, в том числе системы, включающей в себя молекулярно-генетические маркеры предрасположенности к ВСС.

Целью исследования послужило изучение ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*, выявленных при анализе результатов полноэкзомного секвенирования.

Материал и методы

При анализе результатов собственного полноэкзомного секвенирования группы мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет (37 человек), отобрано четыре новых возможных молекулярно-генетических маркера ВСС (rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*) (частота редкого аллеля выбранных ОНП, полученная по результатам полноэкзомного секвенирования, в группе ВСС больше, чем популяционная частота по данным Database of Single Nucleotide Polymorphisms, dbSNP, для европеоидной расы). Выбранные полиморфизмы принадлежат генам, имеющим отношение к развитию аритмогенных синдромов, выступающих причиной развития ВСС.

Дизайн проведенного исследования — «случай-контроль». Группа ВСС ($n = 400$, средний возраст $53,2 \pm 8,7$ года, доля мужчин 70,9 %, женщин — 29,1 %) сформирована с использо-

ванием критериев ВСС Европейского общества кардиологов из анонимного банка ДНК лиц, умерших внезапной смертью (1999–2019 гг.). Основные патолого-анатомические диагнозы включенных в группу ВСС — острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Из группы исключены лица с такими патолого-анатомическими диагнозами, как инфаркт миокарда, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, алкогольное или наркотическое опьянение.

Контрольная группа ($n = 400$, средний возраст $53,1 \pm 8,3$ года, 68,3 % мужчин, 31,7 % женщин) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банков ДНК живых на момент проведения исследований участников международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe).

ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС и венозной крови в контрольной группе. Генотипирование по выбранным ОНП проведено с использованием метода ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по авторским протоколам.

Для генотипирования по rs1008832 гена *CACNA1C* использовали праймеры 5'-GTCCCCTTCGGTCACAGGAGTT-3'(F) и 5'-GGCAGCAGGTGTGAGCGAAT-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 3,5 мМ MgCl_2 , по 1,2 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Hot Start Taq ДНК полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 1 цикл 95 °C 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °C 30 с, отжиг праймеров 56 °C 30 с и элонгацию 72 °C 30 с, 1 цикл 72 °C 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы HinfI («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 130 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 130 п.н., при генотипе GG — продукты 110 и 20 п.н., при гетерозиготном генотипе AG — все перечисленные продукты.

Для генотипирования по rs4027402 гена *SYNE2* использовали праймеры 5'-TTGTCTGTGGCTTTATTTTATAGGATTCTGTG-3'(F) и 5'-GCAGTTTCTGCAATTTTCTCCTCAAGC-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала 12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер LR HS-ПЦР-Color (2×) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 0,8 мМ каждого праймера, 2 мкг ДНК. Амплификацию проводили в сле-

дующем температурном режиме: 1 цикл 95 °С 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 46 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с, 1 цикл 72 °С 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы *AspI* («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 185 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 185 п.н., при генотипе СС – продукты 158 и 27 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ – все перечисленные продукты.

Для генотипирования по rs2340917 гена *TMEM43* использовали праймеры 5'-GTGCCATGGCAGTGGAGTCATGTA-3'(F) и 5'-TTCTGGCAGGAGCTCCTCTGGAGAG-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала 12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color (2х) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 0,8 мМ каждого праймера, 2 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 1 цикл 95 °С 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 60 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с, 1 цикл 72 °С 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы *RsaI* («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 110 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 110 п.н., при генотипе СС – продукты 87 и 23 п.н., при гетерозиготном генотипе ТС – все перечисленные продукты.

Для генотипирования по rs58225473 гена *CACNB2* использовали праймеры 5'-ACCACAACGAGTGCACA-3'(F) и 5'-ACTCATTTGGCGATGTGAAT-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала 10 мкл 2,5-кратной смеси для ПЦР-PV № М-428 (ЗАО «Синтол», Москва), 2,5 мМ $MgCl_2$, по 0,8 мМ каждого праймера. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 1 цикл 95 °С 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 58 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с, 1 цикл 72 °С 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы *HinfI* («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 136 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 136 п.н., при генотипе GG – продукты 119 и 17 п.н., при гетерозиготном генотипе TG – все перечисленные продукты.

Полученные результаты генотипирования статистически обработаны, определены частоты генотипов и аллелей, изучаемых полиморфизмов в группе ВСС и в контрольной группе, с использованием критерия χ^2 оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди –

Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей, относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу выполнены с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йейтса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН.

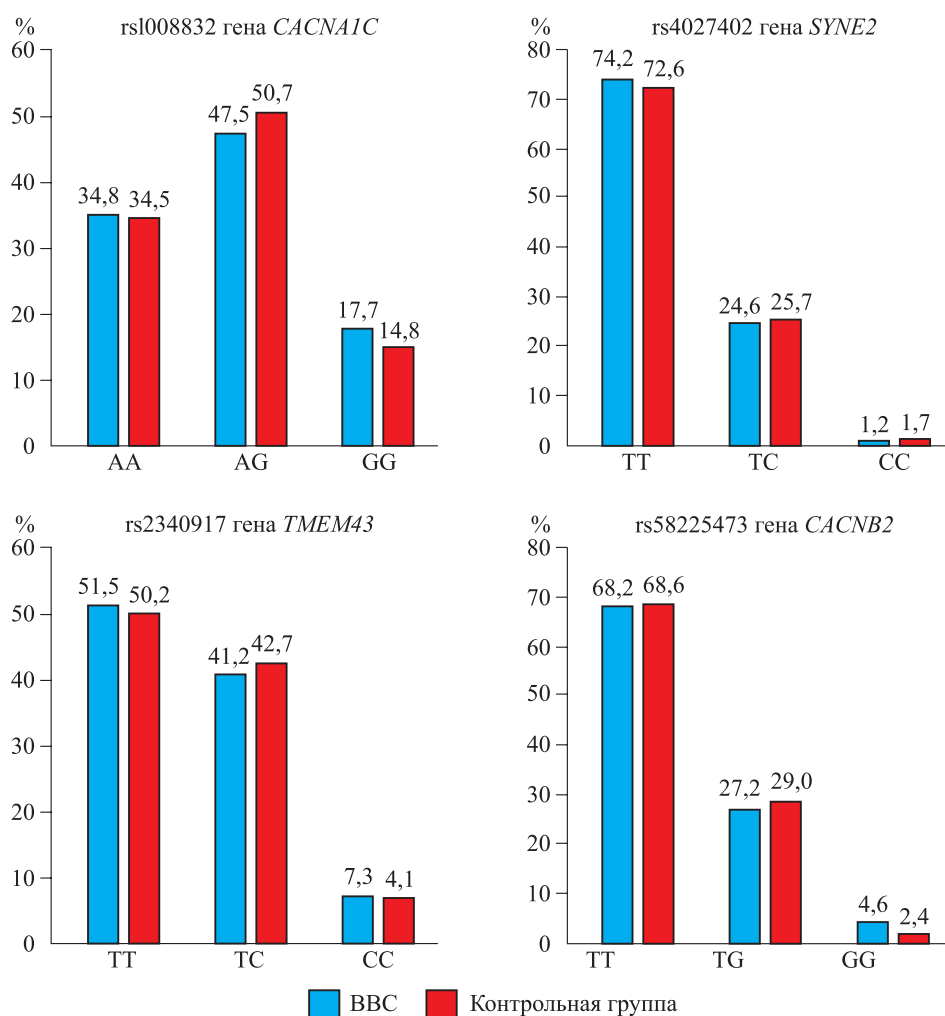
Результаты

В контрольной группе наблюдаемые частоты генотипов ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,37, 2,34, 1,05$ и $0,37$ соответственно).

При сравнении группы ВСС и контрольной группы не найдено статистически значимых различий по частотам генотипов ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*, в том числе и при разделении групп по полу и возрасту (мужчины, женщины, лица старше 45 лет, лица младше 45 лет) ($p > 0,05$) (рисунк).

Обсуждение

ОНП rs58225473 (с.1800T>G, p.Asp600Glu) расположен в гене *CACNB2* (calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2, 10p12.33-p12.31), кодирующем субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала. Продукт этого гена был первоначально идентифицирован как антигенная мишень при миастеническом синдроме Ламберта – Итона. Мутации в гене *CACNB2* ассоциированы с синдромом Бругада, синдромом укороченного интервала QT [3, 4]. Также найдена связь гена *CACNB2* с заболеваниями аутистического спектра, синдромом дефицита внимания – гиперактивности, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством, шизофренией, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью [5]. Мутации гена *CACNB2* также идентифицированы и в некоторых случаях внезапной смерти: мутация p.R551P найдена у 36-летнего мужчины с анамнезом астмы и шизофрении, умершего во сне на фоне лихорадки [6], мутация p.Ser502Leu гена *CACNB2* вместе с мутациями p.Gly289Ser гена *SCN5A*, p.Lys1573Glu гена *MYH11* обнаружена как вероятно патогенная в случае молодой женщины, найденной мертвой в горячей ван-



Частоты генотипов ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* в исследуемых группах

Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, and rs58225473 of the *CACNB2* gene in the study groups

не (по данным аутопсии все экстракардиальные причины смерти были исключены) [7]. Согласно сведениям из архива ClinVar, включенный в исследование полиморфизм rs58225473 является доброкачественной заменой при синдроме Бругада 4-го типа: так, при синдроме Бругада у женщины-пробанда идентифицированы мутация rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* и полиморфизм rs58225473 (p.D601E) гена *CACNB2* [8]. ОНП связан с изменением функции ионного канала; показано, что при его носительстве замедляется инактивация кальциевого тока L-типа, что значительно увеличивает общий заряд [9].

ОНП rs1008832 (c.1114-487A>G) локализован в гене *CACNA1C* (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C, 12p13.33), ранее не включен

в какие-либо исследования. Ген *CACNA1C* кодирует альфа-1 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала. Однонуклеотидные варианты гена ассоциированы с синдромом Бругада, синдромом удлиненного интервала QT 8-го типа, синдромом Тимоти и рядом психиатрических заболеваний [10]. Синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT могут быть непосредственной причиной развития ВСС. Мутации гена *CACNA1C* найдены в отдельных случаях ВСС: мутация p.G1795R – в тунисской семье с семейной историей ранних ВСС наряду с еще несколькими мутациями других генов [11], мутации E850del и N2091S – в двух случаях внезапной смерти [12], мутация A1744S гена *MYH7* и мутация T171M гена *CACNA1C* –

у мужчины 26 лет, смерть которого произошла в отделении скорой помощи, при этом острые симптомы развились, когда тот был за рулем автомобиля — пресинкопе, возможно, судорожный припадок, в отделении скорой помощи у него была записана электрокардиограмма, на которой регистрировались патологические изменения, и возникла остановка сердца, причиной смерти по данным судебно-медицинского исследования стало нарушение ритма сердца [13].

ОНП rs4027402 (с.6851C>T, р.Аla2284Val) локализован в гене *SYNE2* (spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2, 14q23.2), кодирует белок внешней ядерной мембраны, который связывает цитоплазматический F-актин, таким образом соединяя ядро с цитоскелетом и помогая поддерживать структурную целостность ядра [14]. Полиморфизм rs4027402 ранее не был изучен в отношении связи с какой-либо патологией. Мутации гена *SYNE2* идентифицированы в случаях мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса, которая связана в том числе с дефектами проводящей системы сердца, что может привести к внезапной смерти [15]. Также мутации гена *SYNE2* найдены при фибрилляции предсердий [16, 17]. Ассоциация повышенной экспрессии гена *SYNE2* с рядом полиморфизмов повышенного риска найдена в периферической крови при фибрилляции предсердий [18].

ОНП rs2340917 (с.536T>C, р.Мet179Thr) локализован в гене *TMEM43* (transmembrane protein 43, 3p25.1). По данным ClinVar, включенный в исследование полиморфизм rs2340917 выступает как доброкачественный вариант в развитии аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии 5-го типа [19].

Несмотря на то что полиморфизмы rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* локализованы в генах, связанных с нарушениями ритма сердца или сами ассоциированы с ними, частоты редкого аллеля полиморфизмов, полученные по результатам полноэкзомного секвенирования, отличаются от частот аллелей на данным dbSNP, по результатам проведенного исследования не удалось подтвердить ассоциацию полиморфизмов с ВСС. Таким образом, rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* не являются молекулярно-генетическими маркерами ВСС в исследуемой популяции.

Заключение

Не обнаружено ассоциации с ВСС ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*.

Литература

1. European detailed mortality database (DMDB) (2014), World Health Organization. Regional Office for Europe. Available at <https://gateway.euro.who.int/>, accessed September 25, 2021
2. Ревитшвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е., Гиляров М.Ю., Голицын С.П., Давтян К.В., Думпис Я.Ю., Диденко М.В., Зенин С.А., Иванникий Э.А., Комолятова В.Н., Кравцова Л.А., Криволапов С.Н., Кузовлев А.Н., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Линчак Р.М., Ломидзе Н.Н., Макаров Л.М., Миронов Н.Ю., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Недбайкин А.М., Нестеренко Л.Ю., Романов А.Б., Рзаев Ф.Г., Солохин Ю.А., Татарский Р.Б., Харлап М.С., Чапурных А.В., Шлевков Н.Б., Шубик Ю.В., С.м. Яшин К.э., Ревитшвили А.Ш., Бойцов С.А., Голицын С.П., Егоров Д.Ф., Заклязьминская Е.В., Кузнецов В.А., Лебедев Д.С., Макаров Л.М., Мороз В.В., Покушалов Е.А., Попов С.В., Школьников М.А., Шубик Ю.В., Яшин С.М. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. *Вестник аритмологии*, 2017; (89): 2–104.
3. Database Gene. CACNB2, calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2 [Homo sapiens (human)]. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/783>, accessed October 25, 2021
4. Mazzanti A., Underwood K., Nevelev D., Kofman S., Priori S.G. The new kids on the block of arrhythmogenic disorders: Short QT syndrome and early repolarization. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2017; 28 (10): 1226–1236. doi: 10.1111/jce.13265
5. Soldatov N.M. CACNB2: An Emerging Pharmacological Target for Hypertension, Heart Failure, Arrhythmia and Mental Disorders. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2015; 8 (1): 32–42. doi: 10.2174/1874467208666150507093258
6. Scheiper S., Ramos-Luis E., Blanco-Verea A., Niess C., Beckmann B.M., Schmidt U., Kettner M., Geisen C., Verhoff M.A., Brion M., Kauferstein S. Sudden unexpected death in the young — Value of massive parallel sequencing in postmortem genetic analyses. *Forensic Sci. Int.*, 2018; 293: 70–76. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.09.034
7. Hata Y., Kinoshita K., Nishida N. An Autopsy Case of Sudden Unexpected Death of a Young Adult in a Hot Bath: Molecular Analysis Using Next-Generation DNA Sequencing. *Clin. Med. Insights. Case Rep.*, 2017; 10: 1179547617702884. doi: 10.1177/1179547617702884
8. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., Delpón E., Hu D., Desai M., Borggrefe M., Hälsaguerre M., Kanter R., Pollevick G.D., Guerschicoff A., Laino R., Marieb M., Nademanee K., Nam G.B., Robles R., Schimpf R., Stapleton D.D., Viskin S., Winters S., Wolpert C., Zimmern S., Veltmann C., Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2010; 7 (12): 1872–1882. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.026

9. Hu D., Barajas-Martinez H., Nesterenko V.V., Pfeiffer R., Guerchicoff A., Cordeiro J.M., Curtis A.B., Pollevick G.D., Wu Y., Burashnikov E., Antzelevitch C. Dual variation in SCN5A and CACNB2b underlies the development of cardiac conduction disease without Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2010; 33 (3): 274–285. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02642.x
10. Database Gene. CACNA1C, calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C [Homo sapiens (human)]. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/775>, accessed October 25, 2021
11. Jaouadi H., Bouyacoub Y., Chabrak S., Kraoua L., Zaroui A., Elouej S., Nagara M., Dallali H., Delague V., Levy N., Benkhalifa R., Mechmeche R., Zaffran S., Abdelhak S. Multiallelic rare variants support an oligogenic origin of sudden cardiac death in the young. *Herz*, 2021; 46 (Suppl 1): 94–102. doi: 10.1007/s00059-019-04883-1
12. Sutphin B.S., Boczek N.J., Barajas-Martinez H., Hu D., Ye D., Tester D.J., Antzelevitch C., Ackerman M.J. Molecular and functional characterization of rare CACNA1C Variants in sudden unexplained death in the young. *Congenit. Heart Dis.*, 2016; 11 (6): 683–692. doi: 10.1111/chd.12371
13. Narula N., Tester D.J., Paulmichl A., Maleszewski J.J., Ackerman M.J. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: a case series. *Pediatr. Cardiol.*, 2015; 36 (4): 768–778. doi: 10.1007/s00246-014-1082-4
14. Database Gene. SYNE2, spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2 [Homo sapiens (human)]. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23224>, accessed October 25, 2021
15. Lee S.J., Lee S., Choi E., Shin S., Park J. A novel SYNE2 mutation identified by whole exome sequencing in a Korean family with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 506: 50–54. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.021
16. Tsai C.T., Hsieh C.S., Chang S.N., Chuang E.Y., Juang J.M., Lin L.Y., Lai L.P., Hwang J.J., Chiang F.T., Lin J.L. Next-generation sequencing of nine atrial fibrillation candidate genes identified novel de novo mutations in patients with extreme trait of atrial fibrillation. *J. Med. Genet.*, 2015; 52 (1): 28–36. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102618
17. Hsu J., Gore-Panter S., Tchou G., Castel L., Lova-no B., Moravec C.S., Pettersson G.B., Roselli E.E., Gillinov A.M., McCurry K.R., Smedira N.G., Barnard J., van Wagoner D.R., Chung M.K., Smith J.D. Genetic control of left atrial gene expression yields insights into the genetic susceptibility for atrial fibrillation. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2018; 11 (3): e002107. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002107
18. Martin R.I., Babaei M.S., Choy M.K., Owens W.A., Chico T.J., Keenan D., Yonan N., Koref M.S., Keavney B.D. Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015; 85: 207–214. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.06.005
19. Database of Single Nucleotide Polymorphisms, dbSNP. rs2340917 Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2340917?vertical_tab=true, accessed October 25, 2021

Сведения об авторах:

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, <https://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

Елизавета Сергеевна Мельникова, аспирант, <https://orcid.org/0000-0002-9033-1588>

Анна Александровна Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>

Алина Михайловна Нестерев, аспирант

Софья Константиновна Малюткина, д-р мед. наук, проф., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России; зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>

Ирина Александровна Родина, канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, <https://orcid.org/0000-0003-2799-0756>

Олеся Викторовна Хамович, канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, <https://orcid.org/0000-0002-2960-193X>

Владимир Павлович Новоселов, д-р мед. наук, проф., начальник, <https://orcid.org/0000-0002-6312-5543>

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Information about the authors:

Anastasiya A. Ivanova, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, <https://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

Elizaveta S. Melnikova, PhD-student, <https://orcid.org/0000-0002-9033-1588>

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>

Alina M. Nesterets, PhD-student

Sofya K. Malyutina, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal medicine, <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>

Irina A. Rodina, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, <https://orcid.org/0000-0003-2799-0756>

Olesya V. Khamovich, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, <https://orcid.org/0000-0002-2960-193X>

Vladimir P. Novoselov, doctor of medical sciences, professor, head, <https://orcid.org/0000-0002-6312-5543>

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Статья поступила 15.12.2021

После доработки 04.02.2022

Принята к печати 08.02.2022

Received 15.12.2021

Revision received 04.02.2022

Accepted 08.02.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-46-55

Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии статинами на некоторые маркеры раннего ремоделирования миокарда при остром коронарном синдроме

И.Д. Астраханцева^{1, 2}, К.Ю. Николаев^{1, 3}, А.С. Воробьев^{1, 2},
И.А. Урванцева^{1, 2}, Л.В. Коваленко¹

¹ Бюджетное учреждение высшего образования ХМАО – Югры
«Сургутский государственный университет»
628400, Россия, г. Сургут, просп. Ленина, 1

² Бюджетное учреждение ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»»
628412, Россия, г. Сургут, просп. Ленина, 69/1

³ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – оценка влияния инъекционного тартрата метопролола, введенного перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), в сочетании с длительным применением аторвастатина в высокой дозе на динамические изменения биохимических и ультразвуковых маркеров, а также исходы раннего ремоделирования миокарда у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. **Материал и методы.** В проспективное рандомизированное клиническое исследование включено 136 больных ИМ. Сроки проведения исследования – 35 ± 5 (от 30 до 40) суток от момента госпитализации в стационар. В первую группу (контроль) вошли пациенты, которые получали стандартное интервенционное и медикаментозное лечение на госпитальном и амбулаторном постинфарктных этапах. Во вторую группу (воздействие) включены лица, которые однократно получили внутривенную инъекцию тартрата метопролола перед ЧКВ с последующим переходом на пероральный метопролола сукцинат на системной основе. Эти пациенты, так же как и в первой группе, регулярно получали все компоненты базисной медикаментозной терапии, включая аторвастатин в дозе 80 мг в сутки на протяжении одного месяца от начала ИМ. На 1–2-е сутки ИМ и через месяц у больных оценивался плазменный уровень биохимических биомаркеров; на 1-е, 10-е сутки и через один месяц – ультразвуковые маркеры с использованием эхокардиографии. По завершении наблюдения проанализированы клинико-инструментальные исходы постинфарктного ремоделирования миокарда. **Результаты.** По завершении исследования нами подтверждена гипотеза о том, что применение однократной внутривенной инъекции тартрата метопролола (5–15 мг) при остром ИМ перед ЧКВ на фоне аторвастатина в высокой дозе (80 мг/сут) на протяжении одного месяца от начала ИМ эффективно в отношении профилактики раннего ремоделирования миокарда, которую мы оценивали по динамике ультразвуковых маркеров, а также по плазменной активности ключевых биохимических маркеров в сравнении с контрольной группой больных. **Заключение.** Применение однократной внутривенной инъекции тартрата метопролола в острой фазе ИМ на фоне аторвастатина в высокой дозе на протяжении одного месяца от начала ИМ является высокоэффективным фармакологическим методом профилактики формирования раннего постинфарктного ремоделирования миокарда. **Финансирование:** 1. Государственное задание № 122031700094-5, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Российская Федерация; 2. Государственное задание (2021–2023 гг.): «Профиль метилирования ДНК у коренного и пришлого населения Югры как эпигенетический биомаркер возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии и возможности ее персонализированной ранней диагностики», Научно-образовательный центр, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация.

Ключевые слова: метопролола тартрат, инфаркт миокарда, раннее ремоделирование миокарда, биохимические маркеры, ультразвуковые маркеры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Астраханцева И.Д., e-mail: astrakirina@yandex.ru

Для цитирования: Астраханцева И.Д., Николаев К.Ю., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Коваленко Л.В. Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии статинами на некоторые маркеры раннего ремоделирования миокарда при остром коронарном синдроме. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 46–55. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-46-55

Influence of injected metoprolol and high-dosage statin therapy on some markers of early myocardial remodeling in acute coronary syndrome

I.D. Astrakhantseva^{1, 2}, K.Yu. Nikolaev^{1, 3}, A.S. Vorobev^{1, 2},
I.A. Urvantseva^{1, 2}, L.V. Kovalenko¹

¹ BI HE of KhMAO – Yugra «Surgut State University»
628400, Russia, Surgut, Lenin av., 1

² BI of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «District Cardiological Dispensary
“Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»
628412, Russia, Surgut, Lenin av., 69/1

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study was to evaluate of the effect of intravenous metoprolol tartrate administered before percutaneous coronary intervention (PCI), in combination with long-term use of high-dose atorvastatin, on dynamic changes in biochemical and ultrasound markers, as well as on the outcomes of early myocardial remodeling in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (MI). **Material and methods.** A prospective randomized clinical trial included 136 patients with MI. The terms of the study were 35 ± 5 (from 30 to 40) days from the moment of admission to the hospital. The first group (control) included patients who received standard interventional and drug treatment at the hospital and outpatient post-infarction stages. The second group (exposure) included individuals who received a single intravenous injection of metoprolol tartrate before PCI, followed by a switch to oral metoprolol succinate on a systemic basis. These patients, as well as in the first group, regularly received all components of the basic drug therapy, including atorvastatin at a dose of 80 mg per day for one month from the onset of MI. On the 1st-2nd day of MI and a month later, plasma levels of biochemical biomarkers were assessed in patients; on the 1st, 10th day and one month later, ultrasound markers were evaluated using echocardiography. Upon the follow-up clinical outcomes of post-infarction myocardial remodeling were analyzed. **Results.** We confirmed that the use of a single intravenous injection of metoprolol tartrate (5–15 mg) in acute myocardial infarction before PCI against the background of high-dose atorvastatin (80 mg/day) for one month from the onset of myocardial infarction demonstrated convincing efficacy in relation to the prevention of early myocardial remodeling, which we assessed by the dynamics of ultrasound markers, as well as by the plasma activity of all three key biochemical markers in comparison with the control group of patients. **Conclusions.** The use of a single intravenous injection of metoprolol tartrate in the acute phase of MI against the background of high-dose atorvastatin for one month from the onset of MI is a highly effective pharmacological method for preventing the formation of early post-infarction myocardial remodeling. **Financing:** 1. State Assignment No. 122031700094-5, Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, Russian Federation; 2. State Assignment (2021–2023): «DNA methylation profile in indigenous and alien population of Yugra as an epigenetic biomarker of age-associated cardiovascular pathology and possibility of its personalized early diagnostics», Scientific and Educational Center, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra «Surgut State University», Surgut, Russian Federation.

Keywords: metoprolol tartrate, myocardial infarction, early myocardial remodeling, biochemical markers, ultrasound markers.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Astrakhantseva I.D., e-mail: astrakirina@yandex.ru

Citation: Astrakhantseva I.D., Nikolaev K.Yu., Vorobev A.S., Urvantseva I.A., Kovalenko L.V. Influence of injected metoprolol and high-dosage statin therapy on some markers of early myocardial remodeling in acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 46–55. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-46-55

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме является наиболее тяжелой острой формой ишемической болезни сердца (ИБС), которая сопряжена с высокими кардиоваскулярными рисками у пациентов как на госпитальном, так и на отдаленных постинфарктных этапах [1]. Существенную роль в патогенезе и патоморфологической картине миокарда в острой фазе его инфаркта играет зона некроза. Размер и состояние последней определяются рядом внутренних и внешних факторов: 1) растяжение зоны некроза миокарда, связанное с его ишемическим повреждением; 2) распространение зоны некроза миокарда вследствие развития новых инфарцированных участков; 3) миокардиальное воспаление и стресс; 4) реперфузионное повреждение на фоне оперативного лечения (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование) [2].

Перечисленные процессы взаимосвязаны и оказывают потенцирующий эффект на дополнительное увеличение площади повреждения миокарда, его дискинезию, истончение рубца и, в результате, формирование ремоделирования миокарда. Принято выделять раннее (от острого периода ИМ до одного месяца) и позднее (4–6 месяцев) постинфарктное ремоделирование миокарда. Этот комплексный патофизиологический феномен при отсутствии своевременной коронарной реперфузии и базисной терапии манифестирует в виде сердечной недостаточности у обсуждаемой категории пациентов [3].

