

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2024

Основан в 2004 г.

Том 20

ATHEROSCLEROS

№ 2

«АТЕРОСКЛЕРОЗ» («ATEROSCLEROS»)

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, Россия, г. Новосибирск,
ул. Бориса Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел.: (383) 373-09-81
Тел.-факс: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerosis@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 зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и 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 по специальностям:

- 1.5.4. Биохимия (биологические науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки),
- 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки)
- 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

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

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

Выход в свет 28.06.2024. Формат 60×84/8.
Уч.-изд. л. 11,8. Усл. печ. л. 15,81.
Тираж 50 экз. Заказ № 127. 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)

Научный редактор:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

В.В. Генкель – д.м.н. (Челябинск, 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)

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

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

В.А. Метельская – д.б.н., проф. (Москва, 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)

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

А.М. Чернявский – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. Арутюнов – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

О.Л. Барбараш – академик 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)

Ю.А. Карпов – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.В. Кочетов – академик 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)

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. Абалиев – 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. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

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

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

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

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

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

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: 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk,
630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal “Atherosclerоз” 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 diagno-
sis, treatment and prevention of atherosclerosis, the
results of national and international clinical and
epidemiological studies.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass Communica-
tions (PI № 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 in the following
specialties:

- 1.5.4. Biochemistry (biological sciences),
- 3.1.18. Internal Medicine (Medical Sciences),
- 3.1.20. Cardiology (medical sciences),
- 3.1.15. Cardiovascular Surgery (Medical Sciences),
- 3.3.3. Pathological physiology (biological sciences)
- 1.5.3. Molecular biology (biological sciences),
- 1.5.7. Genetics (medical sciences)

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

For subscription writeto editor (aterosclerоз@gmail.
com)

Publication: 28.06.2024. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 11,8. Registration Sheet 15,8.
Circulation of 50. Order No.127. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090,
Russia

Tel.: +7 (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, Russia)

Deputy editor-in-chief:

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

Executive secretary:

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

Scientific editor:

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

EDITORIAL BOARD

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

V.V. Genkel – Dr. of Med. Sci., (Chelyabinsk, Russia)

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

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

V.V. Kashalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

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

S.K. Malyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

V.A. Metelskaya – Dr of Biol. Sci, Prof. (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

D.A. Tanyansky – Dr. of Med. Sci., (St. Petersburg, Russia)

A.M. Chernyavskiy – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

G.P. Arutyunov – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow,
Russia)

O.L. Barbarash – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Kemerovo,
Russia)

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

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

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof. (Novosibirsk,
Russia)

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

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

Yu.A. Karpov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.V. Kochetov – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Novosibirsk,
Russia)

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

V.P. Putyrev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, Russia)

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

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

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

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. Dzhishambaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

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

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

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

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

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2024

Научно-практический журнал

Том 20, № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Николаев К.Ю.

Ассоциации вариантов rs2305948 гена *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда 92

Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Ледовских С.Р., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.

Абдоминальное ожирение и уровни маркеров воспаления и адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией 100

Алхимова Т.С., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.

Эффекты стандартного наблюдения и его комбинации с активным врачебным мониторингом у пациентов с инфарктом миокарда при различных стереотипах питания 108

Семаев С.Е., Щербакова Л.В., Орлов П.С., Иванощук Д.Е., Малютин С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И., Шахтштейн Е.В.

Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CEP* и хромосомного региона 9P21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью 121

Гушина О.И., Ложкина Н.Г., Басов Н.В., Гайслер Е.В., Рогачев А.Д., Сотникова Ю.С., Патрушев Ю.В., Покровский А.Г.

Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-COV-2: вызовы и перспективы 136

Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Денисова Д.В., Трипельгорн А.Н., Гафарова А.В.

Ассоциации жизненного истощения и поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста 145

ДИСКУССИИ

Максимов В.Н., Минних С.В., Иванова А.А.

Современные подходы к оценке индивидуального риска развития ИБС: состояние, проблемы, перспективы 154

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Григорьева И.Н., Непомнящих Д.Л.

Липиды крови при желчнокаменной болезни: ассоциации с факторами риска 162

Загоруйко А.И., Черняев М.В., Колединский А.Г.

Биорезорбируемые скаффолды: прошлое и настоящее. Клинический пример 10-летнего наблюдения за пациентом с имплантированным стентом Absorb 173

Каширина А.П., Симонова Г.И.

Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и кардиометаболические заболевания 183

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Руководство ESC 2023 года по ведению больных с острым коронарным синдромом 195

Информационное письмо о Межрегиональной междисциплинарной научно-практической Конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», г. Новосибирск, 3–4 октября 2024 года в рамках Форума «Сибирские дни кардиологии» 217

© НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, 2024

ATEROSCLEROS

Since 2004

Quarterly

2024

Research and Practical Journal

Volume 20, No. 2

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Zelenskaya E.M., Nikolaev K.Yu.**
Associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with long-term prognosis of myocardial infarction 92
- Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Ledovskikh S.R., Shramko V.S., Sadovski E.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I.**
Abdominal obesity and levels of inflammatory markers and adipokines in young people with hypertension 100
- Alkhimova T.S., Sedykh D.Yu., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L.**
Effects of standard observation and its combination with active medical monitoring in patients with myocardial infarction with various dietary patterns 108
- Semaev S.E., Shcherbakova L.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V.**
Association of variants of the *APOE*, *CETP* genes and the 9P21.3 chromosomal region with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure 121
- Gushchina O.I., Lozhkina N.G., Basov N.V., Gaisler E.V., Rogachev A.D., Sotnikova Yu.S., Patrushev Yu.V., Pokrovsky A.G.**
Assessment of the risk of in-hospital fatality in patients with acute coronary syndrome and SARS-CoV-2 infection: challenges and prospects 136
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Denisova D.V., Tripelgorn A.N., Gafarova A.V.**
Associations of vital exhaustion and behavioral risk factors for cardiovascular diseases in young people ... 145

DISCUSSIONS

- Maksimov V.N., Minnikh S.V., Ivanova A.A.**
Modern approaches to the assessment of individual risk of CHD development: status, problems, prospects 154

REVIEWS

- Grigor'eva I.N., Nepomnyashchikh D.L.**
Blood lipids in gallstone disease: associations with risk factors 162
- Zagorulko A.I., Chernyaev M.V., Koledinskiy A.G.**
Bioresorbable scaffolds: past and present. Clinical example of a 10-year follow-up of a patient with an implanted Absorb stent 173
- Kashirina A.P., Simonova G.I.**
Non-high-density lipoproteins cholesterol and cardiometabolic diseases 183

INFORMATION MATERIALS

- 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes 195
- Information letter about the Interregional Interdisciplinary Scientific and Practical Conference «Modern approaches to prevention of cardiovascular diseases», Novosibirsk, October 3–4, 2024 within the framework of the Forum «Siberian Days of Cardiology» 217

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99

Ассоциации вариантов rs2305948 гена *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

А.С. Воробьев^{1, 2}, Г.И. Лифшиц³, Е.М. Зеленская³, К.Ю. Николаев^{1, 2}

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

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

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Аннотация

Цель: оценить ассоциации полиморфизма rs2305948 *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у пациентов с инфарктом миокарда. **Материал и методы.** В исследование включено 218 пациентов с острым инфарктом (ИМ), средний возраст $57,7 \pm 9,9$ года ($M \pm SD$), в том числе женщин 22,5 % ($54,3 \pm 6,4$ года). После клинического осмотра и подготовки пациентам в экстренном порядке выполнена коронароангиография с последующим чрескожным коронарным вмешательством или аортокоронарным шунтированием. Всем пациентам проведена оценка варианта нуклеотидной последовательности rs2305948 *VEGFR2* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Продолжительность долгосрочного наблюдения за этими пациентами составила 9 лет (с 2015 по 2024 г.). **Результаты.** Определено, что при долгосрочном наблюдении у пациентов носителей генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *VEGFR* в отличие от больных с генотипом С/С чаще фиксировались сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром (ОКС), повторные реваскуляризации и комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного стента/шунта, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда). С помощью многофакторного анализа определено, что на наступление сердечно-сосудистой смерти при долгосрочном наблюдении прямо влияют индекс коморбидности по Charlton ($p < 0,001$) и носительство генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 *VEGFR2* ($p = 0,030$). Наступление комбинированной конечной точки прямо определяется индексом коморбидности по Charlton ($p = 0,014$) и rs2305948 *VEGFR2* (С/Т и Т/Т) ($p = 0,034$) и обратно – последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов ($p < 0,001$). В группе женщин достоверные различия не обнаружены. **Заключение.** Наличие у пациентов с ИМ rs2305948 *VEGFR* (С/Т и Т/Т) увеличивает при долгосрочном наблюдении (9 лет) вероятность сердечно-сосудистой смерти в 2,82 раза, а комбинированной конечной точки – в 2,10 раза.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аллельный полиморфизм rs2305948 *VEGFR2*, долгосрочный прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку дизайна исследова-

ния, в сбор данных, их анализ и интерпретацию, в подготовку статьи и проверку ее значимого интеллектуального содержания, в окончательное одобрение варианта статьи перед подачей к опубликованию.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», № FWNR-2024-0004.

Автор для переписки. Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Для цитирования: Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Николаев К.Ю. Ассоциации вариантов rs2305948 гена *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 92–99. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99

Associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with long-term prognosis of myocardial infarction

A.S. Vorobyov^{1, 2}, G.I. Lifshits³, E.M. Zelenskaya³, K.Yu. Nikolaev^{1, 2}

¹ *Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous okrug – Ugra “Surgut State University”*

1, Lenin av., Surgut, 628400, Russia

² *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –*

Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

³ *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine*

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

8, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with the occurrence of cardiovascular events during long-term follow-up in patients with myocardial infarction. **Material and methods.** The study included 218 patients with acute infarction (MI), mean age 57.7 ± 9.9 years ($M \pm SD$). After clinical examination and preparation, patients urgently underwent coronary angiography followed by percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG). All patients underwent determination of the rs2305948 *VEGFR2* allelic variant by polymerase chain reaction. The duration of long-term follow-up of these patients was 9 years (from 2015 to 2024). **Results.** It was determined that during long-term follow-up, patients with rs2305948 *VEGFR* (C/T and T/T), in contrast to patients with rs2305948 *VEGFR* (C/C), were more likely to experience cardiovascular death, recurrent acute coronary syndrome (ACS), recurrent revascularization and a combined end point (cardiovascular death, recurrent ACS, coronary stent/bypass thrombosis, acute ischemic cerebrovascular accident, repeated myocardial revascularization). Using multivariate analysis, it was determined that the occurrence of cardiovascular death during long-term follow-up is directly influenced by the Charlton comorbidity index ($p < 0.001$) and rs2305948 *VEGFR2* (C/T and T/T) ($p = 0.030$). The onset of a combined endpoint is directly determined by the Charlton comorbidity index ($p = 0.014$) and rs2305948 *VEGFR2* (C/T and T/T) ($p = 0.034$) and vice versa by subsequent outpatient treatment with high doses of statins ($p < 0.001$). **Conclusions.** the presence of rs2305948 *VEGFR* (C/T and T/T) in patients with MI increases the likelihood of cardiovascular death by 2.82 times and the combined endpoint by 2.10 times during long-term follow-up (9 years).

Keywords: myocardial infarction, rs2305948 *VEGFR2* allelic polymorphism, long-term prognosis.

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

Contribution of the authors. All authors made significant contributions to study design, data collection, analysis, and interpretation; in article preparation and validation of meaningful intellectual content; to the final approval of the article version before submission for publication.

Funding. The study was carried out within the framework of the budget theme of the Scientific Research Institute of Traumatology and Medicine – a Branch of the Institute of Cytology and Gene-

tics SB RAS “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, No. FWNR-2024-0004.

Correspondence: Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Citation: Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Zelenskaya E.M., Nikolaev K.Yu. Associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with long-term prognosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 92–99. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99

Введение

Известно, что выраженность эндотелиальной дисфункции (ЭД) существенно влияет на течение и прогноз ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [1,2]. В последние годы активно изучаются прогностические аспекты аллельных вариантов гена рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR2*), во многом определяющих ЭД [3–5]. Так, в азиатской популяции полиморфизм rs2305948 *VEGFR2* (ТТ/СТ против СС и Т против С) продемонстрировал прямую связь с высоким риском ИБС независимо от образа жизни (курение и употребление алкоголя) и сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия и сахарный диабет) [6]. При этом как среди русских, так и бурятских пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) он не ассоциирован с наступлением сердечно-сосудистых событий в течение 30 суток [7], а сведений о связях полиморфизма rs2305948 *VEGFR2* с наступлением долгосрочных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ в доступной литературе мы не обнаружили.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка ассоциаций полиморфизма rs2305948 *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у пациентов с инфарктом миокарда.

Материал и методы

В исследование включено 218 пациентов с острым ИМ (74 ИМ 1-го типа (34 %), 144 – 2-го типа (66 %)) при поступлении в приемное отделение Бюджетного учреждения ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (ОКД «ЦДиССХ»), г. Сургут. Продолжительность долгосрочного наблюдения за этими пациентами составила 9 лет (108 месяцев: 2015–2024 гг.). Протокол данного исследования одобрен локальным комитетом по биоэтике ОКД «ЦДиССХ» (протокол № 4 от 12.12.2012), все включенные в исследование пациенты подписали форму информированного согласия.

После клинического осмотра и подготовки пациентам в экстренном порядке выполнена коронароангиография с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) или аортокоронарным шунтированием (АКШ). При проведении ЧКВ устанавливались стенты с лекарственным покрытием при наличии таковых в клинике, в остальных случаях рентген-хирургами устанавливались голометаллические стенты. Все пациенты как на госпитальном, так и на последующем амбулаторном этапе принимали базисную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адренергические блокаторы, статины, антитромбоцитарные препараты и др.). Во время госпитального лечения всем пациентам проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, а также был выполнен забор венозной крови для генетического исследования. ДНК экстрагировали из лейкоцитов по стандартному фенол-хлороформному протоколу. Выделенную ДНК хранили при –80 °С. Аллели rs2305948 *VEGFR2* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе «Real-Time CFX96 Touch» (производитель Bio-Rad Laboratories, США). После выписки из стационара проводилось амбулаторное наблюдение пациентов с регулярными плановыми визитами к врачам-исследователям ОКД «ЦДиССХ».

Регистрация в динамике наблюдения ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда), тромбоз коронарного стента, тромбоз венозного шунта, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда) осуществлялась с помощью анализа медицинских карт пациентов в случаях повторной госпитализации после индексного ИМ в ОКД «ЦДиССХ», либо медицинская документация, при лечении в других медицинских организациях, запрашивалась у них. Статус смерти постинфарктных пациентов фиксировался по территориальной базе данных полисов медицинского страхования, причина смерти уточнялась в патолого-анатомических службах медицинских организаций по месту их лечения.

Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова — Смирнова и на основании полученных результатов использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Статистическую значимость различий средних показателей оценивали по *t*-критерию Стьюдента для нормально распределенных признаков. Для непрерывных показателей с распределением, отличным от нормального, описательная статистика приведена как медиана и межквартильный размах — *Me* [25 %; 75 %]. Для категориальных переменных результаты представлены как абсолютные и относительные величины (*n*, %). При оценке сопряженности качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена, а многофакторный анализ — с помощью бинарной логистической регрессии. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости *p* принимался < 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Определено, что у пациентов с rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) в отличие от больных с rs2305948 VEGFR (C/C) во время стационарного лечения не осуществлялась операция АКШ (*p* = 0,018), при проведении ЧКВ реже использовались стенты с лекарственным покрытием, реже при последующем амбулаторном лечении применялись высокие дозы статинов, а также реже верифицировалась хроническая болезнь почек, при этом индекс коморбидности по Charlton у них был выше. В подгруппе пациентов с rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) были ниже значения тропонина Т при поступлении в стационар, глюкозы и креатинина, а при долгосрочном наблюдении чаще фиксировались сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторные реваскуляризации и комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного стента/шунта, ОНМК по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда).

В табл. 2 представлены связи сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ, определенных при долгосрочном наблюдении.

Сердечно-сосудистая смерть прямо ассоциирована с возрастом, индексом коморбидности по Charlton, предшествующим перенесенным инфарктом миокарда, rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) и обратно — с использованием при ЧКВ стентов с лекарственным покрытием, а также

с последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов. Повторный ОКС и повторные реваскуляризации прямо связаны с rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T). Комбинированная конечная точка прямо сопряжена с возрастом, индексом коморбидности по Charlton, rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) и обратно — с использованием при ЧКВ стентов с лекарственным покрытием, а также с последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов.

В табл. 3 отражены результаты многофакторных анализов, в которые включались независимые переменные, ассоциированные с зависимой переменной с уровнем *p* менее 0,01 и отсутствием линейной зависимости между независимыми переменными в регрессионных моделях.

Определено, что на наступление сердечно-сосудистой смерти при долгосрочном наблюдении прямо влияли индекс коморбидности по Charlton (*p* < 0,001) и rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) (*p* = 0,030). Наступление комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного стента/шунта, ОНМК по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда) прямо определялось индексом коморбидности по Charlton (*p*=0,014) и rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) (*p* = 0,034) и обратно — последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов (*p* < 0,001).

В группе женщин достоверные различия не обнаружены.

Обсуждение

Известно, что генотипы C/T и T/T rs2305948 VEGFR2 ассоциированы со сниженной аффинностью связывания VEGFR2, что, возможно, способствует повышению индивидуальной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям [8]. В ранее проведенном исследовании не определено связей полиморфизма rs2305948 VEGFR2 с наступлением сердечно-сосудистых событий в первые 30 суток после ОКС [7]. В настоящем исследовании установлено, что у пациентов, перенесших ИМ, rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) прямо сопряжен с рядом долгосрочных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторные реваскуляризации и комбинированная конечная точка). При этом наличие у пациентов с ИМ rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) увеличивает при долгосрочном наблюдении вероятность сердечно-сосудистой смерти в 2,82 раза, а комбинированной конечной точки в 2,10 раза. Ранее выявлено, что VEGFR2 увеличивает проницаемость сосудистого эндотелия за счет

Таблица 1

Клинико-лабораторные и прогностические характеристики обследованных пациентов

Table 1

Clinical, laboratory and prognostic characteristics of the examined patients

Характеристика	Все пациенты, <i>n</i> = 218	Пациенты с rs2305948 VEGFR (C\C) (1), <i>n</i> = 142	Пациенты с rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) (2), <i>n</i> = 76	<i>p</i> ₁₋₂
Женщины, <i>n</i> (%)	49 (22,5)	33 (23,2)	16 (21,1)	0,425
Возраст, лет, <i>M</i> ± <i>SD</i>	57,7 ± 9,9	57,4 ± 9,7,	58,2 ± 10,3	0,591
Индекс массы тела, кг/м ² , <i>M</i> ± <i>SD</i>	29,7 ± 5,5	30,1 ± 5,6	28,9 ± 5,1	0,099
Длительность болевой синдром до 3-х часов, <i>n</i> (%)	167 (76,6)	104 (73,2)	63 (82,9)	0,168
Предшествующий перенесенный инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	29 (13,3)	17 (12,0)	12 (15,8)	0,277
Проведение аортокоронарного шунтирования, <i>n</i> (%)	11 (5,0)	11 (7,7)	0 (0)	0,018
Использование стентов с лекарственным покрытием, <i>n</i> (%)	94 (43,1)	70 (53,0)	24 (32,0)	0,003
Последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов, <i>n</i> (%)	115 (52,8)	92 (64,8)	23 (30,3)	<0,001
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%)	52 (23,9)	39 (27,5)	13 (17,1)	0,060
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	179 (82,1)	114 (80,3)	65 (85,5)	0,220
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%)	74 (33,9)	56 (39,4)	18 (23,7)	0,013
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	15 (6,9)	8 (5,6)	7 (9,2)	0,401
Ожирение, <i>n</i> (%)	91 (41,7)	60 (42,3)	31 (40,8)	0,475
Индекс коморбидности по Charlton, Ме [25 %; 75 %]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,001
Тропонин Т при поступлении в стационар, нг/мл, Ме [25 %; 75 %]	109,6 [45,3; 407,7]	138,5 [49,4; 531,3]	81,8 [40,1; 260,0]	0,037
Общий холестерин, ммоль/л, <i>M</i> ± <i>SD</i>		3,89 ± 1,08	4,20 ± 1,00	0,211
Холестерин ЛПНП, ммоль/л, <i>M</i> ± <i>SD</i>		2,16 ± 0,96	2,35 ± 0,93	0,225
Холестерин ЛПВП, ммоль/л, Ме [25 %; 75 %]	1,04 [0,86; 1,24]	1,03 [0,85; 1,24]	1,06 [0,89; 1,25]	0,514
Триглицериды, ммоль/л, Ме [25 %; 75 %]	1,40 [1,03; 1,96]	1,42 [1,04; 1,99]	1,35 [1,02; 1,94]	0,674
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25 %; 75 %]	6,20 [4,93; 8,10]	6,47 [5,21; 8,35]	5,43 [4,44; 6,95]	0,001
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25 %; 75 %]	82,9 [71,9; 94,6]	85,4 [74,0; 96,0]	79,0 [68,2; 89,0]	0,016
Сердечно-сосудистая смерть, <i>n</i> (%)	31 (14,2)	13 (9,2)	18 (23,7)	0,004
Повторный ОКС, <i>n</i> (%)	58 (26,6)	32 (22,5)	26 (34,2)	0,046
Тромбоз коронарного стента или шунта, <i>n</i> (%)	11 (5,0)	8 (5,6)	3 (3,9)	0,751
Повторные реваскуляризации, <i>n</i> (%)	66 (30,3)	37 (26,1)	29 (38,2)	0,046
ОНМК, <i>n</i> (%)	7 (3,2)	3 (2,1)	4 (5,3)	0,241
Комбинированная конечная точка, <i>n</i> (%)	116 (53,2)	61 (43,0)	55 (72,1)	<0,001