По этим причинам обоснованным решением данной проблемы является защита миокарда у больных острым ИМ посредством применения кардиопротекторных вмешательств. За последние годы предпринимались различные попытки интервенционного и физического пре- и посткондиционирования миокарда, а также фармакологической кардиопротекции различными лекарственными препаратами [4, 5].

В настоящее время (2017–2021 гг.) появились данные о новых свойствах тартрата метопролола, которые характеризуются ограничением зоны некроза миокарда, уменьшением его ишемического/реперфузионного повреждения, интрамурального воспаления, гемодинамической нагрузки на инфарцированные и смежные сегменты, что суммарно приводит к замедлению постинфарктного ремоделирования миокарда. Известны также подобные эффекты высоких доз статинов на перечисленные патофизиологические процессы в острой фазе ИМ и на постинфарктном этапе; при этом комбинирован-

ные фармакологические эффекты тартрата метопролола на фоне высокой дозы аторвастатина подробно не изучались [6–8].

Таким образом, целью исследования явилась оценка влияния инъекционного тартрата метопролола, введенного перед ЧКВ, в сочетании с длительным применением аторвастатина в высокой дозе, на динамические изменения биохимических и ультразвуковых маркеров, а также исходы раннего ремоделирования миокарда у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное клиническое исследование включено 136 больных ИМ, которые поступали в приемное отделение БУ ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» – клиническую базу кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет» с 2014 по 2019 г. Сроки проведения исследования – 35 ± 5 (от 30 до 40) суток от момента госпитализации в стационар. Все 136 лиц предоставили письменное информированное согласие о включении в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом клиники, положения которого соответствовали международным требованиям биомедицинской этики, национального стандарта Российской Федерации о надлежащей клинической практике и Хельсинкской декларации.

Критерии включения: острый ИМ с подъемом сегмента ST кардиограммы; возраст 30–70 лет; классы I–II по Киллипу острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН).

Критерии исключения: атриовентрикулярная блокада I–III степени; полная блокада ножек пучка Гиса; искусственный водитель ритма; классы ОЛЖН III или IV по Киллипу; нарушения системной гемодинамики; бронхообструктивные заболевания; симптомная болезнь периферических артерий; отказ пациента от участия в исследовании; непереносимость йод-содержащих контрастных веществ, препаратов группы статинов, бета-адренергических блокаторов.

В соответствии с особенностями проводимой терапии обследованные разделены на две группы методом рандомизации случайными числами. В первую группу вошли пациенты, которые согласно актуальным клиническим рекомендациям после системного тромболизиса и/или ЧКВ [9] получали базисную медикаментозную терапию на госпитальном и амбулатор-

ном постинфарктном этапах. Во вторую группу включены лица, которые однократно получили на этапе приемного отделения внутривенную инъекцию тартрата метопролола в дозе 5–15 мг под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений перед ЧКВ, с последующим переходом на сукцинат метопролола в таблетированной форме (25–100 мг/сут) на системном уровне; эти пациенты, так же как больные первой группы, регулярно получали все компоненты базисной медикаментозной терапии, включая аторвастатин в дозе 80 мг в сутки на протяжении одного месяца от начала ИМ.

В качестве компонента лабораторной диагностики на 1-е и 2-е сутки, а также через 30–40 дней от начала ИМ у всех обследованных проведена оценка плазменного уровня биохимических маркеров ремоделирования миокарда (высокочувствительный тропонин Т (вч-ТнТ), тест-система Roche Elecsys, Швейцария; аминотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), Roche Cobas, Швейцария; высокочувствительный С-реактивный протеин (вч-СРП), Siemens Immulite 1000, Германия). Референсными считали содержание вч-ТнТ до 1,0 нг/мл, вч-СРП до 3,0 мг/л, NT-proBNP до 125 пг/мл.

В качестве компонента инструментальной диагностики на 1-е, 2-е и 10-е сутки лечения после ЧКВ в блоке интенсивной терапии и кардиологическом стационаре, а также через один месяц после выписки выполнялось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на ультразвуковых аппаратах с кардиопакетами IE33 (Philips, Голландия) и Vivid E9 XDclear (General Electric, США). По международным критериям [10] и динамике ультразвуковых маркеров раннего ремоделирования миокарда оценивали его наличие с учетом увеличения индексированного на площадь тела конечно-диастолического объема (иКДО) левого желудочка (ЛЖ) сердца на 20 % и более от исходных значений, нарастания индекса конечно-систолического объема (иКСО) ЛЖ до 35 мл/м² и более, снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 40 %.

В случае нормального распределения подсчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) и представляли в виде $M \pm SD$, при сравнении двух нормально распределенных выборок использовали t -тест Стьюдента. В случаях распределения данных, отличного от нормального, вычисляли медиану (Me), 25 % и 75 % процентиля и представляли в виде $Me [25 \%; 75 \%]$, различия между непараметрическими показателями оценивали методами Вилкоксона, Манна – Уитни, однофакторного дисперсионного анализа Фридмана. Сопряжен-

ность категориальных показателей оценивали с помощью критерия χ^2 . Для всех статистических техник уровень достоверности различий принимали при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Достоверных различий по гендерным, возрастным, коморбидным показателям, а также по характеристикам ИМ между двумя группами не установлено (табл. 1), так же как по параметрам фармакоинвазивного лечения инфаркт-зависимых коронарных артерий (ИЗКА) (табл. 2).

При анализе эхокардиографических данных (табл. 3) мы сфокусировались на изучении трех ключевых ультразвуковых маркеров ремоделирования миокарда в острой фазе ИМ и в раннем постинфарктном периоде – иКДО ЛЖ, иКСО ЛЖ и ФВ ЛЖ. Так, по исходной величине иКДО ЛЖ группы не различались. Динамика дилатации камер ЛЖ при увеличении его иКДО была достоверной в первой группе и составила в среднем 3 [–2; 12] мл/м² ($p = 0,0001$), но без существенных изменений во второй группе пациентов ($p = 0,56$). При попарном сравнении показателей иКДО ЛЖ на каждом этапе эхокардиографии нами не выявлено различий показателей в первые ($p = 0,92$) и во вторые ($p = 0,40$) сутки, однако найдены достоверные различия через один месяц исследования ($p = 0,02$).

Исходные значения иКСО ЛЖ не имели значимых различий ($p = 0,48$), нами установлен тренд к статистической достоверности различий иКСО ЛЖ между группами на вторые сутки ($p = 0,049$), при этом через один месяц показатели иКСО ЛЖ в двух группах значимо различались ($p = 0,005$). Динамика иКСО ЛЖ от первых суток ИМ до одного месяца исследования оказалась отчетливо и достоверно разнонаправленной: в первой группе установлено увеличение данного показателя на 8 [0; 11] мл/м² ($p = 0,001$), в то время как у пациентов второй группы иКСО ЛЖ уменьшился на 5 [0; 8] мл/м² ($p = 0,004$).

Аналогично с исходными показателями объемов ЛЖ в первые сутки величины ФВ ЛЖ в обеих группах существенно не различались ($p = 0,33$). При этом нами выявлены значимые различия величин ФВ ЛЖ на вторые сутки ($p = 0,02$) и через один месяц наблюдения (0,008). Изменение значений ФВ ЛЖ в процессе исследования (подобно динамике показателей иКСО ЛЖ) также оказалось разнонаправленным: со снижением на 4 ± 7 мл/м² ($p = 0,009$) в группе 1 и увеличением ФВ ЛЖ на 6 ± 5 мл/м² ($p = 0,001$) в группе 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных острым ИМ

Table 1

Clinical characteristics of patients with acute myocardial infarction

Показатель	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
Пол, n (%):			
мужской	61 (89,7)	59 (86,8)	> 0,05
женский	7 (10,3)	9 (13,2)	> 0,05
Возраст, лет	56,7 ± 8,7	56,5 ± 7,7	> 0,05
Локализация ИМ, n (%):			
передняя стенка ЛЖ	29 (42,6)	36 (52,9)	> 0,05
задняя стенка ЛЖ	39 (57,4)	32 (47,1)	> 0,05
вовлечение боковой стенки ЛЖ	18 (26,5)	19 (27,9)	> 0,05
Время от начала болевого синдрома, n (%):			
1–3 ч	37 (54,4)	37 (54,4)	> 0,05
3–12 ч	31 (45,6)	31 (45,6)	> 0,05
ОЛЖН по Киллипу, n (%):			
класс I	65 (95,6)	62 (91,2)	> 0,05
класс II	3 (4,4)	6 (8,8)	> 0,05
Гипертоническая болезнь, n (%)	53 (77,9)	56 (82,4)	> 0,05
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (16,2)	14 (20,6)	> 0,05
Острый коронарный синдром в анамнезе, n (%)	7 (10,3)	12 (17,7)	> 0,05
Ожирение, n (%)	24 (35,3)	29 (42,7)	> 0,05
Курение, n (%)	41 (60,3)	38 (55,9)	> 0,05

Таблица 2

Фармакоинвазивное коронарное лечение у пациентов в острой фазе ИМ

Table 2

Pharmacoinvasive coronary treatment in patients in the acute phase of myocardial infarction

Показатель	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
Догоспитальный ТЛ перед ЧКВ, n (%)	23 (33,8)	26 (38,2)	> 0,05
Вспомогательное ЧКВ (после эффективного ТЛ), n (%)	15 (22,1)	16 (23,5)	> 0,05
Спасительное ЧКВ (после неэффективного ТЛ), n (%)	8 (11,8)	9 (13,2)	> 0,05
Первичное ЧКВ (без ТЛ), n (%)	45 (66,2)	43 (63,2)	> 0,05
ИЗКА, n (%):			
ПМЖВ ЛКА	26 (38,2)	33 (48,5)	> 0,05
ОВ ЛКА	14 (20,6)	10 (14,7)	> 0,05
ПКА	32 (47,1)	26 (38,2)	> 0,05
Ангиопластика со стентированием ИЗКА, n (%)	44 (64,7)	47 (69,1)	> 0,05
Прямое стентирование ИЗКА, n (%)	24 (35,3)	21 (30,9)	> 0,05
Протяженность стентированных сегментов, мм	24,0 [20,0; 37,0]	26,5 [24,0; 32,0]	> 0,05
Индекс SYNTAX, баллов	19,0 [12,0; 29,5]	19,0 [14,5; 23,8]	> 0,05

Примечание. ТЛ – системный тромболизис; ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия.

Далее нами проведен анализ содержания в плазме крови трех ключевых биомаркеров постинфарктного ремоделирования миокарда в динамике наблюдения – вч-ТнТ, вч-СРП и NT-proBNP (табл. 4). Исходно по концентрации вч-ТнТ группы не различались ($p = 0,73$), при этом его уровень существенно вырос на вторые

сутки наблюдения и оказался достоверно выше в первой группе, чем во второй ($p = 0,0008$). Динамика уровня вч-СРП и NT-proBNP оказалась подобной: отмечен резкий рост концентрации биомаркеров на вторые сутки от начала ИМ с последующим снижением к завершению наблюдения через один месяц. По уровню вч-СРП и

Таблица 3

Ультразвуковые маркеры раннего ремоделирования миокарда

Table 3

Ultrasound markers of early myocardial remodeling

Показатель	Группа 1, $n = 68$	Группа 2, $n = 68$	p
иКДО ₁ ЛЖ, мл/м ²	62 [58; 69]	62 [58; 70]	$> 0,05$
иКДО ₂ ЛЖ, мл/м ²	64 [59; 71]	63 [57; 69]	$> 0,05$
иКДО ₃ ЛЖ, мл/м ²	66 [60; 75]	62 [58; 67]	0,02
Δ иКДО ₁₋₃ ЛЖ, p	$< 0,01$	$> 0,05$	
иКСО ₁ ЛЖ, мл/м ²	28 [25; 34]	30 [25; 37]	$> 0,05$
иКСО ₂ ЛЖ, мл/м ²	33 [27; 39]	29 [25; 34]	0,049
иКСО ₃ ЛЖ, мл/м ²	36 [27; 42]	26 [23; 31]	$< 0,01$
Δ иКСО ₁₋₃ ЛЖ, p	$< 0,01$	$< 0,01$	
ФВ ₁ ЛЖ, %	52 ± 8	51 ± 7	$> 0,05$
ФВ ₂ ЛЖ, %	50 ± 9	53 ± 7	0,02
ФВ ₃ ЛЖ, %	48 ± 9	56 ± 6	$< 0,01$
Δ ФВ ₁₋₃ ЛЖ, p	$< 0,01$	$< 0,01$	

Примечание. Здесь и в табл. 4: 1, 2, 3 – величина показателя в первые, вторые сутки и через один месяц исследования соответственно; Δ – динамическое изменение показателя в процессе наблюдения.

Таблица 4

Биохимические маркеры раннего ремоделирования миокарда

Table 4

Biochemical markers of early myocardial remodeling

Содержание маркера	Группа 1, $n = 68$	Группа 2, $n = 68$	p
вч-ТнТ ₁ , пг/мл	31 [19; 72]	40 [17; 102]	$> 0,05$
вч-ТнТ ₂ , пг/мл	203 [130; 684]	87 [68; 145]	$< 0,01$
Δ вч-ТнТ ₁₋₂ , p	$< 0,01$	$< 0,01$	
вч-СРП ₁ , мг/л	5 [3; 7]	5 [4; 8]	$> 0,05$
вч-СРП ₂ , мг/л	24 [16; 34]	11 [9; 14]	$< 0,01$
вч-СРП ₃ , мг/л	4 [3; 5]	2 [1; 3]	$< 0,01$
Δ вч-СРП ₁₋₃ , p	$< 0,01$	$< 0,01$	
NT-proBNP ₁ , пг/мл	296 [150; 403]	219 [140; 414]	$> 0,05$
NT-proBNP ₂ , пг/мл	618 [388; 1012]	314 [192; 599]	$< 0,01$
NT-proBNP ₃ , пг/мл	493 [277; 870]	197 [112; 309]	$< 0,01$
Δ NT-proBNP ₁₋₃ , p	$< 0,01$	$< 0,01$	

NT-proBNP в первые сутки группы не различались ($p = 0,09$ и $p = 0,38$ соответственно). При этом содержание вч-СРП и NT-proBNP было отчетливо больше в первой группе пациентов как на вторые сутки от начала ИМ ($p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно), так и через один месяц в постинфарктном периоде ($p = 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно) в сравнении со второй группой больных.

По результатам изучения различных исходов раннего постинфарктного ремоделирования

миокарда в группах пациентов по завершению исследования нами установлена убедительная клиническая эффективность инъекционного метопролола (табл. 5). Так, ремоделирование миокарда *de novo* у лиц второй группы формировалось существенно реже, чем в первой группе, со снижением относительного риска на 16,1 % ($p = 0,009$). Пациенты, у которых ИМ развился на фоне уже имеющейся ишемической кардиомиопатии, продемонстрировали статистически значимое уменьшение относительного риска

Таблица 5

Исходы ремоделирования миокарда в раннем постинфарктном периоде

Table 5

Outcomes of myocardial remodeling in early postinfarction period

Исход, n (%)	Группа 1, (n = 68)	Группа 2, (n = 68)	p
Без сформированного раннего ремоделирования миокарда	31 (45,5)	41 (60,3)	0,08
Ремоделирование миокарда <i>de novo</i>	16 (23,5)	5 (7,4)	< 0,01
Исходное ремоделирование миокарда без положительной динамики	15 (22,1)	4 (5,9)	< 0,01
Исходное ремоделирование миокарда с положительной динамикой (реверсия)	6 (8,8)	18 (26,5)	< 0,01

неэффективности инъекционного метопролола в результате отсутствия положительной динамики ремоделирования миокарда (на 16,2 %, $p = 0,006$). Важно отметить, что эффективность внутривенного метопролола в отношении реверсии ремоделирования миокарда в динамике наблюдения у больных ИМ с исходной ишемической кардиомиопатией во второй группе оказалась на 17,7 % выше ($p = 0,007$), чем в первой группе пациентов.

Обсуждение

В международной научной литературе нами не найдено подобного клинического исследования с одновременным изучением ключевых ультразвуковых (иКДО ЛЖ, иКСО ЛЖ и ФВ ЛЖ) и биохимических (вч-ТнТ, вч-СРП и NT-proBNP) маркеров постинфарктного ремоделирования миокарда на фоне применения однократной дозы инъекционного метопролола и однократного перорального приема аторвастатина в высокой дозе.

Сопоставление продемонстрированных оригинальных результатов с данными крупных контролируемых интернациональных исследований по тартрату метопролола (COMMIT/CCS-2, MIAMI, ISIS-1, MEXIS, LAPIS, HINT, RIMA, Goteborg metoprolol trial) не представляется корректным, поскольку перечисленные научные проекты были реализованы в «дореперфузионную» эру, когда лица с острым ИМ получали метопролол в рамках консервативной терапии без реперфузии и реваскуляризации миокарда (тромболизис и/или ЧКВ и/или аортокоронарное шунтирование) [11, 12].

В исследованиях TIMI-Иb и GUSTO I, TEANAT с применением фибринолитиков, а также EPIC, EPILOG, EPISTENT, RAPPOPORT, GRACE с выполнением ЧКВ, инъекционные бета-блокаторы изучались только в контексте влияния на риски сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ, при этом эффекты на раз-

витие ремоделирования миокарда не рассматривались в протоколах исследований [11–14].

В современную эпоху (2013–2016 гг.) проведено два крупных исследования – METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI, посвященных изучению эффектов тартрата метопролола у больных ИМ перед ЧКВ, с противоречивыми результатами. Так, в исследовании METOCARD-CNIC показано, что раннее внутривенное введение метопролола ассоциировалось с уменьшением зоны некроза через одну неделю в сравнении с контрольной группой и более высокой систолической функцией ЛЖ через 6 месяцев. Результаты EARLY-BAMI не показали существенных эффектов в группе тартрата метопролола по сравнению с плацебо в снижении размера ИМ и уровня биомаркеров повреждения (тропонин Т, креатинфосфокиназа), при этом раннее введение метопролола ассоциировалось с близким к достоверному снижению частоты желудочковых аритмий [15–17]. Следует подчеркнуть, что внутривенный метопролол в данных исследованиях изучался без фоновой терапии аторвастатином в высоких дозах у пациентов на протяжении одного месяца от начала ИМ.

В ходе настоящего исследования мы приняли во внимание недавно описанные (2017–2021 гг.) новые свойства тартрата метопролола (связанные с конформацией β_1 -адренергических рецепторов, межрецепторным β_1 - и β_3 -взаимодействием, инициацией ряда внутриклеточных сигнальных механизмов), которые показали в экспериментальных и клинических исследованиях уменьшение миокардиального воспаления и стресса, ограничение зоны некроза, улучшение метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах [18–20].

На этом основании нами сформирована гипотеза о том, что фармакологические эффекты инъекционного тартрата метопролола будут более выраженными в отношении профилактики постинфарктного ремоделирования миокарда у больных посредством потенцирования

плейотропного действия аторвастатина, применяемого в высоких дозах.

По завершении исследования вышеизложенная гипотеза была подтверждена: применение однократной внутривенной инъекции тартрата метопролола (5–15 мг) при остром ИМ перед ЧКВ на фоне аторвастатина в высокой дозе (80 мг/сут) на протяжении одного месяца от начала ИМ продемонстрировало убедительную эффективность в отношении профилактики раннего ремоделирования миокарда, которую мы оценивали по динамике ультразвуковых маркеров (иКДО, иКСО, ФВ ЛЖ), а также по содержанию в плазме крови трех ключевых биохимических маркеров (вч-ТнТ, вч-СРП, NT-proBNP), в сравнении с контрольной группой больных.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали новые возможности медикаментозной профилактики раннего ремоделирования миокарда у пациентов с ИМ, что может служить основанием для планирования крупномасштабных исследований в целях уточнения защитных механизмов инъекционного метопролола в ишемизированном и инфарктированном миокарде, изучения взаимодействия со статинами и другими кардиопротекторами, оценки влияния на крупные сердечно-сосудистые события в больших когортах больных ИМ.

Литература

- Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodelling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832
- Rossello X., Lobo-Gonzalez M., Ibanez B. Editor's choice – pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2019; 8 (5): 443–456. doi: 10.1177/2048872619845283
- Gabriel-Costa D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. *Pathophysiology*, 2018; 25 (4): 277–284. doi: 10.1016/j.pathophys.2018.04.003
- Davidson S.M., Ferdinandy P., Andreadou I., Botker H.E., Heusch G., Ibanez B., Ovize M., Schulz R., Yellon D.M., Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D.; CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (1): 89–99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086
- Giblett J.P., Bulluck H. Cardioprotection for Acute MI in Light of the CONDI2/ERIC-PPCI Trial: New Targets Needed. *Interventional Cardiology Review*, 2020; 15: e13. doi: 10.15420/icr.2020.01
- García-Prieto J., Villena-Gutierrez R., Gomez M., Bernardo E., Pun-García A., García-Lunar I., Crainiciuc G., Fernandez-Jimenez R., Sreeramkumar V., Bourio-Martinez R., Garcia-Ruiz J.M., del Valle A.S., Sanz-Rosa D., Pizarro G., Fernandez-Ortiz A., Hidalgo A., Fuster V., Ibanez B. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat. Commun.*, 2017; 8: 14780. doi: 10.1038/ncomms14780
- Lobo-Gonzalez M., Galán-Arriola C., Rossello X., González-Del-Hoyo M., Vilchez J.P., Higuero-Verdejo M.I., García-Ruiz J.M., López-Martín G.J., Sánchez-González J., Oliver E., Pizarro G., Fuster V., Ibanez B. Metoprolol blunts the time-dependent progression of infarct size. *Basic Res. Cardiol.*, 2020; 115 (5): 55. doi: 10.1007/s00395-020-0812-4
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Radner J.D., Rouleau J.L., Belder R., Joyal S.V., Hill K.A., Pfeffer M.A., Skene A.M. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350 (15): 1495–1504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
- Flachskampf F.A., Schmid M., Rost C., Achenbach S., Demaria A.N., Daniel W.G. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2011; 32 (3): 272–283. doi: 10.1093/eurheartj/ehq446
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kasrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P. 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: 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Chatterjee S., Chaudhuri D., Vedanthan R., Fuster V., Ibanez B., Bangalore S., Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome – a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 168 (2): 915–921. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.050
- Won H., Suh Y., Kim G., Ko Y., Hong M. Clinical impact of beta blockers in patients with myocardial infarction from the Korean National Health Insurance Database. *Korean Circ. J.*, 2020; 50 (6): 499–508. doi: 10.4070/kcj.2019.0231
- Giannakopoulos G., Noble S. Should we be using upstream beta-blocker therapy for acute myocardial infarction? *Curr. Cardiol. Rep.*, 2021; 23 (6): 66. doi: 10.1007/s11886-021-01494-3
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era. *World J. Cardiol.*, 2014; 6 (3): 100–106. doi: 10.4330/wjc.v6.i3.100
- Ibanez B., Macaya C., Sanchez-Brunete V., Pizarro G., Fernandez-Friera L., Mateos A., Fernandez-Ortiz A., Garcia-Ruiz J.M., Garcia-Alvarez A., Iniguez A., Jimenez-Borreguero J., Lopez-Romero P., Fernandez-Jimenez R., Goicolea J., Ruiz-Mateos B., Bastante T., Arias M., Iglesias-Vazquez J.A., Rodriguez M.D., Escalera N., Acebal C., Cabrera J.A., Valenciano J., Perez de Prado A., Fernandez-Campos M.J., Casado I., Garcia-Rubira J.C., Garcia-

- Prieto J., Sanz-Rosa D., Cuellas C., Hernandez-Antolin R., Albarran A., Fernandez-Vazquez F., de la Torre-Hernandez J.M., Pocock S., Sanz G., Fuster V. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*, 2013; 128: 1495–1503. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653
16. Roolvink V., Ibanez B., Ottervanger J.P., Pizarro G., van Royen N., Mateos A., Dambrink J.E., Escalera N., Lipsic E., Albarran A., Fernandez-Ortiz A., Fernandez-Aviles F., Goicolea J., Botas J., Remkes W., Hernandez-Jaras V., Kedhi E., Zamorano J.L., Navarro F., Alfonso F., Garcia-Lledo A., Alonso J., van Leeuwen M., Nijveldt R., Postma S., Kolkman E., Gosselink M., de Smet B., Rasoul S., Piek J.J., Fuster V., van Hof A.W.J.; EARLY-BAMI Investigators. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016; 67 (23): 2705–2715. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.522
17. Podlesnikar T., Pizarro G., Fernández-Jiménez R., Montero-Cabezas J., Sánchez-González J., Bucciarelli-Ducci C., Ajmone Marsan N., Fras Z., Bax J., Fuster V., Ibáñez B., Delgado V. Five-year outcomes and prognostic value of feature-tracking cardiovascular magnetic resonance in patients receiving early pre-perfusion metoprolol in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2020; 133: 39–47. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.037
18. Lai Q., Yuan G., Wang H., Liu Z., Kou J., Yu B., Li F. Metabolomic profiling of metoprolol-induced cardioprotection in a murine model of acute myocardial ischemia. *Biomed. Pharmacother.*, 2020; 124: 109820. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109820
19. Li D., Li Y., Lin M., Zhang W., Fu G., Chen Z., Jin C., Zhang W. Effects of metoprolol on periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (type 4a MI): an inverse probability of treatment weighting analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021 23; 8: 746988. doi: 10.3389/fcvm.2021.746988
20. Wu W., Huang L., Zhang J., Gao Y., Yang Y. High-frequency ultrasound evaluation of effects of early treatment with metoprolol on myocardial inflammatory cytokine expression in rats with acute myocardial infarction. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, 2012; 32 (5): 774–778. doi: 10.1007/s11596-012-1033-3

Сведения об авторах:

Ирина Дмитриевна Астраханцева, врач-кардиолог, зав. отделом госпитализации с телемедицинским центром, БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; преподаватель кафедры кардиологии, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры кардиологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Антон Сергеевич Воробьев, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Ирина Александровна Урванцева, канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; главный врач, БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>, e-mail: priem@cardioc.ru

Людмила Васильевна Коваленко, д-р мед. наук, проф., директор медицинского института, зав. кафедрой патофизиологии и общей патологии; <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>, e-mail: medsurdirector@gmail.com

Information about the authors:

Irina D. Astrakhantseva, cardiologist, head of the hospitalization department with the telemedicine center, Budgetary Institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra «Regional Cardiological Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»; Lecturer, Department of Cardiology, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra «Surgut State University»; <https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency medicine, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Cardiology, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra «Surgut State University»; <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Anton S. Vorobev, candidate of medical sciences, associate professor of the department of cardiology, Leading Researcher of the Scientific and Educational Center, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra «Surgut State University»; cardiologist of the department of hospitalization with the telemedicine center, Budgetary Institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra «District Cardiological Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»; <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Irina A. Urvantseva, candidate of medical sciences, head of the department of cardiology, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «Surgut State University»; Chief Physician, Budgetary Institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «District Cardiological Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»; <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>, e-mail: priem@cardioc.ru

Lyudmila V. Kovalenko, doctor of medical sciences, professor, director of the Medical Institute, Head of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «Surgut State University»; <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>, e-mail: medsurdirector@gmail.com

Статья поступила 16.02.2022
После доработки 28.02.2022
Принята к печати 04.03.2022

Received 16.02.2022
Revision received 28.02.2022
Accepted 04.03.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-56-67

Микробиом крови пациентов с атеросклерозом**Д.М. Шарифуллина¹, О.К. Поздеев², Р.Н. Хайруллин¹**

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения
«Межрегиональный клинико-диагностический центр»
420101, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карбышева, 12А

² Казанская государственная медицинская академия –
филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштары, 11

Цель исследования – оценить состав микробиома крови пациентов с атеросклерозом, сравнить его с микрофлорой и микробиомом атеросклеротических бляшек, а также выявить общие таксоны для микробиомов крови и атеросклеротических бляшек и провести корреляционный анализ различных параметров крови и мочи у обследованных пациентов со структурой «ядра» бактериального сообщества крови. **Материал и методы.** Обследовано 19 мужчин и 5 женщин в возрасте 33–81 года (средний возраст $64,1 \pm 9,8$ года) с атеросклерозом общих сонных артерий, подтвержденным данными ультразвуковой доплерографии сосудов. С помощью секвенирования генов *16S* рибосомной РНК (*16S pPHK*) исследовано микробное разнообразие 24 образцов крови, бактериологическим методом – 16 образцов атеросклеротических бляшек сонных артерий. **Результаты.** Большинство полученных последовательностей было классифицировано как *Proteobacteria* (73,9 %), *Actinobacteria* (11,4 %), *Bacteroidetes* (2,8 %), *Cyanobacteria* (1,3 %), *Firmicutes* (1,1 %), *Fusobacteria* (0,7 %). Во всех исследованных образцах крови пациентов с атеросклерозом обнаружены гены *16S pPHK Propionibacterium acnes*, недифференцированные виды семейств *Micromonosporaceae*, *Caulobacteraceae*, *Bradyrhizobiaceae*, родов *Bradyrhizobium* и *Sphingomonas*, составивших от 67,7 до 87,5 % таксонов микробного сообщества. 75 % образцов биоптатов атеросклеротических бляшек показали рост бактерий: *Propionibacterium acnes* (43,8 %), *Staphylococcus epidermidis* (18,8 %), *Staphylococcus capitis* (6,3 %), *Staphylococcus saccharolyticus* (6,3 %). Общими таксонами для микробиомов крови и атеросклеротических бляшек являются *Propionibacterium acnes* и *Bradyrhizobiaceae*. **Обсуждение.** Настоящее исследование впервые сообщает о микробиоме крови пациентов с атеросклерозом, а также обнаружило жизнеспособные культуры *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus* в образцах биоптатов атеросклеротических бляшек, обеспечив механистическую связь микроорганизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Общими таксонами для микробиомов крови и атеросклеротических бляшек являются *Propionibacterium acnes* и *Bradyrhizobiaceae*. Можно предположить, что вид *Propionibacterium acnes* является специфичным таксоном и атеросклеротических бляшек сонных артерий, и крови пациентов с атеросклерозом сонных артерий; требуется проведение дополнительных исследований этиологической значимости микробного фактора в формировании атеросклеротических бляшек.