Таблица 2

Ассоциации долгосрочных сердечно-сосудистых событий у обследованных пациентов

Table 2

Associations of long-term cardiovascular events in the studied patients

Корреляционные пары	Ассоциации	<i>p</i>
Сердечно-сосудистая смерть – возраст	$r = 0,297$ (прямая)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – индекс коморбидности по Charlton	$r = 0,414$ (прямая)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 8,57$ (прямая)	0,004
Сердечно-сосудистая смерть – использование стентов с лекарственным покрытием	$\chi^2 = 14,56$ (обратная)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	$\chi^2 = 14,56$ (обратная)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – предшествующий перенесенный инфаркт миокарда	$\chi^2 = 15,42$ (прямая)	0,001
Повторный ОКС – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 3,46$ (прямая)	0,046
Повторные реваскуляризации – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 3,43$ (прямая)	0,046
Комбинированная конечная точка – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 17,20$ (прямая)	<0,001
Комбинированная конечная точка – возраст	$r = 0,222$ (прямая)	0,001
Комбинированная конечная точка – индекс коморбидности по Charlton	$r = 0,365$ (прямая)	<0,001
Комбинированная конечная точка – последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	$\chi^2 = 33,20$ (обратная)	<0,001
Комбинированная конечная точка – использование стентов с лекарственным покрытием	$\chi^2 = 23,74$ (обратная)	<0,001

Таблица 3

Результаты бинарных регрессионных анализов

Table 3

Results of binary regression analyzes

№ модели	Зависимая переменная	Независимые переменные	Exp (B)	95 % ДИ	<i>p</i>	Характеристика качества модели
1	Сердечно-сосудистая смерть	Использование стентов с лекарственным покрытием	0,51	0,15–1,77	0,288	$\chi^2 = 49,1$ $p < 0,001$ $RI = 37,5$ Прогностическая точность 87,9 %;
		Последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	1,24	0,37–4,14	0,731	
		Индекс коморбидности по Charlton	2,01	1,56–2,58	<0,001	
		Предшествующий перенесенный инфаркт миокарда	2,6	0,81–8,42	0,108	
		rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T)	2,82	1,11–7,19	0,030	
2	Комбинированная конечная точка	Использование стентов с лекарственным покрытием	0,92	0,39–2,17	0,854	$\chi^2 = 54,5$ $p < 0,001$ $RI = 30,9$ Прогностическая точность 71,5 %;
		Последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	0,26	0,13–0,53	<0,001	
		Индекс коморбидности по Charlton	1,34	1,06–1,69	0,014	
		rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T)	2,10	1,06–4,15	0,034	

активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) посредством АКТ-индуцированного фосфорилирования eNOS или за счет PLCγ-зависимого притока Ca^{2+} с последующим увеличением продукции и уровня оксида азота. При полиморфизме rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) в положении +1192 экзона 7 происходит замена аллеля С на Т, что вызывает продукцию VEGFR2 с нарушением его функции [9]. Ввиду того что VEGFR2 является ключевым фактором ангиогенеза, индуцирует развитие коллатералей при ишемии миокарда [10,11], его дисфункция, обусловленная вариантом нуклеотидной последовательности rs2305948 VEGFR (C/T и T/T), может угнетать этот процесс после перенесенного ИМ и обуславливать возникновение отдаленных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Таким образом, наличие у пациентов с ИМ rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) увеличивает при долгосрочном наблюдении (9 лет) вероятность сердечно-сосудистой смерти в 2,82 раза, а комбинированной конечной точки – в 2,10 раза. Вероятно, что дисфункция рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2), обусловленная полиморфизмом rs2305948 VEGFR (C/T и T/T), угнетает развитие коллатералей после перенесенного инфаркта миокарда, что приводит к возникновению отдаленных сердечно-сосудистых событий.

Список литературы / References

1. Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.И., Симонова Г.И., Душкин М.И., Рагино Ю.И., Николаев К.Ю., Рябиков А.Н., Денисова Д.В., Тихонов А.В., Шварц Я.Ш. Вопросы атерогенеза. Новосибирск: Ротапринт СНИИГ-ГиМС, 2005. С. 372. [Nikitin Yu.P., Panin L.E., Voevoda M.I., Simonova G.I., Dushkin M.I., Ragino Yu.I., Nikolaev K.Yu., Ryabikov A.N., Denisova D.V., Tikhonov A.V., Shvarts Ya.Sh. Issues of atherogenesis. Novosibirsk: Rotaprint SNIIGiMS, 2005. P. 372 (In Russ.)].
2. Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Малютина С.К., Журавская Э.Я. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск: СО РАН, 2014. С. 132. [Nikitin Yu.P., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Malyutina S.K., Zhuravskaya E.Ya. Endothelial dysfunction, hypertension, atherosclerosis. Novosibirsk: SB RAS, 2014. P. 132. (In Russ.)].
3. Abdel Hamid M., Bakhoun S.W., Sharaf Y., Sabry D., El-Gengehe A.T., Abdel-Latif A. Circulating endothelial cells and endothelial function predict major adverse cardiac events and early adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Interv. Cardiol.*, 2016; 29 (1): 89–98. doi: 10.1111/joic.12269
4. Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю., Апарцын К.А., Горохова А.В., Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Региональные аспекты связей полиморфизма гена VEGFR2 с атеросклерозом коронарных артерий при остром коронарном синдроме. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; (10): 61–65. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-61-65 [Nikolaev K.Yu., Urvantseva I.A., Batueva K.Yu., Apartsin K.A., Gorokhova A.V., Ganyukov V.I., Kochergin N.A., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. Regional aspects of the gene polymorphism VEGFR2 with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*, 2017; (10): 61–65. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-61-65].
5. Hajer F., Hana S., Saoussen C., Abdelhak F., Nadia B., Ameni D., Habib G., Hassen B.A., Amel H.K. Genetic polymorphisms in VEGFA and VEGFR2 genes associated with coronary heart disease susceptibility and severity. *Mol. Biol. Rep.*, 2023; 50 (12): 10169–10177. doi: 10.1007/s11033-023-08899-z
6. Liu D., Song J., Ji X., Liu Z., Cong M., Hu B. Association of genetic polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 with risk of coronary heart disease. *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95 (19): e3413. doi: 10.1097/MD.0000000000003413
7. Zelenskaya E.M., Lifshits G.I., Nikolaev K.Y., Donirova O.S., Altayev V.D., Apartsin K.A., Voronina E.N., Protasov K.V., Sychev D.A. The frequency of the minor polymorphisms in the *CYP2C19*, *VEGFR-2* genes, and clinical outcomes in russian and buryat patients with acute coronary syndrome. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2020; 24 (6): 338–342. doi: 10.1089/gtmb.2019.0216
8. Wang L., Ge H., Peng L., Wang B. A meta-analysis of the relationship between VEGFR2 polymorphisms and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Clin. Cardiol.*, 2019; 42 (10): 860–865. doi: 10.1002/clc.23233
9. Ahmed A.A., Amber K.I., Hadi N.R. The impact of kinase insert domain (KDR) gene polymorphism rs2305948 on clopidogrel resistance in Iraqi patients undergoing elective Percutaneous Coronary Intervention (PCI). *Acta Inform. Med.*, 2020; 28 (3): 202–208. doi: 10.5455/aim.2020.28.202-208
10. Lungu C.N., Mehedinti M.C. Molecular motifs in vascular morphogenesis: vascular endothelial growth factor A (VEGFA) as the leading promoter of angiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (15): 12169. doi: 10.3390/ijms241512169
11. Jamaiyar A., Juguilon C., Wan W., Richardson D., Chinchilla S., Gadd J., Enrick M., Wang T., McCabe C., Wang Y., Kolz C., Clark A., Thodeti S., Ohanyan V., Dong F., Zhou B., Chilian W., Yin L. The essential role for endothelial cell sprouting in coronary collateral growth. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2022; 165: 158–171. doi: 10.1016/j.jmcc.2022.01.005

Сведения об авторах:

Антон Сергеевич Воробьев, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Галина Израилевна Лифшиц, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: gl62@mail.ru

Елена Михайловна Зеленская, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Information about the authors:

Anton S. Vorobyov, candidate of medical sciences, associate professor of the department of cardiology, Medical Institute of the Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Galina I. Lifshits, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: gl62@mail.ru

Elena M. Zelenskaya, junior researcher laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of emergency therapy of the Research Institute of Pregnancy and Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, prof. of the department of cardiology, Medical Institute of Surgut State University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Статья поступила 10.05.2024

После доработки 21.05.2024

Принята к печати 29.05.2024

Received 10.05.2024

Revision received 21.05.2024

Accepted 29.05.2024



DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-100-107

Абдоминальное ожирение и уровни маркеров воспаления и адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией

Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, Е.М. Стахнёва, С.Р. Ледовских,
В.С. Шрамко, Е.В. Садовский, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино

*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»*

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

Аннотация

Цель: исследовать про- и противовоспалительные маркеры и адипокины крови у молодых людей с артериальной гипертензией (АГ) на фоне абдоминального ожирения (АО). **Материал и методы.** В исследование включили 510 человек, из них 257 человек с АГ, из которых 164 были с АО. Группу контроля (без АГ) составили 253 человек, сопоставимых по полу и возрасту, с АО — 101 человек. У всех в крови методом мультиплексного анализа определяли содержание адипсина, липокалина-2, резистина, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17а, ИЛ-17е, ИЛ-17ф. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS 13.0. **Результаты.** При сравнении изучаемых показателей в исследуемых группах были получены статистически значимые различия для липокалина-2, резистина, адипсина, ИЛ-6 и ИЛ-17а. Все эти показатели были выше в группе с АГ. Разницы между контролем и группой с АГ по остальным биомаркерам выявлено не было. Влияния АО на уровень изучаемых маркеров в контрольной группе выявлено не было. Для основной группы разница между подгруппами с АО и без АО получена для липокалина. Также в группе с АО был значимо выше уровень систолического давления. При проведении корреляционного анализа выявлена слабая связь показателей систолического и диастолического давления с ФНО- α , ИЛ-6, адипсином, липокалином-2, резистином и окружностью талии, связь индекса массы тела с липокалином-2, ИЛ-6 и ФНО- α ($p < 0,01$), сильная связь адипсина, липокалина-2, резистина с ФНО- α и ИЛ-17а ($p < 0,01$). **Заключение.** Из изученных нами маркеров повышенные уровни адипсина, липокалина-2, резистина, ИЛ-6 и ИЛ-17а могут служить в качестве потенциальных биомаркеров, указывающих на высокую вероятность развития ранней АГ у людей до 45 лет. Также уровни систолического и диастолического давления повышаются при увеличении окружности талии.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, адипокины, маркеры воспаления, ранняя артериальная гипертензия, атеросклероз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнялась в рамках государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004). В работе использовались материалы биобанка НИИТФМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Автор для переписки: Полонская Я.В., e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Для цитирования: Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Ледовских С.Р., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Абдоминальное ожирение и уровни маркеров воспаления и адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 100–107. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-100-107

Abdominal obesity and levels of inflammatory markers and adipokines in young people with hypertension

Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova, E.M. Stakhneva, S.R. Ledovskikh, V.S. Shramko, E.V. Sadovski, D.V. Denisova, Yu.I. Ragino

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

Abstract

Objective: to investigate pro- and anti-inflammatory markers and blood adipokines in young people with arterial hypertension (AH) on the background of abdominal obesity (AO). **Materials and methods.** 510 people were included in the study, of which 257 people with hypertension, of which 164 were with AO. In the control group (without AH) there were 253 people of comparable gender and age, with AO – 101 people. The content of adipsin, lipocalin-2, resistin, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17a, IL-17e, IL-17f was determined in all blood by multiplex analysis. Statistical processing was carried out in the SPSS 13.0 program. **Results.** When comparing the studied parameters in the studied groups, statistically significant differences were obtained for lipocalin-2, resistin, adipsin, IL-6 and IL-17a, all these indicators were higher in the group with hypertension. There was no difference between the control and the group with hypertension in other biomarkers. There was no effect of AO on the level of the studied markers in the control group. For the main group, the difference between the subgroups with and without AO was obtained for lipocalin. Also, the systolic pressure level was significantly higher in the group with AO. Correlation analysis revealed a weak association of systolic and diastolic blood pressure with TNF- α , IL-6, adipsin, lipocalin-2, resistin and waist circumference. the association of body mass index with lipocalin-2, IL-6 and TNF- α ($p < 0.01$), a strong association of adipsin, lipocalin-2, resistin with TNF- α and IL-17a ($p < 0.01$). **Conclusion.** Of the markers we studied, elevated levels of adipsin, lipocalin-2, resistin, IL-6 and IL-17a can serve as potential biomarkers indicating a high probability of developing early hypertension in people under 45 years of age. Systolic and diastolic blood pressure levels also increase with an increase in waist circumference.

Keywords: abdominal obesity, adipokines, markers of inflammation, early arterial hypertension, atherosclerosis.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the state task “Studying molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004). The materials of the biocollection NIITPM – branch of ICiG SB RAS were used in the work.

Correspondence: Polonskaya Ya.V., e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Citation: Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Ledovskikh S.R., Shramko V.S., Sadovski E.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Abdominal obesity and levels of inflammatory markers and adipokines in young people with hypertension. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 100–107. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-100-107

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз – основные факторы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). АГ и атеросклероз – это ка-морбидные заболевания, обусловленные общими этиологическими и патогенетическими факторами. Как правило, АГ развивается на фоне или вследствие атеросклероза. Независимо от возраста даже редкие эпизоды повышения артериального давления приводят к сердечно-сосудистым осложнениям [1, 2]. По данным ЭССЕ-РФ распространенность АГ среди взрослого населения России достигает 44,2 % [3]. Важным

фактором, который коррелирует с повышением артериального давления и развитием атеросклероза, является ожирение, распространенность которого в России достигает 55 %, с каждым годом все выше процент молодых людей с АО [4]. Сочетание АГ с ожирением может способствовать прогрессированию ССЗ, прежде всего за счет воспалительных реакций. Патологические процессы, лежащие в основе влияния ожирения на развитие артериальной гипертензии, мало изучены, особенно в молодом, трудоспособном возрасте до 45 лет. Учитывая влияние ожирения на здоровье человека в целом и то, что ранняя диагностика позволяет вовремя

провести профилактику и эффективное лечение столь распространенного заболевания, целью нашей работы было исследовать цитокиновый и адипокиновый профиль крови у молодых людей с ранней АГ, в том числе на фоне АО, для выявления потенциальных биохимических маркеров, которые позволят диагностировать возможность развития АГ в молодом возрасте.

Материал и методы

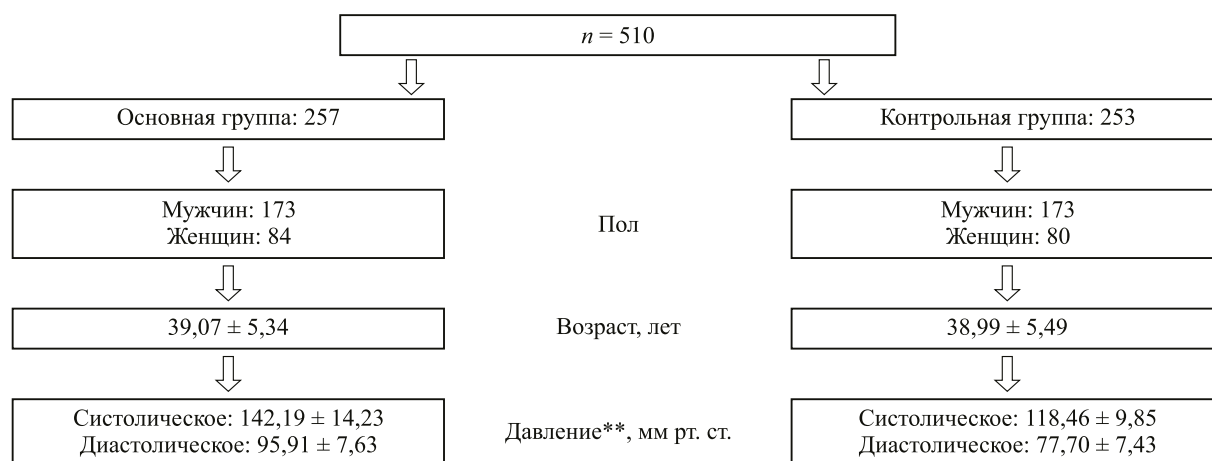
Исследование провели на выборке из популяционного скрининга молодых жителей (возраст 25–45 лет) города Новосибирска, который проводился в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Отобрали 510 человек, заполнивших анкеты и информационное согласие на участие в исследовании, провели антропометрические и инструментальные исследования и забрали биологический материал. Всех пациентов разделили на основную и контрольную группы (рисунок). В основную группу вошли пациенты с впервые выявленной артериальной гипертензией. Диагноз ставился при среднем систолическом давлении больше 140 мм рт. ст. и/или диастолическом больше 90 мм рт. ст., согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденным Минздравом России в 2020 г. [5]. В основной группе было 164 человека с абдоминальным ожирением, которое регистрировали при окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. В контрольную группу случайным образом отобрали 253 человека, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу, с уровнем систолического давления меньше 140 мм рт. ст. и диастолического меньше 90 мм рт. ст.

Кровь для биохимического исследования забирали из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Определение липокалина-2, адипсина, резистина, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17а, ИЛ-17е, ИЛ-17f проводили методом мультиплексного анализа с использованием набора «HCYTMAg-60K-PX41» и «Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1» (EMD Millipore Corporation, Германия) на проточном цитометре Luminex 20 MAGPIX. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS 13.0. Проверка на нормальность распределения осуществлялась методом Колмогорова – Смирнова. Анамнестические данные в тексте представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 процентов (Q25 %; Q75 %). Группы сравнивались по критерию Манна – Уитни. В корреляционном анализе использовался коэффициент Спирмена. Для выявления ассоциативных связей проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Уровни адипсина, липокалина-2, резистина, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17а, ИЛ-17е, ИЛ-17f в сыворотке крови основной и контрольной групп представлены в табл. 1. При сравнении изучаемых показателей в исследуемых группах получены статистически значимые различия для липокалина-2, резистина, адипсина, ИЛ-6 и ИЛ-17а.