Ключевые слова: атеросклероз, бактерия, микробиом, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Шарифуллина Д.М., e-mail: dilmag57@mail.ru

Для цитирования: Шарифуллина Д.М., Поздеев О.К., Хайруллин Р.Н. Микробиом крови пациентов с атеросклерозом. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 56–67. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-56-67

Blood microbiome of patients with atherosclerosis

D.M. Sharifullina¹, O.K. Pozdeev², R.N. Khayrullin¹

¹ Interregional Clinic and Diagnostic Center

420101, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, Karbyshev str., 12A

² Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education

«Russian Medical Academy of Continuous Professional Education»

420012, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, Mushtari str., 11

Aim of the study was to assess the composition of blood microbiome in patients with atherosclerosis, to compare it with microflora and microbiome of atherosclerotic plaques, to identify common taxons for microbiomes of blood and atherosclerotic plaques, as well as to perform a correlation analysis of various blood and urine parameters in the examined patients with the structure of «core» of the blood bacterial community. **Material and methods.** 19 men and 5 women aged 33–81 years (mean age 64.1 ± 9.8 years) with common carotid artery atherosclerosis confirmed by Doppler ultrasonography of vessels were examined. The microbial diversity of 24 blood samples from patients with vascular atherosclerosis was examined using 16S ribosomal RNA (16S rRNA) gene sequencing. 16 samples of atherosclerotic carotid artery plaques were examined by a bacteriological method. Correlation analysis of the results was performed by methods of nonparametric statistics. **Results.** Most of the sequences obtained were classified as *Proteobacteria* (73.9 %), *Actinobacteria* (11.4 %), *Bacteroidetes* (2.8 %), *Cyanobacteria* (1.3 %), *Firmicutes* (1.1 %), *Fusobacteria* (0.7 %). Genes of 16S rRNA of *Propionibacterium acnes*, undifferentiated species of the families Micrococcaceae, Caulobacteraceae, Bradyrhizobiaceae, genera *Bradyrhizobium* and *Sphingomonas* were found in all the examined blood samples of patients with atherosclerosis and comprised from 67.7 to 87.5 % of the microbial community taxons. 75 % of biopsy samples from atherosclerotic plaques showed growth of the bacteria: *Propionibacterium acnes* (43.8 %), *Staphylococcus epidermidis* (18.8 %), *Staphylococcus capitis* (6.3 %), *Staphylococcus saccharolyticus* (6.3 %). The common taxons for blood microbiomes and atherosclerotic plaques are *Propionibacterium acnes* and Bradyrhizobiaceae. **Discussion.** The present study is the first to report the blood microbiome of patients with atherosclerosis and to detect viable cultures of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus* in biopsy samples of atherosclerotic plaques, providing a mechanistic link between microorganisms and cardiovascular disease. *Propionibacterium acnes* and Bradyrhizobiaceae are common taxons for blood microbiomes and atherosclerotic plaques. It can be assumed that *Propionibacterium acnes* species is a specific taxon both of atherosclerotic carotid artery plaques and blood of patients with carotid atherosclerosis; additional studies on the etiological significance of the microbial factor in the formation of atherosclerotic plaques are required.

Keywords: atherosclerosis, bacteria, microbiome, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Sharifullina D.M., e-mail: dilmag57@mail.ru

Citation: Sharifullina D.M., Pozdeev O.K., Khayrullin R.N. Blood microbiome of patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 56–67. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-56-67

Введение

Клинические проявления атеросклероза представляют собой наиболее частую причину смерти и являются одним из важнейших источников заболеваемости, инвалидности и госпитализации [1]. Для России эта проблема также весьма значима, так как абсолютные цифры смертности от осложнений атеросклероза (инфаркт миокарда или инсульт ЦНС) в России значительно выше (85–90 %), чем в странах Западной Европы, США и Японии. В частности, ежегодно в РФ почти у 300 тыс. человек возникает инфаркт миокарда, причем у 20 % из них

он заканчивается внезапной смертью. При этом если в 2013 г. диагноз «ишемическая болезнь сердца» был первично зарегистрирован более чем у 1,7 млн человек, то к настоящему времени число подобных больных превышает 7,8 млн человек [2, 3]. В течение последних десятилетий предметом дискуссии остается роль микробного фактора в развитии атеросклероза, основанием для чего явились многочисленные находки в атеросклеротических бляшках различных микроорганизмов [4–6]. Хотя хорошо документировано, что воспаление является важным фактором риска для патофизиологии сосудов, связь бактерий с атеросклерозом четко не установлена в

значительной степени из-за неспособности изолировать живые бактерии из атероматозной ткани. Согласно мнению Е. Козагов, в отличие от растущих доказательств того, что атеросклероз является хроническим заболеванием, вызванным и усугубляемым инфекционными агентами, существует ограниченность экспериментальных данных относительно фактической ассоциации патогенов с воспалением сосудов. Доказательства наличия бактерий на пораженном участке (постулат Коха) необходимы для определения причинно-следственной связи и разработки соответствующей диагностики и лечения [7].

Можно полагать, что основным транспортером микроорганизмов в очаги изменений в сосудистой стенке и последующим колонизатором атеросклеротических бляшек является кровь. С этой целью нами предпринято изучение микробиома крови пациентов с атеросклеротическим поражением артерий. Ранее мы выполнили исследование по определению микробиома атеросклеротических бляшек [8], и настоящая работа позволила провести сравнение двух микробиомов (крови и атеросклеротических бляшек) и обнаружить общие таксоны, специфичные для обоих локусов. Цель исследования — оценить состав микробиома крови пациентов с атеросклерозом, сравнить его с микрофлорой и микробиомом атеросклеротических бляшек, а также выявить общие таксоны для микробиомов крови и атеросклеротических бляшек и провести корреляционный анализ различных параметров крови и мочи у обследованных пациентов со структурой «ядра» бактериального сообщества крови.

Материал и методы

В исследование включено 24 пациента (19 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 33 лет до 81 года (средний возраст $64,1 \pm 9,8$ года) с атеросклерозом общих сонных артерий, подтвержденным данными ультразвуковой доплерографии сосудов, находящихся на лечении в отделениях кардиологии и сосудистой хирургии Межрегионального клинико-диагностического центра (г. Казань). Все пациенты имели нормальную температуру тела и не принимали антибиотики. Основные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Образцы венозной крови отбирали перед операцией в асептических условиях с использованием вакуумных пробирок. Первый, второй и третий образцы хранили при комнатной температуре и анализировали в течение двух часов. Первые образцы крови добавляли к 3,2 % цитрата натрия (9 : 1 по объему) в пробирки

Таблица 1
Некоторые характеристики пациентов с атеросклерозом

Table 1

Some characteristics of patients with atherosclerosis

Показатель	Значение
Пациенты, <i>n</i>	24
Возраст, лет	$64,1 \pm 9,8$
Мужчины/женщины	19/5
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,36 \pm 9,2$
Курение, <i>n</i> (%)	9 (37,5)
Диабет, <i>n</i> (%)	9 (37,5)
Гипертония, <i>n</i> (%)	24 (100)
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	0 (0)
Инсульт, <i>n</i> (%)	4 (16,7)
Прием статинов, <i>n</i> (%)	13 (54,2)
Антиагрегантная терапия, <i>n</i> (%)	18 (75)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, <i>n</i> (%)	24 (100,0)
Атеросклероз коронарных артерий, <i>n</i> (%)	8 (33,3)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	4 (16,7)
Генерализованный атеросклероз, <i>n</i> (%)	4 (16,7)

S-Monovette (Sarstedt, Германия), а затем центрифугировали при 1500 g в течение 5 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы с целью проведения в дальнейшем коагулологических тестов. Плазму переносили в чистые пробирки и центрифугировали при 1700–1900 g в течение 15 минут. Вторые образцы крови стабилизировали трикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (К3-EDTA) и использовали для гематологических тестов. Образцы нестабилизированной цельной крови тщательно перемешивали с шариками, покрытыми активатором свертывания (Sarstedt, Германия), оставляли на 20–30 минут при 37 °C, чтобы обеспечить свертывание, с последующим этапом центрифугирования при 2000 g в течение 10 минут для получения сыворотки, которую в дальнейшем использовали в биохимических анализах. Четвертый и пятый образцы крови брали в вакуумные пробирки с К3-EDTA, один помещали в стакан со льдом, в последующем в нем определяли содержание гомоцистеина, а другой немедленно замораживали и хранили при –70 °C в морозильной камере, затем использовали для экстракции ДНК.

В образцах свежей цитратной плазмы на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex, Япония) определяли коагулологические показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международ-

ное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время и концентрацию фибриногена.

Общий анализ крови с подсчетом клеток проводили в образцах цельной крови с КЗ-ЭДТА на гематологическом анализаторе ABX Pentra 60 (Horiba, Япония). Концентрацию глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, мочевины, альбумина, общего белка, общего билирубина, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ) измеряли с помощью анализатора Advia 1200 (Siemens, Германия). На анализаторе газов и электролитов крови Stat Profile pHox Ultea (Nova Biomedical, США) определяли pH крови, содержание CO_2 . Иммунологическое исследование на гомоцистеин выполняли на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 Xpi (Siemens, Германия). pH мочи определяли на анализаторе мочи UroMettr 120 (Standart Diagnostics, Корея).

Извлечение культур из атеросклеротических бляшек. У 16 пациентов сегменты нестабильных атеросклеротических бляшек размером 1–2 см³ были удалены во время операции на сосудах шеи, немедленно отмыты в физиологическом растворе с гепарином и помещены в стерильный контейнер в асептических условиях. Как отрицательный контроль на стол в операционной комнате на весь период извлечения бляшки устанавливали «манекен бляшки» (стерильная марлевая салфетка), который впоследствии помещали в среду для контроля стерильности (СКС) и подвергали исследованию наряду с атеросклеротическими бляшками от пациентов. Образцы «манекена бляшки» и физиологического раствора с гепарином были предусмотрены для всех образцов в качестве контроля их загрязнения микрофлорой кожи и доставлялись в лабораторию параллельно с каждым образцом атеросклеротической бляшки. После операции все полученные образцы не контактировали с какими-либо потенциальными загрязнителями, и их немедленно переносили в бактериологическую лабораторию.

В ламинарном шкафу (2-го класса микробиологической защиты) атеросклеротическую бляшку отмывали (соотношение 1 : 10) в физиологическом растворе при интенсивном встряхивании на вортексе Microspin FV-2400 (BIOSAN, Латвия), затем помещали на дно пробирки с 9 мл среды СКС и 1 мл промывной жидкости, засекали глубинно в среду СКС и 0,1 мл поверхность на чашки с кровяным агаром и агаром Шедлера (BioRad, Франция). Посевы на плотных питательных средах инкубировали 14 суток при 35 °C: на кровяном агаре — в аэробных условиях, на агаре Шедлера — в анаэробных

условиях с генератором анаэробной атмосферы GENbox anaer (BioMerieux, Франция). Каждый анализ сопровождался контрольным посевом 1 мл образца раствора с гепарином из операционной и 1 мл физиологического раствора из посевного бокса бактериологической лаборатории в пробирки с СКС в соотношении 1 : 10, а также образца «манекена бляшки». Инкубацию на среде СКС проводили при $+35 \pm 2$ °C в аэробных условиях до 60 суток. При появлении в среде СКС видимых признаков роста выполняли пересев на кровяной агар и агар Шедлера с 5 % дефибринированной кровью барана. При наличии роста колоний на плотных питательных средах идентификацию и определение чувствительности аэробных культур проводили с помощью комбинированных панелей (Хромогенная панель для идентификации грампозитивных бактерий, комбинированная с антибиотиками тип 20, SIMAS, США) на автоматическом микробиологическом анализаторе WalkAway (SIMAS, США). Анаэробные культуры идентифицировали с помощью наборов АНАЭРОтест (Лахема, Чехия).

Предобработка образцов крови для экстракции ДНК. Образцы размораживали при комнатной температуре и центрифугировали (3000 об/мин), плазму удаляли. Осадок форменных элементов встряхивали и готовили аликвоты.

Экстракцию ДНК и секвенирование генов *16S rPHK* проводили следующим образом: тотальную геномную ДНК из образцов крови человека экстрагировали с помощью набора QIAamp BiOstic Bacteremia DNA Kit Qiagen (Qiagen, Германия). Целостность восстановленной геномной ДНК оценивали электрофорезом в агарозном геле, концентрацию ДНК определяли с помощью набора для анализа Qubit dsDNA BR и флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Все экстракты ДНК хранили при -20 °C до дальнейшей обработки. Перед амплификацией и секвенированием генов *16S rPHK* осуществляли подготовку метагеномных библиотек согласно протоколу «Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System». Амплификацию V3-V4 региона *16S rPHK* проводили с использованием универсальных прокариотических праймеров, как описано ранее (Ziganshina et al., 2020) [9]. Секвенирование выполняли на платформе Illumina MiSeq (США) согласно инструкции производителя (режим парного чтения 300 пар нуклеотидов). Считанные данные обрабатывали и анализировали методами филогенетических и операционных таксономических единиц (OTE) в программе Quantitative Insights into Microbial Ecology (QIIME) версии 1.9.1 (<http://qiime.org/>) (Caporaso et al., 2010) [10] в соответствии с протоколом. Считывания с парных

концов объединяли, а затем обрабатывали для удаления данных о низкокачественной и химерной последовательности. Шаг разрежения был выполнен для уменьшения неоднородности глубины секвенирования между образцами. После кластеризации последовательностей обработки в ОТЕ с уровнем идентичности последовательностей 97 % использовали последнюю версию базы данных GreenGenes и RDP classifier.

Статистическая обработка результатов. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). При решении задач корреляционного анализа использовали методы непараметрической статистики, что было обусловлено шкалами измерения данных и малым объемом выборки ($n = 24$). Для определения

тесноты связи между показателями использовали метод ранговой корреляции Спирмена (коэффициент r). Корреляции считали значимыми на 5%-м уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

В общей сложности 788 140 бактериальных последовательностей без химер были получены после обработки из двадцати четырех образцов (в табл. 2 образцы пронумерованы сочетанием арабских цифр и латинских букв МуВ или МВ). Число прореженных считываний варьировало от 9715 до 10 407 на образец (см. табл. 2). Большинство полученных последовательностей было классифицировано как принадлежащие к *Proteobacteria* (73,9 %), *Actinobacteria* (11,4 %), *Bacteroidetes* (2,8 %), *Cyanobacteria* (1,3 %), *Firmicutes* (1,1 %), *Fusobacteria* (0,7 %) (рис. 1).

Таблица 2

Альфа-разнообразие бактериального сообщества в образцах крови у пациентов с атеросклерозом

Table 2

Alpha diversity of the bacterial community in blood samples of patients with atherosclerosis

Образец	Число считываний без химер	Число прореженных считываний	Наблюдаемые ОТЕ*	Индекс Chao1	Индекс Shannon	Индекс Simpson
1МуВ	32365	9895	170	221,11	5,24	0,94
2МВ	36958	10070	169	201,67	5,16	0,94
2МуВ	11474	10172	246	302,45	5,25	0,94
3МВ	32462	10126	134	171,84	4,76	0,93
3МуВ	49162	9909	109	140,17	4,54	0,91
4МВ	15819	10005	169	194,8	4,82	0,92
4МуВ	36738	10019	127	139,19	4,77	0,92
5МВ	22324	9946	147	179,22	4,88	0,94
5МуВ	48794	9792	146	205,11	5,06	0,94
6МуВ	10237	10237	185	224,6	5,15	0,94
7МВ	49709	9921	108	166,24	4,42	0,9
8МВ	56900	9715	101	136	4,63	0,92
10МВ	33304	10112	207	262,1	5,52	0,95
11МВ	47294	9862	143	194,13	5,09	0,93
12МВ	37648	10050	132	204,55	4,54	0,91
13МВ	15053	10365	142	173,14	4,72	0,93
14МВ	25061	10049	245	299,81	5,36	0,95
15МВ	40488	10217	147	198,48	5,03	0,94
17МВ	23723	10112	201	238,12	4,76	0,93
18МВ	27390	10082	200	293,97	5,06	0,93
20МВ	20997	10015	177	234,04	5,1	0,94
22МВ	26156	10133	154	197,97	4,96	0,93
23МВ	37835	10407	109	133,47	5,08	0,94
24МВ	50249	10160	126	169,75	4,9	0,94

* ОТЕ – операционные таксономические единицы.

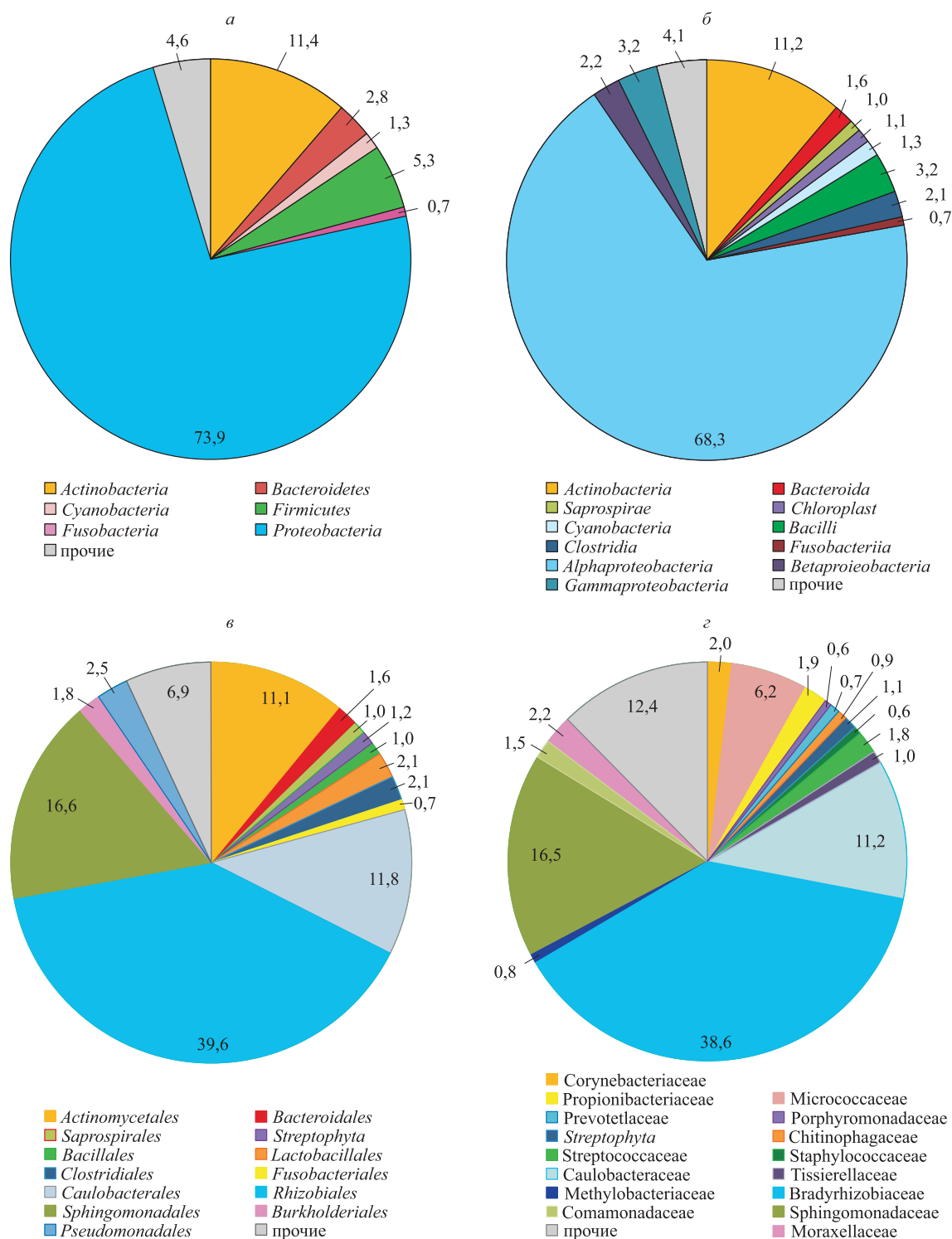


Рис. 1. Таксономическая классификация полученных бактериальных считываний в образцах крови пациентов с атеросклерозом сонных артерий на уровне типа (а), класса (б), порядка (в), семейства (г) (эти данные показывают более 0,5 %). Представители, на долю которых приходится менее 0,5 % всех зашифрованных последовательностей, объединены в группу «прочие»

Fig. 1. The taxonomic classification of all obtained bacterial readings in blood samples of patients with atherosclerosis of carotid arteries at the level of phylum (a), class (б), order (в), family (г) (these data show more than 0.5 %). Representatives accounting for less than 0.5 % of all encoded sequences were grouped into a group

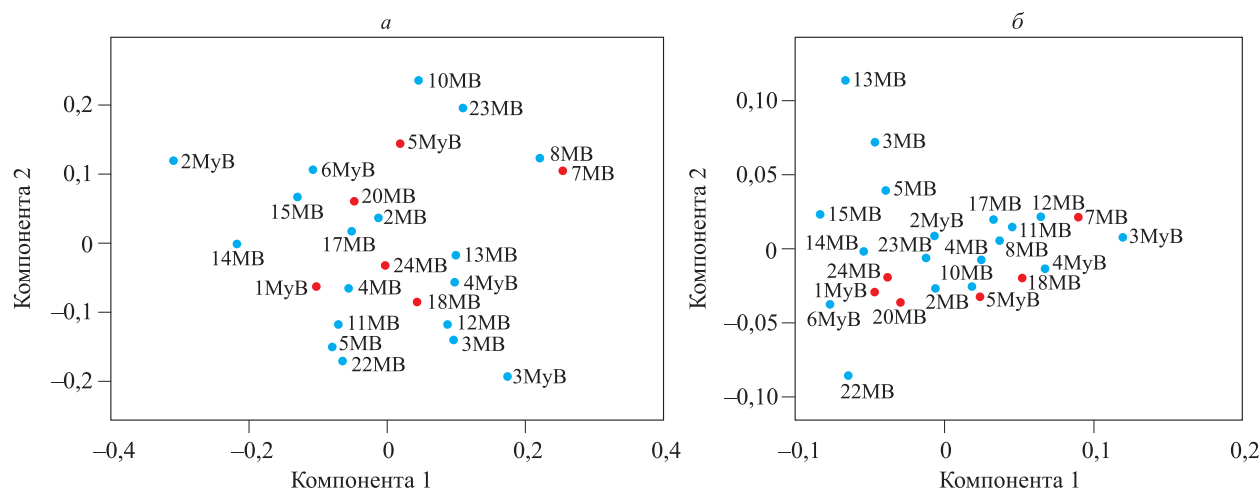


Рис. 2. Многопараметрическое сравнение образцов методом главных компонент по невзвешенным (а) и взвешенным (б) данным (синие кружки – мужчины, красные – женщины)

Fig. 2. Multivariate comparison of samples by the method of principal components on unweighted data (a) and weighted data (b) (blue circles – men, red circles – women)

Различия в общем составе бактериально-го сообщества, основанные на невзвешенных и взвешенных измерениях расстояния UniFrac (β -разнообразие), сравнивали во всех образцах пациентов (рис. 2). В соответствии с анализом основных координат (невзвешенные и взвешенные метрики расстояния UniFrac) почти все проанализированные образцы, полученные от пациентов женского пола, были близко расположены на графиках PCoA с группировкой друг с другом. В свою очередь, некоторые образцы, полученные от мужчин, были относительно близки друг к другу, тогда как другие образцы не были сгруппированы (см. рис. 2). Полученные результаты показывают, что состав бактериальных сообществ в некоторых образцах крови существенно не различается, в то время как в других образцах выявлены различные бактериальные ассоциации.

Примененный подход секвенирования позволил обнаружить, что кровь при атеросклерозе не является стерильной (см. рис. 1). На уровне фил (phyla) в крови всех обследованных пациентов обнаружены гены *16S pPHK Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*; гены *16S pPHK Cyanobacteria* присутствовали в 87,5 %, а *Fusobacteria* и других – в 83,3 % образцов.