При изучении содержания липокалина-2, важного биомаркера процессов, связанных с окислительным стрессом и воспалением, мы



Характеристика исследуемых групп. ** $p < 0,01$
 Characteristics of the study groups. ** $p < 0.01$

Таблица 1

Уровень исследуемых маркеров у молодых людей с артериальной гипертензией и без нее

Table 1

The level of the studied markers in young people without and with arterial hypertension

Показатель / Indicator	Без гипертензии / Without hypertension	С гипертензией / With hypertension	p
	Q50 % [Q25 %; Q75 %]	Q50 % [Q25 %; Q75 %]	
Липокалин-2, мкг/мл / Lipokalin-2, mkg/ml	1,82 [0,26; 3,18]	2,36 [0,55; 3,29]	0,039
Резистин, мкг/мл / Resistin, mkg/ml	1,31 [0,21; 1,63]	1,45 [1,18; 1,7]	0,042
Адипсин, мкг/мл / Adipsin, mkg/ml	23,79 [8,6; 32,78]	30,25 [18,68; 33,24]	<0,0001
ИЛ-6, пкг/мл / IL-6, pg/ml	9,79 [4,34; 16,38]	14,97 [7,41; 21,51]	<0,0001
ИЛ-8, пкг/мл / IL-8, pg/ml	7,77 [5,66; 12,62]	8,62 [5,51; 12,62]	0,928
ИЛ-10, пкг/мл / IL-10, pg/ml	1,14 [0,76; 2,01]	1,01 [0,52; 1,89]	0,27
ИЛ-17а, пкг/мл / IL-17a, pg/ml	1,56 [1,21; 1,75]	2,56 [1,85; 3,01]	0,022
ИЛ-17е, пкг/мл / IL-17e, pg/ml	190,21 [186,23; 415,24]	193,41 [124,06; 277,2]	0,186
ИЛ-17f, пкг/мл / IL-17f, pg/ml	6,62 [3,55; 12,79]	6,72 [2,19; 10,58]	0,82
ФНО-α, пкг/мл / TNF-α, pg/ml	21,66 [6,52; 27,6]	18,68 [5,04; 26,38]	0,082

получили более высокие уровни этого маркера у пациентов с гипертензией, особенно у пациентов с АО (табл. 2). Наши данные совпадают с данными А.К. Aguayo et al.: уровень липокалина-2 коррелировал со степенью ожирения, внутренней артериальной жесткостью и скоростью пульсовой волны [6].

Адипсин, который в значительных количествах синтезируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами, участвует в миграции клеток, иммунном ответе, дифференцировке адипоцитов и инсулинорезистентности, является основным связующим звеном между жировыми клетками, ожирением и функцией β-клеток [7]. Патологическая роль этого маркера в сердечно-со-

судистых заболеваниях мало изучена. Т. Ohtsuki et al показали, что у пациентов с ишемической болезнью сердца более высокие уровни адипсина достоверно связаны со смертью от всех причин и с повторной госпитализацией [8]. В нашем исследовании уровень адипсина были в 1,27 раза выше у пациентов с АГ, связан с развитием артериальной гипертензии в молодом возрасте. Особенно высокие уровни были у пациентов с АГ в сочетании с АО – в 1,31 раза выше, чем в контрольной группе.

Важный маркер, играющий роль в формировании сосудистых нарушений через стимуляцию воспаления, активацию эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток, – резистин [9].

Таблица 2

Уровень изучаемых маркеров у пациентов основной группы в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения

Table 2

The level of the studied markers in patients of the main group depending on the presence/absence of abdominal obesity

Показатель / Indicator	Без АО / Without AO	С АО / With AO	p
Адипсин, мкг/мл / Adipsin, mkg/ml	27,32 [16,6; 32,93]	30,9 [20,32; 33,76]	0,133
Липокалин-2, мкг/мл / Lipokalin-2, mkg/ml	2,14 [0,54; 2,97]	2,65 [0,55; 3,46]	0,049
Резистин, мкг/мл / Resistin, mkg/ml	1,42 [1,14; 1,68]	1,47 [1,19; 1,71]	0,497
ФНО-α, пкг/мл / TNF-α, pg/ml	17,72 [4,2; 25,2]	19,52 [5,81; 27,14]	0,099
ИЛ-6, пкг/мл / IL-6, pg/ml	13,38 [9,96; 20,01]	15,49 [6,5; 23,23]	0,17
ИЛ-8, пкг/мл / IL-8, pg/ml	8,62 [4,87; 12,8]	8,47 [5,94; 12,23]	0,764
ИЛ-10, пкг/мл / IL-10, pg/ml	0,77 [0,49; 3,26]	1,01 [0,52; 1,89]	0,849
ИЛ-17а, пкг/мл / IL-17a, pg/ml	2,05 [1,1; 6,4]	1,56 [1,21; 1,56]	0,164
ИЛ-17е, пкг/мл / IL-17e, pg/ml	291,15 [152,2; 448,14]	165,35 [124,06; 193,21]	0,164
ИЛ-17f, пкг/мл / IL-17f, pg/ml	12,36 [5,76; 120,12]	3,59 [2,15; 10,13]	0,109

Наши данные по уровню этого маркера совпадают с данными Е.Н. Смирновой и соавт. [10], в исследовании которых повышенный уровень артериального давления при ожирении сопровождался высоким уровнем резистина и коррелировал с результатами исследования S. Niaz et al. [11], которые показали прогрессивное повышение уровня резистина в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС по сравнению со здоровыми субъектами. При проведении нами логистического анализа резистин проявил себя как значимый фактор, влияющий на развитие артериальной гипертензии в молодом возрасте независимо от наличия ожирения.

Данные об уровне провоспалительного цитокина ИЛ-6 у пациентов с АГ противоречивы. По данным А.И. Хачировой [12], не было выявлено статистически значимых различий между группами с гипертензией и контрольной, видимо это связано с небольшой выборкой одного пола — 60 мужчин. По данным Г.П. Адаменко и соавт. [13], концентрация ИЛ-6 была выше у пациентов с АГ по сравнению с контрольной, что согласуется с нашими данными. Уровень ИЛ-6 был выше в основной группе ($p < 0,0001$) на 52,91 % по сравнению с группой контроля.

Концентрация ИЛ-10, являющегося одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, между группами не отличалась (см. табл. 2). В то же время коэффициент цитокинового отношения ИЛ-6/ИЛ-10, который отражает выраженность воспалительного процесса и дисфункцию иммунной защиты на доклинических стадиях развития заболевания, у пациентов с гипертензией был выше в 1,7 раза, что согласуется с данными Г.Ж. Сурановой и соавт. [14]

Важная роль в прогрессировании гипертензии принадлежит ИЛ-17, который имеет несколько изоформ. Мы изучали наиболее распространенные ИЛ-17а, ИЛ-17е и ИЛ-17ф. Уровень ИЛ-17а, который уменьшает NO-зависимую вазодилатацию, участвует в ремоделировании сосудов и способствует повышению артериального давления, был выше у пациентов с гипертензией в 1,64 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Наши данные согласуются с результатами других авторов [15, 16]. Концентрации ИЛ-17е и ИЛ-17ф между группами не отличались (см. табл.1).

Несмотря на то что ряд авторов указывал на увеличение концентрации ИЛ-8 у пациентов с гипертензией [17], в нашем исследовании раз-

ницы между контролем и группой с АГ по данному показателю выявлено не было, что может быть связано с более молодой выборкой пациентов в нашем исследовании.

Далее мы рассмотрели уровни изучаемых биомолекул у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия абдоминального ожирения (см. табл. 2). Влияния АО на уровень изучаемых маркеров в контрольной группе выявлено не было. Для основной группы разница между подгруппами с АО и без АО получена только для липокалина. Также в группе с АО уровень систолического давления был значимо выше ($p < 0.05$)

При проведении корреляционного анализа для оценки связи изучаемых биомаркеров с параметрами, характеризующими артериальную гипертензию, выявлена слабая связь показателей систолического и диастолического давления с ФНО- α , ИЛ-6, адипсином, липокалином-2, резистином и окружностью талии, связь индекса массы тела с липокалином-2, ИЛ-6 и ФНО- α ($p < 0,01$). При анализе взаимодействия адипокинов с маркерами воспаления выявлена сильная корреляционная связь адипсина, липокалина-2, резистина с ФНО- α и ИЛ-17а ($p < 0.01$).

Заключение

Таким образом, из изученных нами маркеров повышенные уровни адипсина, липокалина-2, резистина, ИЛ-6 и ИЛ-17а могут служить в качестве потенциальных биомаркеров, указывающих на высокую вероятность развития ранней АГ у людей до 45 лет. Также уровни систолического и диастолического давления повышаются при увеличении окружности талии. В целом, исследования в этой области помогут создать аналитические модели, позволяющие путем определения ряда биомолекул выявлять среди трудоспособного населения пациентов с риском развития АГ в молодом возрасте, для дальнейшего проведения профилактических мероприятий, таких как коррекция модифицируемых факторов риска.

Ограничения

В данной статье представлено одномоментное исследование. Для уточнения риска развития АГ в соответствии с изучаемыми биомаркерами требуется дальнейшее проспективное наблюдение за обследованными.

Список литературы / References

1. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Рожинская Л.Я., Свириденко Н.Ю., Швецов М.Ю., Азизов В.А., Григоренко Е.А., Митковская Н.П., Мустафаев И.И., Полупанов А.Г., Сарыбаев А.Ш., Хамидуллаева Г.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022). *Евраз. кардиол. журн.*, 2023; (1): 6–65. doi: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-6 [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Zh.E., Danilov N.M., Elfimova E.M., Litvin A.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Sviridenko N.Yu., Shvetsov M.Yu., Azizov V.A., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Mustafaev I.I., Polupanov A.G., Sarybaev A.Sh., Khamidullaeva G.A. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eur. Cardiol. J.*, 2023; (1): 6–65. (In Russ.). doi: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-6].
2. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Saxon C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2017; 135 (10): 146–603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
3. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Драпкина О.М., Константинов В.В., Покровская М.С., Ефимова И.А., Сивакова О.В., Алексеенко С.Н., Губарев С.В., Ливзан М.А., Журавлева И.А., Рожкова М.Ю., Везикова Н.Н., Скопец И.С., Филиппов Е.В., Добрынина Н.В., Никулина Н.Н., Переверзева К.Г., Мосейчук К.А. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2019; 14 (5): 450–466. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Tarasov V.I., Redko A.N., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Drapkina O.M., Konstantinov V.V., Pokrovskaya M.S., Efimova I.A., Sivakova O.V., Alekseenko S.N., Gubarev S.V., Livzan M.A., Zhuravleva I.A., Rozhkova M.Yu., Vezikova N.N., Skopets I.S., Filippov E.V., Dobrynina N.V., Nikulina N.N., Pereverzeva K.G., Moiseychuk K.A. Prevalence of arterial hypertension, treatment and its effectiveness in Russian Federation (The data of observational study ESSE-RF 2). *The Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2019; 14 (5): 450–466. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466].
4. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Яровая Е.Б., Блинова Н.В., Орловский А.А., Коносова И.Д., Шальнова С.А., Ротарь О.П., Конради А.О., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Муромцева Г.А., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевт. арх.*, 2018; 90 (10): 14–22. doi: 10.26442/terarkh2018901014-22
5. Zhernakova Yu.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A., Yarovaya E.B., Blinova N.V., Orlovsky A.A., Konosova I.D., Shalnova S.A., Rotar' O.P., Konradi A.O., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Muromtseva G.A., Oganov R.G., Mamedov M.N. The prevalence of abdominal obesity in the constituent entities of the Russian Federation and its relationship with socioeconomic status, results of an epidemiological study ESSE-RF. *Therapeutic archive*, 2018; 90 (10): 14–22. (In Russ.). doi: 10.26442/terarkh2018901014-22].
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллвальде С.В., Галавич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартан Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaia Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (3): 3786. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786].
7. Aguayo A.K.G., Lista F.J.M., Herrera M.Á.R., Hernández B.S., Ortega M.G., Rizo V.D., Martín E.V., Trujillo X., Nava J.G., Muñoz E.C., Alfonso M.F. Lipocalin-2 correlates with arterial stiffness in obese patients. *Journal of Hypertension*, 2021; 39, p e109. doi: 10.1097/01.hjh.0000745520.21980.d2

8. Dare A., Chen S.Y. Adipsin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.*, 2024; 154: 107270. doi: 10.1016/j.vph.2023.107270
9. Ohtsuki T., Satoh K., Shimizu T., Ikeda S., Kikuchi N., Satoh T., Kurosawa R., Nogi M., Sunamura S., Yaoita N., Omura J., Aoki T., Tatebe S., Sugimura K., Takahashi J., Miyata S., Shimokawa H. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2019; 8 (23): e013716. doi: 10.1161/JAHA.119.013716
10. Farkhondeh T., Llorens S., Pourbagher-Shahri A.M., Ashrafizadeh M., Talebi M., Shakibaei M., Samarghandian S. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, 2020; 25 (21): 5218. doi: 10.3390/molecules25215218
11. Смирнова Е.Н., Шульгина С.Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. *Артериальная гипертензия*, 2016; 22 (4): 382–388. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388 [Smirnova E.N., Shulgina S.G. Dynamics of the level of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin during weight loss in patients with arterial hypertension associated with obesity. *Arterial Hypertension*. 2016; 22 (4): 382–388. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388].
12. Niaz S., Latif J., Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pak. J. Med. Sci.*, 2019; 35 (3): 641–646. doi: 10.12669/pjms.35.3.274
13. Хачирова А.И. Содержание интерлейкина-6 у мужчин с артериальной гипертензией с умеренным и высоким кардиоваскулярным риском. *Атеросклероз*, 2023; 19 (3): 257–258. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-257-258 [Khachirova A.I. Interleukin-6 content in men with arterial hypertension with moderate and high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (3): 257–258. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-257-258].
14. Адаменко Г.П., Головки Е.С., Скребло Е.И., Тихон Т.В. Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии. *Проблемы здоровья и экологии*, 2014; (2): 40–44. doi: 10.51523/2708-6011.2014-11-2-8 [Adamenko G.P., Golovko E.S., Skreblo E.I., Tikhon T.V. Markers of intravascular inflammation and cytokine profile in arterial hypertension. *Health and Environmental Problems*, 2014; (2): 40–44. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2014-11-2-8].
15. Суранова Г.Ж., Майназарова Э.С., Тухватшин Р.Р. Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения. *Рус. мед. журн.*, 2018; 11 (1): 27–30. [Suranova G.Zh., Maynazarova E.S., Tuhvatshin R.R. Analysis of cytokine levels in patients with atherosclerosis of peripheral vessels under conditions of technological pollution. *RMJ*, 2018; 11 (1): 27–30. (In Russ.)].
16. Plante T.B., Juraschek S.P., Howard G., Howard V.J., Tracy R.P., Olson N.C., Judd S.E., Kamin Mukaz D., Zakai N.A., Long D.L., Cushman M. Cytokines, C-reactive protein, and risk of incident hypertension in the REGARDS study. *Hypertension*, 2024; 81 (6): 1244–1253. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22714
17. Ji Q., Cheng G., Ma N., Huang Y., Lin Y., Zhou Q., Que B., Dong J., Zhou Y., Nie S. Circulating Th1, Th2, and Th17 levels in hypertensive patients. *Dis. Markers*, 2017; 2017: 7146290. doi: 10.1155/2017/7146290
18. Агарков Н.М., Маркелова Е.А., Маркелов М.Ю., Коняев Д.А., Лутай Ю.А. Цитокиновый профиль пожилых больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Клин. геронтология*, 2020; 26 (5-6): 5–10. doi: 10.26347/1607-2499202005-06005-010 [Agarkov N.M., Markelova E.A., Markelov M.Yu., Konyaev D.A., Lutai Yu.A. Cytokine profile of elderly patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Clin. Gerontol.*, 2020; 26 (5-6): 5–10. (In Russ.). doi: 10.26347/1607-2499202005-06005-010].

Сведения об авторах:

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186

Екатерина Михайловна Стахнёва, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0484-6540

София Радиковна Ледовских, младший научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7345-0473

Виктория Сергеевна Шрамко, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549

Евгений Викторович Садовский, младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7350-534X

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133

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

Information about the authors:

Yana V. Polonskaya, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Elena V. Kashtanova, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186

Ekaterina M. Stakhneva, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0484-6540

Sofya R. Ledovskikh, resident, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7345-0473

Victoria S. Shramko, researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549

Evgeny V. Sadovski, junior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7350-534X

Diana V. Denisova, chief researcher, laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Yulia I. Ragino, MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of IIPM – Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362

Статья поступила 20.02.2024

После доработки 19.04.2024

Принята к печати 07.05.2024

Received 20.02.2024

Revision received 19.04.2024

Accepted 07.05.2024



Эффекты стандартного наблюдения и его комбинации с активным врачебным мониторингом у пациентов с инфарктом миокарда при различных стереотипах питания

Т.С. Алхимова, Д.Ю. Седых, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Россия, 650002, г. Кемерово, б-р имени Академика Л.С. Барбараша, 6*

Аннотация

Цель исследования — изучить эффекты стандартного наблюдения и его комбинации с активным врачебным мониторингом (АВМ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) при различных стереотипах питания. **Материал и методы.** В проспективное интервенционное исследование исходно включено 170 пациентов, проживающих на территории г. Кемерово и Кемеровского муниципального округа, экстренно госпитализированных в Кемеровский клинический кардиологический диспансер с диагнозом ИМ. На 3–5-е сутки пребывания в стационаре оценивалось питание за предшествующий ИМ месяц посредством анкетирования по опроснику «Полуколичественная оценка частоты потребления продуктов питания взрослым населением». С помощью факторного анализа методом главных компонент выделены основные стереотипы питания пациентов с ИМ: белково-жировой ($n = 40$, 23,5 %), фруктово-злаковый ($n = 52$, 30,6 %), молочно-углеводный ($n = 51$, 30,0 %), смешанный ($n = 27$, 15,9 %). Перед выпиской 150 пациентов были рандомизированы в группы: стандартного амбулаторного наблюдения ($n = 75$) и его комбинации с АВМ ($n = 75$), а 20 человек были исключены ввиду отсутствия доступа к приложению Telegram или отказа от дальнейшего участия в исследовании. АВМ подразумевал телефонные обзвоны пациентов (не реже одного раза в месяц) и направление врачебных рекомендаций по вопросам вторичной профилактики через Telegram-канал (2–3 раза в неделю). Через 1 год в каждой из групп пациентов с ИМ, имеющих различные стереотипы питания, сравнивались конечные точки: у всех — частота смертей, у живых — экстренных госпитализаций по поводу ишемических событий, а также приверженность к лечению и регулярному амбулаторному наблюдению, достижение целевых показателей сердечно-сосудистого здоровья (артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений в покое (ЧСС), содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)). **Результаты.** При сравнении результатов стандартного амбулаторного наблюдения и его комбинации с АВМ в течение года после ИМ выявлено, что у пациентов с комбинацией стандартного ведения и АВМ зарегистрировано в 4,75 раза меньше экстренных госпитализаций по сердечно-сосудистой причине ($p < 0,001$), выявлена тенденция к меньшему количеству летальных исходов по сердечно-сосудистой причине ($p = 0,053$), а также в 4,8 раза реже зафиксирована комбинированная ишемическая конечная точка (смерть + экстренные госпитализации по сердечно-сосудистой причине). Через год после ИМ не обнаружено значимых различий в частоте смертей и экстренных госпитализаций по поводу ишемических событий, приверженности к улучшающей прогноз терапии, доле пациентов, достигших целевых показателей АД, ЧСС, зависящих от исходного стереотипа питания, лиц группы комбинации АВМ и стандартного амбулаторного наблюдения. В то же время пациенты, имевшие исходный фруктово-злаковый стереотип питания до ИМ, чаще в течение 12 мес. совершали плановые амбулаторные визиты ($p = 0,009$) к врачу, а больные с белково-жировым стереотипом питания чаще в течение 12 мес. достигли целевого уровня ЛПНП ($p = 0,001$). В группе пациентов с ИМ, имевших только стандартное наблюдение, приверженность к наблюдению, терапии и достижению целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья, а также частота возникших в течение года после ИМ событий были также сопоставимы при различных стереотипах питания. Больные с комбинацией стандартного наблюдения и АВМ после ИМ по сравнению с пациентами с только стандартным

ведением при белково-жировом стереотипе питания не имели экстренных ишемических госпитализаций ($p = 0,004$), в частности, в связи с нестабильной стенокардией ($p = 0,037$), в 2,2 раза чаще достигали целевой ЧСС ($p = 0,021$); при фруктово-злаковом стереотипе в 1,7 раза чаще сообщали о регулярных амбулаторных визитах в течение года постинфарктного наблюдения ($p = 0,002$) и в 2,5 раза чаще достигали целевой ЧСС ($p = 0,005$); при молочно-углеводном стереотипе были в 1,2 раза чаще привержены приему бета-блокаторов ($p = 0,044$), в 2,9 раза чаще сообщали о регулярных амбулаторных визитах в течение года постинфарктного наблюдения ($p = 0,001$), все достигли целевой ЧСС ($p = 0,001$); при смешанном стереотипе в 1,6 раза чаще достигли целевого уровня АД ($p = 0,021$). **Заключение.** Независимо от стереотипа питания пациента до ИМ оптимизация стандартного наблюдения за счет присоединения АВМ имеет несомненные преимущества над изолированным стандартным постинфарктным амбулаторным ведением в течение года за счет снижения частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и развития комбинированной ишемической конечной точки.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нетрадиционные факторы сердечно-сосудистого риска, питание, стереотипы, активный врачебный мониторинг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Минобрнауки РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий № 075-15-2022-1202 от 30.09.2022, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ № 1144-р от 11.05.2022).

Автор для переписки: Алхимова Т.С., e-mail: tat.petrova184@gmail.com

Для цитирования: Алхимова Т.С., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Эффекты стандартного наблюдения и его комбинации с активным врачебным мониторингом у пациентов с инфарктом миокарда при различных стереотипах питания. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 108–120. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-108-120

Effects of standard observation and its combination with active medical monitoring in patients with myocardial infarction with various dietary patterns

T.S. Alkhimova, D.Yu. Sedykh, O.N. Khryachkova, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Academician L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russia*

Abstract

Aim of the study was to investigate the effects of standard observation and its evaluation with active physician monitoring (APM) in patients with myocardial infarction (MI) under different dietary patterns. **Material and methods.** The prospective interventional study initially included 170 patients living in the city of Kemerovo and the Kemerovo Municipal District who were urgently hospitalized at the Kemerovo Clinical Cardiology Clinic with a diagnosis of MI. On days 3–5 of hospital stay, nutrition for the month preceding the MI was assessed using a questionnaire using the questionnaire “Semi-quantitative assessment of the frequency of food consumption by the adult population.” Using factor analysis using the method of principal components, the main nutritional stereotypes of patients with MI were identified: protein-fat ($n = 40$, 23.5 %), fruit and cereal ($n = 52$, 30.6 %), milk-carbohydrate ($n = 51$, 30.0 %), mixed ($n = 27$, 15.9 %). Before discharge, 150 patients were randomized into groups: standard outpatient observation ($n = 75$) and its combination with APM ($n = 75$), and 20 patients were excluded due to lack of access to Telegram app or refusal to further participate in the study. APM meant telephone calls to patients (at least once a month) and the sending of medical recommendations on secondary prevention issues through the Telegram channel (2–3 times a week). After 1 year, in each of the groups of patients with MI, having different dietary patterns, the end points were compared: for all – the frequency of deaths, for the living – emergency hospitalizations for ischemic events, as well as adherence to treatment and regular

outpatient monitoring, achievement of target cardiovascular parameters – vascular health (blood pressure (BP), resting heart rate (HR), low-density lipoprotein (LDL)). **Results.** When comparing the results of standard outpatient observation and the combination with APM within a year after MI, it was revealed that patients with a combination of standard outpatient observation and APM had 4.75 times fewer emergency hospitalizations for cardiovascular reasons ($p < 0.001$), a trend towards fewer the number of deaths due to cardiovascular causes ($p = 0.053$), and the combined end point (death + emergency cardiovascular hospitalizations) was recorded 4.8 times less frequently. In patients from the groups of standard outpatient follow-up and its combination of APM and standard outpatient follow-up for a year after MI, regardless of dietary pattern, there were no significant differences in the frequency of deaths and emergency hospitalizations for ischemic events, adherence to prognosis-improving therapy, the proportion of those achieving target blood pressure, and heart rate. However, during this observation, patients who had a fruit-cereal diet before MI were more likely to report regular outpatient visits during the year post-MI ($p = 0.009$), and patients with a protein-fat diet were more likely to subsequently achieve target LDL level ($p = 0.001$). Among patients who had only standard follow-up, adherence to follow-up, therapy, and achievement of cardiovascular health goals, as well as the incidence of events occurring during the year after myocardial infarction, were comparable across different dietary patterns. Patients with a combination of standard monitoring and APM after MI compared with only standard management with a protein-fat diet did not have emergency ischemic hospitalizations ($p = 0.004$), in particular due to unstable angina ($p = 0.037$), 2.2 times more likely to achieve target heart rate ($p = 0.021$); with the fruit-cereal stereotype, they were 1.7 times more likely to report regular outpatient visits during the year of post-infarction observation ($p = 0.002$) and 2.5 times more likely to achieve the target heart rate ($p = 0.005$); with the milk-carbohydrate stereotype – they were 1.2 times more likely to adhere to taking beta blockers ($p = 0.044$), 2.9 times more likely to report regular outpatient visits during the year of post-infarction observation ($p = 0.001$), in addition, all these patients achieved target heart rate ($p = 0.001$); with a mixed stereotype, they reached the target blood pressure level 1.6 times more often ($p = 0.021$).

Keywords: myocardial infarction, non-traditional cardiovascular risk factors, nutrition, stereotypes, active medical monitoring.

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

Funding. The results were obtained with the support of the Russian Federation represented by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of Agreement on the provision of grants from the federal budget in the form of subsidies dated September 30, 2022 No. 075-15-2022-1202, a comprehensive scientific and technical program of a full innovation cycle “Development and implementation of a set of technologies in the areas of exploration and production of solid minerals, ensuring industrial safety, bioremediation, creating new highly processed products from coal raw materials while consistently reducing the environmental load on the environment and risks to the lives of the population” (approved by order of the Government of the Russian Federation dated May 11, 2022 No. 1144-p).

Correspondence: Alkhimova T.S., e-mail: tat.petrova184@gmail.com

Citation: Alkhimova T.S., Sedykh D.Yu., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Effects of standard observation and its combination with active medical monitoring in patients with myocardial infarction with various dietary patterns. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 108–120. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-108-120

Введение

По данным ВОЗ, примерно 1,7 % мирового населения страдают ИБС. Ежегодно болезни системы кровообращения (БСК) приводят к 18 миллионам смертей по всему миру, составляя в Российской Федерации 46,8 % всех фатальных исходов, половина из которых связаны с ИБС и ее острыми формами [1, 2]. Зачастую первым проявлением коронарного атеросклероза становится инфаркт миокарда (ИМ) – одно из наиболее грозных проявлений прогрессирующе-

щего течения атеросклероза и тромботической окклюзии коронарных артерий [3, 4]. С экономической точки зрения ИМ у лиц трудоспособного возраста является наиболее неблагоприятным не только с позиции роста расходов на лечение, но и за счет потери трудоспособности [5]. Ближайшие 5 лет после перенесенного ИМ характеризуются 25–30%-й вероятностью возникновения повторных ишемических событий, что не только ухудшает прогноз, но и приводит к большим медико-социальным потерям [6, 7]. В связи с этим необходимо разрабатывать и

внедрять доступные и эффективные программы вторичной профилактики, которые бы способствовали модификации факторов сердечно-сосудистого риска, помимо существующей системы амбулаторного наблюдения после ИМ [8].

Большая часть бремени сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связана именно с модифицируемыми факторами риска, такими как курение, низкая физическая активность, нездоровое питание, психологическое неблагополучие [8, 9]. ВОЗ в одной из своих резолюций представила информацию о том, что около трети всех ССЗ, а некоторые ученые полагают, что и порядка 50 % смертей от БСК, прямо или опосредованно обусловлены нездоровым питанием [10, 11]. Считается, что питание — один из наиболее сложных факторов риска для оценки, контроля и управления [12, 13], который активно изучается в аспекте разработки и внедрения в реальную клиническую практику вариантов коррекции. Выявление сложившихся стереотипов питания на определенных территориях России позволяет не только оценить региональные различия рационов, но и проанализировать вклад каждого в прогрессирующее течение хронических неинфекционных заболеваний, в том числе атеросклероза, что способствует развитию персонализированных подходов к модификации питания в рамках как первичной, так и вторичной профилактики. Учитывая немногочисленность работ, посвященных изучению региональных стереотипов питания и возможностей их коррекции у пациентов с БСК, представленное в настоящей статье исследование имеет высокую актуальность и научно-практическую ценность.

Цель исследования — изучить эффекты стандартного наблюдения и его комбинации с активным врачебным мониторингом (АВМ) у пациентов с ИМ при различных стереотипах питания.

Материал и методы

В проспективное интервенционное исследование включены 170 пациентов, проживающих на территории г. Кемерово и Кемеровского муниципального округа, экстренно госпитализированных в инфарктное отделение и отделение неотложной кардиологии Кемеровского клинического кардиологического диспансера в 2021 г. с диагнозом ИМ согласно IV универсальному определению. Исходное установление ИМ в текущую госпитализацию проводилось на основании выявления повреждения миокарда в сочетании с клиническими доказательствами ишемии миокарда. Оценивалось нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при усло-

вии, что хотя бы одно значение было больше 99-й процентиля от верхней границы нормы) и наличие хотя бы одного из следующих признаков: 1) симптомы ишемии миокарда; 2) вновь возникшие ишемические изменения на электрокардиограмме; 3) появление патологического зубца Q; 4) выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии; 4) при ИМ 1-го типа выявление тромба в коронарных артериях при коронароангиографии, при ИМ 2-го типа — подтверждение наличия несоответствия между потребностью в кислороде и его доставкой.

Программа исследования соответствовала стандартам надлежащей клинической практики, все обследования выполнялись с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека», о чем получено заключение локального этического комитета «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (№ 11/1 от 22.11.2021).

Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании; возраст 35–70 лет; возможность постоянного проживания на территории г. Кемерово и Кемеровского района не менее одного года; установленный ИМ; отсутствие летального исхода ИМ в госпитализацию; «ожидаемая» продолжительность жизни пациента более 1 года, ассоциированная с отсутствием тяжелой сопутствующей патологии: онкологических, ревматических, эндокринных заболеваний (за исключением сахарного диабета 2 типа), тяжелых заболеваний органов пищеварения и болезней крови, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, сердечной недостаточности IV функционального класса, декомпенсированной патологии клапанного аппарата и сосудов, алкоголизма и наркомании, синдрома длительной неподвижности.

Критерии исключения из исследования: отсутствие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании или его последующий отзыв; возраст менее 35 лет и более 70 лет; отсутствие возможности для постоянного проживания на территории г. Кемерово и Кемеровского района в течение одного года; отсутствие установленного ИМ; летальный исход ИМ в госпитализацию; «ожидаемая» продолжительность жизни пациента менее 1 года, ассоциированная с наличием у пациента тяжелой сопутствующей патологии: онкологических, ревматических, эндокринных заболеваний (за исключением сахарного диабета

2 типа), тяжелых заболеваний органов пищеварения и болезней крови, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, сердечной недостаточности IV функционального класса, декомпенсированной патологии клапанного аппарата и сосудов, алкоголизма и наркомании, синдрома длительной неподвижности.

Пациенты включались в исследование на 3–5-е сутки с момента госпитализации с ИМ в стационар, после перевода в общую палату из отделения реанимации и/или блока интенсивной терапии. Среди 170 исходно отобранных человек было 31,2 % ($n = 53$) женщин и 68,8 % ($n = 117$) мужчин. Возраст пациентов составил 60,0 [49,0; 65,8] года (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]), превалирующее число – население трудоспособного возраста (45–64 года) – 60,6 % ($n = 103$), работающие – 65,3 % ($n = 111$). Городское население составило 72,9 % ($n = 124$) общей выборки. Ведение больных в стационаре осуществлялось согласно действующим клиническим рекомендациям. Все пациенты были подвергнуты экстренной коронарографии и эффективной эндоваскулярной реваскуляризации инфаркт-зависимой коронарной артерии в течение первых часов от поступления в стационар.

Для оценки предшествующего рациона питания обследованных до развития ИМ использовался метод анкетирования посредством опросника «Полуколичественная оценка частоты потребления продуктов питания взрослым населением», который ранее был валидирован в крупном международном популяционном исследовании PURE и переведен на русский язык [14]. У каждого пациента, включенного в исследование, оценивалась частота употребления за предшествующий месяц до развития ИМ 161 продукта питания, перечисленного в опроснике, предлагаемые варианты ответов включали: никогда / реже 1 порции в месяц, 1–3 порции в месяц, 1 порция в неделю, 2–4 порции в неделю, 5–6 порций в неделю, 1 порция в день, 2–3

порции в день, 4–5 порций в день, более 6 порций в день. Далее на основании статистической обработки анкет посредством укрупнения размерности данных без потерь информации условно выделено четыре стереотипа питания пациентов: 1-й – с преобладанием в пищевом рационе мяса и овощей (белково-жировой) ($n = 40$, 23,5 %), 2-й – с преобладанием фруктов, орехов и злаков (фруктово-злаковый) ($n = 52$, 30,6 %), 3-й – с преобладанием простых углеводов и молочных продуктов с высоким процентом жирности (молочно-углеводный) ($n = 51$, 30,0 %), 4-й – смешанный, не относящийся ни к одному из перечисленных ранее ($n = 27$, 15,9 %).

Для 1-го стереотипа характерно наличие в рационе растительных белков (овощей), а также продуктов с большим количеством животных жиров (жирные сорта мяса (свинина, баранина), сливочное масло, маргарин, кефир жирностью 2,5 % и более, творог жирностью более 4 %), для 2-го – свежих и сезонных фруктов, сухофруктов, орехов и злаков, в рационе 3-го стереотипа чаще встречались простые углеводы (хлебобулочные изделия, конфеты, шоколад, чипсы), а также молочные продукты с различным содержанием жира в составе, в рационе 4-го стереотипа имелись продукты, не представленные в трех первых стереотипах. Исходно пациенты с 1-м стереотипом питания чаще, чем в остальных группах, имели артериальную гипертензию и установленную ИБС (в форме стабильной стенокардии), в этой же группе чаще до поступления с ИМ диагностирована дислипидемия (по результатам предшествующих липидограмм и/или данным из медицинской документации) (табл. 1). При этом перенесенный ранее ИМ чаще встречался у пациентов с фруктово-злаковым стереотипом питания, по остальным клинико-анамнестическим характеристикам группы были сопоставимы.

Перед рандомизацией в группы исследования 20 (11,8 %) пациентов с ИМ из 170 были исключены в виду отсутствия доступа к прило-

Таблица 1

Клинико-анамнестические различия пациентов с ИМ в зависимости от стереотипа питания ($n = 170$)

Table 1

Clinical and anamnestic differences in patients with myocardial infarction depending on dietary pattern ($n = 170$)

Характеристика / Characteristics	Стереотип / Stereotype				<i>p</i>
	1, $n = 40$	2, $n = 52$	3, $n = 51$	4, $n = 27$	
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	38 (95,0)	43 (82,7)	43 (84,3)	24 (88,9)	0,007
ИБС / Coronary Artery Disease, n (%)	19 (47,5)	9 (17,3)	16 (31,4)	6 (22,2)	0,002
Перенесенный ИМ / Previous MI, n (%)	8 (20,0)	11 (21,1)	5 (9,8)	5 (18,5)	0,010
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	28 (70,0)	20 (38,4)	28 (53,8)	12 (44,4)	0,003

жению Telegram через мобильный телефон или персональный компьютер либо в связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании после выписки с ИМ. Таким образом, представляемые в статье результаты основаны на данных 150 пациентов с ИМ. Непосредственно рандомизация пациентов выполнялась перед выпиской из стационара с ИМ и осуществлялась методом конвертов на группы с различной программой дальнейшего годового наблюдения после ИМ: группа стандартного амбулаторного наблюдения ($n = 75$) и группа его комбинации с АВМ ($n = 75$). АВМ подразумевал осуществление врачами телефонных обзвонков пациентов (не реже 1 раза в месяц), а также таргетную рассылку (2–3 раза в неделю) материалов по вторичной профилактике с акцентом на модификацию питания с помощью созданного оригинального информационно-профилактического Telegram-канала «Время сердцу», в который были приглашены все пациенты из группы активного ведения. Включенные пациенты с ИМ имели возможность задать врачам любые интересующие их вопросы, касающиеся постинфарктного восстановления.

Через год после ИМ на очном визите или при телефонном разговоре оценивались конечные точки — как жесткие (смерть и/или экстренные ишемические госпитализации с нефатальными повторными ИМ, нестабильными стенокардиями, острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), декомпенсацией постинфарктной хронической сердечной недостаточности (ХСН)), так и мягкие (приверженность к лечению (двойной дезагрегантной терапии, бета-блокаторами, блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), статинам) и регулярному амбулаторному наблюдению, достижение целевого уровня артериального давления (АД) ($<130/80$ мм рт. ст), частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое (55–60 ударов в минуту), содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($<1,4$ ммоль/л).

Стереотипы питания выделены с использованием факторного анализа методом главных компонент. Первоначально получена корреляционная матрица частот употребления продуктов питания, далее, используя критерий Кайзера, были выделены факторы для матрицы факторных корреляционных нагрузок, проведено нормализованное варимаксное вращение полученной факторной структуры с построением окончательной матрицы факторных нагрузок, стереотип сформирован при факторных нагрузках частоты потребления более 0,50. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %), оценка

различий выполнена с применением критерия χ^2 Пирсона (в малых группах — с поправкой Йейтса).

Результаты

При сравнении результатов групп стандартного амбулаторного наблюдения и его комбинации с АВМ в течение года после ИМ выявлено, что у пациентов с комбинацией стандартного ведения и АВМ зарегистрировано в 4,75 раза меньше экстренных госпитализаций по сердечно-сосудистой причине ($p < 0,001$), выявлена тенденция к меньшему количеству летальных исходов по сердечно-сосудистой причине ($p = 0,053$), а также в 4,8 раза реже зафиксирована комбинированная ишемическая конечная точка (смерть + экстренные госпитализации по сердечно-сосудистой причине). Через год после ИМ не обнаружено значимых различий в частоте смертей и экстренных госпитализаций по поводу ишемических событий, приверженности к улучшающей прогноз терапии, доле пациентов, достигших целевых показателей АД, ЧСС, зависящих от исходного стереотипа питания, лиц группы комбинации АВМ и стандартного амбулаторного наблюдения (табл. 2). В то же время пациенты, имевшие исходный фруктово-злаковый стереотип питания до ИМ, чаще в течение 12 мес. совершали плановые амбулаторные визиты ($p = 0,009$) к врачу, а больные с белково-жировым стереотипом питания чаще в течение 12 мес. достигали целевого уровня ЛПНП ($p = 0,001$). Среди пациентов с различными стереотипами питания, имевших только стандартное наблюдение, приверженность к наблюдению, лечению и достижению целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья, а также частота возникших в течение года после ИМ событий были сопоставимы (см. табл. 2).