Нами осуществлен поиск таксонов, присутствующих во всех образцах крови пациентов с атеросклерозом, составивших «ядро» бактериального сообщества крови. В него вошли 7 таксонов: неидентифицированные представители семейства *Bradyrhizobiaceae* (31–51,9 %),

род *Sphingomonas* (8,9–25,6 %), семейства *Caulobacteraceae* (6,4–16,7 %), *Micrococcaceae* (2,6–9,9 %), вид *Propionibacterium acnes* (0,7–3,9 %), род *Bradyrhizobium* (0,2–0,7 %), а также неидентифицированные представители порядка *Caulobacterales* (0,1–1,2 %). Представители рода *Staphylococcus* обнаружены в 20 (83,3 %) образцах крови с массивностью 0–2,2 % микробиома крови. Доля таксонов, составляющих «ядро» бактериального сообщества крови, и доля *Staphylococcus* в микробиоме крови пациентов с атеросклерозом представлены в табл. 3.

Представители таксонов, составляющие бактериальное «ядро» микробного сообщества крови, занимали от 67,7 до 87,5 % таксонов микробного сообщества, причем минимальный объем бактериального «ядра» (67,7 %) был представлен в 1-м образце (13MB), 70–79 % бактериального «ядра» содержали 14 образцов и 9 образцов имели в своем микробном составе 80–87,5 % таксонов, относящихся к бактериальному «ядру». Таким образом, 37,5 % образцов крови имели очень высокую (более 80 %) представленность таксонов бактериального «ядра» в микробиоме крови, 58,3 % образцов крови имели высокую (более 70 %) представленность таксонов, принадлежащих к бактериальному «ядру» микробиома крови, и 4,2 % – среднюю (более 60 %) представленность.

Гены *16S pPHK* следующих таксонов обнаружены не во всех образцах крови пациентов с атеросклерозом, а именно: недифференцированные виды рода *Corynebacterium* (95,3 %), недифференцированные виды порядка *Streptophyta*

Таблица 3

Доля таксонов в микробном сообществе крови, составивших «ядро» бактериального сообщества крови, и доля *Staphylococcus* в микробиоме крови у пациентов с атеросклерозом

Table 3

Share of taxons in the blood microbial community that formed the «core» of the blood bacterial community and the share of *Staphylococcus* in the blood microbiome of patients with atherosclerosis

Образец	Доля в микробном сообществе крови, %								
	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Staphylococcus</i>	Micrococaceae	<i>Caulobacterales</i>	Caulobacteraceae	Bradyrhizobiaceae	<i>Bradyrhizobium</i>	<i>Sphingomonas</i>	Сумма бактериального «ядра»
1MyB	1,1	0,7	5,0	0,4	9,2	37,5	0,2	16,1	70,6
2MB	2,0	2,2	6,0	0,3	8,3	41,4	0,5	18,4	78,9
2MyB	1,1	0,5	4,3	0,7	9,4	38,4	0,4	18,1	73,6
3MB	1,6	1,2	2,9	0,1	15,9	34,0	0,3	25,6	81,9
3MyB	0,7	0,6	4,3	1,2	13,2	51,9	0,5	11,2	83,7
4MB	2,0	0,3	4,1	0,7	7,1	46,5	0,2	15,9	78,5
4MyB	1,8	0,4	8,4	0,8	12,8	45,1	0,4	8,9	80,0
5MB	1,0	2,2	8,9	0,4	16,7	31,6	0,5	20,0	80,2
5MyB	1,1	0,3	6,3	0,9	15,5	38,8	0,4	13,3	77,4
6MyB	3,3	0,5	5,5	0,5	6,4	37,8	0,2	16,4	73,4
7MB	1,4	0,8	4,0	0,9	10,1	51,4	0,5	17,9	87,5
8MB	2,0	0,0	6,3	0,4	12,0	42,6	0,3	18,2	83,9
10MB	2,3	0,0	2,6	1,2	14,8	38,9	0,2	16,6	78,8
11MB	0,9	0,4	4,4	1,0	9,5	41,2	0,7	13,0	71,6
12MB	1,2	0,1	8,0	0,6	8,2	48,4	0,4	18,7	86,8
13MB	1,3	0,1	5,1	0,6	7,3	31,0	0,3	20,8	67,7
14MB	1,8	0,0	4,6	0,5	13,9	34,5	0,4	15,7	73,1
15MB	3,4	1,2	7,0	0,4	13,0	32,4	0,4	19,7	79,8
17MB	3,2	0,9	5,5	0,7	12,5	41,7	0,3	19,6	86,6
18MB	1,6	1,4	4,6	0,6	11,5	43,9	0,3	14,0	78,1
20MB	2,7	0,9	8,7	0,7	11,7	36,8	0,2	13,1	76,7
22MB	2,7	0,0	9,4	0,2	6,8	39,3	0,3	16,3	77,6
23MB	3,9	0,3	9,9	0,8	10,2	36,3	0,7	19,7	85,3
24MB	2,3	0,1	3,1	0,9	14,1	35,6	0,5	16,5	75,3
Пределы обнаружения	0,7–3,9	0–2,2	2,6–9,9	0,1–1,2	6,4–16,7	31–51,9	0,2–0,7	8,9–25,6	67,7–87,5

(87,5 %), вид *Staphylococcus epidermidis* (83,3 %), недифференцированные виды рода *Streptococcus* (95,8 %), недифференцированные виды семейств Caulobacteraceae (87,5 %), Sphingomonadaceae (91,7 %) и Comamonadaceae (95,8 %).

Культуральное исследование образцов атеросклеротических бляшек выявило рост бактерий в 75 % образцов (12 из 16): *Propionibacterium acnes* обнаружена в 43,8 % бляшек (7 из 16), *Staphylococcus epidermidis* — в 18,8 % (3 из 16), *Staphylococcus capitis* — в 6,3 % (1 из 16), *Staphylococcus saccharolyticus* — в 6,3 % (1 из 16).

Далее нами проведен сравнительный анализ таксонов, составляющих «ядро» бактериального сообщества крови и «ядро» бактериального сообщества атеросклеротических бляшек, исследованного нами ранее [8]. Два таксона были общими для бактериальных «ядер» микробного сообщества атеросклеротических бляшек и крови: *Propionibacterium acnes* и неидентифицированные представители семейства Bradyrhizobiaceae.

Исследование связи различных параметров крови пациентов со структурой «ядра» бактериального сообщества крови позволило уста-

новить, что численность нескольких таксонов коррелировала с разными параметрами крови. Связь умеренной тесноты ($0,5 \leq |r| < 0,7$) при 95%-м уровне значимости ($p < 0,05$) обнаружена между следующими показателями: численность *Propionibacterium acnes* и концентрация альбумина ($r = -0,64$), мочевины ($r = -0,49$), креатинина ($r = -0,55$); доля в микробном сообществе неклассифицированных представителей *Caulobacterales* и уровень гомоцистеина ($r = -0,51$), АЧТВ ($r = -0,6$); численность *Bradyrhizobiaceae* и содержание АСТ ($r = -0,54$); доля в микробном сообществе рода *Sphingomonas* и прием пациентами статинов ($r = -0,48$); численность рода *Staphylococcus* и рН крови ($r = 0,61$), АЧТВ ($r = 0,65$), численность *Staphylococcus epidermidis* и величина МНО ($r = -0,61$).

В нашем более раннем исследовании для структуры «ядра» бактериального сообщества атеросклеротических бляшек также была установлена связь с различными параметрами крови пациентов. Выявлены коэффициенты ранговой корреляции, показывающие весьма высокую тесноту связи между численностью видов *Propionibacterium acnes* и содержанием триглицеридов ($r = 0,9$), тогда как для численности неидентифицированных представителей семейства *Comamonadaceae* и рода *Curvibacter* установлен отрицательный характер связи с концентрацией триглицеридов ($r = -0,9$). Обнаружена статистически значимая зависимость между долей в микробном сообществе *Propionibacterium acnes* и количеством эозинофилов ($r = 0,5$), антиагрегантной терапией ($r = 0,5$); между численностью *Staphylococcus* и уровнем АЛТ ($r = 0,68$), общего белка ($r = -0,57$). Численность неклассифицированных представителей семейства *Rhodospirillaceae* коррелировала с концентрацией мочевины ($r = 0,48$), видов *Burkholderia* — с уровнем общего билирубина ($r = -0,57$) и протромбиновым временем ($r = -0,53$).

Обсуждение

Подход секвенирования позволил обнаружить, что кровь при атеросклерозе не является стерильной. В настоящем исследовании установлено присутствие «ядра» бактериального сообщества крови, в которое вошли 7 таксонов: неидентифицированные представители семейств *Bradyrhizobiaceae*, *Caulobacteraceae*, *Micrococaceae*, *Sphingomonas*, вид *Propionibacterium acnes*, род *Bradyrhizobium*, а также неидентифицированные представители порядка *Caulobacterales*. Представители таксонов, составляющие бактериальное «ядро» микробного сообщества крови,

занимали от 67,7 до 87,5 % таксонов микробного сообщества, причем более одной трети образцов крови имели более чем 80%-ю представленность бактериального «ядра» в микробиоме крови, а более половины образцов крови — 70%-ю. Наше исследование впервые сообщает о микробиоме крови пациентов с атеросклерозом, и обнаружено присутствие нескольких таксонов во всех образцах крови. Интересно, что о наличии «ядра» бактериального сообщества в атеросклеротических бляшках впервые сообщили O. Koren et al. [11]. Наше более раннее исследование [8] также обнаружило присутствие такого «ядра» в микробиоме атеросклеротических бляшек сонных артерий, которое совпало с результатами O. Koren et al. [11] по двум таксонам: *Propionibacteriaceae* и *Burkholderia*. Присутствие в микробиоте атеросклеротических бляшек *Propionibacterium acnes* также зарегистрировано в нескольких работах [11–13]. Наличие в атероматозных тканях бактериальных отпечатков 16S рДНК может быть просто связано с тем, что ДНК бактерий содержится в макрофагах, несущих фагоцитированные бактерии с другого участка инфекции. Для выполнения постулата Коха необходимо продемонстрировать культивирование бактерий из пораженной ткани, чтобы обеспечить механистические данные, связывающие инфекционные организмы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наше исследование обнаружило жизнеспособные культуры *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus* в образцах биоптатов атеросклеротических бляшек, обеспечив механистическую связь микроорганизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Жизнеспособные *Propionibacterium acnes* и виды бактерий *Staphylococcus* выявлены в исследовании B. Rafferty et al. [14], B.B. Lanter и D.D. Davies [15].

Мы не имели возможности провести секвенирование образцов крови здоровых доноров и сравнить микробиом их крови и микробиом крови пациентов с атеросклерозом. Однако в 2016 г. S. Paise et al. [16] выполнили комплексное исследование микробиома крови от здоровых доноров, оцененное с помощью 16S целевого метагеномного секвенирования, не обнаружившее присутствие генов *16S pPHK* семейства *Propionibacteriaceae*. Гены *16S pPHK* *Propionibacterium acnes* найдены в микробиомах всех атеросклеротических бляшек в уже упомянутых выше исследованиях [8, 11], тогда как в другой работе — только в 26,6 % образцов [15].

Если провести сравнение микробиома крови пациентов с атеросклерозом сонных артерий, выполненного в данной работе, и микробиома атеросклеротических бляшек сонных артерий,

исследованного нами ранее [8], общими для их бактериальных «ядер» являются два таксона: *Propionibacterium acnes* и *Bradyrhizobiaceae*.

Проведенное исследование показало полное совпадение обнаружения *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis* у одних и тех же индивидов как в атеросклеротических бляшках культуральным методом, так и в крови методами секвенирования. Оба микроорганизма обитают на коже и слизистых оболочках, присутствуют в кишечнике и ротовой полости человека и могут попадать в кровь при жевании, чистке зубов, стоматологических манипуляциях, оперативных вмешательствах. Оба микроорганизма являются комменсалами, но также способны образовывать биопленки, вызывать широкий спектр заболеваний у человека, в том числе поражения сердечно-сосудистой системы [17, 18].

Метод секвенирования крови пациентов с атеросклерозом дает положительный результат в отношении генов *16S rRNA Propionibacterium acnes* в 100 % образцов, а *Staphylococcus epidermidis* — в 83,3 %. *Propionibacterium acnes* встречается во всех микробиомах атеросклеротических бляшек, но не все атеросклеротические бляшки имеют таксоны рода *Staphylococcus*. Недавнее исследование показало не только присутствие биопленок *Propionibacterium acnes* на поверхности бляшки, но и внедрение на всю толщину ткани вплоть до адвентиции [15]. В экспериментах *in vitro* было вызвано диспергирование (скоординированное высвобождение из матрикса дифференцированных подвижных хемотаксических бактерий и их распространение на новые локусы колонизации) *Propionibacterium acnes* из биопленок в ответ на стресс, когда происходит увеличение концентрации свободного железа из-за взаимодействия норэпинефрина и связанного с железом трансферрина. Данное событие может связывать стресс с сердечным приступом и инсультом. В результате диспергирования биопленок происходило повышение активности ферментов, таких как липазы, протеазы, гиалуронатлиазы, высвобождаемых из клеток биопленки *Propionibacterium acnes* [15]. Липазы PPA2105 вызывают расщепление триацилглицерина, что приводит к накоплению свободных жирных кислот, которые, как было установлено, стимулируют воспаление [19, 20].

В более раннем исследовании [8] мы установили зависимость между численностью видов *Propionibacterium acnes* в атеросклеротических бляшках и содержанием в крови триглицеридов ($r = 0,9$) и эозинофилов ($r = 0,49$), приемом антиагрегантной терапии ($r = 0,49$). С другой стороны, *Propionibacterium acnes* продуцируют сиалидазу [21], позволяющую утилизировать си-

аловую кислоту в качестве источника энергии. Экспериментально установлено, что нативные липопротеины здоровых лиц после десилирования бактериальной нейраминидазой приобретают атерогенные свойства [22]. В.В. Lanter et al. высказали предположение, что повреждение тканей вследствие активности *Propionibacterium acnes* и других бактерий, связанных с атеросклеротическими бляшками, может влиять на стабильность атеросклеротических поражений, способствовать разрыву бляшек и атерогенезу [15].

Заключение

В нашем исследовании впервые проанализирован микробиом крови пациентов с атеросклерозом, обнаружены жизнеспособные культуры *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus* в образцах биоптатов атеросклеротических бляшек, что подтверждает механистическую связь микроорганизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Общими таксонами для микробиомов крови и атеросклеротических бляшек являются *Propionibacterium acnes* и *Bradyrhizobiaceae*. Можно предположить, что вид *Propionibacterium acnes* является специфичным таксоном и атеросклеротических бляшек сонных артерий, и крови пациентов с атеросклерозом сонных артерий, однако требуется проведение дополнительных исследований этиологической значимости микробного фактора в формировании атеросклеротических бляшек.

Литература

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Das S.R., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Jordan L.C., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., O'Flaherty M., Pandey A., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Turakhia M.P., VanWagner L.B., Wilkins J.T., Wong S.S., Virani S.S.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019; 139 (10): e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Morbidity of the population by main classes of diseases in 2000-2013. Federal State Statistics Service. Electronic resource: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/

- healthcare. (In Russ.) Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2013 гг. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
3. Healthcare in Russia. Statistical book. Moscow: Rosstat, 2019. P. 170. ISBN 978-5-89476-470-2. (In Russ.) Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. 170 с.
4. Campbell L.A., Rosenfeld M.E. Infection and atherosclerosis development. *Arch. Med. Res.*, 2015; 46: 339–350. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006
5. Budzyński J., Wiśniewska J., Ciecierski M., Kędzia A. Association between bacterial infection and peripheral vascular disease: a review. *Int. J. Angiol.*, 2016; 25 (1): 3–13. doi: 10.1055/s-0035-1547385
6. Joshi C., Bapat R., Anderson W., Dawson D., Hijazi K., Cherukara G. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2019; 31 (1): 69–82. doi: 10.1016/j.tcm.2019.12.005
7. Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiol.*, 2012; 8 (1): 123–138. doi: 10.2217/fca.11.75
8. Ziganshina E.E., Sharifullina D.M., Lozhkin A.P., Khayrullin R.N., Ignatyev I.M., Ziganshin A.M. Bacterial communities associated with atherosclerotic plaques from Russian individuals with atherosclerosis. *PLoS One*, 2016; 11 (10): e0164836. doi: 10.1371/journal.pone.0164836
9. Ziganshina E.E., Sagitov I.I., Akhmetova R.F., Saleeva G.T., Kiassov A.P., Gogoleva N.E., Shagimardanova E.I., Ziganshin A.M. Comparison of the microbiota and inorganic anion content in the saliva of patients with gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease-free individuals. *Biomed. Res. Int.*, 2020; 2020: 2681791. doi: 10.1155/2020/2681791
10. Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J., Bittinger K., Bushman F.D., Costello E.K., Fierer N., Peña A.G., Goodrich J.K., Gordon J.I., Huttley G.A., Kelley S.T., Knights D., Koenig J.E., Ley R.E., Lozupone C.A., McDonald D., Muegge B.D., Pirrung M., Reeder J., Sevinsky J.R., Turnbaugh P.J., Walters W.A., Widmann J., Yatsunenko T., Zaneveld J., Knight R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat. Methods*, 2010; 7 (5): 335–336. doi: 10.1038/nmeth.f.303
11. Koren O., Spor A., Felin J., Fåk F., Stombaugh J., Tremaroli V., Behre C.J., Knight R., Fagerberg B., Ley R.E., Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2011; 108 (1): 4592–4598. doi: 10.1073/pnas.1011383107
12. Armingohar Z., Jørgensen J.J., Kristoffersen A.K., Abesha-Belay E., Olsen I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J. Oral Microbiol.*, 2014; 6. doi: 10.3402/jom.v6.23408
13. Serra W., Filho S., Casarin R.C.V., Nicolela E.L.Jr., Passos H.M., Sallum A.W., Gonçalves R.B. Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. *PLoS One*, 2014; 9 (10): e109761. doi: 10.1371/journal.pone.0109761
14. Rafferty B., Jönsson D., Kalachikov S., Demmer R.T., Nowygrod R., Elkind M.S.V., Bush H.Jr., Kozarov E. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesion. *J. Int. Med.*, 2011; 270 (3): 273–280. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x
15. Lanter B.B., Davies D.G. Propionibacterium acnes recovered from atherosclerotic human carotid arteries undergoes biofilm dispersion and releases lipolytic and proteolytic enzymes in response to norepinephrine challenge *in vitro*. *Infect Immun.*, 2015; 83 (10): 3960–3971. doi: 10.1128/IAI.00510-15
16. Paissé S., Valle C., Servant F., Courtney M., Burcelin R., Amar J., Lelouvier B. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion*, 2016; 56 (5): 1138–1147. doi: 10.1111/trf.13477
17. Guio L., Sarriá C., de las Cuevas C., Gamallo C., Duarte J. Chronic prosthetic valve endocarditis due to Propionibacterium acnes: an unexpected cause of prosthetic valve dysfunction. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2009; 62 (2): 167–177. doi: 10.1016/s1885-5857(09)71535-x
18. El Rafei A., Desimone D.C., Sohail M.R., Desimone C.V., Steckelberg J.M., Wilson W.R., Badour L.M. Cardiovascular implantable electronic device infections due to Propionibacterium species. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2016; 39 (6): 522–530. doi: 10.1111/pace.12845
19. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on Propionibacterium acnes and related therapy. *Acta Derm Venereol.*, 2003; 83 (4): 241–248. doi: 10.1080/00015550310016463
20. Coenye T., Peeters E., Nelis H.J. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res. Microbiol.*, 2007; 158 (4): 386–392. doi: 10.1016/j.resmic.2007.02.001
21. Christensen G.J.M., Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef. Microbes*, 2014; 5 (2): 201–215. doi: 10.3920/BM2012.0062
22. Орехов А.Н., Карагодин В.П., Мельниченко А.А., Кириченко Т.В., Смутова В.А., Чернова Е.В., Сафонова В.М., Калабушев С.Н., Пшежецкий А.В. Силомика и атеросклероз. *Фундаментальные науки и практика*, 2010; 1 (4): 59–65. (In Russ.) Orekhov A.N., Karagodin V.P., Mel'nichenko A.A., Kirichenko T.V., Smutova V.A., Chernova E.V., Safonova V.M., Kalabushev S.N., Pshezhetskiy A.V. Sialomica and atherosclerosis. *Fundamental Sciences and Practice*, 2010; 1 (4): 59–65.

Сведения об авторах:

Диляра Марсумовна Шарифуллина, зав. бактериологической лабораторией, врач-бактериолог, ORCID: 0000-0001-5493-9644, e-mail: dilmag57@mail.ru

Оскар Кимович Поздеев, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, ORCID: 0000-0002-6855-3387, e-mail: pozdeevoskar@rambler.ru

Рустем Наилевич Хайруллин, д-р мед. наук, заслуженный врач РТ, чл.-корр. АН РТ, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-2160-7720, e-mail: icdc@icdc.ru

Information about the authors:

Diliara M. Sharifullina, head of bacteriological laboratory, bacteriologist, ORCID: 0000-0001-5493-9644, e-mail: dilmag57@mail.ru

Oskar K. Pozdeev, doctor of medical science, professor, head of microbiology department, ORCID: 0000-0002-6855-3387, e-mail: pozdeevoskar@rambler.ru

Rustem N. Khayrullin, doctor of medical sciences, honored physician of the Republic of Tatarstan, corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Director General, ORCID: 0000-0002-2160-7720, e-mail: icdc@icdc.ru

Статья поступила 14.10.2021

После доработки 28.12.2021

Принята к печати 28.02.2022

Received 14.10.2021

Revision received 28.12.2021

Accepted 28.02.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией)

О.Н. Герасименко, Л.А. Шпагина, А.М. Горбунова, И.С. Шпагин, Я.С. Сергеева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Цель исследования — на основе оценки эндотелиальных и гемостазиологических показателей изучить возможности ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. **Материал и методы.** Проведено обследование 253 пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией в условиях областного центра профессиональной патологии на базе специализированного отделения профессиональной патологии. Рассмотрены показатели системного, сосудисто-тромбоцитарного, плазменно-коагуляционного гемостаза, состояние маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза; определена агрегационная активность тромбоцитов; проведено исследование молекул адгезии, функционального состояния эндотелия. **Результаты.** Выявлено, что эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется увеличением содержания сигнальных молекул sPECAM-1, sVCAM-1 и sP-селектина, нарастанием уровня эндотелина-1 в сочетании с усиленной выработкой фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста; эндотелиальные маркеры ассоциированы с частотой неблагоприятных полиморфных вариантов генов; системный гемостаз характеризуется повышением уровня тромбоспондина и тромбомодулина, тромбоцитарного фактора роста в условиях снижения активности плазминогена, увеличением концентрации α_2 -макроглобулина и продуктов распада фибрина; определены ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений. **Заключение.** В качестве ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией целесообразно использовать ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений: уровень индуцибельной NO-синтазы, эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, адгезивной молекулы (sPECAM-1), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), тромбоспондина и фибринопептида А, активность плазминогена, полиморфизм генов плазминогена, эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

Ключевые слова: нутритивный статус, молекулярные медиаторы, функциональные маркеры, вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, коморбидность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сергеева Я.С., e-mail: gvv3@nso.ru

Для цитирования: Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Горбунова А.М., Шпагин И.С., Сергеева Я.С. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией). *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 68–75. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

Clinical-functional and molecular characteristics of comorbid pathology (vibration disease combined with arterial hypertension)

O.N. Gerasimenko, L.A. Shpagina, A.M. Gorbunova, I.S. Shpagin, Ya.S. Sergeeva

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

Purpose of the study. Based on the assessment of endothelial and hemostasiological parameters, to study the possibilities of early diagnosis of vascular disorders in case of vibration disease in combination with arterial hypertension. **Material and methods.** 253 patients with vibration disease in combination with arterial hypertension were examined in the conditions of the regional center of occupational pathology based on a specialized department of occupational pathology. The indicators of systemic, vascular-platelet, plasma-coagulation hemostasis, the state of markers of endothelial cell hemostasis are considered; platelet aggregation activity was determined; the study of adhesion molecules, the functional state of the endothelium. **Results.** Endothelial dysfunction in vibration disease in combination with arterial hypertension is characterized by increase of content of signaling molecules sPECAM-1, sVCAM-1 and sP-selektin, level of endothelin-1 in combination with increased production of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor; endothelial markers are associated with the frequency of unfavorable polymorphic variants of genes; systemic hemostasis is characterized by an increase in the level of thrombospondin and thrombomodulin, platelet growth factor in conditions of a decrease in plasminogen activity, an increase in the concentration of α 2-macroglobulin and fibrin decay products; identified early endothelial-hemostasiological markers of vascular disorders. **Conclusions.** As an early diagnosis of vascular disorders in vibration disease in combination with arterial hypertension, it is advisable to use early endothelial-hemostasiological markers of vascular disorders: content of inducible NO synthase, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, adhesive molecule, platelet growth factor BB, thrombospondin and fibrinopeptide A index, plasminogen activity, polymorphism of plasminogen, endothelial NO synthase, endothelin-1 and transforming growth factor β 1 genes.

Keywords: nutritional status, molecular mediators, functional markers, vibration disease, arterial hypertension, comorbidity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Sergeeva Ya.S., e-mail: gvv3@nso.ru

Citation: Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Gorbunova A.M., Shpagin I.S., Sergeeva Ya.S. Clinical-functional and molecular characteristics of comorbid pathology (vibration disease combined with arterial hypertension). *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 68–75. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

Введение

Современные формы вибрационной болезни, независимо от типа воздействия фактора, характеризуются учащением сочетаний с сердечно-сосудистыми заболеваниями, торпидностью течения, несмотря на прекращение производственного контакта, патоморфозом поражения органов-мишеней поражения [1–4]. Генез сосудистых поражений от воздействия вибраций является многофакторным: рассматриваются первично-механическое влияние физического фактора, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, активация липопероксидации и формирование системных мембранопатий, нарушение микрогемодинамики и гипоксия, синдром регенераторно-пластического дефицита [5, 6].

В процессах ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии важная роль принад-

лежит нарушению структуры и функции эндотелия, ассоциированному с повышением концентрации окисленных атерогенных липидов, дефицитом оксида азота, увеличением содержания эндотелина-1, васкулоэндотелиального и трансформирующего факторов роста, высокой степенью выраженности процессов воспаления, гормональными и метаболическими сдвигами [7, 8]. Нарушение функционального состояния эндотелия, нейтрофилов, тромбоцитов у больных вибрационной болезнью стимулирует взаимодействие форменных элементов крови с внеклеточными молекулярными факторами субэндотелия, а также усиление выработки маркеров системного воспаления, ведущей к перестройке сосудистой архитектоники [5, 9].