Далее выполнено сравнение жестких и мягких конечных точек при различных программах наблюдения пациентов для каждого из стереотипов питания (табл. 3). Показано, что пациенты с комбинацией стандартного наблюдения и АВМ по сравнению только со стандартным ведением после ИМ при белково-жировом стереотипе питания не имели ни одного случая экстренной ишемической госпитализации, в частности, в связи с нестабильной стенокардией, и в 2,2 раза чаще достигли целевую ЧСС; при фруктово-злаковом стереотипе в 1,7 раза чаще сообщали о регулярных амбулаторных визитах в течение года постинфарктного наблюдения и в 2,5 раза чаще достигали целевую ЧСС; при молочно-углеводном стереотипе были в 1,2 раза чаще привержены приему бета-блокаторов,

Таблица 2

Достижение «жестких» и «мягких» конечных точек пациентами с ИМ в зависимости от наблюдения ($n=150$)

Table 2

Achievement of "hard" and "soft" end points by patients with MI depending on follow-up ($n=150$)

Конечная точка/ Endpoint	Группа пациентов/ Patient group									
	ABM+стандартное наблюдение / APM+standard observation ($n=75$)					Стандартное наблюдение/Standard observation ($n=75$)				
	Стереотип питания/ Nutrition stereotype					Стереотип питания/ Nutrition stereotype				
	1-й ($n=14$)	2-й ($n=25$)	3-й ($n=25$)	4-й ($n=11$)	p	1-й ($n=23$)	2-й ($n=24$)	3-й ($n=15$)	4-й ($n=13$)	p
Жесткие (все пациенты)/ Hard (all patients), n (%)										
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,567	1 (4,4)	3 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	0,426
Экстренные ишемические госпитализации / Emergency ischemic hospitalizations	0 (0,0)	1 (4,0)	2 (8,0)	1 (9,1)	0,674	10 (43,5)	4 (16,7)	2 (13,3)	3 (23,1)	0,106
Повторный ИМ / Repeated MI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (4,4)	2 (8,3)	1 (6,7)	1 (7,7)	0,455
Нестабильная стенокардия / unstable angina	0 (0,0)	1 (4,0)	2 (8,0)	1 (9,1)	0,674	6 (26,1)	2 (8,3)	1 (6,7)	2 (15,4)	0,269
ОНМК / Acute cerebrovascular accident	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,515
Декомпенсация ХСН / De-compensation of CHF	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,260
Мягкие (живые пациенты) / Soft (living patients), n (%)										
Конечная точка / Endpoint	Группа пациентов/ Patient group									
	ABM+стандартное наблюдение / APM+standard observation ($n=75$)					Стандартное наблюдение/ Standard observation ($n=75$)				
	Стереотип питания/ Nutrition stereotype					Стереотип питания/ Nutrition stereotype				
	1-й ($n=14$)	2-й ($n=24$)	3-й ($n=25$)	4-й ($n=11$)	p	1-й ($n=22$)	2-й ($n=21$)	3-й ($n=13$)	4-й ($n=13$)	p
Прием дезагрегантов / Taking antiplatelet agents	14 (100,0)	24 (100,0)	25 (100,0)	11 (100,0)	–	22 (100,0)	21 (100,0)	12 (92,3)	13 (100,0)	0,225
Прием бета-блокаторов / Taking beta-blockers	14 (100,0)	22 (91,6)	25 (100,0)	11 (100,0)	0,101	22 (100,0)	21 (100,0)	11 (84,6)	12 (92,3)	0,107
Прием блокаторов РААС / Taking blockers of the RAAS	14 (100,0)	22 (91,6)	23 (92,0)	11 (100,0)	0,392	22 (100,0)	20 (95,2)	12 (92,3)	13 (100,0)	0,501
Прием статинов / Taking statins	14 (100,0)	22 (91,6)	23 (92,0)	11 (100,0)	0,392	22 (100,0)	21 (100,0)	12 (92,3)	12 (92,3)	0,334
Регулярные амбулаторные визиты / Regular outpatient visits	7 (50,0)	23 (95,8)	22 (88,0)	9 (81,8)	0,009	10 (45,5)	12 (57,1)	4 (30,8)	7 (53,8)	0,479
Целевое АД / Target BP	11 (78,6)	20 (83,3)	21 (84,0)	11 (100,0)	0,441	14 (63,6)	17 (80,1)	9 (69,2)	8 (61,5)	0,563
Целевая ЧСС / Target heart rate	10 (71,4)	17 (70,8)	15 (60,0)	9 (81,8)	0,621	7 (31,8)	6 (28,6)	0 (0)	6 (46,2)	0,060
Целевой уровень ЛПНП / Target LDL-C	11 (78,6)	7 (29,2)	4 (16,0)	3 (27,3)	0,001	5 (22,7)	4 (19,1)	3 (23,1)	5 (38,4)	0,626

Таблица 3

Достижение «жестких» и «мягких» конечных точек пациентами с ИМ в зависимости от стереотипа питания и наблюдения ($n=150$)

Table 3

Achievement of “hard” and “soft” end points by patients with MI depending on nutritional pattern and observation ($n=150$)

Конечная точка / Endpoint	Стереотип питания / Nutrition stereotype										
	1-й			2-й			3-й			4-й	
	Группа 1 ($n = 22$)	Группа 2 ($n = 14$)	p	Группа 1 ($n = 21$)	Группа 2 ($n = 24$)	p	Группа 1 ($n = 13$)	Группа 2 ($n = 25$)	p	Группа 1 ($n = 13$)	Группа 2 ($n = 11$)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
											13
Жесткие (все пациенты) / Hard (all patients), n (%)											
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death	1 (4,4)	0 (0,0)	0,429	3 (12,5)	1 (4,0)	0,277	2 (13,3)	0 (0,0)	0,061	0 (0,0)	0 (0,0)
Экстренные ишемические госпитализации / Emergency ischemic hospitalizations	10 (43,5)	0 (0,0)	0,004	4 (16,7)	1 (4,0)	0,144	2 (13,3)	2 (8,0)	0,587	3 (23,1)	1 (9,1)
Повторный ИМ / Repeated MI	1 (4,4)	0 (0,0)	0,429	2 (8,3)	0 (0,0)	0,141	1 (6,7)	0 (0,0)	0,192	1 (7,7)	0 (0,0)
Нестабильная стенокардия / unstable angina	6 (26,1)	0 (0,0)	0,037	2 (8,3)	1 (4,0)	0,528	1 (6,7)	2 (8,0)	0,877	2 (15,4)	1 (9,1)
ОНМК/ Acute cerebrovascular accident	1 (4,4)	0 (0,0)	0,429	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Декомпенсация ХСН / Decompensation of CHF	2 (8,7)	0 (0,0)	0,257	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Конечная точка / Endpoint	Стереотип питания / Nutrition stereotype										
	1-й			2-й			3-й			4-й	
	Группа 1 ($n = 22$)	Группа 2 ($n = 14$)	p	Группа 1 ($n = 21$)	Группа 2 ($n = 24$)	p	Группа 1 ($n = 13$)	Группа 2 ($n = 25$)	p	Группа 1 ($n = 13$)	Группа 2 ($n = 11$)
Мягкие (живые пациенты) / Soft (living patients), n (%)											
Прием дезагрегантов / Taking anti-platelet agents	22 (100,0)	14 (100,0)	–	21 (100,0)	24 (100,0)	–	12 (92,3)	25 (100,0)	0,160	13 (100,0)	11 (100,0)
Прием бета-блокаторов / Taking beta-blockers	22 (100,0)	14 (100,0)	–	21 (100,0)	22 (91,6)	0,176	11 (84,6)	25 (100,0)	0,044	12 (92,3)	11 (100,0)
											0,348

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Прием блокаторов РААС / Taking blockers of the RAAS	22 (100,0)	14 (100,0)	–	20 (95,2)	22 (91,6)	0,637	12 (92,3)	23 (92,0)	0,974	13 (100,0)	11 (100,0)	–
Прием статинов / Taking statins	22 (100,0)	14 (100,0)	–	21 (100,0)	22 (91,6)	0,176	12 (92,3)	23 (92,0)	0,974	12 (92,3)	11 (100,0)	0,835
Регулярные амбулаторные визиты / Regular outpatient visits	10 (45,5)	7 (50,0)	0,790	12 (57,1)	23 (95,8)	0,002	4 (30,8)	22 (88,0)	0,001	7 (53,8)	9 (81,8)	0,148
Целевое АД / Target BP	14 (63,6)	11 (78,6)	0,343	17 (80,1)	20 (83,3)	0,835	9 (69,2)	21 (84,0)	0,290	8 (61,5)	11 (100,0)	0,021
Целевая ЧСС / Target heart rate	7 (31,8)	10 (71,4)	0,021	6 (28,6)	17 (70,8)	0,005	0 (0)	15 (60,0)	0,001	6 (46,2)	9 (81,8)	0,073
Целевой уровень ЛПНП / Target LDL-C	5 (22,7)	6 (42,8)	0,202	4 (19,1)	7 (29,2)	0,431	3 (23,1)	4 (16,0)	0,594	5 (38,4)	3 (27,3)	0,563

Примечание: группа 1 – стандартное наблюдение, группа 2 – комбинация стандартного наблюдения и АВМ.

в 2,9 раза чаще сообщали о регулярных амбулаторных визитах в течение года постинфарктного наблюдения, в 100 % случаев достигли целевой ЧСС; при смешанном стереотипе питания в 1,6 раза чаще достигли целевого АД ($p = 0,021$).

Обсуждение

Настоящее исследование показало преимущества комбинации стандартного наблюдения и АВМ у пациентов с различными стереотипами питания после ИМ, реализующиеся через приверженность к терапии и наблюдению, достижение целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья и сдерживание фатальных и нефатальных событий ишемического характера. Между тем именно при данном методе постинфарктного ведения, по сравнению со стандартным наблюдением, была отражена «уязвимость» пациентов с определенными стереотипами питания, проявившаяся в нерегулярности амбулаторного наблюдения (белково-жировой стереотип) и недостаточном достижении целевого уровня ЛПНП (молочно-углеводный, фруктово-злаковый, смешанный стереотипы), что актуализирует прогностическую ценность выделения стереотипов при возникающем ИМ для последующего таргетного формирования индивидуальных программ кардиореабилитации.

В настоящее время доказана медико-социальная выгода от совершенствования программ кардиореабилитации для пациентов с ИБС и ИМ [15], одним из важных аспектов которых в том числе является эффективная и безопасная модификация рациона питания [16]. Согласно данным исследований в рамках вторичной профилактики ИБС и других ассоциированных с атеросклерозом заболеваний предпочтительным является не просто ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием жиров и общего холестерина, сколько принципиальная смена стереотипа питания пациента [17]. Так, хорошо зарекомендовал себя в плане профилактики повторных ишемических событий и смертности от них средиземноморский стереотип (так называемая средиземноморская диета) или его локальные адаптации, основанные на достаточном количестве растительной пищи и оливкового масла как источника полиненасыщенных жирных кислот, умеренном количестве рыбы и морепродуктов, а также мяса птицы, минимальным количеством красного мяса [17]. В частности, в исследовании Lyon Diet Heart Study установлено, что при высокой приверженности к соблюдению средиземноморской диеты у больных с БСК в 70 % случаев снижается риск нефатального ИМ и в 50 % – смертность от ИМ

[18]. Альтернативной выступила нордическая, или скандинавская, диета, изучаемая в исследовании EPIC-Potsdam, по своей сути приближенная к средиземноморскому стереотипу, но с адаптацией на продукты североευропейского происхождения, также продемонстрировавшая свою эффективность после ИМ и инсульта в сдерживании прогрессирования атеросклероза [19]. Следует отметить, что в исследованиях по вторичной профилактике БСК не подтверждена значимая эффективность таких отдельных стереотипов, как рыбоедение, мясоедение и вегетарианство, несмотря на снижение частоты первичных ишемических событий в различных работах [20–22].

Наше исследование также актуализирует важность поиска протективных стереотипов питания отдельных групп населения с учетом объективных сложностей в соблюдении принципов средиземноморской диеты в отдаленных от Европы регионах, существующих в виду социально-экономических, климатогеографических и экологических градиентов [23]. Собственные данные и результаты программы ЭССЕ-РФ четко позиционировали несоответствие питания населения России постулатам здорового, что является значимым фактором риска для хронических неинфекционных заболеваний, в частности БСК [11]. Исследование PURE убедительно показало, что имеются определенные межрегиональные паттерны питания в общей популяции [24]. В Западной Сибири продолжается активная работа по анализу рациона питания населения крупных промышленных регионов и вклада отдельных особенностей питания в манифестацию различных нозологий, в частности ИБС [25].

Полученные в настоящей работе результаты подтверждают целесообразность рутинного выделения стереотипов питания при госпитализации в рамках оптимизации локальных стратегий профилактики. Многоликость портрета пациентов с ИМ наряду с сохранением высоких ишемических рисков в отдаленном периоде определила потребность в разработке и активном внедрении новых подходов к кардиореабилитации, в том числе с акцентом на информационно-образовательный компонент. Так, с 2020 г. во всем мире масштабируются телемедицинские технологии, в том числе направленные и на коррекцию питания как фактора риска [26], авторы настоящего исследования также дополнительно использовали цифровые инструменты, показавшие свою эффективность. Следует отметить, что полноценной коррекции питания после ИМ, помимо обучения и консультирования пациентов, могут способствовать массовое распространение основ культуры здорового пи-

тания, создание государственных программ популяризации и финансирования локально адаптированного здорового питания [27]; повышение доступности полезных продуктов питания и увеличение налогов на «вредные»; развитие сети магазинов здорового питания («продуктовых аптек») с возможностью получения продуктов по рецепту от врача [28]; преодоление инертности работников здравоохранения в отношении недостаточной значимости использования инструментов коррекции питания [29].

Таким образом, нами показано, что для пациентов с ИМ независимо от исходного стереотипа питания комбинация АВМ и стандартного наблюдения имела преимущества перед изолированным стандартным постинфарктным ведением в течение года за счет снижения частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и развития комбинированной ишемической конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине + госпитализации по ишемической причине).

Ограничения исследования

Исследование пилотное, одноцентровое, на ограниченной по размеру выборке пациентов. Невозможно исключить субъективизм и проанализировать степень искренности ответов пациентов при оценке своего рациона питания.

Заключение

Независимо от стереотипа питания пациента до ИМ добавление АВМ в комбинацию к стандартному наблюдению имеет преимущества перед изолированным стандартным постинфарктным амбулаторным ведением в течение года. Выделение у пациентов «уязвимых» стереотипов питания при ИМ способствует персонализированной интенсификации вторичной профилактики.

Список литературы / References

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевт. арх.*, 2020; 92 (1): 4–9. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510 [Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Epidemiological situation as a factor determining the strategy of actions to reduce mortality in the Russian Federation. *Therapeutic archive*, 2020; 92 (1): 4–9. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510].
2. Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и

- США. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; (6): 100–107. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107 [Boytsov S.A., Zayratiants O.V., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*, 2017; (6): 100–107. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107].
3. Pillay A.K., Naidoo D.P. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults. *Cardiovasc. J. Afr.*, 2018; 29 (1): 36–42. doi: 10.5830/CVJA-2017-035
4. Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Астахова З.Т., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Недогода С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Черных Т.М. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (6): 4952. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952 [Shalnova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Yarovaya E.B., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Astakhova Z.T., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Nedogoda S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chernykh T.M. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*, 2022; 27(6): 4952. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952].
5. Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 2987. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2987 [Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (5): 2987. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2987].
6. Горбунова Е.В., Брюханова И.А., Крестова О.С., Ведерникова А.Г., Макаров С.А. Факторы, влияющие на эффективность ведения больных при профилактике повторных коронарных событий. *Кардиология*, 2017; 57 (S3): 17–23. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2987 [Gorbunova E.V., Bryukhanova I.A., Krestova O.S., Vedernikova A.G., Makarov S.A. Factors affecting effective patient management for preventing recurrent coronary events. *Kardiologiya*, 2017; 57 (S3): 17–23. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2987].
7. Hasbani N.R., Lighthart S., Brown M.R., Heath A.S., Bebo A., Ashley K.E., Boerwinkle E., Morrison A.C., Folsom A.R., Aguilar D., de Vries P.S. American Heart Association's Life's Simple 7: Lifestyle recommendations, polygenic risk, and lifetime risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2022; 145 (11): 808–818. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053730
8. Gupta R., Wood D.A. Primary prevention of ischaemic heart disease: populations, individuals, and health professionals. *Lancet*, 2019; 394 (10199): 685–696. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31893-8
9. Sun Y., Zhang H., Wang B., Chen C., Chen Y., Chen Y., Xia F., Tan X., Zhang J., Li Q., Qi L., Lu Y., Wang N. Joint exposure to positive affect, life satisfaction, broad depression, and neuroticism and risk of cardiovascular diseases: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*, 2022; 359: 44–51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.007
10. Micha R., Peñalvo J.L., Cudhea F., Imamura F., Rehm C.D., Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA*, 2017; 317 (9): 912–924. doi: 10.1001/jama.2017.0947
11. Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А., Швабская О.Б., Драпкина О.М. Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (6): 3769. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3769 [Karamnova N.S., Maksimov S.A., Shalnova S.A., Shvabskaya O.B., Drapkina O.M. Cardioprotective diet: prevalence, associations and prevention reserves. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (6): 3769. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3769].
12. Petersen K.S., Kris-Etherton P.M. Diet quality assessment and the relationship between diet quality and cardiovascular disease risk. *Nutrients*, 2021; 13: 4305. doi: 10.3390/nu13124305
13. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007].
14. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Разработка современной версии частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания для взрослого населения, его валидация и оценка воспроизводимости. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2022; 21 (3): 3169. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3169 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Development, validation and assessment of reproducibility of a modern version of semi-quantitative food frequency questionnaire for the adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022; 21 (3): 3169. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3169].

15. Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. Поведенческие факторы риска у пациентов с инфарктом миокарда и различной профессиональной принадлежностью (исследование в пилотной группе). *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 338–353. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-338-353 [Sedykh D.Yu., Petrova T.S., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V. Behavioral risk factors in patients with myocardial infarction and different occupations (pilot study). *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 338–353. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-338-353].
16. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Кашталап В.В., Цыганкова Д.П. Здоровое питание во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. На чем сделать акцент? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2022; 21 (1): 2918. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2918 [Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Petrova T.S., Kashtalap V.V., Tsygankova D.P. Healthy nutrition in secondary prevention after myocardial infarction. What to focus on? *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022; 21 (1): 2918. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2022-2918].
17. Delgado-Lista J., Alcalá-Díaz J.F., Torres-Peña J.D., Quintana-Navarro G.M., Fuentes F., García-Ríos A., Ortiz-Morales A.M., González-Requero A.I., Pérez-Caballero A.I., Yubero-Serrano E.M., Rangel-Zuñiga O.A., Camargo A., Rodríguez-Cantalejo F., López-Segura F., Badimon L., Ordovas J.M., Pérez-Jiménez F., Pérez-Martínez P., López-Miranda J.; CORDIOPREV Investigators. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2022; 399 (10338): 1876–1885. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2
18. Shah B., Newman J.D., Woolf K., Ganguzza L., Guo Y., Allen N., Zhong J., Fisher E.A., Slater J. Anti-Inflammatory Effects of a vegan diet versus the American Heart Association-Recommended Diet in Coronary Artery Disease Trial. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2018; 7 (23): e011367. doi: 10.1161/JAHA.118.011367
19. Galbete C., Kröger J., Jannasch F., Iqbal K., Schwingshackl L., Schwedhelm C., Weikert C., Boeing H., Schulze M.B. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: the EPIC-Potsdam study. *BMC Med.*, 2018; 16 (1): 99. doi: 10.1186/s12916-018-1082-y
20. Landry M.J., Ward C.P., Cunanán K.M., Durand L.R., Perelman D., Robinson J.L., Hennings T., Koh L., Dant C., Zeitlin A., Ebel E.R., Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L., Gardner C.D. Cardiometabolic effects of omnivorous vs vegan diets in identical twins: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*, 2023; 6 (11): e2344457. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.44457
21. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*, 2023; 66 (6): 965–985. doi: 10.1007/s00125-023-05894-8
22. Glenn A.J., Guasch-Ferré M., Malik V.S., Kendall C.W.C., Manson J.E., Rimm E.B., Willett W.C., Sun Q., Jenkins D.J.A., Hu F.B., Sievenpiper J.L. Portfolio diet score and risk of cardiovascular disease: Findings from 3 Prospective Cohort Studies. *Circulation*, 2023; 148 (22): 1750–1763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065551
23. Wang W., Liu Y., Li Y., Luo B., Lin Z., Chen K., Liu Y. Dietary patterns and cardiometabolic health: Clinical evidence and mechanism. *MedComm* (2020), 2023; 4 (1): e212. doi: 10.1002/mco2.212
24. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Питание как фактор риска кардиоваскулярной патологии в аспекте эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2018; 17 (2): 88–94. doi: 10.15829/1728-8800-2018-2-88-94 [Tsygankova D.P., Krivoshepova K.E., Barbarash O.L. Nutrition as the risk factor for cardiovascular pathology from epidemiological perspective. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2018; 17 (2): 88–94. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2018-2-88-94].
25. Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Стереотипы пищевого поведения и факторы риска кардиоваскулярной патологии у жителей крупного промышленного региона Сибири. *Атеросклероз*, 2020; 16 (4): 18–26. doi: 10.15372/ATER20200403 [Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Stereotypes of eating behavior and risk factors for cardiovascular disease in residents of a large industrial region of Siberia. *Atherosclerosis*, 2020; 16 (4): 18–26. (In Russ.). doi: 10.15372/ATER20200403].
26. Alshahrani N.S., Hartley A., Howard J., Hajhosseiny R., Khawaja S., Seligman H., Akbari T., Alharbi B.A., Bassett P., Al-Lamee R., Francis D., Kaura A., Kelshiker M.A., Peters N.S., Khamis R. Remote acute assessment of cardiac patients post-acute coronary syndrome (TELE-ACS): A randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2024; 83 (23): 2250–2259. doi: 10.1016/j.jacc.2024.03.398
27. Turan Kavraddim S., Canli Özer Z. The effect of education and telephone follow-up intervention based on the Roy Adaptation Model after myocardial infarction: randomised controlled trial. *Scand. J. Caring. Sci.*, 2020; 34 (1): 247–260. doi: 10.1111/scs.12793
28. Lima T.C.R.M., Silva D.G.D., Barreto I.D.C., Oliveira J.C., Oliveira L.C.S., Arcelino L.A.M., Oliveira J.C., Sousa A.C.S., Barreto Filho J.A.S. Quality of intrahospital nutritional counseling in patients with STEMI in the public and private health networks of sergipe: The VICTIM Register. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2019; 113 (2): 260–269. doi: 10.5935/abc.20190124
29. Weber B., Bersch-Ferreira Â.C., Torreglosa C.R., Marcadenti A., Lara E.S., da Silva J.T., Costa R.P., Santos R.H.N., Berwanger O., Bosquetti R., Pagano R., Mota L.G.S., de Oliveira J.D., Soares R.M., Galante A.P., da Silva S.A., Zampieri F.G., Kovacs C., Amparo F.C., Moreira P., da Silva R.A., Dos Santos K.G., Monteiro A.S., Paiva C.C.J., Magnoni C.D., Moreira A.S.B., Pezanha D.O., Missias K.C.S., de Paula L.S., Marotto D., Souza P., Martins P.R.T., Dos Santos E.M., Santos M.R., Silva L.P., Torres R.S., Barbosa S.N.A.A., de Pinho P.M., de Araujo S.H.A., Verissimo A.O.L., Guterres A.S., Cardoso A.F.R.,

Palmeira M.M., de Atande B.R.B., Costa L.P.S., Marinho H.A., de Araújo C.B.P., Carvalho H.M.S., Maquiné R.O., Caiado A.C., de Matos C.H., Barretta C., Specht C.M., Onofrei M., Bertacco R.T.A., Borges L.R., Bertoldi E.G., Longo A., Ribas B.L.P., Dobke F., Pretto A.D.B., Bachettini N.P., Gastaud A., Necchi R., Souza G.C., Zuchinali P., Fracasso B.M., Bobadra S., Sangali T.D., Salamoni J., Garlini L.M., Shirmann G.S., de Los Santos M.L.P., Bortonili V.M.S., Dos Santos C.P., Bragança G.C.M., Ambryzio C.L., Lima S.B., Schiavini J., Napparo A.S., Boemo J.L., Nagano F.E.Z., Modanese P.V.G., Cunha N.M., Frehner C., da Silva L.F., Formentini F.S., Ramos M.E.M., Ramos S.S., Lucas M.C.S., Machado B.G., Ruschel K.B., Beiersdorf J.R., Nunes C.E., Rech R.L., Damiani M., Berbigier M., Poloni S., Vian I., Russo D.S., Rodrigues J.A., de Moraes M.A.P., da Costa L.M., Boklis M., El Kik R.M., Adorne E.F., Teixeira J.M., Trescastro E.P., Chiesa F.L., Telles C.T., Pellegrini L.A., Reis L.F., Cardoso R.G.M., Closs V.E., Feres N.H., da Silva N.F., Silva N.E., Dutra E.S., Ito M.K., Lima M.E.P., Carvalho A.P.P.F., Taboada M.I.S., Machado M.M.A., David M.M., Júnior D.G.S., Dourado C., Fagundes V.C.F.O., Uehara R.M., Sasso S., Vieira J.S.O., de Oliveira B.A.S., Pereira J.L., Rodrigues I.G., Pinho C.P.S., Sousa A.C.S., Almeida A.S., de Jesus M.T., da Silva G.B., Alves L.V.S., Nascimento V.O.G., Vieira S.A., Coura A.G.L., Dantas C.F., Leda N.M.F.S., Medeiros A.L., Andrade A.C.L., Pinheiro J.M.F., de Lima L.R.M., Sabino L.S., de Souza C.V.S., Vasconcelos S.M.L., Costa F.A., Ferreira R.C., Cardoso I.B., Navarro L.N.P.,

Ferreira R.B., Júnior A.E.S., Silva M.B.G., Almeida K.M.M., Penafort A.M., de Queirós A.P.O., Farias G.M.N., Carlos D.M.O., Cordeiro C.G.N.C., Vasconcelos V.B., de Araújo E.M.V.M.C., Sahade V., Ribeiro C.S.A., Araújo G.A., Gonçalves L.B., Teixeira C.S., Silva L.M.A.J., da Costa L.B., Souza T.S., de Jesus S.O., Luna A.B., da Rocha B.R.S., Santos M.A., Neto J.A.F., Dias L.P.P., Cantanhede R.C.A., Morais J.M., Duarte R.C.L., Barbosa E.C.B., Barbosa J.M.A., de Sousa R.M.L., Dos Santos A.F., Teixeira A.F., Moriguchi E.H., Bruscatto N.M., Kesties J., Vivian L., de Carli W., Shumacher M., Izar M.C.O., Asoo M.T., Kato J.T., Martins C.M., Machado V.A., Bittencourt C.R.O., de Freitas T.T., Sant'Anna V.A.R., Lopes J.D., Fischer S.C.P.M., Pinto S.L., Silva K.C., Gratão L.H.A., Holzbach L.C., Backes L.M., Rodrigues M.P., Deucher K.L.A.L., Cantarelli M., Bertoni V.M., Rampazzo D., Bressan J., Hermsdorff H.H.M., Caldas A.P.S., Felício M.B., Honório C.R., da Silva A., Souza S.R., Rodrigues P.A., de Meneses T.M.X., Kumbier M.C.C., Barreto A.L., Cavalcanti A.B. Implementation of a Brazilian Cardioprotective Nutritional (BALANCE) Program for improvement on quality of diet and secondary prevention of cardiovascular events: A randomized, multicenter trial. *Am. Heart. J.*, 2019; 215: 187–197. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.010.

30. Donohue J.A., Severson T., Martin L.P. The food pharmacy: Theory, implementation, and opportunities. *American Journal of Preventive Cardiology*, 2021; 5: 100145. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100145

Сведения об авторах:

Татьяна Сергеевна Алхимова, очный аспирант, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-6979-182X, e-mail: tat.petroval84@gmail.com

Дарья Юрьевна Седых, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Оксана Николаевна Хрячкова, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

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

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

Information about the authors:

Tatyana S. Alkhimova, postgraduate student, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-6979-182X, e-mail: tat.petroval84@gmail.com

Darya Yu. Sedykh, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of circulatory pathology, department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Oksana N. Khryachkova, candidate of biological sciences, junior researcher, laboratory of genomic medicine, department of experimental medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Vasily V. Kashtalap, doctor of medical sciences, associate professor, head of the department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru

Olga L. Barbarash, academician of the Russian Academy of Science, doctor of medical sciences, professor, director, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Статья поступила 20.05.2024

После доработки 31.05.2024

Принята к печати 07.06.2024

Received 20.05.2024

Revision received 31.05.2024

Accepted 07.06.2024



DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135

Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9p21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью

С.Е. Семаев^{1,2}, Л.В. Щербакова¹, П.С. Орлов^{1,2}, Д.Е. Иваношук^{1,2}, С.К. Малютин¹,
В.В. Гафаров¹, М.И. Воевода², Ю.И. Рагино¹, Е.В. Шахтштейн^{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»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Аннотация

Актуальной задачей для системы здравоохранения служит выявление слоев населения, наиболее предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) атеросклеротического генеза. Стратификация риска – важный компонент выбора стратегии ведения как больных ССЗ, так и лиц с факторами риска. Индивидуальный риск неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода определяется генетическими факторами в дополнение к факторам образа жизни. Цель работы – изучить ассоциацию вариантов генов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9p21.3 с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) и острой сердечной недостаточностью (ОСН) в выборке жителей г. Новосибирска (Западная Сибирь). **Материал и методы.** Выборка: 2516 участников проекта HAPIEE (57,5 ± 0,2 года, соотношение мужчин и женщин 45 : 55). Выбор вариантов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9p21.3 был обусловлен их значимой ассоциацией с ССЗ по данным ряда исследований и метаанализов. Генотипирование rs708272, rs429358 и rs7412 проводили методом ПЦР в режиме реального времени с помощью реагентов TaqMan, генотипирование rs1333049 – с использованием коммерческого набора KASP. **Результаты.** Определена ассоциация аллеля С rs1333049 с повышенным риском развития ИБС, ИМ и ОСН в подгруппе мужчин ($p = 0,008$) и в общей группе ($p = 0,002$). В общей группе частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже у носителей аллеля G (отношение шансов 0,748, 95%-й доверительный интервал 0,606–0,924, $p = 0,007$). Мы подтвердили ассоциацию генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$ гена *APOE* с ИБС, ИМ и ОСН в подгруппе мужчин ($p = 0,007$) и в общей группе ($p = 0,009$). В подгруппе женщин с ИБС, ИМ и ОСН был ассоциирован генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ ($p < 0,0001$), в то время как у носителей генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже (отношение шансов 0,675, 95%-й доверительный интервал 0,509–0,894, $p = 0,006$). **Заключение.** Показана ассоциация rs1333049 хромосомного региона 9p21.3, rs429358 и rs7412 гена *APOE* с риском развития ИБС, ИМ и ОСН в выборке жителей г. Новосибирска. Данные варианты могут быть рекомендованы для включения в генетический рискметр ССЗ.

Ключевые слова: *APOE*, *CETP*, rs1333049, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания FWNR-2024-0004.

Вклад авторов: Семаев С.Е. – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной

версии для публикации, полная ответственность за содержание; Щербакова Л.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и статистическая обработка данных исследования, написание статьи; Орлов П.С. — получение, анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи; Иваношук Д.Е. — анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи; Малиютина С.К. — вклад в концепцию и дизайн исследования, предоставление данных / материалов; Гафаров В.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, предоставление данных / материалов; Воевода М.И. — вклад в концепцию и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Рагино Ю.И. — вклад в концепцию и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Шахтшнейдер Е.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Автор для переписки: Семаев С.Е., e-mail: sse281985@yandex.ru

Для цитирования: Семаев С.Е., Щербакова Л.В., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Малиютина С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9P21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135

Association of variants of the *APOE*, *CETP* genes and the 9P21.3 chromosomal region with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure

S.E. Semaev^{1, 2}, L.V. Shcherbakova¹, P.S. Orlov^{1, 2}, D.E. Ivanoshchuk^{1, 2}, S.K. Malyutina¹, V.V. Gafarov¹, M.I. Voevoda², Yu.I. Ragino¹, E.V. Shakhtshneider^{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
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics
of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

A relevant task for the healthcare system is to identify the groups most predisposed to cardiovascular diseases (CVD) of atherosclerotic genesis. Risk stratification is an important component of choosing a management strategy for both CVD patients and those with risk factors. The individual risk of an unfavorable cardiovascular outcome is determined by genetic factors in addition to lifestyle factors. The aim of the work was to examine the association of variants of the *APOE*, *CETP* and chromosomal region 9p21.3 with coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI) and acute heart failure (AHF) in a sample of residents of Novosibirsk. **Material and methods.** Sample: 2516 participants of the HAPIEE project (57.5 ± 0.2 years old, male to female ratio 45:55). The choice of the variants of the *APOE*, *CETP* and the chromosomal region 9p21.3 was due to their significant association with CVD according to several studies and meta-analyses. Genotyping of rs708272, rs429358 and rs7412 was performed by Real-Time PCR using TaqMan reagents; genotyping of rs1333049 was performed using a commercial KASP kit. **Results.** Allele C of rs1333049 was associated with an increased risk of CHD, MI and AHF in the subgroup of men ($p = 0.008$) and in the general group ($p = 0.002$). In the general group, the incidence of CHD, MI and AHF was significantly lower in carriers of the G allele (odds ratio 0.748, 95 % confidence interval 0.606–0.924, $p = 0.007$). We confirmed the association of the $\epsilon 2/\epsilon 4$ genotype of the *APOE* gene with CHD, MI and AHF among males ($p = 0.007$) and in the whole study sample ($p = 0.009$). In the women subgroup the genotype $\epsilon 2/\epsilon 2$ ($p < 0.0001$) was associated with CHD, MI and AHF, while in carriers of the genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$, the incidence of CHD, MI and AHF was significantly lower (odds ratio 0.675, 95 % confidence interval 0.509–0.894, $p = 0.006$). **Conclusions.** This work shows the association of rs1333049 of chromosomal region 9p21.3 and rs429358&rs7412 of the *APOE* gene with the risk of CHD, MI and AHF in a sample of residents of Novosibirsk. These variants may be recommended for inclusion into a genetic risk score.

Keywords: *APOE*, *CETP*, rs1333049, coronary heart disease, myocardial infarction, acute heart failure, atherosclerotic cardiovascular diseases.

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

Funding. This research was conducted within the framework of the main topic in state assignment FWNR-2024-0004.

Contribution of the authors: Sergey E. Semaev – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Liliya V. Scherbakova – contribution to the concept and design of the study, analysis and statistical processing of research data, manuscript writing

Pavel S. Orlov – collection, analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Dinara E. Ivanoshchuk – analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Sofia K. Malyutina – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials; Valery V. Gafarov – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials; Mikhail I. Voevoda – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content

Yulia I. Ragino – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content; Elena V. Shakhtshneider – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Correspondence: Semaev S.E., e-mail: sse281985@yandex.ru

Citation: Semaev S.E., Shcherbakova L.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V. Association of variants of the *APOE*, *CETP* genes and the 9P21.3 chromosomal region with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе атеросклеротические, являются основной причиной смертности в индустриально развитых странах [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – состояние, вызываемое хроническим недостаточным снабжением клеток сердечной мышцы кислородом (гипоксия) и питательными веществами. Наиболее частой причиной этого служит накопление атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. ИБС, наиболее неблагоприятным исходом которой является инфаркт миокарда (ИМ), названа основной причиной смертности в мире по данным ВОЗ за 2019 год (www.who.int). Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, осложняющий течение многочисленных ССЗ (включая ИБС), возникающий внезапно, характеризующийся быстрым возникновением или усилением интенсивности признаков и/или симптомов, связанных с нарушениями функции сердца. Практически всегда ОСН является состоянием, угрожающим жизни, которое ведет к экстренным лечебно-диагностическим вмешательствам и в большинстве случаев требует неотложной госпитализации [2]. Актуальной задачей для системы здравоохранения является выявление слоев населения, наиболее предрасположенных к атеросклеротическим ССЗ.

Стратификация риска – важный компонент выбора стратегии ведения как больных ССЗ, так и лиц с факторами риска. Однако действующие шкалы риска имеют ряд ограничений, и поиск дополнительных биохимических маркеров, которые позволили бы повысить точность стратификации риска, представляет собой важную задачу [3]. Уровень индивидуального риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза определяется, помимо образа жизни, генетическими факторами. Относительный риск новых коронарных событий у пациентов с высоким генетическим риском может быть на 90 % выше, чем у людей с низким генетическим риском [4]. Показано, что структурные изменения в ДНК независимо влияют на общую смертность, вызванную сердечно-сосудистыми событиями и ИМ [4–7]. Риск неблагоприятного исхода зависит от наличия определенного аллеля или генотипа.

Аполипопротеин Е (апо Е) является основным аполипопротеином хиломикрон и необходим для нормального катаболизма компонентов липопротеинов, богатых триглицеридами [8, 9]. Широкое распространение апо Е указывает на его важность в различных процессах, таких как метаболизм липопротеинов, жирорастворимых витаминов, глюкозы/энергии, передача сигналов, метастазирование, ангиогенез. Ген *APOE* расположен на хромосоме 19q13.2 и ко-

дирует предшественник апо Е из 31 аминокислоты (NM_000041.4) [10–12]. Генотипы, содержащие аллель $\epsilon 2$, ассоциированы со снижением концентрации общего холестерина сыворотки (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и увеличением содержания триглицеридов (ТГ) по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$; генотипы, содержащие аллель $\epsilon 4$, связывают с повышенным уровнем ОХС и ХС ЛПНП [9]. В некоторых исследованиях отмечена связь полиморфизма гена *APOE* с повышением риска развития ССЗ [13].

Между уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и риском развития ССЗ существует ассоциация, в том числе за счет участия ЛПВП в процессе обратного транспорта ХС [14] (переноса эфиров ХС в печень с последующим его окислением до желчных кислот). Одним из ключевых белков, участвующих в данном процессе, является СЕТР (cholesterol ester transport protein) — гидрофобный белок, регулирующий обратный транспорт холестерина от периферических тканей к печени и участвующий в обмене эфиров ХС и триацилглицеридов между различными классами липопротеинов. Изменение активности и концентрации СЕТР приводит к нарушению процесса обратного транспорта ХС и к трансформации проявлений атеросклероза [15–18].

TaqI В (rs708272) представляет собой наиболее изученный полиморфизм, образованный заменой в позиции +279 G/A первого интрона гена *CELP*, приводящей к появлению аллелей В1 и В2. Аллель В1 ассоциирован с изменениями в размере белка СЕТР, его функцией и уровнем ХС ЛПВП. Полиморфизм В2 связан с низкой массой СЕТР, повышением содержания ХС ЛПВП и, по данным некоторых исследований, ассоциирован с уменьшением риска развития ИБС [19–22], другие работы показывают зависимость влияния полиморфизма TaqI В от пола, употребления алкоголя, индекса массы тела и уровня инсулина [23, 24]. Эти эффекты могут быть обусловлены другими полиморфизмами, сцепленными с TaqI В.

Одним из маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний является хромосомный регион 9p21.3. Он содержит два гена, кодирующих белки CDKN2A и CDKN2B, и ген длинной некодирующей РНК — *ANRIL*. Rs1333049 влияет на экспрессию гена большой не транскрибируемой РНК *CDKN2BAS*, которая, в свою очередь, отвечает за регуляцию CDKN2B [25]. Особый интерес к этому варианту обусловлен тем, что во всех исследованиях на европеоидных и монголоидных популяциях rs1333049 и/или сцепленный с ним rs10757278 стойко ассоциированы с ри-

ском развития ССЗ и, в частности, ИБС (отношение шансов (ОШ) от 1,2 до 1,47) [26]. Ранее данные, полученные в российских исследованиях, также подтвердили ассоциацию rs1333049 с риском развития ССЗ [27]. Показана связь rs1333049 с риском развития ИМ для томской [28], красноярской [29] и новосибирских групп пациентов [30]. В метаанализе Н. Schunkert et al. (12004 случая и 28949 контроля) выявлено увеличение общего уровня доказательности связи rs1333049 с ИБС до $p = 6,04 \times 10^{-10}$ (ОШ 1,24, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ), 1,20–1,29) [31].

Выбор вариантов rs429358 и rs7412 гена *APOE*, rs708272 гена *CELP* и rs1333049 хромосомного региона 9p21.3 обусловлен их значимой ассоциацией с ССЗ по данным ряда исследований и метаанализов [26, 31–36]. Цель работы — изучить ассоциацию вариантов генов *APOE*, *CELP* и хромосомного региона 9p21.3 с ИБС, ИМ и ОСН в выборке жителей г. Новосибирска (Западная Сибирь).

Материал и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование взрослого населения выполнено в г. Новосибирске. Состав жителей обследованных районов типичен для г. Новосибирска по национальному, возрастному составу и занятости населения. Из лиц, обследованных в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» НАРПЕЕ [37], с помощью таблицы случайных чисел сформирована основная репрезентативная выборка 9360 человек (45–69 лет, возраст $53,8 \pm 7,0$ года, соотношение мужчины и женщины 50/50, европеоиды >90 %). Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 7 от 22.06.2008), от каждого пациента получено информированное согласие на участие в нем, а также на забор и исследование биологических материалов.

Обследование проводилось бригадой врачей по стандартным методикам и проходило в специально оборудованных центрах (кабинеты регистрации, кабинет для заполнения анкет, кабинеты специалистов (терапевт, кардиолог, гастроэнтеролог, невропатолог, диетолог), процедурный кабинет, кабинет функциональных методов обследования и антропометрии). Программа обследования: регистрация социально-демографических данных; стандартный опросник по курению и употреблению алкоголя; история хронических заболеваний; употребле-

ние медикаментов; кардиологический опрос по Роуз; антропометрия (рост, масса тела, окружность талии); 3-кратное измерение артериального давления; спирометрия; запись ЭКГ; выявление «Определенной ИБС» по валидизированным эпидемиологическим (либо ИМ, определенный по ЭКГ, либо безболевого форма ИБС по ЭКГ, либо стабильная стенокардия напряжения функционального класса II–IV по опроснику Роуз) и клинико-функциональным критериям (по данным расшифровки ЭКГ по Миннесотскому коду); исследование биохимических показателей сыворотки крови (содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы натощак). Забор крови из локтевой вены проводили утром натощак и через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля крови (содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Bionon Fluitest (Lichtenfels, ФРГ) на биохимическом анализаторе FP-901 (LabSystem, Финляндия). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Сбор данных о конечных точках в когорте выполнен на основе нескольких источников информации: при проведении повторного скрининга той же выборки в 2006–2008 гг., на основе базы данных Новосибирского городского регистра ИМ и базы данных Новосибирского городского регистра инсульта.