Полиморфизмы генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса и системным гемостазом, определяют риск развития и прогрессиру-

вания сосудистых расстройств при различной патологии [10, 11]. Вместе с тем мало изученным остается эндотелиально-гемостазиологический континуум в ассоциации с полиморфизмов генов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией, что определило цель настоящего исследования — на основе оценки эндотелиальных и гемостазиологических показателей изучить возможности ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

Материал и методы

В ходе исследования обследовано 253 человека в условиях областного центра профессиональной патологии на базе специализированного отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» города Новосибирска. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена на заседании локального этического комитета Новосибирского государственного медицинского университета.

Пациенты были разделены на четыре группы: группа ВБ (75 больных вибрационной болезнью (ВБ) I степени от воздействия локальной вибрации, возраст $47,0 \pm 2,4$ года, стаж работы с вибрацией $15,3 \pm 1,4$ года); группа ВБ + АГ (69 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–II, риск 2–3, возраст $47,6 \pm 2,1$ года, стаж работы с вибрацией $15,7 \pm 1,2$ года); группа АГ (72 рабочих, не контактирующих с вибрационно-шумовым фактором, с диагнозом АГ I–II, риск 2–3, возраст $46,4 \pm 2,8$ года); контроль (37 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, возраст $47,5 \pm 2,2$ года).

Исследование системного гемостаза проведено в соответствии с рекомендациями руководства А.П. Момота [12] с использованием наборов и реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) и НПФ «Ренам» (Москва). Определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время с тромбопластином, стандартизированное по международному индексу чувствительности, тромбиновое время; выполняли эхитоксовый тест, анцистродоновый тест (с ядом щитомордника обыкновенного *Agristodon halus halus*); оценивали аутополимеризацию фибрин-мономеров, XIIa-зависимый лизис эуглобулинов, концентрацию в плазме крови фибриногена

(кинетическим методом) и плазминогена (методом, основанным на оценке скорости лизиса сгустка из растворимого фибрина), активность антитромбина III; проводили скрининг нарушений в системе протеина С (по величине нормализованного отношения, которое определяли в бедной тромбоцитами плазме до и после внесения активатора протеина С).

Агрегационную активность тромбоцитов под действием индукторов агрегации — АДФ (конечная концентрация 1×10^{-5} М), адреналина (конечная концентрация 10 мкг/мл), тромбина (активность 1,0–1,5 NIH Ед/мл), растворимого фибрина (фибрин-мономеров, конечная концентрация 2,4 мкг/мл), коллагена (конечная концентрация 20 мг/мл), ристомидина (конечная концентрация 0,17 мкг/мл) — определяли на лазерном анализаторе микрочастиц «ЛАСКА-Био» (НПФ «Люмекс», Санкт-Петербург) и двухканальном импедансном анализаторе Chrono-log 590 (США).

Концентрацию эндотелина-1 измеряли радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов компании Phoenix Pharmaceuticals Inc., (США). С помощью твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа на анализаторе Expert Plus (ASYSHitech, Австрия) при длине волны 450 нм определяли с использованием ИФА-наборов содержание в сыворотке крови α -2-макроглобулина (Immundiagnostik, ФРГ; K6610), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (ИФА-БЕСТ, Новосибирск; А-8784), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) (Bender MedSystems, Австрия; BMS249), фибронектина (CUSABIO, США; TC12030), тромбоспондина-1 (R&D Systems, США; DTSP10), тромбомодулина (растворимый рецептор CD141) (USCN Life Science, США; E90529Hu), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) (R&D Systems; DBB00), sP-селектина (Bender MedSystems; BMS219), sVCAM-1 (Bender MedSystems; BMS232), sPECAM-1 (Bender MedSystems; BMS229), индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (USCN Life Science; E90837Hu).

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции. Полиморфные варианты генов *NOS3* и *END1* определяли методом ПДРФ-анализа, гена *VEGF* — методом аллель-специфичной амплификации в режиме Real-time с использованием красителя SYBR Green I для индукции флуоресценции.

Переменные представлены в виде среднего арифметического, для оценки различий использовали *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05. Связь между различными признаками определяли с

помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (r). Определены частоты генотипов изучаемых полиморфизмов. С использованием критерия χ^2 оценено их соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону.

Результаты

У больных ВБ в сочетании с АГ содержание всех изученных молекул адгезии было максимальным, статистически значимо превышая показатели пациентов с изолированной формой ВБ, с АГ и группы контроля (табл. 1). Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови больных АГ превышала нормативные цифры в 1,3 раза, в группе ВБ – уже в 1,6 раза, тогда как у больных с сочетанной патологией – в 1,8 раза ($p < 0,05$). При этом в группе ВБ в сочетании с АГ она достоверно (в 1,4 раза) отличалась от величины показателя в группе АГ. При изучении содержания в крови VEGF, который, согласно Н. Brunner et al. [13], ведет к перестройке сосудистой архитектоники, оказалось, что его нормативные значения также были многократно превышены во всех группах пациентов: у больных АГ – в 2,7 раза, ВБ – в 3,5 раза, у больных ВБ в сочетании с АГ – в 4,0 раза (см. табл. 1). У больных ВБ в сочетании с АГ выявлен низкий уровень индуцибельной NO-синтазы – в 3,9 раза меньше контроля, что отражает асептический воспалительный процесс в эндотелии. У данных пациентов обнаружено достоверное повышение содержания вазопрессорного фактора эндотелина-1, свидетельствующее о выраженном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия с преобладанием вазоконстрикции.

Статистически значимые ассоциации генотипов полиморфных вариантов генов, кодирующих эндотелин-1 (*EDN1*), VEGF (*VEGF*) и эндотелиальную NO-синтазу (*NOS3*), в популяции пациентов с АГ и ВБ представлены в табл. 2.

При изучении аллелей генов, ассоциированных с состоянием функции эндотелия у больных ВБ в сочетании с АГ, зарегистрировано увеличение частоты выявления полиморфного варианта Т/Т гена *NOS3* – 8,7 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения (в 1,6 раза, $p < 0,01$), но и величину показателя в группе АГ (в 1,25 раза, $p < 0,01$). Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298-м положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате которого нарушается ее ферментативная активность, приводя к уменьшению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Патологическое влияние полиморфного варианта Т/Т связано с падением активности фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции [10].

В результате изучения полиморфизма G5665T гена *EDN1* rs5370 оказалось, что у больных ВБ в сочетании с АГ аллели G/G, характерные для лиц с нормальным артериальным давлением, регистрировались в 55,1 % случаев – в 1,3 раза чаще, чем у лиц группы контроля ($p < 0,01$), в то время как полиморфный вариант Т/Т обнаруживался в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения, так и величину показателя в группе АГ (соответственно в 2,1 и 1,4 раза, $p < 0,01$).

VEGF является ангиогенным фактором, индуцирующимся гипоксией, модулирует сосудистый тонус и поддерживает целостность сосудов, подавляя апоптоз эндотелиальных клеток и ингибируя адгезию лейкоцитов и агрегацию

Таблица 1

Содержание молекул адгезии и маркеров сосудистой пролиферации у обследованных

Table 1

The content of small adhesions in patients with vibration disease with arterial hypertension

Содержание, нг/мл	Контроль ($n = 37$)	АГ ($n = 72$)	ВБ ($n = 75$)	ВБ + АГ ($n = 69$)
sP-селектин	$32,6 \pm 4,1$	$53,8 \pm 4,6^*$	$61,7 \pm 4,5^*$	$79,5 \pm 4,3^*$
sPECAM-1	$2,3 \pm 1,1$	$5,9 \pm 1,3^*$	$6,5 \pm 1,6^*$	$7,8 \pm 1,4^{*,\#}$
sVCAM-1	$9,3 \pm 1,5$	$13,8 \pm 1,8^*$	$14,1 \pm 2,9^*$	$20,4 \pm 2,3^{*,\#}$
TGF- β 1	$29,8 \pm 4,7$	$37,4 \pm 5,2^*$	$46,9 \pm 6,4^*$	$53,7 \pm 6,9^{*,\#}$
VEGF	$0,050 \pm 0,007$	$0,132 \pm 0,011^*$	$0,176 \pm 0,014^*$	$0,198 \pm 0,013^{*,\#}$
iNOS	$0,321 \pm 0,09$	$0,264 \pm 0,07$	$0,128 \pm 0,08^{*,\#}$	$0,082 \pm 0,09^{*,\#}$
Эндотелин-1, мкг/мл	$5,3 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,2$	$13,2 \pm 0,2^{*,\#}$

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:
* – лиц группы контроля, # – пациентов группы АГ.

Таблица 2
Распределение частот генотипов EDN1, VEGF и NOS3
в популяции пациентов с АГ и ВБ

Table 2

Frequency distribution of EDN1, VEGF and NOS3
genotypes in a population of patients with arterial
hypertension and vibration disease

Ген	Распределение генотипов, n (%)		χ^2	p
EDN1	GG	23 (38,3)	24,5	0,01
	GT	29 (48,3)		
	TT	8 (13,4)		
VEGF	CC	40 (66,7)	25,5	0,01
	CG	18 (30)		
	GG	2 (3,3)		
NOS3	GT	29 (48,3)	24,4	0,01
	TT	4 (6,7)		

тромбоцитов. При изучении полиморфизма гена *VEGF* наименее благоприятный вариант был выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ: аллели G/G регистрировались в 7,2 % случаев — достоверно чаще, чем в группе контроля (в 2,7 раза, $p < 0,01$) и в группе АГ (в 1,7 раза, $p < 0,01$).

Множественный корреляционный анализ позволил установить у осмотренных больных прямые и обратные зависимости между маркерами эндотелиальной дисфункции (табл. 3). Помимо представленных в табл. 3, в группе больных ВБ выявлена обратная взаимосвязь между уровнем NOS3 и генотипом T/T *NOS3* ($r = -0,520$, $p < 0,01$), прямая корреляция между содержанием эндотелина-1 и генотипом T/T *EDN1* ($r = 0,390$, $p < 0,01$).

Увеличение содержания в плазме крови больных ВБ в сочетании с АГ молекул адгезии

(sVCAM-1, sICAM-1), а также ряда субстанций (гомоцистеина, окисленных липидов, оксида азота и др.) свидетельствует о более высоком сосудистом риске и неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе обследованных. У таких пациентов также выявлена повышенная экспрессия растворимого Р-селектина — адгезивной молекулы, способствующей взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами.

Согласно результатам исследования в плазме больных с сочетанной патологией показатели маркеров сосудистой пролиферации имели существенные отличия от контрольных цифр: содержание TGF- β 1 превышало нормативные значения (в 1,8 раза) и величину показателя в группе АГ (в 1,4 раза), $p < 0,01$. Концентрация VEGF многократно превышала контрольные значения у обследованных всех групп, в наибольшей степени — у больных ВБ в сочетании с АГ (в 4 раза), что указывает на стимуляцию процессов сосудистого ремоделирования.

Результаты исследования маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза представлены в табл. 4, показателей сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза — в табл. 5.

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлен повышенный уровень маркеров гемостазиологических нарушений, имеющих отношение к тромбогенезу и в первую очередь — тромбоспондина, который опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию: его содержание превышало контрольные показатели в 2 раза. Односторонние изменения касались фибронектина, участвующего в адгезии тромбоцитов: в группе ВБ в сочетании с АГ значения показателя превышали контрольные цифры в 1,8 раза, что указывало на увеличение чувствительности клеток

Таблица 3
Корреляционный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у больных АГ, ВБ в сочетании с АГ, r

Table 3

Correlation analysis of markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension,
vibration disease with arterial hypertension

Показатель	Частота встречаемости T/T гена <i>NOS3</i>		Частота встречаемости T/T гена <i>EDN1</i>		Генотип T/T TGF- β 1	Генотип G/G VEGF	
	АГ	ВБ + АГ	АГ	ВБ + АГ	ВБ + АГ	АГ	ВБ + АГ
Содержание NOS3	-0,620*	-0,820*	нд	нд	нд	нд	нд
Содержание эндотелина-1	нд	нд	0,570*	0,720*	нд	нд	нд
Содержание VEGF	нд	нд	нд	нд	нд	0,590*	0,670*
Содержание TGF- β 1	нд	нд	нд	нд	0,650*	нд	нд

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) величины коэффициентов Пирсона; нд — коэффициент статистически не значим; * — критерий достоверности различий, $p < 0,01$.

Таблица 4

Состояние маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза у обследованных

Table 4

State of markers of endothelial cell hemostasis in examined patients with arterial hypertension, vibration disease and combined forms of pathology

Показатель	Контроль (n = 37)	ВБ (n = 75)	АГ (n = 72)	ВБ + АГ (n = 69)
Содержание тромбоспондина, нг/мл	38,5 ± 4,9	53,7 ± 5,9*	64,5 ± 6,4*	76,8 ± 7,2*,#
Содержание фибронектина, мкг/мл	225,6 ± 18,4	339,7 ± 19,5	352,5 ± 16,3*	412,8 ± 18,5*
Содержание PDGF-BB, пг/мл	196,9 ± 25,5	249,5 ± 29,4*	279,4 ± 32,7*	302 ± 36,8*,#
Содержание α-2-макроглобулина, г/л	1,63 ± 0,05	1,98 ± 0,06*	2,15 ± 0,04*	2,36 ± 0,03*,#
Содержание тромбомодулина, нг/мл	0,96 ± 0,09	1,39 ± 0,07*	1,69 ± 0,08*	1,98 ± 0,07*,#
Содержание фибринопептида А, нг/мл	0,92 ± 0,05	1,16 ± 0,08	1,48 ± 0,09*	1,82 ± 0,08*,#
Активность плазминогена, %	91,5 ± 2,2	86,4 ± 2,4	81,6 ± 2,3*	73,4 ± 2,2*,#

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:
* – лиц группы контроля, # – пациентов группы АГ.

Таблица 5

Показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза у обследованных

Table 5

Indicators of vascular-platelet and plasma-coagulation hemostasis in the examined sample

Показатель	Контроль (n = 37)	АГ (n = 72)	ВБ (n = 75)	АГ + ВБ (n = 69)
Количество тромбоцитов, тыс./мкл	249,6 ± 13,6	241,1 ± 12,4	237,5 ± 15,9	231,7 ± 12,7
Суммарная реакция высвобождения, %	100,2 ± 3,3	115,3 ± 2,4*	122,9 ± 3,4*	131,2 ± 4,1*,#
Содержание фактора Виллебранда в плазме, %	90,8 ± 3,5	123,1 ± 3,4*	137,6 ± 3,1*	153,3 ± 3,3*,#
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	24,91 ± 1,1	31,26 ± 1,4*	32,5 ± 1,2*	39,0 ± 1,3*,#
АПТВ, с	39,4 ± 2,5	38,1 ± 2,1	37,9 ± 2,9	37,5 ± 2,2
Протромбиновый тест, %	15,6 ± 0,3	16,3 ± 0,5	17,4 ± 0,6*	18,1 ± 0,4*
Тромбиновый тест, с	15,2 ± 0,7	17,8 ± 0,7	17,2 ± 0,8	17,3 ± 0,8
Содержание фибриногена, г/л	3,1 ± 0,2	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,2*	4,0 ± 0,5*

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:
* – лиц группы контроля, # – пациентов группы АГ.

гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов к факторам роста и могло вызвать ремоделирование стенки сосудов.

Высокий уровень PDGF-BB, вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол, в группе больных ВБ в сочетании с АГ также указывал на возможность изменения архитектоники сосудов у больных с сочетанными формами патологии, отличаясь от контрольных цифр в 1,5 раза.

О выраженном повреждении сосудистой стенки у больных ВБ в сочетании с АГ свидетельствовало возрастание содержания α₂-макроглобулина (в 1,4 раза больше нормативных значений), что указывает на активацию тромбоцитов и секрецию ими протеаз, повреждающих

эндотелий, вызывая местные воспалительные реакции и внеклеточный фиброз и приводя к снижению эластических свойств сосудов, а следовательно, и к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее высокий уровень тромбомодулина, отличающийся от контрольных значений в 2,1 раза, выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ, что также свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия.

У больных ВБ в сочетании с АГ обнаружено увеличение агрегационной функции тромбоцитов практически на всех используемых в стандартных разведениях физиологических индукторах агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин) по сравнению с контролем, что, веро-

ятно, связано с преимущественным усилением мембранной активации тромбоцитов и усилением внутриклеточного синтеза эндогенных проагрегантов. Кроме того, выявлено увеличение генерации и активности фактора Виллебранда в плазме крови, ассоциированное с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Это указывает на активацию внутриклеточных и внутрисосудистых механизмов свертывания, изменения внутрисосудистого свертывания по внешним механизмам и повышение фибриногемии, что подтверждает фибриногемию и умеренную гиперкоагуляцию.

У больных ВБ с изолированным и сочетанными вариантами определены различные механизмы активации тромбоцитов и свертывания крови. Так, при АГ преобладают пре- и эндотелиальные механизмы свертывания с активацией контактной агрегации, при ВБ – мембранные, а при ВБ с АГ – внутриклеточные и внутрисосудистые механизмы свертывания.

В группе пациентов с сочетанными формами патологии наблюдалось увеличение протромбинового времени, характеризующего внутрисосудистое свертывание по внешним механизмам, и содержания фибриногена, что подтверждало фибриногемию и умеренную гиперкоагуляцию. Лишь в группе больных ВБ в сочетании с АГ выявлено угнетение системы фибринолиза (повышение в крови уровня фибринопептида А как маркера риска развития тромбозов; достоверное удлинение XIIa-зависимого фибринолиза), сопровождающееся повышением содержания в плазме продуктов распада фибрина (фибрин-мономеров) и фибриногена (D-димеры) на фоне снижения активности антикоагулянтных факторов (антитромбина III и протеина С). В условиях сочетания ВБ с АГ выявлены преимущественная активация тромбоцитов на мембранных индукторах свертывания (АДФ и адреналин), повышение спонтанной агрегации, усиление суммарной реакции высвобождения и активности фактора Виллебранда.

Данные изменения на фоне усиленной пристеночной и внутрисосудистой активации свертывания в условиях выраженного эндотелиоза способствуют усилению тромбинемии. Это подтверждается микротромботическими и реологическими сдвигами у больных ВБ в сочетании с АГ, что способствует развитию ремоделирования сосудистой стенки.

Повышенный риск реологических расстройств у больных ВБ в сочетании с АГ может быть связан с наличием полиморфного варианта rs1800469 гена *TGF-β1*, который способствует увеличению количества TGF-β1: полиморфный вариант Т/Т выявлялся в 14,5 % случаев,

что превышало значения контроля в 1,34 раза ($p < 0,01$).

Проведение корреляционного анализа между маркерами системного гемостаза и полиморфными вариантами генов у больных ВБ в сочетании с АГ обнаружило взаимосвязь гомозигот 4G/4G и генотипа 5G/4G гена плазминогена с активностью плазминогена ($r = -0,760$ и $r = -0,62041$ соответственно, $p < 0,01$) и содержанием фибронектина ($r = 0,650$ и $r = 0,59041$ соответственно, $p < 0,01$). Установлена зависимость между уровнем тромбоспондина и TGF-ββ ($r = 0,490$, $p < 0,01$).

Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция при ВБ в сочетании с АГ характеризуется экспрессией сигнальных молекул sPECAM-1, sVCAM-1 и sP-селектина, снижением содержания индуцибельной NO-синтазы, нарастанием уровня эндотелина-1 в сочетании с усиленной выработкой VEGF и TGF-β1.

2. Эндотелиальные маркеры при сочетанных вариантах ВБ и АГ ассоциированы с увеличением частоты неблагоприятных полиморфных вариантов генов в виде нарастания частоты аллелей Т/Т гена *NOS3*, вариантов аллелей Т/Т гена эндотелина-1 и аллелей G/G гена *TGF-β1*.

3. Системный гемостаз у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нарастанием уровня тромбоспондина и тромбомодулина, PDGF-ββ в условиях снижения активности плазминогена, нарастанием концентрации α₂-макроглобулина и продуктов распада фибрина в виде фибринопептида А (FPA) и фибронектина.

4. У больных ВБ в сочетании с АГ определены ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений: уровень индуцибельной NO-синтазы, VEGF, TGF-β1, sPECAM-1, PDGF-ββ, активность плазминогена, содержание тромбоспондина и фибринопептида А, полиморфизм генов, кодирующих плазминоген, NOS3, эндотелин-1 и TGF-β1.

Полученные данные позволяют оптимизировать диагностику сосудистых нарушений, разработать критерии эффективности лечения больных ВБ в сочетании с АГ.

Литература

1. Бабанов С.А., Татаровская Н.А. Вибрационная болезнь: современное понимание и дифференциальный диагноз. *Рус. мед. журн.*, 2013; 35: 1777.
2. Захаренков В.В. Сопутствующие хронические заболевания у больных с профессиональной патологией. *Вестн. РАЕН, Зап.-Сиб. отд-ние*, 2011; 13: 54–57.

3. Захаренков В.В. Хронические заболевания у больных с профессиональной патологией. Современные проблемы медицины труда, гигиены и экологии человека : материалы XLVI науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии». Кемерово: Примула, 2011. С. 67–70.
4. Рукавишников В.С. Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации у горнорабочих в условиях Сибири и Севера. НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2008. С. 208.
5. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Ненашева Р.А., Коляскина М.М., Лазарашвили Н.А. Полиморфизм гена АПФ как критерий риска развития артериальной гипертензии при воздействии шума и вибрации. Профессия и здоровье: материалы XII Всерос. конгр. V Всерос. съезда врачей-профпатологов. М., 2013. С. 285.
6. Hypertensives in Russia are interested in a healthier lifestyle: results of the RELIF multicenter study. R.G. Oganov [et al.]. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2011; 18 (2): 224–232.
7. Герасименко О.Н., Чачибая З.К. Особенности системного гемостаза при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью в зависимости от типа вибрации. *Медицина труда и промышленная экология*, 2014; 3: 7.
8. Каримова Л.К., Гизатуллина Д.Ф., Бакирова А.Э. Профилактика профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у слесарей-ремонтников современных нефтехимических производств. *Здоровье населения и среда обитания*, 2010; 3: 36.
9. Шпагина Л.Н., Захаренков В.В., Филимонов С.Н. Вибрационная болезнь у работников угольных предприятий Кузбасса. Особенности клиники и характер течения. *Фундаментальные исследования*, 2012; 10: 153–156.
10. Deanfield J. Endothelial function and dysfunction. *J. Hypertension*, 2011; 23: 7–17.
11. Drexler H., Mol J. Endothelial dysfunction in human disease. *Cell. Cardiol.*, 2009; 31: 51–60.
12. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
13. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., Donald A., Ferrannini E., Halcox J., Kiowski W., Lüscher T.F., Mancia G., Natali A., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Spieker L.E., Taddei S., Webb D.J.; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2005; 23 (2): 233–246.

Сведения об авторах:

Оксана Николаевна Герасименко, д-р мед. наук, проф, зав кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID ID 0000-0003-2605-7163, e-mail: gvv3@nso.ru

Любовь Анатольевна Шпагина, д-р мед. наук, проф, зав кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID ID 0000-0003-0871-7551, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Алена Михайловна Горбунова, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID ID 0000-0002-1593-3984, e-mail: gvv3@nso.ru

Илья Семенович Шпагин, д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID ID 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Янина Сергеевна Сергеева, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID ID 0000-0001-7847-0879, e-mail: gvv3@nso.ru

Information about the authors:

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, prof., head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, ORCID ID 0000-0003-2605-7163, e-mail: gvv3@nso.ru

Lyubov A. Shpagina, doctor of medical sciences, prof., head of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, ORCID ID 0000-0003-0871-7551, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Alena M. Gorbunova, post-graduate student of the department of faculty therapy named after A.I. prof. G.D. Zalesky, ORCID ID 0000-0002-1593-3984, e-mail: gvv3@nso.ru

Ilya S. Shpagin, doctor of medical sciences, associate professor of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, ORCID ID 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Yanina S. Sergeeva, post-graduate student of the department of faculty therapy named after a.i. prof. G.D. Zalesky, ORCID ID 0000-0001-7847-0879, e-mail: sergeyevayanina@gmail.com

Статья поступила 29.11.2021
После доработки 10.02.2022
Принята к печати 01.03.2022

Received 29.11.2021
Revision received 10.02.2022
Accepted 01.03.2022



КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-76-80

Молекулярно-генетическая диагностика гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии в молодом возрасте: клинический случай**О.В. Тимошенко^{1, 2}, Д.Е. Иваношук^{1, 2}, С.Е. Семаев^{1, 2},
Л.Д. Латынцева², Е.В. Шахтшнейдер^{1, 2}**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Пациенты с семейной гиперхолестеринемией должны находиться под наблюдением в течение всей жизни, начиная с раннего возраста, поскольку высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности с рождения и его кумулятивный эффект играют существенную роль в раннем развитии осложнений атеросклеротического процесса. Описан клинический случай семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, впервые диагностированной у пациентки в 16 лет. В рамках проведения каскадного скрининга были обследованы родители пациентки. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК выявлена замена rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) в гене *LDLR* у пробанда и у матери пробанда в гетерозиготном варианте. Независимо от возможности проведения молекулярно-генетического исследования все семьи с семейной гиперхолестеринемией требуют постоянного наблюдения в течение жизни и целенаправленного клинического обследования. **Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания FWNR-2022-0003.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ген рецепторов липопротеинов низкой плотности, rs879254721.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тимошенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Тимошенко О.В., Иваношук Д.Е., Семаев С.Е., Латынцева Л.Д., Шахтшнейдер Е.В. Молекулярно-генетическая диагностика гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии в молодом возрасте: клинический случай. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 76–80. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-76-80

Molecular genetic diagnosis of a heterozygous form of familial hypercholesterolemia at a young age: a clinical case**O.V. Timoshchenko^{1, 2}, D.E. Ivanoshchuk^{1, 2}, S.E. Semaev^{1, 2},
L.D. Latyntseva², E.V. Shakhtshneider^{1, 2}**

¹ Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630090, Russia, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 10

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Patients with familial hypercholesterolemia should be monitored throughout life, starting at an early age, since high levels of low-density lipoprotein cholesterol from birth and its cumulative effect play a significant role in the early development of complications of the atherosclerotic process. A clinical case of familial heterozygous hypercholesterolemia, first diagnosed in a patient at the age of 16, is described. As part of the cascade screening, the patient's parents were examined. A molecular genetic study of DNA revealed the substitution rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) in the LDLR gene in the proband and in the proband's mother in the heterozygous variant. Regardless of the availability of molecular genetic testing, all families with familial hypercholesterolemia require ongoing lifelong follow-up and focused clinical evaluation. **Funding.** The work was carried out within the framework of the state task FWR-2022-0003.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein receptor gene, rs879254721.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Timoshchenko O.V., Ivanoshchuk D.E., Semaev S.E., Latyntseva L.D., Shakhtshneider E.V. Molecular genetic diagnosis of a heterozygous form of familial hypercholesterolemia at a young age: a clinical case. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 76–80. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-76-80

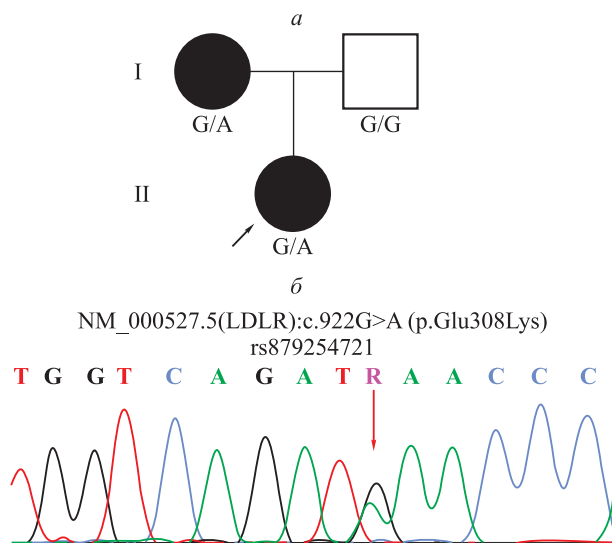
Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — заболевание, причиной которого являются генетические дефекты, снижающие скорость удаления липопротеинов низкой плотности из кровотока и значительно повышающие концентрации холестерина в крови [1]. СГХС — широко распространенное врожденное метаболическое нарушение [2, 3]. У больных СГХС выявляют с рождения значительное увеличение содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при нормальном или умеренно повышенном уровне триглицеридов [4]. Для СГХС характерно раннее развитие осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротического поражения сосудов мозга и нижних конечностей [5]. ИБС у пациентов с СГХС проявляется в возрасте до 45 лет у мужчин и до 55 лет у женщин [6]. Несмотря на распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГХС часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей и лиц молодого возраста [7]. Для своевременной диагностики СГХС используется метод каскадного генетического скрининга [8], представляющий собой поэтапную идентификацию пациентов с СГХС. На первом этапе проводится скрининг для определения повышенного уровня ОХС, далее у пациента с ГХС выполняется сбор семейного анамнеза и анализ клинических проявлений. В случае диагноза СГХС по клиническим критериям назначается молекулярно-генетическое исследование, и после подтверждения СГХС у пробанда проводят молекулярно-генетическое исследование его родственников с ГХС [8]. Патогенные варианты в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* опреде-

ляют фенотип СГХС в подавляющем большинстве случаев [1].

Пациентка шестнадцати лет обратилась в Городской липидный центр при НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН в феврале 2020 г. Жалоб на момент обращения не предъявляет. В анамнезе в 2019 г. при двукратном измерении выявлено повышение уровня ОХС до 10,3 ммоль/л и ХС ЛПНП до 7,5 ммоль/л. Семейный анамнез не отягощен по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза. При осмотре липоидной дуги роговицы ксантелазм и сухожильных ксантом не выявлено.

Лабораторные данные: содержание ОХС 10,30 ммоль/л, триглицеридов 0,82 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 1,44 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности 0,38 ммоль/л, ХС ЛПНП 7,50 ммоль/л, глюкозы 5,0 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 66 в минуту, вариант нормы. УЗИ брахиоцефальных артерий: не обнаружено утолщения комплекса «интима-медиа» и атеросклеротических бляшек.

Диагноз: СГХС, определенная. Выставлен пациентке согласно критериям Европейского общества по атеросклерозу (уровень ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гиполипидемической диеты в течение трех месяцев) [1]. Лечение: в течение трех месяцев больная соблюдала гиполипидемическую диету и принимала эзетемиб 10 мг/сут, без достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 3,5 ммоль/л (содержание ОХС 9,6 ммоль/л, ХС ЛПНП — 7,1 ммоль/л).



Семейная история и миссенс-вариант rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) гена *LDLR* (*a* — черным выделены члены семьи с фенотипом СГХС; G/A — носитель миссенс-мутации p.Glu308Lys в гетерозиготном варианте, G/G — носитель дикого варианта). Электрофореграмма последовательности с мутантным rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) гена *LDLR* (*b*)

Family history and missense variant rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) *LDLR* gene (*a* – the members of the family with FH phenotype are highlighted in black; G/A – carrier of the missense mutation p.Glu308Lys in the heterozygous variant, G/G – carrier of the wild variant). Electropherogram of the sequence with mutant rs879254721 NM_000527.5(LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) of *LDLR* gene (*b*)

Молекулярно-генетическое исследование: у пробанда выполнено таргетное секвенирование 43 генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена, на платформе Illumina (США). Таргетная панель генов для секвенирования включала гены, ассоциированные с аутосомно-доминантной формой СГХС: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*; гены *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, ассоциированные с аутосомно-рецессивной формой СГХС; гены *STAP1*, *LIPA*, *PNPLA5*, ассоциированные с вариациями фенотипа СГХС; другие гены.

Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs879254721 NM_000527.5 (LDLR):c.922G>A (p.Glu308Lys) в гене *LDLR* у пробанда и у матери пробанда в гетерозиготном варианте. Обнаруженная мутация подтверждена прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. Вариант rs879254721 индексируется в

базе данных HGMD (CM066911) и ClinVar ID: 251528 как вероятно патогенный. Ранее замена rs879254721 описана у пациентов СГХС в Нидерландах [9, 10] и в Польше [11].

В рамках проведения каскадного скрининга обследованы родители пациентки. У матери проба (46 лет) содержание ОХС 7,12 ммоль/л, триглицеридов 1,00 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,40 ммоль/л, ХС ЛПНП 5,27 ммоль/л, глюкозы 5,5 ммоль/л. При ультразвуковом обследовании брахиоцефальных артерий выявлено утолщение комплекса «интима-медиа» до 1,1 мм, атеросклеротических бляшек нет. У отца проба (уровень ХС ЛПНП составил 4,1 ммоль/л. Атеросклеротических бляшек и утолщения комплекса «интима-медиа» не обнаружены. Молекулярно-генетическое исследование выполнено у обоих родителей проба, у матери выявлен вариант rs879254721 (p.Glu308Lys) в гене *LDLR* в гетерозиготном варианте (рисунок).

Текущий статус пациента, 2022 г.: на фоне терапии аторвастатином 20 мг уровень ХС ЛПНП снизился до 3,6 ммоль/л.

Заключение

Пациенты с СГХС относятся к категориям высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12]. По рекомендациям Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society), скрининг для определения концентрации ОХС сыворотки крови должен быть проведен всем лицам в популяции до достижения ими возраста 20 лет. В случае семейного анамнеза СГХС или раннего развития ИБС определение содержания ОХС проводится начиная с возраста двух лет [13]. Высокий уровень ХС ЛПНП с рождения [14] и его кумулятивный эффект у пациентов с СГХС [15] играет существенную роль в раннем развитии осложнений атеросклеротического процесса, поэтому пациенты с СГХС должны находиться под наблюдением в течение всей жизни, начиная с раннего возраста. По данным исследований утолщение комплекса «интимедиа» брахиоцефальных артерий чувствительно к изменению содержания ХС ЛПНП [16], ассоциировано с повышенным риском ИБС, а также служит конечной точкой атеросклеротического процесса для терапевтических вмешательств [17].

Пациентам молодого возраста должна быть назначена адекватная липидснижающая терапия. Несмотря на применение липидснижающих препаратов, у пациентов с СГХС сохраняется высокий остаточный риск развития сердечно-сосудистых событий [18]. Независимо от

возможности проведения молекулярно-генетического исследования, все семьи с СГХС требуют постоянного наблюдения в течение жизни и целенаправленного клинического обследования.

Литературы

1. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V., Gurevich V.S., Voevoda M.I., Sergienko I.V., Shakhshneider E.V., Pokrovsky S.N., Konovalov G.A., Leontyeva I.V., Konstantinov V.O., Shcherbakova M.Yu., Zakharova I.N., Balakhonova T.V., Filippov A.E., Akhmedzhanov N.M., Aleksandrova O.Yu., Lipovetsky B.M. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2019; 15 (1): 58–98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейнер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*, 2019; 15 (1): 58–98.
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C. et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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: 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273
3. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I., Besseling J., Defesche J.C., Sijbrands E.J., Roeters van Lennep J.E., Stalenhoef A.F., Wiegman A., de Graaf J. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: Prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.*, 2015; 36: 560–565. doi: 10.1093/eurheartj/ehu058.
4. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J., Daemen M.J., Demer L.L., Hegele R.A., Nicholls S.J. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.*, 2020; 41: 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
5. Santos R.D., Gidding S.S., Hegele R.A., Cuchel M.A., Barter P.J., Watts G.F., Baum S.J., Catapano A.L., Chapman M.J., Defesche J.C. et al.; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016; 4: 850–861. doi: 10.1016/S2213-858730041-9
6. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M., Ose L., Averna M., Boileau C., Borén J. et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J.*, 2015; 36: 2425–2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157
7. Wiegman A. Lipid screening, action, and follow-up in children and adolescents. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2018; 20: 80. doi:10.1007/s11886-018-1014-7
8. Leren T.P., Finborud T.H., Manshaus T.E., Ose L., Berge K.E. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Commun. Genet.*, 2008; 11: 26–35. doi: 10.1159/000111637
9. Lombardi M.P., Redeker E.J., van Gent D.H., Smeele K.L., Weerdesteijn R., Mannens M.M. Molecular genetic testing for familial hypercholesterolemia in the Netherlands: a stepwise screening strategy enhances the mutation detection rate. *Genet Test*, 2006; 10 (2): 77–84. doi: 10.1089/gte.2006.10.77
10. van der Graaf A., Avis H.J., Kusters D.M., Vissers M.N., Hutten B.A., Defesche J.C., Huijgen R., Fouchier S.W., Wijburg F.A., Kastelein J.J., Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation*, 2011; 123 (11): 1167–1173. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979450
11. Chmara M., Wasag B., Zuk M., Kubalska J., Wegrzyn A., Bednarska-Makaruk M., Pronicka E., Wehr H., Defesche J.C., Rynkiewicz A., Limon J. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *J. Appl. Genet.*, 2010; 51 (1): 95–106. doi: 10.1007/BF03195716
12. Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., Defesche J., Ito M.K., Knowles J.W., McCrindle B., Raal F., Rader D., Santos R.D., Lopes-Virella M., Watts G.F., Wierzbicki A.S.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132 (22): 2167–2192. doi: 10.1161/CIR.0000000000000297
13. Harada-Shiba M., Arai H., Ishigaki Y., Ishibashi S., Okamura T., Ogura M., Dobashi K., Nohara A., Bujo H., Miyauchi K., Yamashita S., Yokote K.; Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2018; 25 (8): 751–770. doi: 10.5551/jat.CR003
14. Gallo A., Charriere S., Vimont A., Chapman M.J., Angoulvant D., Boccaro F., Cariou B., Carreau V., Carrié A., Bruckert E., Béliard S.; French REgistry of Familial hyperCHOLesterolemia (REFERCHOL) investigators. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2020; 306: 41–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.011

15. Korneva V., Kuznetsova T., Julius U. The role of cumulative LDL cholesterol in cardiovascular disease development in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Pers. Med.*, 2022; 12 (1): 71. doi: 10.3390/jpm12010071
16. Vergeer M., Zhou R., Bots M.L., Duivenvoorden R., Koglin J., Akdim F., Mitchel Y.B., Huijgen R., Sapre A., de Groot E., Sijbrands E.J., Pasternak R.C., Gagné C., Marais A.D., Ballantyne C.M., Isaacsohn J.L., Stalenhoef A.F., Kastelein J.J. Carotid atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia patients: a pooled analysis of the ASAP, ENHANCE, RADIANCE 1, and CAPTIVATE studies. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2010; 3 (4): 398–404. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.909655
17. de Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R., Meuwese M.C., Akdim F., Bots M.L., Kastelein J.J. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2008; 5 (5): 280–288. doi: 10.1038/ncpcardio1163
18. Sharifi M., Higginson E., Bos S., Gallivan A., Harvey D., Li K.W., Abeysekera A., Haddon A., Ashby H., Shipman K.E., Cooper J.A., Futema M., Roeters van Lennep J.E., Sijbrands E.J.G., Labib M., Nair D., Humphries S.E. Greater preclinical atherosclerosis in treated monogenic familial hypercholesterolemia vs. polygenic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2017; 263: 4050150411. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.015

Сведения об авторах:

Ольга Владимировна Тимошенко, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Динара Евгеньевна Иваношук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Сергей Евгеньевич Семаев, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse85@ngs.ru

Людмила Дмитриевна Латынцева, канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ИЦиГ СО РАН; зам. руководителя филиала по научной работе, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Timoshchenko, junior researcher, laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, cardiologist, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher in the laboratory of human molecular genetics, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; researcher in the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Sergey E. Semaev, researcher laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse85@ngs.ru

Lyudmila D. Latyntseva, Ph.D. honey. sciences, head. department of internal medicine, senior researcher, laboratory of emergency cardiology, ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Elena V. Shakhtshneider, PhD, MD, head of the laboratory monogenic form of common diseases, ICG SB RAS; leader researcher in the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru, shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

Статья поступила 07.02.2022

После доработки 10.02.2022

Принята к печати 15.02.2022

Received

07.02.2022

Revision received

10.02.2022

Accepted

15.02.2022



Инфаркт миокарда у пациента после ортотопической трансплантации сердца, причины развития и особенности ведения

Б.Ю. Тайтакова¹, А.Ю. Сердечная^{1, 2}, И.А. Сукманова^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Алтайский краевой кардиологический диспансер»
656055, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, 46

Описан клинический случай ведения пациента с инфарктом миокарда, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца. Основной причиной инфаркта миокарда на трансплантированном сердце является васкулопатия сердечного аллотрансплантата (ВСА) – быстро прогрессирующая форма атеросклероза. Процесс включает в себя концентрическое сужение просвета коронарных артерий, его продолжительность составляет от нескольких месяцев до нескольких лет после трансплантации. В настоящее время ВСА является ограничивающим фактором в долгосрочной выживаемости аллотрансплантата. По данным реестра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), ангиографические признаки ВСА обнаруживаются у 8–10 % пациентов через 1 год, у 20 % – через 3 года, у 30 % – через 5 лет, у 45 % – через 8 лет, и более чем у 50 % – через 10 лет. В данной статье представлены последние имеющиеся патофизиологические данные о ВСА, методы диагностики, профилактики, ведения, лечения и дальнейший прогноз инфаркта миокарда у пациентов с трансплантированным сердцем. Также в дополнение описан клинический случай пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST после ортотопической трансплантации сердца. Авторы участвовали в разработке концепции и дизайна статьи. Рукопись обоснована и проверена на важность интеллектуального содержания. Рукопись окончательно утверждена авторами для публикации. Авторы согласны нести ответственность за все части работы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, трансплантация сердца, васкулопатия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тайтакова Б.Ю., e-mail: btaitakova96@gmail.com

Для цитирования: Тайтакова Б.Ю., Сердечная А.Ю., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда у пациента после ортотопической трансплантации сердца, причины развития и особенности ведения. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 81–86. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-81-86

Myocardial infarction in a patient after orthotopic heart transplantation, causes of development and management features

B.Yu. Taitakova¹, A.Yu. Serdechnaya^{1, 2}, I.A. Sukmanova^{1, 2}

¹ Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin av., 40

² Altai Regional Cardiology Dispensary
656055, Russia, Altai Territory, Barnaul, Malakhov str., 46

This article describes a clinical case of management of a patient with myocardial infarction (MI) who underwent orthotopic heart transplantation. The main cause of myocardial infarction in a transplanted heart is cardiac allograft vasculopathy (ICA), a rapidly progressive form of atherosclerosis. The process involves concentric narrowing of the lumen of the coronary arteries, usually occurring

from several months to several years after transplantation. Currently, ICA is the limiting factor in the long-term survival of the allograft. According to the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), angiographic signs of ICA are found in 8–10 % of patients after 1 year, in 20 % after 3 years, in 30 % after 5 years, in 45 % after 8 years, and more than in 50 % after 10 years. This article presents the latest available pathophysiological data on ICA, methods of diagnosis, prevention, management, treatment and further prognosis of myocardial infarction in patients with heart transplants. In addition, a clinical case of a patient with myocardial infarction without ST-segment elevation after orthotopic heart transplantation is described. The authors participated in the development of the concept and design of the article. The manuscript is grounded and verified for the importance of intellectual content. The manuscript was finally approved by the authors for publication. The authors agree to be responsible for all parts of the work.

Keywords: myocardial infarction, heart transplantation, vasculopathy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Taitakova B.Yu., e-mail: btaitakova96@gmail.com

Citation: Taitakova B.Yu., Serdechnaya A.Yu., Sukmanova I.A. Myocardial infarction in a patient after orthotopic heart transplantation, causes of development and management features. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 81–86. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-81-86

Острый коронарный синдром (ОКС) довольно редко встречается у лиц с трансплантированным сердцем [1]. Значительно затрудняет диагностику то, что в результате денервации сердца у пациентов зачастую не наблюдается типичных ангинозных болей. Первыми клиническими симптомами могут быть желудочковые нарушения ритма, острая сердечная недостаточность и даже внезапная сердечная смерть [2]. Распространенность васкулопатии сердечного аллотрансплантата (BCA) у больных после трансплантации сердца со временем увеличивается. По данным реестра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), ангиографические признаки BCA обнаруживаются у 8–10 % пациентов через 1 год, у 20 % — через 3 года, у 30 % — через 5 лет, у 45 % — через 8 лет, и более чем у 50 % — через 10 лет [3]. В течение 1 года после трансплантации сердца BCA стала причиной 10–14 % летальных случаев [4].

Цель настоящего исследования — на примере конкретного клинического случая рассмотреть особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда у пациента после перенесенной ортотопической трансплантации сердца с обзором литературных источников.

Материал и методы

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Атеросклероз». Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Результаты

Клинический случай пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST после ортотопической трансплантации сердца. Мужчина 31 года с трансплантацией сердца в анамнезе обратился в ЦРБ с жалобами на дискомфорт в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левое плечо, слабость, чувство подступающего «кома в горле», самостоятельно купирующиеся в покое, одышку при подъеме до второго этажа. По ЭКГ: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 107 ударов в минуту, электрическая ось сердца отклонена вправо, нарушение процессов реполяризации по нижней стенке. Содержание тропонина I в сыворотке крови 2,1 нг/мл. Пациент переведен в специализированный центр для определения дальнейшей тактики ведения и лечения.

Дотрансплантационный анамнез — дилатационная кардиомиопатия собственного сердца, хроническая сердечная недостаточность стадии 2Б. Ортотопическая трансплантация сердца выполнена в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздрава России 3 года назад. Находится под наблюдением по программе ведения пациентов после трансплантации. Очередная эндомикардиальная биопсия в 2021 г. показала признаки клеточного и гуморального отторжения. Проходило лечение в специализированном стационаре. На контрольной эндомикардиальной биопсии ЭМБ выявлено, что острое клеточное отторжение купировано.

Ухудшение состояния через 3 месяца. Объективно на момент поступления: состояние па-

пациента средней степени тяжести. Рост 180 см, вес: 88 кг, индекс массы тела 27,1 кг/м². Температура 36,6 °С. Частота дыхательных движений 16 в минуту, ЧСС 120 ударов в минуту. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. В легких перкуторно легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумов нет. Печень у края реберной дуги. Периферических отеков нет.

Лабораторно выявлен прирост содержания маркера некроза миокарда тропонина I – 1,24 нг/мл, в динамике через 5 часов – 2,33 нг/мл. Липидограмма в динамике без значимых отклонений от целевых показателей: содержание общего холестерина 2,4 ммоль/л, триглицеридов 1,1 ммоль/л, липопротеинов высокой и низкой плотности – соответственно 0,95 и 0,95 ммоль/л. Концентрация такролимуса 10,6 нг/мл. По ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 110 ударов в минуту. Депрессия сегмента ST до 1,5–2 мм по переднебоковой и нижней стенкам. Эхокардиография: левое предсердие 43 мм, левый желудочек: конечный диастолический размер 44 мм, конечный систолический размер 30 мм, фракция выброса по Тейхольцу 60,08 %, без зон гипокинеза, глобальный пик деформации (GLPS) 9,9 %. Риск госпитальной смерти по шкале GRACE при поступлении – 72 балла.

По данным коронароангиографии: тип кровоснабжения миокарда – сбалансированный; ствол левой коронарной артерии без патологии; передняя нисходящая артерия – мышечный мостик в средней трети, суживающий просвет сосуда до 30 %; огибающая артерия – протяженный стеноз в проксимальной трети 90 %, дистальный кровоток TIMI II; ветвь тупого края окклюзирована от устья, визуализируются страты стента в проекции ее проксимального отдела; правая коронарная артерия без патологии.

Проведено эндоваскулярное лечение: баллонная ангиопластика со стентированием огибающей артерии, стент (с покрытием) Калипсо (сиролимус) 3,5 × 23 мм. Назначена двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) – ацетилсалициловая кислота 100 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза в день. Длительность ДАТТ определена по шкале DAPT – 12 месяцев, ни в одной из шкал не учитывается трансплантированное сердце. Также назначены ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатин 80 мг, гастропротектор из группы ингибиторов протонной помпы омепразол 20 мг за 30 мин до еды, иммуносупрессивная терапия: ингибитор кальциневрина такролимус 1,5 мг 2 раза в день, микофенолат

мофетил 1000 мг 2 раза в день, глюкокортикостероид метилпреднизолон 4 мг.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендовано продолжить прием препаратов ДАТТ: ацетилсалициловая кислота 100 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза в день. Длительность ДАТТ определена по шкале DAPT – 12 месяцев, аторвастатин 80 мг, омепразол 20 мг за 30 мин до еды, такролимус 1,5 мг 2 раза в день, микофенолат мофетил 1000 мг 2 раза в день, метилпреднизолон 4 мг. Рекомендовано определение концентрации такролимуса через одну неделю, далее один раз в три месяца, эндомиокардиальная биопсия и коронароангиография через 3–6 месяцев.

Обсуждение

Основной причиной ОКС является ВСА – быстро прогрессирующая форма атеросклероза. Процесс включает в себя концентрическое сужение просвета коронарных артерий, его продолжительность составляет от нескольких месяцев до нескольких лет после трансплантации. В настоящее время ВСА служит ограничивающим фактором в долгосрочной выживаемости аллотрансплантата [5]. У реципиентов трансплантата с установленной ВСА аутопсийные исследования демонстрируют, что заболевание представляет собой комбинацию традиционно-го атеросклероза, фибромышечной гиперплазии интимы и васкулита и является формой хронического отторжения аллотрансплантата [6].

На данный момент патоморфологические механизмы развития ВСА изучены не полностью, однако установлена связь с рецидивирующим клеточным отторжением, опосредованным антителами отторжением и несовместимостью донора и реципиента по HLA [3]. Значительно увеличивает риск развития ВСА наличие ишемической болезни сердца или гипертрофии левого желудочка у донора [7]. Гипертония, пожилой возраст, мужской пол, ожирение, сахарный диабет являются факторами риска развития ВСА в равной мере, если они наблюдались у донора и реципиента [3]. Недавние исследования показали, что цитомегаловирусная инфекция также связана с увеличением частоты развития ВСА [8].

Клиника и диагностика инфаркта миокарда у пациента с трансплантированным сердцем. Поскольку у реципиентов аллотрансплантата сердце денервировано, у пациентов не наблюдается типичной стенокардии. Проявления ВСА на поздних сроках включают одышку, обмороки, декомпенсацию сердечной недостаточности, безболевой инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть [4]. Поэтому пациенты должны

проходить рутинное обследование для выявления ВСА. Для обнаружения острого повреждения миокарда могут использоваться сердечные тропонины [9]. В недавних исследованиях показано, что такие маркеры, как NT-proBNP, С-реактивный белок и фактор фон Виллебранда, позволяют прогнозировать смертность от всех причин у данной категории больных [8, 10].

Коронароангиография является золотым стандартом в диагностике и лечении ВСА. Несмотря на недостаточную точность в диагностике ранней ВСА, она помогает достоверно исключить обструктивное поражение коронарных артерий. На основании ангиографических данных и функции аллотрансплантата в рекомендациях ISHLT разработана следующая система классификации для ВСА. ISHLT CAV0 (не значимая): ангиографическое поражение не обнаруживается; ISHLT CAV1 (легкая): стеноз ствола левой коронарной артерии <50 %, основной сосуд с максимальным поражением <70 % или стеноз любой ветви <70 % (включая диффузное сужение) без дисфункции аллотрансплантата; ISHLT CAV2 (умеренная): стеноз ствола левой коронарной артерии >50 %, основных ветвей >70 % или стеноз ветвей второго порядка >70 %, без дисфункции аллотрансплантата; ISHLT CAV3 (тяжелая): стеноз ствола левой коронарной артерии >50 % или двух и более основных ветвей >70 %, или стеноз любой ветви второго порядка >70 % во всех трех бассейнах, или ISHLT CAV1 или CAV2 с дисфункцией аллотрансплантата (определяется как фракция выброса желудочков ≤45 % в сочетании с нарушением локальной сократимости левого желудочка) [3].

Внутрисосудистое УЗИ является стандартом для выявления доклинической ВСА. Увеличение более чем на 0,5 мм минимальной толщины интимы в течение первого года — мощный предиктор развития инфаркта миокарда, поздних ангиографических аномалий и общей смертности [11]. По критериям внутрисосудистого УЗИ наличие ВСА диагностируется тогда, когда минимальная толщина интимы эпикардального коронарного сосуда составляет более 0,3 мм, а значительная ВСА определяется при превышении минимальной толщины интимы 0,5 мм [8].

При проведении коронароангиографии можно оценить резерв коронарного кровотока. У пациентов с трансплантированным сердцем нарушение коронарного кровотока коррелирует с измерениями бляшек и предсказывает ухудшение функции левого желудочка через 2 года [12].

Профилактика и лечение инфаркта миокарда. Учитывая риски, связанные с васкулопатией, и ограниченные способы лечения, профилактика ВСА имеет первостепенное значение. У паци-

ентов с трансплантацией сердца независимо от уровня холестерина статины улучшают выживаемость, снижают риск развития ВСА и отторжения трансплантата. Преимущества статинов могут быть связаны с их противовоспалительной активностью и способностью восстанавливать нарушенные функции эндотелия, а также с их липидоснижающими свойствами [13]. Для контроля артериального давления у пациентов рекомендованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов [14]. Выбор режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации влияет на предотвращение и подавление отторжения трансплантата. Комбинация такролимуса и микофенолата популярна из-за ее эффективности в предотвращении клеточного отторжения и в снижении риска ВСА [13]. Ингибиторы сигнала пролиферации (сиролимус и эверолимус) стали препаратами выбора для коронарных стентов с лекарственным покрытием для предотвращения рестеноза внутри стента [15].

Чрескожная реваскуляризация (ЧКВ) васкулопатии аллотрансплантата часто рассматривается при очаговых поражениях, но долгосрочные преимущества процедуры обычно ограничиваются диффузным характером заболевания. Баллонная ангиопластика у этих пациентов имеет высокую частоту рестеноза, потребность в повторных вмешательствах высока из-за развития новых поражений. Появление стентов с лекарственным покрытием снизило частоту рестеноза ВСА (с 15 до 31 %). ЧКВ безопасна и ассоциируется с немедленным успехом в 92–94 % случаев, но частота рестеноза стентов составляет 20–55 % через 6–15 месяцев после ЧКВ [16]. Тактика ведения после ЧКВ не отличается от ведения пациентов с инфарктом миокарда [9]. Если же реваскуляризация невозможна и симптомы ВСА прогрессируют, то единственным методом лечения остается ретрансплантация сердца с коэффициентом выживаемости более 85 % через один год после трансплантации. Оптимальным пациентом для повторной трансплантации является молодой человек с межтрансплантационным интервалом более двух лет [17].