Для молекулярно-генетического исследования из основной выборки методом случайных чисел отобраны 2808 человек (30 %). Доступными для генотипирования были образцы ДНК 2516 человек (27 %). Мощность выборки рассчитывали при помощи программы «Genetic Power Calculator» для анализа размера выборки генетических ассоциативных исследований с различной частотой редких аллелей и относительных генетических рисков. Для выделения ДНК из крови использовали метод фенол-хлороформной экстракции [38]. Качество извлеченной ДНК оценивали с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США). Генотипирование rs429358 и rs7412 (табл. 1) проводили с помощью аллель-специфической ПЦР в реальном времени с применением технологии TaqMan (Биолинк, Новосибирск), rs708272 – с помощью реагентов TaqMan SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific) и набора BioMaster HS-qPCR HI-ROX (Биолабмикс, Новосибирск), rs1333049 – с использованием коммерческого набора KASP (Биолабмикс) и HS-qPCR Hi-ROX (2Ч) (Биолабмикс) на приборе StepOnePlus

Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США).

Для непрерывных переменных вычисляли среднее значение (M), стандартную ошибку (m) и представляли в виде $M \pm m$. Значимость различий в частотах аллелей в исследуемых группах и соответствие равновесию Харди – Вайнберга оценивались с помощью критерия χ^2 . Сила ассоциации между исследуемыми вариантами с ИБС, ИМ и ОСН среди мужчин, женщин и в общей группе оценивалась посредством анализа ОПШ с соответствующим 95 % ДИ. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,02.

Результаты

Основные характеристики обследованных лиц представлены в табл. 2. Соотношение мужчин и женщин составило 45:55. Распределение частоты генотипов в выборке соответствует равновесию Харди – Вайнберга (для rs1333049, rs708272, rs429358 и rs7412 $\chi^2 = 0,44, 1,19, 0,36$ и $0,02$ соответственно). Для гена *APOE* в исследуемой группе частота редких аллелей для rs429358 С и для rs7412 Т соответствует частоте распространения в европеоидных популяциях Восточной и Западной Европы (табл. 3). По данным gnomAD – Genomes European (<http://gnomad-sg.org>), для rs429358 С = 0,1486, для rs7412 Т = 0,0767. В исследуемой выборке аллель $\epsilon 3$ является наиболее распространенным; частота его встречаемости, также как и аллелей $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$, сопоставима с частотой данных аллелей в европеоидных популяциях Восточной и Центральной Европы (см. табл. 3).

Частота аллеля А гена *CETP* (табл. 4) соответствует частоте, отмечаемой в европеоидных

Таблица 1

Варианты гена *APOE*

Table 1

Variants of the *APOE* gene

rs429358	rs7412	rs429358&7412	Обозначения rs429358 и 7412 / ID for rs429358&7412
(C;C)	(T;T)	$\epsilon 1 / \epsilon 1$	1
(C;T)	(T;T)	$\epsilon 1 / \epsilon 2$	2
(C;T)	(C;T)	$\epsilon 2 / \epsilon 4$	3
(C;C)	(C;T)	$\epsilon 1 / \epsilon 4$	4
(T;T)	(T;T)	$\epsilon 2 / \epsilon 2$	5
(T;T)	(C;T)	$\epsilon 2 / \epsilon 3$	6
(T;T)	(C;C)	$\epsilon 3 / \epsilon 3$	7
(C;T)	(C;C)	$\epsilon 3 / \epsilon 4$	8
(C;C)	(C;C)	$\epsilon 4 / \epsilon 4$	9

Таблица 2

Основные характеристики обследованных

Table 2

Baseline characteristics of the studied persons

Показатель / Indicator	Мужчины / Males	Женщины / Females	Оба пола / Both Sexes
Количество субъектов / Number of subjects	1139	1377	2516
Возраст, лет / Age, years	57,5 ± 0,3	57,6 ± 0,2	57,5 ± 0,2
Содержание ОХС, мг/дл / TC, mg/dL	236,4 ± 1,8	257,5 ± 1,7	249,1 ± 1,3
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dL	59,4 ± 0,6	62,1 ± 0,6	60,9 ± 0,4
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dL	115,5 ± 1,6	131,7 ± 1,5	125,2 ± 1,1
Содержание ТГ, мг/дл / TGs, mg/dL	135,6 ± 2,9	140,2 ± 2,5	138,4 ± 1,9
ИА / Atherogenic coefficient	3,20 ± 0,05	3,40 ± 0,04	3,30 ± 0,03
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	26,7 ± 0,2	29,8 ± 0,2	28,6 ± 0,1

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов rs429358 и rs7412

Table 3

Frequencies of alleles and genotypes of rs429358&rs7412

	Мужчины (n = 1139) / Males (n = 1139)	Женщины (n = 1377) / Females (n = 1377)	Оба пола (n = 2516) / Both Sexes (n = 2516)
Генотип / Genotype			
ε2/ε4, n (%)	37 (3,2)	28 (2,0)	65 (2,6)
ε2/ε2, n (%)	9 (0,6)	13 (0,9)	20 (0,8)
ε2/ε3, n (%)	163 (14,3)	174 (12,6)	337 (13,4)
ε3/ε3, n (%)	698 (61,3)	846 (61,4)	1544 (61,4)
ε3/ε4, n (%)	215 (18,9)	288 (20,9)	503 (20,0)
ε4/ε4, n (%)	19 (1,7)	28 (2,0)	47 (1,9)
Аллель / Allele			
ε2, %	0,0939	0,0828	0,0878
ε3, %	0,7788	0,7821	0,7806
ε4, %	0,1273	0,1351	0,1316

Таблица 4

Частоты аллелей и генотипов rs708272

Table 4

Frequencies of alleles and genotypes of rs708272

	Мужчины (n = 1139) / Males (n = 1139)	Женщины (n = 1377) / Females (n = 1377)	Оба пола (n = 2516) / Both Sexes (n = 2516)
Генотип / Genotype			
AA, n (%)	251 (0,22)	280 (0,20)	531 (0,21)
AG, n (%)	519 (0,46)	701 (0,51)	1220 (0,49)
GG, n (%)	369 (0,32)	396 (0,29)	765 (0,30)
Аллель / Allele			
A, %	0,4482	0,4579	0,4535
G, %	0,5518	0,5421	0,5465

Таблица 5

Частота аллелей и генотипов rs1333049

Table 5

Frequencies of alleles and genotypes of rs1333049

	Мужчины ($n = 1139$) / Males ($n = 1139$)	Женщины ($n = 1377$) / Females ($n = 1377$)	Оба пола ($n = 2516$) / Both Sexes ($n = 2516$)
Генотип / Genotype			
CC, n (%)	247 (0,22)	308 (0,22)	555 (0,22)
CG, n (%)	600 (0,53)	671 (0,49)	1271 (0,51)
GG, n (%)	292 (0,25)	398 (0,29)	690 (0,27)
Алель / Allele			
C, %	0,4803	0,4673	0,4732
G, %	0,5197	0,5327	0,5268

популяциях по данным gnomAD (<http://gnomad-sg.org/>): аллеля G – 0,5772, аллеля A – 0,4278, также как и аллелей rs1333049 хромосомного региона 9p21.3 (табл. 5): аллеля G – 0,5142, аллеля C – 0,4858.

За 10-летний период наблюдения (2005–2015 гг.) в исследуемой выборке выявлено 620

случаев таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как ИБС, ИМ и ОЧН (обнаруженных как впервые, так и по данным анамнеза). Мы подтвердили ассоциацию генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$ гена *APOE* с ИБС, ИМ и ОЧН в подгруппе мужчин ($p = 0,007$) и в общей группе ($p = 0,009$) (табл. 6). В подгруппе женщин с

Таблица 6

Ассоциация rs429358 и rs7412 с ИБС, ИМ, ОЧН

Table 6

Associations of rs429358&rs7412 with CAD, MI, AHF

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Выборка жителей г. Новосибирска, n (%) / Sample of residents of Novosibirsk, n (%)	Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИБС, ИМ, ОЧН), n (%) / Adverse cardiac events (CHD, MI, AHF), n (%)	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	p
Мужчины / Males	$\epsilon 2/\epsilon 4$	17 (2,2)	20 (5,2)	2,415 (1,250–4,666)	0,007
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	6 (0,8)	1 (0,3)	0,330 (0,040–2,749)	0,281
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	111 (14,6)	52 (13,6)	0,921 (0,646–1,314)	0,651
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	464 (61,2)	234 (61,4)	1,009 (0,783–1,299)	0,947
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	147 (19,4)	68 (17,8)	0,903 (0,657–1,241)	0,529
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	13 (1,7)	6 (1,6)	0,917 (0,346–2,432)	0,862
Женщины / Females	$\epsilon 2/\epsilon 4$	23 (2,0)	5 (2,1)	1,036 (0,390–2,753)	0,944
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	6 (0,5)	7 (2,9)	5,693 (1,896–17,093)	<0,0001
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	139 (12,2)	35 (14,6)	1,233 (0,826–1,840)	0,304
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	718 (63,1)	128 (53,6)	0,675 (0,509–0,894)	0,006
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	231 (20,3)	57 (23,8)	1,230 (0,883–1,712)	0,220
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	21 (1,8)	7 (2,9)	1,605 (0,674–3,819)	0,281
Оба пола / Both Sexes	$\epsilon 2/\epsilon 4$	40 (2,1)	25 (4,0)	1,950 (1,173–3,241)	0,009
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	12 (0,6)	8 (1,3)	2,052 (0,835–5,044)	0,110
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	250 (13,2)	87 (14,0)	1,075 (0,826–1,398)	0,591
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	1182 (62,3)	362 (58,4)	0,848 (0,705–1,020)	0,079
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	378 (19,9)	125 (20,2)	1,014 (0,809–1,272)	0,903
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	34 (1,8)	13 (2,1)	1,173 (0,615–2,237)	0,628

Таблица 7

Ассоциация rs708272 с ИБС, ИМ, ОСН

Table 7

Associations of rs708272 with CHD, MI, AHF

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Выборка жителей г. Новосибирска, <i>n</i> (%) / Sample of residents of Novosibirsk, <i>n</i> (%)	Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИБС, ИМ, ОСН), <i>n</i> (%) / Adverse cardiac events (CHD, MI, AHF), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	<i>p</i>
Мужчины / Males	AA	164 (21,6)	87 (22,8)	1,072 (0,798–1,440)	0,645
	AG	351 (46,3)	168 (44,1)	0,915 (0,714–1,171)	0,480
	GG	243 (32,1)	126 (33,1)	1,047 (0,806–1,361)	0,730
Женщины / Females	AA	235 (20,7)	45 (18,8)	0,891 (0,625–1,271)	0,525
	AG	569 (50,0)	132 (55,2)	1,234 (0,932–1,633)	0,141
	GG	334 (29,3)	62 (25,9)	0,843 (0,615–1,157)	0,290
Оба пола / Both Sexes	AA	399 (21,0)	132 (21,3)	1,015 (0,813–1,267)	0,896
	AG	920 (48,5)	300 (48,4)	0,995 (0,830–1,192)	0,953
	GG	577 (30,4)	188 (30,3)	0,995 (0,817–1,212)	0,959

ИБС, ИМ и ОСН был ассоциирован генотип $\varepsilon 2/\varepsilon 2$ ($p < 0,0001$), в то время как у носителей генотипа $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже. Достоверной ассоциации rs708272 гена *CETP* с ИБС, ИМ и ОСН не обнаружено (табл. 7).

В данном исследовании для выборки жителей г. Новосибирска определена ассоциация аллеля С rs1333049 с ИБС, ИМ и ОСН в подгруппе мужчин и в общей группе. В подгруппе женщин также выявлена тенденция для аллеля С. Носительство аллеля С является фактором

риска развития ССЗ (табл. 8). В общей группе частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже у носителей аллеля G.

Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что носительство аллеля С rs1333049 является фактором риска развития ИБС, ИМ и ОСН в выборке жителей г. Новосибирска в подгруппе мужчин ($p = 0,008$) и в общей группе ($p = 0,002$), такая же тенденция наблюдалась в подгруппе

Таблица 8.

Ассоциация rs1333049 с ИБС, ИМ, ОСН

Table 8.

Associations of rs1333049 with CHD, MI, AHF

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Выборка жителей г. Новосибирска, <i>n</i> (%) / Sample of residents of Novosibirsk, <i>n</i> (%)	Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИБС, ИМ, ОСН), <i>n</i> (%) / Adverse cardiac events (CHD, MI, AHF), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	<i>p</i>
Мужчины / Males	CC	147 (19,4)	100 (26,2)	1,479 (1,106–1,978)	0,008
	CG	405 (53,4)	195 (51,2)	0,914 (0,714–1,169)	0,473
	GG	206 (27,2)	86 (22,6)	0,781 (0,585–1,043)	0,093
Женщины / Females	CC	243 (21,4)	65 (27,2)	1,376 (1,001–1,891)	0,049
	CG	555 (48,8)	116 (48,5)	0,991 (0,749–1,310)	0,947
	GG	340 (29,9)	58 (24,3)	0,752 (0,545–1,038)	0,082
Оба пола / Both Sexes	CC	390 (20,6)	165 (26,6)	1,400 (1,135–1,728)	0,002
	CG	960 (50,6)	311 (50,2)	0,981 (0,819–1,176)	0,838
	GG	546 (28,8)	144 (23,2)	0,748 (0,606–0,924)	0,007

женщин ($p = 0,049$). Широко распространенный в популяциях минорный аллель С (аллель риска) rs1333049 повышает риск развития ИБС на 15–20 % в гетерозиготном состоянии и на 30–40 % в гомозиготном состоянии [39, 40]. Согласно литературным данным, хромосомный регион 9.21, где расположен вариант rs1333049, может быть вовлечен в сигнальный путь, связанный с воспалением в артериальной стенке [41] и кальцинозом коронарных артерий, находящихся в основе патогенеза большинства случаев ИМ [32]. Связь rs1333049 с ИБС и ИМ обнаружена в различных этнических группах в России и других странах [28, 42–45].

Нами показано статистически значимое снижение частоты развития ИБС, ИМ и ОСН у носителей аллеля G (ОШ = 0,748, 95 % ДИ 0,606–0,924, $p = 0,007$), что соотносится с данными других исследований. Например, P. Pignatta et al. обнаружили протективную тенденцию ассоциации между аллелем G и прогрессирующим атеросклерозом, который лежит в основе такой сердечно-сосудистой патологии, как ИБС и ИМ (ОШ 0,724, 95 % ДИ 0,520–1,007, $p = 0,054$) [46].

Ген *SETP* расположен на хромосоме 16q21, состоит из 16 экзонов и продуцирует гидрофобный гликопротеин, состоящий из 476 аминокислот. Описан ряд его полиморфизмов, в том числе rs5883, rs247616, rs247617, rs1532624, rs1800775, rs3764261, rs9989419, ведущих к изменению аминокислотной последовательности и/или функции белка [16–18]. Содержание белка *SETP* в плазме крови обратно связано с уровнем ХС ЛПВП и является серьезным фактором риска развития ССЗ, включая ИМ [33]. Несмотря на то что ИМ представляет собой одно из наиболее распространенных наследственных ССЗ, молекулярные механизмы, лежащие в его основе, остаются неопределенными [33]. Например, высказано предположение, что генетические варианты гена *SETP* могут играть роль в развитии ИМ. В ходе метаанализа Q. Wang et al. установили, что полиморфизм *SETP* rs708272 (C/T) может повышать риск развития ИМ, особенно среди европеоидного населения, в то время как среди азиатского населения такой связи не наблюдалось [33]. В одном из предыдущих исследований мы выявили достоверную ассоциацию rs708272 гена *SEPT* с летальными исходами от ИМ [7]. В настоящей работе мы не обнаружили статистически значимой ассоциации rs708272 с ИМ, ИБС и ОСН.

APOE экспрессируется во многих клетках, в первую очередь в печени, а также в головном мозге, селезенке, почках, половых железах, надпочечниках и макрофагах. После расщепле-

ния 18-аминокислотного сигнального пептида и гликозилирования зрелый апо Е секретируется в виде белка с относительной молекулярной массой 34200 кДа. Вариантами, которые приводят к появлению изоформ апо Е, являются rs429358, p. Cys130Arg ($\epsilon 4$) и rs7412, p.Arg176Cys ($\epsilon 2$). Согласно частоте аллелей, приведенной в Genome Aggregation Database (GnomAd), с секвенированием около 100 000 субъектов из различных генетических исследований, посвященных конкретным заболеваниям и популяциям, частота аллелей rs429358 и rs7412 составляет 14,25 и 6,54 % соответственно, приблизительные показатели распространенности для $\epsilon 2/2$, $\epsilon 2/3$, $\epsilon 2/4$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 3/4$ и $\epsilon 4/4$ – 0,4, 6,5, 0,9, 75,9, 14,3 и 2,0 % соответственно [9].

Ряд вариантов в гене *APOE* приводит к развитию семейной дисбеталипопротеинемии или гиперлипопротеинемии III типа, при которой повышенный уровень ХС и ТГ в плазме является следствием нарушения клиренса хиломикрон и остатков липопротеинов очень низкой плотности. Более чем в 90 % случаев гаплотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ предрасполагает к развитию аутосомно-рецессивной формы гиперлипопротеинемии III типа [10]. Распространенность семейной дисбеталипопротеинемии в России может быть значительно выше, чем предполагалось ранее, наблюдается недостаточная диагностика и лечение данной патологии [11, 12].

С. Koopal et al. изучали ассоциацию генотипов *APOE* с сосудистыми заболеваниями. В проспективном когортном исследовании пациентов с ССЗ или сердечно-сосудистыми факторами риска (the Secondary Manifestations of ARterial disease, SMART) участвовало 7418 человек (возраст $56,7 \pm 12,4$ года, 68 % мужчин). Частота генотипов *APOE* составила: $\epsilon 2\epsilon 2$ – 1,3 %, $\epsilon 2\epsilon 3$ – 9,9 %, $\epsilon 2\epsilon 4$ – 2,4 %, $\epsilon 3\epsilon 3$ – 56,9 %, $\epsilon 3\epsilon 4$ – 26,7 %, $\epsilon 4\epsilon 4$ – 2,8 %. С увеличением риска заболевания периферических артерий у пациентов с высоким риском ССЗ был связан вариант $\epsilon 2\epsilon 2$, ассоциации между генотипом *APOE* и ИБС, инсультом или смертностью от ССЗ не наблюдалось [47]. Целью исследования J.P. Corsetti et al. было изучить совместную роль уровня в крови апо Е и генотипов *APOE* в риске возникновения ССЗ в большой популяционной когорте the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND). Продемонстрировано, что увеличение содержания апо Е связано с риском ССЗ (ОШ 1,20, 95 % ДИ, 1,11–1,31, $p < 0,0001$) как в целом, так и в группах распространенных генотипов *APOE* ($\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 3$, и $\epsilon 3\epsilon 4$) [48].

Ассоциации полиморфизма *APOE* с риском ИМ анализируются во многих исследованиях [35]. Проведенный Н. Xu et al. в 2014 г. метаан-

нализ показал, что частота ИМ больше при генотипе $\epsilon 4/\epsilon 4$, чем при генотипе $\epsilon 3/\epsilon 3$ (ОШ 1,59, 95 % ДИ 1,15–2,19, $p = 0,005$), и наоборот, не обнаружено статистически значимой связи при генотипе $\epsilon 2/\epsilon 2$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ (ОШ 0,73, 95 % ДИ 0,40–1,32, $p = 0,29$) [36]. В другом метаанализе, напротив, установлено, что для генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ частота ИМ ниже в некоторых популяциях (ОШ 0,40, 95 % ДИ 0,20–0,83, $p < 0,0001$), за исключением белых и азиатских, а для генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ значимой связи в этих популяциях не выявлено (ОШ 1,34, 95 % ДИ 0,91–1,98, $p = 0,186$) [35].