Прогноз. После того как заболевание в легкой форме идентифицируется ангиографически, вероятность прогрессирования до тяжелого ВСА в течение 5 лет увеличивается с 9 до 19 %. У пациентов с как минимум одноочаговым стенозом ≥40 % выживаемость составила 67 % через один год, 44 % — через 2 года и 17 % — через 5 лет, при поражении трех сосудов — 13 % через 2 года [8]. Лица с поражением коронарных артерий от 30 до 60 %, у которых наблюдалось увеличение степени стеноза через один

год, имели более высокие показатели реваскуляризации и внезапной смерти. Отсутствие прогрессирования поражения коронарных артерий через один год указывает на то, что у данного пациента, скорее всего, не будет клинических проявлений в течение 6 лет наблюдения [14].

Заключение

Диагностика и лечение инфаркта миокарда у пациентов с трансплантированным сердцем усложняются нетипичной клиникой течения, развитием ВСА, наличием ишемической болезни сердца у донора. Повышение содержания в крови NT-proBNP, С-реактивного белка и фактора фон Виллебранда предсказывает высокий риск развития ВСА, но из-за низкой специфичности маркеров требуются дополнительные исследования в этом направлении. Выбор медикаментозного лечения у данных пациентов основывается на действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОКС, однако в указанных экспертных документах не учитывается аллотрансплантант как сопутствующее заболевание, требующее особого внимания при дальнейшем диспансерном наблюдении. Стентирование коронарных артерий у пациентов с ВСА приводит к некоторой клинической пользе, но основным направлением должно стать не лечение, а профилактика ВСА путем контроля факторов риска и использованием иммуносупрессивной терапии. Для оптимизации схем иммуносупрессии у пациентов после трансплантации сердца необходимо провести рандомизированные исследования, чтобы снизить частоту возникновения ВСА.

Литература

- Peter S., Hulme O., Deuse T., Vrtovec B., Fearon W.F., Hunt S., Haddad F. ST-elevation myocardial infarction following heart transplantation as an unusual presentation of coronary allograft vasculopathy: a case report. *Transplant. Proc.*, 2013; 45: 787. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.08.021
- Langstraat M., Musters K.J.S., Manintveld O., Massetti M., Potena L. Coronary artery disease in heart transplantation: new concepts for an old disease. *Transpl. Int.*, 2018; 31 (8): 787–827. doi: 10.1111/tri.13141
- Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., Benden C., Christie J.D., Dipchand A.I., Dobbels F., Kirk R., Rahmel A.O., Hertz M.I. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report—2012. *J. Heart Lung Transplant.*, 2012; 31: 1052–1064. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.002
- Colvin-Adams M., Agnihotri A. Cardiac allograft vasculopathy: current knowledge and future direction. *Clin. Transplant.*, 2011; 25(2): 175–184. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01307.x
- Lopez-Sainz A., Barge-Caballero E., Barge-Caballero G., Couto-Mallon D., Paniagua-Martin M.J., Seoane-Quiroga L., Iglesias-Gil C., Herrera-Norena J.M., Cuenca-Castillo J.J., Vazquez-Rodriguez J.M., Crespo-Leiro M.G. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes. *Eur. J. Heart Fail.*, 2018; 20: 385. doi: 10.1002/ehf.886
- Lu W.H., Palatnik K., Fishbein G.A., Lai C., Levi D.S., Perens G., Alejos J., Kobashigawa J., Fishbein M.C. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts. *J. Heart Lung Transplant.*, 2011; 30: 1044–1050. doi: 10.1016/j.healun.2011.04.008
- Goland S., Czer L.S., Kass R.M., Siegel R.J., Mirocha J., de Robertis M.A., Lee J., Raissi S., Cheng W., Fontana G., Trento A. Use of cardiac allografts with mild and moderate left ventricular hypertrophy can be safely used in heart transplantation to expand the donor pool. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51: 1214–1220. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.052
- Jentzer J., Hickey G., Khandhar S. Transplant coronary heart disease: challenges and solutions. *Transplant. Res. Risk Manag.*, 2014; 6: 117–127. doi: 10.2147/TRRM.S50846
- Russian Society of Cardiology. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. *Clinical Guidelines*, 2020. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации*, 2020; 11(25): 3–157. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
- Miller C.A., Chowdhary S., Ray S.G. Role of non-invasive imaging in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2011; 4: 583–593. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961425
- Logani S., Saltzman H.E., Kurnik P., Eisen H.J., Ledley G.S. Clinical utility of intravascular ultrasound in the assessment of coronary allograft vasculopathy: a review. *J. Interv. Cardiol.*, 2011; 24: 9–14. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00600.x
- Schmauss D., Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation*, 2008; 117: 2131–2141. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711911
- Crespo-Leiro M.G., Marzosa-Rivas R., Barge-Caballero E., Paniagua-Martin M.J. Prevention and treatment of coronary artery vasculopathy. *Curr. Opin. Organ. Transplant.*, 2012; 17: 546–550. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283577fd9
- Erinc K., Yamani M.H., Starling R.C., Crowe T., Hobbs R., Bott-Silverman C., Rincon G., Young J.B., Feng J., Cook D.J., Smedira N., Tuzcu E.M. The effect of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. *J. Heart Lung Transplant.*, 2005; 24: 1033–1038. doi: 10.1016/j.healun.2004.06.005
- Dasari T.W., Henneby T.A., Hanna E.B., Sauce J.F. Drug eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy: a systematic review of literature. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2011; 77: 962–969. doi: 10.1002/ccd.22975

16. Agarwal S., Parashar A., Kapadia S.R., Tuzcu E.M., Modi D., Starling R.C., Oliveira G.H. Long-term mortality after cardiac allograft vasculopathy: implications of percutaneous intervention. *JACC Heart Fail.*, 2014; 2: 281–288. doi: 10.1016 / j.jchf.2014.01.003
17. Tjang Y.S., Tenderich G., Hornik L., Korfer R. Cardiac retransplantation in adults: an evidence-based systematic review. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008; 56: 323–327. doi: 10.1055/c-2008-1038662

Сведения об авторах:

Быйанду Юрьевна Тайтакова, ординатор 2 года кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсами ДПО, ORCID: 0000-0002-3216-2034

Анастасия Юрьевна Сердечная, врач-кардиолог кардиологического отделения острого коронарного синдрома, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсами ДПО, ORCID: 0000-0002-1293-2206

Ирина Александровна Сукманова, д-р мед. наук, зав. кардиологическим отделением острого коронарного синдрома, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсами ДПО, ORCID: 0000-0001-8328-4050

Information about the authors:

Byiandu Yu. Taitakova, Intern at the department of cardiology and cardiovascular surgery with APE courses, ORCID: 0000-0002-3216-2034

Anastasiya Yu. Serdechnaya, cardiologist of the cardiology department of acute coronary syndrome, assistant of the department of cardiology and cardiovascular surgery with APE courses, ORCID: 0000-0002-1293-2206

Irina A. Sukmanova, doctor of medical sciences, head of the cardiology department of acute coronary syndrome, professor of the department of cardiology and cardiovascular surgery with APE courses, ORCID: 0000-0001-8328-4050

Статья поступила 21.12.2021

После доработки 05.02.2022

Принята к печати 10.02.2022

Received

21.12.2021

Revision received

05.02.2022

Accepted

10.02.2022



*ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ***Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2021 год****Раздел 7. Ключевые положения****Факторы сердечно-сосудистого риска и классификация рисков**

- Основными факторами сердечно-сосудистого риска являются уровень ХС, АД, курение сигарет, СД и ожирение.
- Для достижения конечных целей лечения у практически здоровых людей, пациентов с установленным АССЗ и пациентов с СД факторы риска рассматриваются поэтапно.
- 10-летний сердечно-сосудистый риск оценивается у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет по шкале SCORE2, а у людей старше 70 лет — по шкале SCORE2-OP.
- Решения о лечении нарушений липидного обмена и АД определяют возрастные 10-летние пороговые значения сердечно-сосудистого риска — вместе с учетом модификаторов риска, старческой астении («хрупкости»), сопутствующих заболеваний, пожизненного сердечно-сосудистого риска, пользы от лечения, полипрагмазии и предпочтений пациентов.
- Существуют различные варианты информирования пациента о (остаточном) сердечно-сосудистом риске с учетом его индивидуальных особенностей.

Модификаторы риска

- Психосоциальный стресс способствует развитию риска АССЗ.
- Текущие оценки риска могут занижать или завышать сердечно-сосудистый риск в различных группах этнических меньшинств.
- Оценка индекса коронарного кальция — наиболее зарекомендовавший себя метод визуализации для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска.
- «Хрупкость» является функциональным фактором риска как сердечно-сосудистой, так и не-сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
- Оценка «хрупкости» не определяет необходимости какого-то конкретного лечения, а скорее, позволяет составить индивидуальный план ухода с заранее определенными приоритетами.
- Следует регулярно запрашивать семейный анамнез, и за положительным семейным анамнезом преждевременного АССЗ должна последовать всесторонняя оценка сердечно-сосудистого риска.
- Текущие данные не подтверждают использование показателей геномного риска при оценке сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики.
- Развитие и прогнозирование АССЗ связаны с изменениями социального статуса пациента.
- Загрязнение воздуха тесно связано с АССЗ.
- Не нужно регулярно измерять дополнительные циркулирующие биомаркеры крови и мочи.
- Следует оценивать сердечно-сосудистый риск у лиц с ожирением.

Клинические условия

- ХБП является независимым фактором риска АССЗ, а АССЗ служит основной причиной смерти при ХБП.
- Кратковременное снижение альбуминурии примерно на 30 % после начала ингибирования РААС улучшает сердечно-сосудистые и почечные исходы.
- Аналогичным образом ингибиторы SGLT2 принесут долгосрочную пользу при сердечно-сосудистых и почечных рисках.
- ФП связана с повышением риска смерти и сердечно-сосудистого риска.
- ИБС представляет собой наиболее распространенное клиническое проявление атеросклероза КА.

- Диагностированная СН, а также бессимптомная дисфункция левого желудочка увеличивают риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний).

- Существует сходство между факторами риска развития рака и сердечно-сосудистых заболеваний; сердечно-сосудистый риск у онкологических пациентов зависит как от токсического влияния лечения на сердечно-сосудистую систему, так и от индивидуальных особенностей пациента.

- Признаки или симптомы сердечной дисфункции следует контролировать до лечения, периодически во время него и после лечения.

- Следует настоятельно рекомендовать занятия спортом, в частности аэробные упражнения, для предотвращения кардиотоксичности.

- ХОБЛ является основным фактором сердечно-сосудистого риска, особенно АССЗ, инсульта и СН.

- Пациенты с ХОБЛ склонны к аритмиям (ФП и желудочковой тахикардии) и внезапной сердечной смерти.

- Все пациенты с ХОБЛ должны быть обследованы на наличие ССЗ.

- Традиционные лекарства от ХОБЛ обычно безопасны с точки зрения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

- Хронические воспалительные заболевания повышают сердечно-сосудистый риск.

- Риск ЗАНК и ИБС у ВИЧ-инфицированных повышен.

- Существует связь между инфекциями гриппа, пародонтитом и АССЗ.

- Мигрень, особенно мигрень с аурой, является независимым фактором риска развития инсульта и ИБС.

- При использовании комбинированных гормональных контрацептивов и курении сигарет увеличивается риск развития ишемического инсульта у пациентов с мигренью с аурой.

- Невосстанавливающий сон и его продолжительность, значительно отличающаяся от оптимальных 7 часов, связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском.

- Психические расстройства распространены среди населения (27 % за 12 месяцев) и связаны с повышенной смертностью.

- Возникновение ССЗ увеличивает риск психических расстройств в 2,2 раза, что приводит к ухудшению прогноза.

- Некоторые психические расстройства — даже симптомы тревоги и депрессии — связаны с развитием ССЗ и неблагоприятным прогнозом у лиц с ССЗ (ИБС, артериальная гипертензия, ФП, СН).

- Повышенная смертность в основном вызвана факторами риска, зависящими от модели поведения (например, пристрастие к курению) и снижением способности к самообслуживанию (например, приверженность к лечению).

- НАЖБП связана с другими кардиометаболическими факторами риска.

- Пациентов с НАЖБП необходимо обследовать на наличие других кардиометаболических факторов риска.

- Условия, зависящие от пола:

- преэклампсия и гипертония при беременности связаны с более высоким сердечно-сосудистым риском;

- синдром поликистозных яичников провоцирует значительный риск развития СД в будущем;

- эректильная дисфункция связана с риском развития ССЗ и смертностью у мужчин;

- следует рассмотреть возможность оценки сердечно-сосудистого риска у мужчин с эректильной дисфункцией;

- вопросы об эректильной дисфункции должны быть стандартной процедурой при обычной оценке сердечно-сосудистого риска у мужчин.

Факторы риска и вмешательства на индивидуальном уровне

- Регулярная физическая активность является основой профилактики АССЗ.

- Всем взрослым рекомендуется аэробная физическая активность в сочетании с силовыми упражнениями и сокращением времени сидячего образа жизни.

- Здоровое питание снижает риск развития сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний.

- Переход от животного к растительному рациону питания может снизить риск развития ССЗ.

- Достижение и поддержание здорового веса за счет изменения образа жизни благоприятно влияет на факторы риска (уровень АД, липидов, метаболизм глюкозы) и снижает сердечно-сосудистый риск.

- Когда изменения в рационе питания и физической активности, а также другие традиционные неинвазивные вмешательства оказываются безуспешными, следует рассмотреть возможность бариатрической хирургии для снижения веса у пациентов с высоким риском.

- Также могут быть рассмотрены препараты против ожирения с защитными эффектами против развития АССЗ.

- Пациенты с психическими расстройствами находятся в группе повышенного риска, связанного с образом жизни, который необходимо распознавать и лечить.

- Психиатрическая помощь уменьшает симптомы стресса, улучшает качество жизни, снижает риск суицидов и может улучшить сердечно-сосудистые исходы.

- Лечение больных с АССЗ с психическими расстройствами требует междисциплинарного сотрудничества и общения с пациентом.

- Отказ от курения резко снижает сердечно-сосудистый риск и является наиболее экономически эффективной стратегией профилактики АССЗ.

- Имеются убедительные доказательства в пользу медикаментозных вмешательств: НЗТ, бупропион, варениклин и комбинированные препараты. Наиболее эффективна помощь с использованием медикаментозной терапии и последующая поддержка.

- Чем меньше, тем лучше: влияние ХС ЛНП на сердечно-сосудистый риск, по всей видимости, определяется как исходным уровнем, так и общей продолжительностью воздействия ХС ЛНП.

- Снижение содержания ХС ЛНП с помощью статинов, эзетимиба и, при необходимости и экономической эффективности, ингибиторов PCSK9 уменьшает сердечно-сосудистый риск пропорционально достигнутому абсолютному снижению уровня ХС ЛНП.

- Когда в соответствии с уровнем риска целевой уровень ХС ЛНП не может быть достигнут, необходимо снизить сначала концентрацию ХС ЛНП не менее чем на 50 %, а затем другие факторы риска в рамках совместного с пациентом процесса принятия решений.

- При подозрении на гипертонию диагноз необходимо подтвердить повторным измерением АД в медицинском кабинете при повторных посещениях, мониторингом АД амбулаторно или на дому.

- Изменение образа жизни показано всем пациентам с гипертонией и может отсрочить необходимость медикаментозного лечения или дополнить его эффект, снижающий АД.

- Медикаментозное лечение, снижающее АД, рекомендуется большинству взрослых людей, АД которых, измеряемое в медицинском учреждении, составляет $\geq 140/90$ мм рт. ст., и всем взрослым с АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.

- Целевой уровень АД ниже, чем в предыдущих рекомендациях ESC по профилактике ССЗ для всех групп пациентов, включая пожилых.

- Рекомендуется более широкое применение комбинированной терапии со стратегией «одной таблетки» с целью улучшения приверженности пациента к лечению АД.

- Для лечения большинства пациентов следует использовать простой алгоритм медикаментозной терапии, основанный на комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, или всеми тремя. При наличии показаний также можно использовать бета-адреноблокаторы.

- Многие пациенты с артериальной гипертензией подвержены существенному риску и получают пользу от терапии статинами при первичной профилактике. Для вторичной профилактики показана антитромбоцитарная терапия.

- Для людей с СД 2 типа решающее значение имеет многофакторный подход, включающий изменения образа жизни.

- Лечение гипергликемии снижает риск микрососудистых осложнений и, в меньшей степени, риск развития ССЗ. Целевые показатели гликемии необходимо уменьшить у пожилых людей и «хрупких» пациентов.

- Новые антигипергликемические препараты особенно важны для людей с СД 2 типа с АССЗ и (повышенным риском) СН или заболеваниями почек в целом независимо от уровня гликемии.

Сахарный диабет 1 типа

- Интенсивное лечение гипергликемии при СД снижает риск микро- и макрососудистых осложнений и преждевременной смертности; рекомендуется целевой уровень гликированного гемоглобина 6,5–7,5 % (48–58 ммоль/моль).

- Для снижения сердечно-сосудистого риска при СД 1 типа не рекомендуется метформин.

- Дапаглифлозин рекомендован при СД 1 типа, хотя при такой терапии существует повышенный риск развития диабетического кетоацидоза.

- Сосредоточенность на других факторах риска, в частности на курении, АД и уровне ХС, остается важным для снижения сердечно-сосудистого риска при СД 1 типа.

- Все пациенты с установленным АССЗ нуждаются в антитромботической терапии в том или ином виде.
- Противовоспалительная терапия является многообещающей стратегией профилактики ССЗ.
- Пациенты после ОКС и/или аортокоронарного шунтирования/ЧКВ или с ХСН со сниженной фракцией выброса должны как можно раньше участвовать в структурированных, многопрофильных профилактических и кардиопрограммах, основанных на физических упражнениях.
- Профилактические и кардиопрограммы, основанные на физических упражнениях, должны соответствовать определенным стандартам качества и подбираться индивидуально под профиль каждого пациента.
- Необходимо поощрять и расширять участие и долгосрочную приверженность этим программам. Для достижения этой цели могут помочь телереабилитация и здравоохранение.

Популяционные подходы к профилактике ССЗ

Физическая активность

- Значительная часть населения земного шара, в частности европейское население, демонстрирует высокий уровень малоподвижного образа жизни и отсутствия физической активности.
- Доля лиц, регулярно занимающихся спортом, среди мужчин больше, чем у женщин.
- Глобальный прогресс в повышении физической активности идет медленно в основном из-за недостатка в осведомленности и инвестициях.
- Информация об оптимальном количестве различных видов физической активности для пациентов с ССЗ и для общей профилактики все еще остается спорной и часто обновляется. Тем не менее полезно увеличить физическую активность от умеренной до интенсивной и сократить сидячий образ жизни, а любой уровень физической активности считается лучше ее отсутствия.
- Врачам следует обеспечить выполнение пациентами физических упражнений для укрепления здоровья таким же образом, как и при назначении лекарств, а также поощрять их со стороны других медицинских работников.
- Мероприятия по физической активности, ориентированные на население, эффективно продвигать среди разных по возрасту, полу и расе групп, среди населения с высоким, средним и низким уровнем дохода, а также в различной окружающей обстановке (например, детский сад, школа, спортивные залы, компании и рабочие места в целом).
- Ежедневная физическая активность в школе должна быть не менее 3 часов в неделю, предпочтительно 60 минут в день.
- Подходы, ориентированные как на население, так и на отдельных людей, взаимодополняют друг друга.
- Диета.
- Выбор здоровой пищи улучшат структурные мероприятия, такие как изменения в цепочке поставок сельскохозяйственной продукции и пищевой промышленности, изменение состава продуктов, ограничения на (цифровой) маркетинг среди детей, налоги на нездоровые продукты питания/питательные вещества и маркировка продуктов питания, ориентированная на потребителя.
- Здоровая среда в обществе, в общественном транспорте, в школах и на рабочих местах будет способствовать здоровому образу жизни.
- Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 годы, продленный до 2025 года, рекомендует поставить задачи на глобальных, региональных и национальных повестках дня. В рамках 10 добровольных глобальных целей, которые необходимо достичь в 2025 году, предусматривается относительное сокращение среднего потребления населением соли/натрия на 30 %.

Курение и употребление табака

- Подростковый возраст — наиболее уязвимый период для пристрастия к курению, который будет иметь последствия всю жизнь.
- Предыдущие профилактические кампании по сокращению употребления табака среди девочек были менее результативны, чем среди мальчиков.
- Подростков необходимо информировать, что курение не помогает контролировать вес.
- Высокие налоги на все табачные изделия являются наиболее эффективной стратегической мерой по сокращению потребления табака молодежью.
- Необходимо ввести ограничения на бездымный (некурительный) табак и электронные сигареты в силу убедительных доказательств их вреда.

- Использование простой неброской упаковки существенно снижает привлекательность табачных изделий.
- Необходимо ввести ограничения на рекламу, продвижение и спонсирование табачной промышленности.
- Цель состоит в том, чтобы принять общеевропейское решение о свободной от курения Европе к 2030 году.

Алкоголь

- Употребление алкоголя является ведущим фактором риска преждевременной смерти и инвалидности среди людей в возрасте 15–49 лет, употреблению алкоголя сопутствует повышенная смертность от ССЗ.
- Меры по борьбе с пагубным воздействием алкоголя являются экономически эффективными и приносят хорошие плоды (например, повышение минимальной цены за единицу алкогольных напитков и акцизов, ограничение доступа к алкогольным напиткам и введение всеобъемлющих ограничений и запретов на рекламу и продвижение алкогольных напитков).
- Медицинские работники могут спрашивать о потреблении алкоголя при каждом медицинском обследовании и должны информировать пациентов о том, что алкоголь высококалориен: он обеспечивает 7 ккал/г и не содержит питательных веществ.

Окружающая среда, загрязнение воздуха и изменение климата

- Загрязнение воздуха способствует смертности и заболеваемости и, в частности, увеличивает риск респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний.
- Проблема воздействия на окружающую среду вновь стала актуальной, поскольку загрязнение воздуха, в дополнение к его воздействию на здоровье, считается одним из основных факторов изменения климата, особенно в результате сжигания ископаемого топлива, приводящего к увеличению выбросов углекислого газа.

Управление сердечно-сосудистыми рисками в зависимости от специфики заболевания

ИБС

- Многофакторная профилактика имеет решающее значение для краткосрочных и долгосрочных результатов при ИБС.

Сердечная недостаточность

- Пациенты с СН получают пользу от многопрофильных программ оказания медицинской помощи.
- Ряд нейрогормональных антагонистов так же, как и новые молекулы, улучшают клинические результаты у пациентов с симптомами СН со сниженной фракцией выброса.

Цереброваскулярные болезни

- Ишемические события в основном вызваны атеротромбозом, кардиоэмболией или заболеванием мелких сосудов, тогда как к внутримозговому кровоизлиянию главным образом приводят гипертоническая ангиопатия или церебральная амилоидная ангиопатия.
- При некардиоэмболических явлениях рекомендуются ингибиторы тромбоцитов, а при кардиоэмболических — антикоагулянты.
- У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имеющих высокое АД, его уменьшение снижает риск рецидива.
- У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, статины предотвращают развитие ССЗ и нарушения мозгового кровообращения.

Заболевания артерий нижних конечностей

- Заболеваниям артерий нижних конечностей сопутствует повышенный сердечно-сосудистый риск.
- Антитромбоцитарная терапия (отдельно или в комбинации с пероральными антикоагулянтами в низких дозах) снижает риск нежелательных явлений в конечностях и общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с ЗАНК.
- Отказ от курения и контроль других факторов сердечно-сосудистого риска улучшают прогноз.

Хроническое заболевание почек

- Гипертония, дислипидемия и СД распространены среди людей с ХБП и требуют терапевтической стратегии высокого риска.
- Управление рисками включает в себя здоровый образ жизни, отказ от курения, правильное питание, достаточное блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, контроль целевого АД, регулирование уровня липидов и, при установленном ССЗ, прием аспирина.
- Большое значение придается образовательным программам самопомощи и комплексному уходу за пациентами с СД, ХБП и ССЗ.

Фибрилляция предсердий

- Комплексное лечение пациентов с ФП улучшает прогноз и снижает затраты на улучшение здоровья.
- Комплексная модификация факторов риска и сосредоточенность на основных заболеваниях снижают негативные эффекты ФП и вероятность рецидива.

Мультиморбидность

- Число пациентов с множественными сердечно-сосудистыми и не-сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями быстро растет.
- Число пациентов с несколькими сердечно-сосудистыми и сопутствующими не-сердечно-сосудистыми заболеваниями быстро растет.
- При уходе за мультиморбидными пациентами с ССЗ рекомендуется изменить подход с акцентом на болезнь на подход, ориентированный на пациента.

Список сокращений

АД	артериальное давление
АССЗ	атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ЗАНК	заболевание артерий нижних конечностей
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛНП	липопротеиды низкой плотности
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
НЗТ	никотинзаместительная терапия
ОКС	острый коронарный синдром
СД	сахарный диабет
СН	сердечная недостаточность
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	факторы риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС	холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ESC	Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology)
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
PCSK9	пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9
SCORE	системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation)
SCORE2	системная оценка коронарного риска 2 (Systemic Coronary Risk Evaluation 2)
SCORE2-OP	системная оценка коронарного риска 2 — Пожилые люди (Systemic Coronary Risk Evaluation 2 — Older Persons)
SGLT2	Натрий—глюкоза котранспортер 2

Раздел 9. «Что делать» и «чего не делать» согласно Рекомендациям

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска		
Лицам с любым основным фактором сосудистого риска (например, семейный анамнез раннего возникновения ССЗ, СН, факторы сердечно-сосудистого риска, такие как курение, артериальная гипертензия (АГ), СД, повышенный уровень липидов, ожирение или сопутствующие заболевания, увеличивающие риск развития ССЗ) рекомендуется систематическая глобальная оценка сердечно-сосудистого риска	I	C
У мужчин в возрасте до 40 лет и женщин в возрасте до 50 лет без известных факторов сердечно-сосудистого риска систематическая оценка риска развития ССЗ не рекомендуется	III	C
Рекомендации по определению сердечно-сосудистого риска		
Рекомендуется проведение оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных СС событий с помощью шкалы SCORE 2 у практически здоровых лиц в возрасте до 70 лет без установленных АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АД	I	B
Рекомендуется проведение оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных СС событий с помощью шкалы SCORE 2-OP у практически здоровых лиц в возрасте старше 70 лет без установленных АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АД	I	B
Пациентов с установленными ССЗ и/или СД и/или заболеваниями почек средней и тяжелой степени и/или генетическими/редкими нарушениями липидного обмена или АД следует считать группой высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска	I	A
Для практически здоровых людей с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также пациентов с установленным АССЗ и/или СД с учетом сердечно-сосудистого риска, пользы от коррекции факторов риска, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов рекомендуется поэтапный подход к интенсификации лечения, направленный на коррекцию факторов риска	I	B
Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска рекомендуется практически здоровым людям без СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АД, которые находятся в группе очень высокого риска (SCORE2 $\geq 7,5$ % для возраста до 50 лет; SCORE2 ≥ 10 % для возраста 50–69 лет; SCORE2-OP ≥ 15 % для возраста ≥ 70 лет)	I	C
Рекомендации по информированию о сердечно-сосудистом риске		
Рекомендуется проинформировать пациента о сердечно-сосудистом риске и преимуществах лечения, адаптированных к его потребностям	I	C
Рекомендации по модификаторам риска		
Не рекомендуется регулярный сбор информации о других потенциальных модификаторов, таких как оценка генетического риска, циркулирующие биомаркеры или биомаркеры мочи, обследование сосудов или методы визуализации (кроме оценки индекса коронарного кальция или УЗИ сонных артерий для обнаружения атеросклеротических бляшек)	III	B
Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска в конкретных клинических условиях		
Среди всех пациентов с ХБП, с СД или без него рекомендуется соответствующее обследование на наличие АССЗ и прогрессирование заболевания почек, включая мониторинг изменений выраженности альбуминурии	I	C
До лечения рака, периодически во время терапии и после нее рекомендуется проводить мониторинг работы сердца с использованием методов визуализации и циркулирующих биомаркеров	I	B
Пациентам, получающим противоопухолевую терапию, рекомендуется проводить скрининг факторов сердечно-сосудистого риска и оптимизировать профиль сердечно-сосудистого риска	I	C
Рекомендуется обследование всех пациентов с ХОБЛ на наличие АССЗ и факторов сердечно-сосудистого риска	I	C
Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и АГ показано регулярное наблюдение за неосвежающим сном (например, с помощью вопроса: «Как часто вас беспокоили проблемы с засыпанием или сном, или пересыпанием?»)	I	C
При наличии значительных проблем со сном, из-за которых не получается соблюдать его гигиену в течение 4 недель, рекомендуется обратиться к специалисту	I	C
Психические расстройства, приводящие к значительным функциональным нарушениям или снижению использования систем здравоохранения, рекомендуется рассматривать как влияющие на общий сердечно-сосудистый риск	I	C

Рекомендации	Класс	Уровень
Чтобы снизить общую смертность, смертность от ССЗ и общую заболеваемость, взрослым всех возрастов рекомендуется стремиться по крайней мере к 150–300 минутам в неделю умеренной аэробной активности или 75–150 минутам в неделю интенсивной аэробной активности или эквиваленту их комбинации	I	A
Взрослым, которые не могут выполнять физические упражнения средней интенсивности в течение 150 минут в неделю, рекомендовано оставаться настолько активными, насколько позволяют их способности и состояние здоровья	I	B
Рекомендуется сократить время сидячего образа жизни в пользу занятий хотя бы легкой активностью в течение дня, чтобы снизить общую и СС смертность и заболеваемость	I	B
Для снижения общей смертности рекомендуется 2 дня или более в неделю выполнять упражнения с отягощениями в дополнение к аэробным нагрузкам	I	B
Рекомендации по питанию и употреблению алкоголя		
Здоровое питание рекомендуется всем людям в качестве основы профилактики ССЗ	I	A
Рекомендуется придерживаться средиземноморской или аналогичной диеты для снижения риска ССЗ	I	A
Рекомендуется заменить насыщенные жиры ненасыщенными для снижения риска ССЗ	I	A
Рекомендуется уменьшить потребление соли, чтобы снизить уровень АД и общий сердечно-сосудистый риск	I	A
Рекомендуется выбирать растительную пищу, богатую клетчаткой, в частности, цельные зерна, фрукты, овощи, бобовые и орехи	I	B
Рекомендуется ограничить потребление алкоголя максимум до 100 г в неделю	I	B
Рекомендуется употреблять рыбу, желательно жирную, не реже одного раза в неделю и ограничить употребление переработанного мяса	I	B
Рекомендуется ограничить потребление сахара, в частности сладких напитков, максимум до 10 % от потребляемой пищи	I	B
Рекомендации по массе тела		
Рекомендуется, чтобы люди с избыточным весом и ожирением стремились к снижению веса, чтобы снизить АД, дислипидемию и риск развития СД 2 типа и, таким образом, улучшить свой профиль сердечно-сосудистого риска	I	A
Помимо целого ряда эффективных для снижения веса диет рекомендуется соблюдать здоровое питание на регулярной основе с целью профилактики ССЗ	I	A
Рекомендации по охране психического здоровья и психосоциальным вмешательствам на индивидуальном уровне		
Пациенты с психическими расстройствами нуждаются в повышенном внимании и поддержке для улучшения приверженности изменениям образа жизни и медикаментозному лечению	I	C
Пациентам с АССЗ и психическими расстройствами рекомендованы научно обоснованная психиатрическая помощь и междисциплинарное взаимодействие медицинских сотрудников	I	B
Пациентам с СН и тяжелой депрессией не рекомендуются СИОЗС, СИОЗСН и трициклические антидепрессанты	III	B
Рекомендации по стратегиям борьбы с курением		
Курение любой табачной продукции должно быть прекращено, так как употребление табака является одной из основных и наиболее распространённых причин развития ССЗ	I	A
Отказ от курения рекомендован независимо от массы тела, поскольку лишний вес не уменьшает пользы от прекращения курения при ССЗ	I	B
Рекомендации по снижению уровня ХС ЛНП		
Для практически здоровых людей с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также пациентов с установленным АССЗ и/или СД с учетом сердечно-сосудистого риска, пользы от лечения, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов рекомендуется поэтапный подход к интенсификации лечения	I	C
Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛНП для лиц моложе 70 лет		
Рекомендуется назначать статины высокой интенсивности в максимально переносимой дозе для достижения целевого уровня ХС ЛНП, установленного для конкретной группы риска	I	A

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с установленным АССЗ рекомендуется гиполипидемическая терапия с целевым уровнем ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и снижением уровня ХС ЛНП на ≥50 % по сравнению с исходным уровнем	I	A
Если целевой уровень не достигается с помощью максимально переносимой дозы статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
При вторичной профилактике пациентам, не достигшим целевого уровня на максимально переносимых дозах статинов и эзетимиба, рекомендована комбинированная терапия, включающая ингибитор PCSK9	I	A
Пациентам с СГ очень высокой группы риска (то есть с АССЗ или другим серьезным фактором риска), не достигшим целевого уровня на максимально переносимых дозах статина и эзетимиба, рекомендована комбинированная терапия, включающая ингибитор PCSK9	I	C
Терапия статинами не рекомендуется пациенткам в пременопаузе, которые рассматривают возможность беременности или не используют соответствующие средства контрацепции	III	C
Рекомендации по медикаментозному лечению пациентов с гипертриглицеридемией		
Рекомендуется назначение статинов в качестве препаратов первого выбора для снижения сердечно-сосудистого риска у лиц группы высокого риска с гипертриглицеридемией (содержание триглицеридов >2,3 ммоль/л (200 мг/дл))	I	A
Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых людей (≥70 лет)		
Лечение статинами рекомендуется как пожилым людям с АССЗ, так и более молодым пациентам	I	A
При наличии значительного нарушения функции почек и/или возможности лекарственного взаимодействия рекомендуется начинать прием статина с низкой дозы	I	C
Рекомендации по лечению дислипидемии при СД		
Пациентам с СД 2 типа группы очень высокого риска (например, с установленным АССЗ и/или тяжелым ПОМ) рекомендована гиполипидемическая терапия с достижением конечного целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и снижением на ≥50 % содержания ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем	I	A
Пациентам с СД 2 типа старше 40 лет группы высокого риска рекомендована гиполипидемическая терапия с достижением конечного целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) и снижением на ≥ 50 % содержания ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем	I	A
Рекомендации по управлению нарушениями липидного обмена у пациентов с ХБП средней и тяжелой степени (инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, стадии 3–5)		
Пациентам с диализнезависимой ХБП 3–5 стадии рекомендуется применение статинов или комбинации статин/эзетимиб	I	A
Не рекомендуется начинать терапию статинами у пациентов с диализ-зависимой ХБП без АССЗ	III	A
Рекомендации по клиническому лечению АГ		
Классификация АД		
Всем пациентам при измерении уровня АД в медицинском учреждении рекомендуется классифицировать его на оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД или АГ 1–3-й степени	I	C
Диагностика АГ		
Рекомендуется основывать диагноз АГ на: • повторных измерениях АД в медицинском учреждении при более чем одном посещении, за исключением случаев тяжелой АГ (например, 3-й степени и особенно у пациентов группы высокого риска) или • измерение АД вне медицинского учреждения с АМАД и/или СМАД на дому, когда это возможно	I	C
Оценка поражения органов, опосредованного АГ		
Для оценки наличия повреждения органов, опосредованного АГ, всем пациентам рекомендуется измерение уровня креатинина в сыворотке крови, рСКФ, содержания электролитов и соотношения концентрации альбумина и креатинина. ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам, а эхокардиография — тем, у кого есть нарушения ЭКГ или признаки/симптомы дисфункции ЛЖ. Офтальмоскопия или визуализация сетчатки рекомендуются пациентам с АГ 2 или 3 степени и всем пациентам с АГ и СД	I	B

Рекомендации	Класс	Уровень
Пороговые значения для начала медикаментозного лечения АГ		
При АГ 1-й степени рекомендуется начинать лечение на основе абсолютного сердечно-сосудистого риска, предполагаемой пожизненной пользы и наличия опосредованного АГ повреждения органов	I	C
Пациентам с АГ 2-й степени или выше рекомендуется медикаментозное лечение	I	A
Цели лечения АД в медицинском учреждении		
Первоначальной целью лечения должно быть снижение АД до <140/90 мм рт. ст. у всех пациентов с последующим достижением целевого АД в зависимости от возраста и конкретных сопутствующих заболеваний	I	A
У большинства пациентов, получающих терапию, в возрасте 18–69 лет рекомендовано в конечном итоге снизить САД до целевого уровня 120–130 мм рт. ст.	I	A
У пациентов старше 70 лет, получающих терапию, рекомендован целевой уровень систолического АД на фоне терапии ниже 140 мм рт. ст., при хорошей переносимости – менее 130 мм рт. ст.	I	A
Всем пациентам, получающим терапию, рекомендуется снизить ДАД до <80 мм рт. ст.	I	A
Лечение АГ: изменение образа жизни		
Изменение образа жизни рекомендуется людям с высоким нормальным АД или более	I	A
Лечение АГ: медикаментозное лечение		
Большинству пациентов рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с двух препаратов, предпочтительно комбинированных в одной таблетке. Исключение составляют «хрупкие» пожилые пациенты и пациенты с АГ 1-й степени группы низкого риска (особенно если САД <150 мм рт. ст.)	I	B
Рекомендуется, чтобы предпочтительные комбинации включали блокатор РАС (т.е. ингибитор АПФ или БРА) с БКК или диуретиком, но могут использоваться другие комбинации из пяти основных классов (ингибитор АПФ, БРА, бета-блокатор, БКК, тиазид/тиазидоподобный диуретик)	I	A
Если уровень АД остается неконтролируемым при использовании двух препаратов, рекомендуется увеличить дозировку до комбинации из трех препаратов, обычного блокатора РАС с БКК и мочегонным средством, предпочтительно в виде одной таблетки	I	A
Если уровень АД не контролируется комбинацией из трех препаратов, рекомендуется увеличить дозировку путем добавления спиронолактона или, в случае непереносимости, других диуретиков, таких как амилорид, или более высоких доз других диуретиков, альфа-блокатора или бета-блокатора, или клонидина	I	B
Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется	III	A
Рекомендации по лечению больных СД		
Образ жизни		
Рекомендуются изменения в образе жизни, включая отказ от курения, диету с низким содержанием насыщенных жиров, высоким содержанием клетчатки, аэробные упражнения и силовые тренировки	I	A
Пациентам рекомендуется снизить потребление калорий, чтобы уменьшить массу тела или предотвратить/замедлить ее увеличение	I	A
Целевой уровень гликемии		
Большинству взрослых с СД 1 или 2 типа рекомендуется целевой уровень гликированного гемоглобина для снижения риска ССЗ и микрососудистых осложнений при СД <7,0 % (53 ммоль/моль)	I	A
Лечение гипергликемии и сердечно-сосудистых/кардиоренальных рисков		
Метформин рекомендуется в качестве терапии первой линии после оценки функции почек у большинства пациентов без установленных АССЗ, ХБП или СН	I	B
Пациентам с СД 2 типа и АССЗ для снижения сердечно-сосудистых и/или кардиоренальных исходов рекомендуется применение агонистов рецепторов ГПП-1 (GLP-1RA) или ингибиторов иНЗКТГ-2 (SGLT2)	I	A
Пациентам с СД 2 типа и ХБП рекомендуется использование ингибиторов иНЗКТГ-2 (SGLT2) для улучшения сердечно-сосудистых и/или кардиоренальных исходов	I	A
У пациентов с СД 2 типа и СНсФВ рекомендуется применение ингибитора иНЗКТГ-2 (SGLT2) для снижения частоты госпитализаций с СН и СС исходов	I	A
Рекомендации по антитромботической терапии		
При вторичной профилактике ССЗ рекомендуется принимать аспирин в дозе 75–100 мг в день	I	A

Рекомендации	Класс	Уровень
В качестве альтернативы аспирину при вторичной профилактике в случае его непереносимости рекомендуется клопидогрел в дозе 75 мг в день	I	B
Пациентам, получающим антитромботическую терапию и подверженным высокому риску желудочно-кишечных кровотечений дополнительно рекомендуется применение ингибитора протонной помпы	I	B
Лицам с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском антитромботическая терапия не рекомендуется из-за повышенного риска серьезных кровотечений	III	A
Рекомендации по КР		
Для улучшения результатов пациентам после СС событий и/или реваскуляризации, а также пациентам с СН (в основном СНсФВ) рекомендуется участие в контролируемой, с медицинской точки зрения, структурированной, комплексной, многопрофильной программе реабилитации и профилактики на основе физических упражнений	I	A
Рекомендация по мерам вмешательства на популяционном уровне		
Для снижения СС смертности и заболеваемости рекомендуется принять меры по снижению загрязнения воздуха, включая сокращение выбросов ТЧ и газообразных загрязнителей, сокращение использования ископаемого топлива и ограничение выбросов углекислого газа	I	C
Рекомендации для пациентов с ИБС		
Пациентам с перенесенным инфарктом миокарда или после реваскуляризации рекомендуется принимать аспирин в дозе 75–100 мг в день	I	A
При ОКС рекомендуется ДАТ с ингибитором P2Y ₁₂ в дополнение к аспирину в течение 12 месяцев, если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения	I	A
Пациентам с ХКС рекомендуется принимать клопидогрел в дозе 75 мг ежедневно в дополнение к аспирину в течение 6 месяцев после коронарного стентирования, независимо от типа стента, если не показана более короткая продолжительность (1–3 месяца) из-за риска или возникновения опасного для жизни кровотечения	I	A
Ингибиторы АПФ (или БРА) рекомендуются, если у пациента есть другие заболевания (например, СН, АГ или СД)	I	A
Бета-блокаторы рекомендуются пациентам с дисфункцией ЛЖ или систолической СН	I	A
Пациентам с установленным АССЗ рекомендуется пероральное гиполипидемическое лечение с целевым уровнем ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и снижением уровня ХС ЛНП на ≥50 % по сравнению с исходным уровнем	I	A
Рекомендации относительно фармакологических и нефармакологических вмешательств для пациентов с симптомами (класс II–IV Нью-Йоркской ассоциации сердца) СНсФВ (фракция выброса ЛЖ <40 %) с доказанной пользой для клинических исходов, включая СС заболеваемость и смертность		
Для снижения риска госпитализации с СН и смерти рекомендуется включение пациентов с СН в комплексную программу КР	I	A
Пациентам со стабильной симптоматикой СНсФВ для снижения риска госпитализации с СН рекомендуется КР, основанная на физических упражнениях	I	A
Рекомендуется проводить скрининг пациентов с СН на наличие сопутствующих заболеваний как сердечно-сосудистой, так и других систем организма, которые (заболевания), если таковые имеются, следует лечить при условии наличия безопасных и эффективных мер вмешательств не только для облегчения симптомов, но и для улучшения прогноза	I	A
Для снижения риска госпитализации с СН и смерти пациентам с симптомами СНсФВ АПФ в дополнение к бета-блокатору и АМР рекомендуется ингибитор АПФ	I	A
Для снижения риска госпитализации с СН и смерти пациентам со стабильными симптомами СНсФВ в дополнение к ингибитору АПФ (или ИРАН) и АМР рекомендуется бета-блокатор	I	A
Для снижения риска госпитализации с СН и смерти пациентам с СНсФВ, уже получавшим ингибитор АПФ (или ИРАН) и бета-блокатор, рекомендуется АМР	I	A
Для снижения риска госпитализации с СН и смерти пациентам с СНсФВ в качестве замены ингибитора АПФ сакубитрил/валсартан	I	B
Для снижения риска госпитализации с СН или смерти от ССЗ пациентам с симптомами СНсФВ в случае непереносимости ингибитора АПФ и/или ИРАН рекомендуются БРА (больные также должны получать бета-блокатор и АМР)	I	B
Для снижения риска госпитализации с СН и смерти пациентам с СНсФВ в дополнение к оптимальному лечению ингибитором АПФ (или ИРАН), бета-блокатором и АМР рекомендуются дапаглифлозин или эмпаглифлозин	I	A

Рекомендации	Класс	Уровень
Для снижения риска госпитализации с СН пациентам с СНсФВ с признаками и/или симптомами застойных явлений рекомендуются диуретики	I	C
Рекомендации для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями		
Пациентам с цереброваскулярными событиями рекомендуется коррекция факторов образа жизни в дополнение к соответствующему фармакологическому лечению	I	A
Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА рекомендуется профилактика с помощью антитромботических средств, выбор которых зависит от характера события. Применение антитромботических препаратов рекомендуется пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА, а применение антикоагулянта – пациентам с кардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА	I	A
Пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА рекомендуется профилактика только аспирин, или дипиридамом + аспирин, или только клопидогрелом	I	A
Пациентам с инсультом или ТИА, у которых АД составляет 140/90 мм рт. ст. или более, рекомендуется снизить уровень АД	I	A
Рекомендации для пациентов с ЗАНК: лучшая медикаментозная терапия		
Всем пациентам с ЗАНК рекомендуется отказаться от курения	I	B
Всем пациентам с ЗАНК рекомендуются здоровое питание и ФА	I	C
Пациентам с перемежающейся хромотой: • рекомендуется проводить аэробные тренировки под присмотром	I	A
• аэробные тренировки без присмотра рекомендуются, когда тренировки под присмотром невозможны или недоступны	I	C
Пациентам с симптомами ЗАНК рекомендуется антитромбоцитарная терапия	I	C
У пациентов с ЗАНК и АГ рекомендуется поддерживать АД на уровне <140/90 мм рт. ст.	I	A
Пациентам с ЗАНК и СД рекомендуется строгий контроль гликемии	I	A
Рекомендации пациентам с ХБП: лучшая медикаментозная терапия		
Пациентам с СД, АГ и альбуминурией рекомендуется лечение ингибиторами АПФ или БРА. Эти препараты следует титровать до максимально допустимой разрешенной дозы	I	B
Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и БРА не рекомендуется	III	C
Рекомендации по изменению образа жизни и коррекции факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП		
Выявление и коррекцию факторов риска и сопутствующих заболеваний рекомендуется рассматривать как неотъемлемую часть лечения	I	B
Для снижения «нагрузки» (бремени) ФП и выраженности симптомов рекомендуется изменение образа жизни и целенаправленное лечение интеркуррентных состояний	I	B
Пациентам с ФП и АГ рекомендуется уделять тщательное внимание контролю за уровнем АД, чтобы уменьшить рецидивы ФП и риск инсульта и кровотечения	I	B

Список сокращений

АД	артериальное давление
АМАД	амбулаторное мониторирование артериального давления
АМР	антагонист минералокортикоидных рецепторов
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АР ГПП-1	агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АССЗ	атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
БKK	блокатор кальциевых каналов
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАТ	двойная антитромботическая терапия
ЗАНК	заболевание артерий нижних конечностей
ИРАН	ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина
иНЗКТГ-2 (SGLT2)	ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа
КР	кардиореабилитация
ЛЖ	левый желудочек

ОКС	острый коронарный синдром
ПОМ	поражение органа-мишени
РАС	ренин-ангиотензиновая система
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД	систолическое артериальное давление
СГ	семейная гиперхолестеринемия
СД	сахарный диабет
СИОЗС	селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СИОЗСН	селективный ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина
СМАД на дому	суточное мониторирование артериального давления на дому
СН	сердечная недостаточность
СНсФВ	сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
СС	сердечно-сосудистый
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТЧ	твердые частицы
ФА	физическая активность
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХКС	хронический коронарный синдром
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ	электрокардиограмма
HbA1c	гликированный гемоглобин
PCSK9	пропротеинконвертаза 9-го субтилизин-кексинового типа
SCORE2	шкала «систематическая оценка коронарного риска 2»
SCORE2-OP	шкала «Систематическая оценка коронарного риска для пожилых людей»

Полный текст Рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (ESC 2021 Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice) опубликован: European Heart Journal (2021) 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

Перевод Решетовой Е.А., НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН, 2022 г.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –
ФИЛИАЛ ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»
ФГБОУ ВО НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции **«Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний»**, которая состоится в г. Новосибирске 13–14 октября 2022 года.

Цель Конференции — ознакомить врачей — кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, медицинских генетиков, специалистов функциональной и ультразвуковой диагностики — с самыми последними достижениями и научными разработками в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Во время работы Конференции будут проведены пленарное заседание, научные симпозиумы и симпозиумы фармацевтических компаний-спонсоров.

Образовательная программа Конференции будет аккредитована баллами системы НМО. В установленные сроки будет подана заявка на НМО на аккредитацию мероприятия в рамках пятилетних циклов повышения квалификации врачей. Образовательная часть программы будет аккредитована баллами НМО, в ней не будут допускаться упоминания названий лекарственных препаратов, использование изображений лекарственных препаратов, скрытая и явная рекламы, возможно использование только лекарственных соединений согласно МНН. 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 КОНФЕРЕНЦИИ:

- Результаты эпидемиологических популяционных исследований на службе у профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.
- Рискометрия кардиологических заболеваний.
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска.
- Подходы к профилактике сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19.
- Вопросы здорового питания.
- Новые подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете.
- Профилактика сердечно-сосудистой патологии при заболеваниях почек.
- Новые технологии профилактики и рискометрии сердечно-сосудистых заболеваний.
- Инновационные подходы к вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.
- Приоритетные вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте.
- Инновационные технологии профилактики.
- Роль среднего медицинского персонала в профилактике болезней системы кровообращения.
- Генетика для профилактики кардиологических заболеваний.
- Биохимия для профилактики кардиологических заболеваний.
- Ультразвуковая диагностика для профилактики кардиологических заболеваний.
- Функциональная диагностика для профилактики кардиологических заболеваний.
- Приоритетные стратегии в проведении профилактических программ.
- Конкурс молодых ученых.

ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

Рагино Юлия Игоревна — руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (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)

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)

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)

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)

Фомичева Марина Леонидовна — заведующая лабораторией профилактической медицины НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Министерства здравоохранения Новосибирской области, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:

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

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

- Артамонова Галина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях НИИКПССЗ СО РАН (Кемерово)

- Бощенко Алла Александровна, д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

- Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

- Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией исследований гемостаза НИИКПССЗ СО РАН (Кемерово)

- Денисова Диана Вахтанговна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

- Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, Президент Национального общества по изучению атеросклероза (Москва)

- Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза НИИКПССЗ СО РАН, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых Кузбасса (Кемерово)

- Каштанова Елена Владимировна, д.б.н., доцент, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

- Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, зам. директора по научной работе НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

- Кореннова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России (Омск)
- Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ (Омск)
- Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)
- Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк)
- Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, главный специалист по профилактической медицине Алтайского края (Барнаул)
- Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)
- Романова Татьяна Ивановна, к.м.н., ученый секретарь НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, лаборатория этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)
- Сергиенко Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, директор Национального общества по изучению атеросклероза (Москва)
- Симонова Галина Ильинична, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск)
- Стрюкова Евгения Витальевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово)
- Таничева Анастасия Александровна, исполнительный директор Российского кардиологического общества, (Санкт-Петербург)
- Трубачева Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научно-организационной работе (Томск)
- Худякова Алена Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
- Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России (Барнаул)

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Место проведения Конференции:

г. Новосибирск, ул. Ленина 26, «Отель Domina Новосибирск», 2-й этаж

В случае сохранения неблагоприятной эпидемиологической ситуации (COVID) к осени 2022 г. – проведение Конференции 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 КОНФЕРЕНЦИИ осуществляется через официальный сайт мероприятия до **01 июня 2022 года**.

РЕГИСТРАЦИЯ участников Конференции осуществляется через официальный сайт мероприятия.

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ или **МАТЕРИАЛОВ ДОКЛАДА** осуществляется через официальный сайт мероприятия до **1 августа 2022 года**. Материалы докладов конференции (тезисы, статьи) будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «АТЕРОСКЛЕРОЗ» с присвоением каждой публикации DOI.

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 2–4 страницы (A4). 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:

- Бощенко Алла Александровна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск)
- Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ (г. Кемерово)
- Николаев Константин Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск)
- Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск)
- Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор, НГМУ (г. Новосибирск)

По результатам рассмотрения всех представленных на конкурс работ будут отобраны 5–6 лучших работ для финального тура, который пройдет в рамках научной программы Конференции 14 октября 2022 года на отдельном Симпозиуме с устными докладами молодых ученых-конкурсантов.

Прием материалов доклада на конкурс молодых ученых осуществляется через официальный сайт мероприятия до 1 августа 2022 года. Материалы докладов молодых ученых будут также опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «АТЕРОСКЛЕРОЗ» с присвоением каждой публикации DOI. Текст материалов доклада 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 материалов 3-4 страницы (A4). Таблицы в материале допускаются, рисунки – нет, список использованной литературы приветствуется. Файл с текстом материалов доклада с пометкой «На конкурс молодых ученых» загружается на официальный сайт мероприятия. 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, ПетровНННовосибирскКонкурс).

ГОСТИНИЦЫ (бронирование самостоятельно) или через сайт Конференции:

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, 21, Новосибирск, Россия. <https://azimuthotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>. Телефон: +7 (383) 223-12-15, +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) 230-08-80, e-mail: info.novosibirsk@parkinn.com

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

5. **Marins Park Hotel Novosibirsk.** Ул. Вокзальная Магистраль, 1, Новосибирск, Россия. <https://marinsparkhotels.ru/novosib>. Телефон: v8 800-600-88-88, 8 (383) 364-01-01, e-mail: nsk@mphotels.ru

*С уважением,
Оргкомитет Конференции*