Аллель $\epsilon 4$ гена *APOE* считается одним из наиболее известных распространенных генетических факторов риска, оказывающих неблагоприятное влияние на липидный профиль и способствующих развитию ССЗ, в то время как аллель $\epsilon 2$ может рассматриваться и как протективный, и как патогенный редкий вариант [13]. А. Lumsden et al. получили доказательства того, что аллель $\epsilon 2$ в гомозиготном состоянии повышает риск развития ряда заболеваний [13]. В нашей работе выявлена статистически значимая ассоциация генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$ с ИБС, ИМ, ОСН у мужчин ($p = 0,007$) и в общей группе ($p = 0,009$), что согласуется с результатами метаанализа, проведенного Н. Ху и et al. [36]. При этом в подгруппе женщин носительство аллеля $\epsilon 2$ в гомозиготном состоянии ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями ($p < 0,0001$), а гомозиготное носительство аллеля $\epsilon 3$ — с пониженным риском этих патологий (ОШ 0,675, 95 % ДИ 0,509–0,894, $p = 0,006$). В работе L. Wang et al. показано, что в группе пациентов с ИМ значительно меньше носителей генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$, чем в контрольной группе здоровых индивидуумов ($p < 0,0001$) [49].

Наше исследование имеет ряд ограничений: выполнен анализ только rs1333049 (хромосомный регион 9p21.3), rs708272 гена *CEPT*, rs7412 и rs429358 гена *APOE*, что не позволяет исключить влияние других факторов на результаты обсервационных исследований. В выборку вошли участники в основном европеоидного происхождения (>90 %). Отсутствие этнического разнообразия в генетических исследованиях, проведенных на сегодняшний день, широко задокументировано, поскольку в большинстве из них участниками являются европеоиды. Например, за первые 10 лет оценки генетического риска 67 % исследований включали исключительно участников европейского происхождения, и только 19 % — с восточно-азиатскими корнями. Только 3,8 % статей за этот период включали

когорты африканцев, испаноязычных или коренных народов, что подчеркивало огромные различия в популяциях [50]. Сложность изучения роли генетических факторов заключается в том, что исследование, проведенное в одной популяции, не может быть применено к другой популяции без учета ее этнической структуры [51, 52].

Заключение

Уровень индивидуального риска развития ряда ССЗ обусловлен как генетическими факторами, так и образом жизни. В рамках данной работы показана ассоциация ряда генотипов rs1333049 хромосомного региона 9p21.3, rs429358 и rs7412 гена *APOE* с риском развития ИБС, ИМ и ОСН в выборке жителей г. Новосибирска. Данные варианты могут быть рекомендованы для включения в генетический риск-метр ССЗ. В настоящее время оценивается информативность шкал генетического риска, ранее разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции; такая валидация выполнена А.И. Ершовой и соавт. для больных ИБС [53]. Валидированные у представителей российской популяции шкалы генетического риска могут найти применение в клинической практике, но с учетом популяционной специфичности применения, для России предпочтительна разработка шкалы генетического риска ССЗ, выполненная на соответствующей выборке. Разработка полигенных шкал риска развития хронических неинфекционных заболеваний является одним из направлений в рамках исследования ЭССЕ-РФ [12].

Структурные изменения ДНК независимо влияют на общую смертность от сердечно-сосудистых событий [7]. Риск неблагоприятного исхода варьирует в зависимости от наличия определенного аллеля или генотипа. Изучение генетических факторов риска развития ИБС, ИМ и ОСН важно не только для анализа их исходов, но и для профилактики, учитывая, что определить генетические варианты можно еще до появления первых клинических проявлений заболевания. Пациенты с высоким генетическим риском могут получить дополнительную мотивацию придерживаться здорового образа жизни. Целесообразно расширить исследования генетических факторов риска неблагоприятных отдаленных исходов ССЗ как за счет увеличения числа подтвержденных генетических вариантов, так и за счет проверки результатов, полученных в генетически разнообразных популяциях различных этнических групп.

Список литературы / References

- Nielsen S.H., Mouton A.J., DeLeon-Pennell K.Y., Genovese F., Karsdal M., Lindsey M. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix. Biol.*, 2019; 75-76: 43–47. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.001
- Жиров И.В., Насонова С.Н., Халилова У.А., Осмоловская Ю.Ф., Чайковская О.Я., Жирова И.А., Гимадиев Р.Р., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению. *Consilium Medicum*, 2021; 23 (10): 750–755. doi: 10.26442/20751753.2021.10.200980 [Zhiron I.V., Nasonova S.N., Khalilova U.A., Osmolovskaya Y.F., Chaikovskaya O.I., Zhironova I.A., Gimadiev R.R., Kochetov A.G., Tereshchenko S.N. Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment. *Consilium Medicum*, 2021; 23 (10): 750–755. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2021.10.200980]
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987 [Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (5): 2987. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2021-2987]
- Khera A.V., Emdin C.A., Drake I., Natarajan P., Bick A.G., Cook N.R., Chasman D.I., Baber U., Mehran R., Rader D.J., Fuster V., Boerwinkle E., Melander O., Orho-Melander M., Ridker P.M., Kathiresan S. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375(24): 2349–2358. doi: 10.1056/NEJMoa1605086
- Mega J.L., Stitzel N.O., Smith J.G., Chasman D.I., Caulfield M., Devlin J.J., Nordio F., Hyde C., Cannon C.P., Sacks F., Poulter N., Sever P., Ridker P.M., Braunwald E., Melander O., Kathiresan S., Sabatine M.S. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*, 2015; 385: 2264–2271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X
- Tada H., Melander O., Louie J.Z., Catanese J.J., Rowland C.M., Devlin J.J., Kathiresan S., Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 561–567. doi:10.1093/eurheartj/ehv462
- Шахтшнейдер Е.В., Орлов П.С., Щербакова Л.В., Иванюшук Д.Е., Малютина С.К., Максимов В.Н., Гафаров В.В., Воевода М.И. Панель генетических маркеров для анализа риска отдаленного неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 12–19. doi:10.15372/ATER20180302 [Shakhtshneider E.V., Orlov P.S., Shcherbakova L.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Maksimov V.N., Gafarov V.V., Voevoda M.I. A panel of genetic markers for analyzing the risk of long-term adverse prognosis of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*, 2018; 14(3): 12–19. (In Russ.). doi:10.15372/ATER20180302]
- Marias A.D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 2019; 51 (2): 165–176. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.002
- Khalil Y.A., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2021; 328: 11–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007
- Blokhina A.V., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Sotnikova E.A., Zharikova A.A., Zaichenok M., Vyatkin Y.V., Ramensky V.E., Kutsenko V.A., Shalnova S.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Applicability of diagnostic criteria and high prevalence of familial dysbetalipoproteinemia in Russia: A pilot study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (17): 13159. doi: 10.3390/ijms241713159
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*, 2017; 12(7): e0181148. doi: 10.1371/journal.pone.0181148
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007]
- Lumsden A.L., Mulugeta A., Zhou A., Hyppönen E. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine*, 2020; 59: 102954. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102954
- Bruce C., Chouinard R.A. Jr., Tall A.R. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu. Rev. Nutr.*, 1998; 18: 297–330. doi: 10.1146/annurev.nutr.18.1.297
- Khera A.V., Cuchel M., de la Llera-Moya M., Rodrigues A., Burke M.F., Jafri K., French B.C., Phillips J.A., Mucksavage M.L., Wilensky R.L., Mohler E.R., Rothblat G.H., Rader D.J. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 127–135. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
- Paththinige C.S., Sirisena N.D., Dissanayake V.H.W. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – A comprehensive literature review. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16: 103. doi: 10.1186/s12944-017-0488-4

17. Iwanicka J., Iwanicki T., Niemiec P., Balcerzyk A., Krauze J., Górczyńska-Kosiorz S., Ochalska-Tyka A., Grzeszczak W., Zak I. Relationship between *CETP* gene polymorphisms with coronary artery disease in Polish population. *Mol. Biol. Rep.*, 2018; 45: 1929–1935. doi: 10.1007/s11033-018-4342-1
18. Arikian G.D., Isbir S., Yilmaz S.G., Isbir T. Characteristics of coronary artery disease patients who have a polymorphism in the cholesterol ester transfer protein (*CETP*) gene. *In Vivo*, 2019; 33: 787–792. doi: 10.21873/invivo.11540
19. Nagano M., Yamashita S., Hirano K., Takano M., Maruyama T., Ishihara M., Sagehashi Y., Kujiraoka T., Tanaka K., Hattori H., Sakai N., Nakajima N., Egashira T., Matsuzawa Y. Molecular mechanisms of cholesterol ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2004; 11: 110–121. doi: 10.5551/jat.11.110
20. Kuivenhoven J.A., de Knijff P., Boer J.M., Smalheer H.A., Botma G.J., Seidell J.C., Kastelein J.J., Pritchard P.H. Heterogeneity at the *CETP* gene locus: Influence on plasma *CETP* concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 560–568. doi: 10.1161/01.atv.17.3.560
21. Guo S.X., Yao M.H., Ding Y.S., Zhang J.Y., Yan Y.Z., Liu J.M., Zhang M., Rui D.S., Niu Q., Jia H., Guo H., Ma R.L. Associations of cholesteryl ester transfer protein TaqIB Polymorphism with the composite ischemic cardiovascular disease risk and HDL-C concentrations: A meta-analysis. *Int. J. Env. Res. Public Health*, 2016; 13: 882. doi: 10.3390/ijerph13090882
22. Vargas-Alarcon G., Perez-Mendez O., Herrera-Maya G., Garcia-Sanchez C., Martinez-Rios M.A., Peña-Duque M.A., Posadas-Sanchez R., Posadas-Romero C., Escobedo G., Fragoso J.M. *CETP* and *LCAT* gene polymorphisms are associated with high-density lipoprotein subclasses and acute coronary syndrome. *Lipids*, 2018; 53: 157–166. doi: 10.1002/lipd.12017
23. Anagnostopoulou K.K., Kolovou G.D., Kostakou P.M., Mihos C., Hatzigeorgiou G., Marvaki C., Degiannis D., Mikhailidis D.P., Cokinos D.V. Sex-associated effect of *CETP* and *LPL* polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lipids Health Dis.*, 2009; 8: 24. doi: 10.1186/1476-511X-8-24
24. Odorvas J.M., Cupples L.A., Corella D., Otvos J.D., Osgood D., Martinez A., Lahoz C., Coltell O., Wilson P.W., Schaefer E.J. Association of cholesteryl ester transfer protein—TaqI B polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: The Framingham study. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 1323–1329. doi: 10.1161/01.atv.20.5.1323
25. Chi J.S., Li J.Z., Jia J.J., Zhang T., Liu X.M., Yi L. Long non-coding RNA ANRIL in gene regulation and its duality in atherosclerosis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, 2017; 37: 816–822. doi: 10.1007/s11596-017-1812-y
26. Chen G., Fu X., Wang G., Liu G., Bai X. Genetic variant rs10757278 on chromosome 9p21 contributes to myocardial infarction susceptibility. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16 (5): 11678–11688. doi: 10.3390/ijms160511678
27. Орлов П.С., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д., Малутина С.К., Воевода М.И. Связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с инфарктом миокарда в разных возрастных группах европейцев Новосибирска. *Атеросклероз*, 2017; 13 (2): 5–11. [Orlov P.S., Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Kuimov A.D., Malutina S.K., Voevoda M.I. Contact ROS1, TAS2R50, ZNF627, MIAF3 genes and 16q23.1, 6p24, 9p21 chromosomal regions with myocardial infarction in Caucasians of Novosibirsk in two age groups. *Atherosclerosis*, 2017; 13 (2): 5–11. (In Russ.)].
28. Гончарова И.А., Макеева О.А., Голубенко М.В., Марков А.В., Тарасенко Н.В., Слепцов А.А., Пузырев В.П. Гены фиброгенеза в детерминации предрасположенности к инфаркту миокарда. *Молекулярная биология*, 2016; 50 (1): 94–105. doi: 10.7868/S0026898415060099 [Goncharova I.A., Makeeva O.A., Golubenko M.V., Tarasenko M.V., Sleptsov A.A., Puzyrev V.P. Genes for fibrogenesis in the determination of susceptibility to myocardial infarction. *Mol. Biol. (Mosk.)*, 2016; 50(1): 94–105. (In Russ.). doi: 10.7868/S0026898415060099].
29. Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю., Мартынова Е.А., Демкина А.И., Орлов П.С., Максимов В.Н., Воевода М.И. Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9Sp21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.*, 2012; 6:14–18. [Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu., Martynova E.A., Demkina A.I., Orlov P.S., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Predictive role of chromosome 9P21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 2012; 6:14–18. (In Russ.)].
30. Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С., Куимов А.Д., Воевода М.И. Ассоциация генетических маркеров со сниженной сократительной функцией сердца у больных острым коронарным синдромом. *Медицина и образование в Сибири*, 2013; 3: 38. [Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Orlov P.S., Kuimov A.D., Voevoda M.I. Association of genetic markers with lowered retractive heart function at patients with acute coronary syndrome. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2013; 3: 38. (In Russ.)].
31. Schunkert H., Götz A., Braund P., McGinnis R., Tregouet D.A., Mangino M., Linsel-Nitschke P., Cambien F., Hengstenberg C., Stark K., Blankenberg S., Tiret L., Ducimetiere P., Keniry A., Ghorri M.J., Schreiber S., El Mokhtari N.E., Hall A.S., Dixon R.J., Goodall A.H., Liptau H., Pollard H., Schwarz D.F., Hothorn L.A., Wichmann H.E., König I.R., Fischer M., Meisinger C., Ouwehand W., Deloukas P., Thompson J.R., Erdmann J., Ziegler A., Samani N.J.; Cardiogenics Consortium. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation*, 2008; 117 (13): 1675–1684. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730614
32. O'Donnell C.J., Kavousi M., Smith A.V., Kardina S.L., Feitosa M.F., Hwang S.J., Sun Y.V., Province M.A., Aspelund T., Dehghan A., Hoffmann U., Bielak L.F.,

- Zhang Q., Eiriksdottir G., van Duijn C.M., Fox C.S., de Andrade M., Kraja A.T., Sigurdsson S., Elias-Smale S.E., Murabito J.M., Launer L.J., van der Lugt A., Kathiresan S.; CARDIoGRAM Consortium; Krestin G.P., Herrington D.M., Howard T.D., Liu Y., Post W., Mitchell B.D., O'Connell J.R., Shen H., Shuldiner A.R., Altshuler D., Elosua R., Salomaa V., Schwartz S.M., Siscovick D.S., Voight B.F., Bis J.C., Glazer N.L., Psaty B.M., Boerwinkle E., Heiss G., Blankenberg S., Zeller T., Wild P.S., Schnabel R.B., Schillert A., Ziegler A., Mьnzler T.F., White C.C., Rotter J.I., Nalls M., Oudkerk M., Johnson A.D., Newman A.B., Uitterlinden A.G., Massaro J.M., Cunningham J., Harris T.B., Hofman A., Peyser P.A., Borecki I.B., Cupples L.A., Gudnason V., Witteman J.C. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation*, 2011; 124(25): 2855–2864. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974899
33. Wang Q., Zhou S.B., Wang L.J., Lei M.M., Wang Y., Miao C., Jin Y.Z. Seven functional polymorphisms in the CETP gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*, 2014; 9(2): e88118. doi: 10.1371/journal.pone.0088118
34. Cao M., Zhou Z.W., Fang B.J., Zhao C.G., Zhou D. Meta-analysis of cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism and risk of myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*, 2014; 93 (26): e160. doi: 10.1097/MD.0000000000000160
35. Shao A., Shi J., Liang Z., Pan L., Zhu W., Liu S., Xu J., Guo Y., Cheng Y., Qiao Y. Meta-analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and risks of myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2022; 22(1): 126. doi: 10.1186/s12872-022-02566-0
36. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A., Zhao Q. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction. *PLoS One*, 2014; 9(8): e104608. doi: 10.1371/journal.pone.0104608
37. 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
38. Sambrook J., Russel D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 1: pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
39. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Manolescu A., Gretarsdóttir S., Blondal T., Jonasdóttir A., Jonasdóttir A., Sigurdsson A., Baker A., Palsson A., Masson G., Gudbjartsson D.F., Magnusson K.P., Andersen K., Levey A.I., Backman V.M., Matthíasdóttir S., Jónsdóttir T., Palsson S., Einarsson H., Gunnarsdóttir S., Gylfason A., Vaccarino V., Hooper W.C., Reilly M.P., Granger C.B., Austin H., Rader D.J., Shah S.H., Quyyumi A.A., Gulcher J.R., Thorgeirsson G., Thorsteinsdóttir U., Kong A., Stefansson K. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*, 2007; 316: 1491–1493. doi: 10.1126/science.1142842
40. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N., Stewart A., Roberts R., Cox D.R., Hinds D.A., Pennacchio L.A., Tybjaerg-Hansen A., Folsom A.R., Boerwinkle E., Hobbs H.H., Cohen J.C. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*, 2007; 316: 1488–1491. doi: 10.1126/science.1142447
41. Guo Y., Garcia-Barrio M. Experimental biology for the identification of causal pathways in atherosclerosis. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2016; 30: 1–11. doi: 10.1007/s10557-016-6644-7
42. Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А., Ложкина Н.Г., Куимов А.Д., Савченко С.В., Новоселов В.П., Воевода М.И., Малутина С.К. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; 10: 33–41. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-33-41 [Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanova A.A., Lozhkina N.G., Kuimov A.D., Savchenko S.V., Novoselov V.P., Voevoda M.I., Malyutina S.K. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors. *Russian Journal of Cardiology*, 2017; 10: 33–41. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-33-41].
43. Osmak G., Titov B., Matveeva N.A., Bashinskaya V.V., Shakhnovich R.M., Sukhinina T.S., Kukava N.G., Ruda M.Y., Favorova O.O. Impact of 9p21.3 region and atherosclerosis-related genes' variants on longterm recurrent hard cardiac events after a myocardial infarction. *Gene*, 2018; 647: 283–288. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.036
44. Bressler J., Folsom A.R., Couper D.J., Volcik K.A., Boerwinkle E. Genetic variants identified in a european genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol.*, 2010; 171: 14–23. doi: 10.1093/aje/kwp377
45. Jansen M.D., Knudsen G.P., Myhre R., Høiseeth G., Mørland J., Næss Ø., Tambs K., Magnus P. Genetic variants in loci 1p13 and 9p21 and fatal coronary heart disease in a Norwegian case-cohort study. *Mol. Biol. Rep.*, 2014; 41: 2733–2743. doi: 10.1007/s11033-014-3096-7
46. Pignataro P., Pezone L., di Gioia G., Franco D., Iaccarino G., Iolascon A., Ciccirelli M., Capasso M. Association study between coronary artery disease and rs1333049 polymorphism at 9p21.3 locus in Italian population. *J Cardiovasc Transl Res.*, 2017; 10 (5-6): 455–458. doi: 10.1007/s12265-017-9758-9
47. Koopal C., Geerlings M.I., Muller M., de Borst G.J., Algra A., van der Graaf Y., Visseren F.L.J., SMART Study Group. The relation between apolipoprotein E (APOE) genotype and peripheral artery disease in patients at high risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2016; 246: 187–192. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.009
48. Corsetti J.P., Gansevoort R.T., Bakker S.J.L., Dullaart R.P.F. Apolipoprotein E levels and apolipoprotein E genotypes in incident cardiovascular disease risk in subjects of the Prevention of Renal and Vascular End-

- stage disease study. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (4): 842–850. doi: 10.1016/j.jacl.2016.03.003
49. Wang L., Shao C., Han C., Li P., Wang F., Wang Y., Li J. Correlation of *ApoE* gene polymorphism with acute myocardial infarction and aspirin resistance after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Transl. Res.*, 2022; 14(5): 3303–3310.
50. Duncan L., Shen H., Gelaye B., Meijssen J., Ressler K., Feldman M., Peterson R., Domingue B. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat. Commun.*, 2019; 10: 3328. doi: 10.1038/s41467-019-11112-0
51. Reisberg S., Ijasenko T., Läll K., Fischer K., Vilo J. Comparing distributions of polygenic risk scores of type 2 diabetes and coronary heart disease within different populations. *PLoS One*, 2017; 12: e0179238. doi: 10.1371/journal.pone.0179238
52. Cross B., Turner R., Pirmohamed M. Polygenic risk scores: An overview from bench to bedside for personalised medicine. *Front. Genet.*, 2022; 13: 1000667. doi: 10.3389/fgene.2022.1000667
53. Ершова А.И., Мешков А.Н., Куценко В.А., Вяткин Ю.В., Киселева А.В., Сотникова Е.А., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В., Муромцева Г.А., Зайченко М., Жарикова А.А., Раменский В.Е., Белова О.А., Рачкова С.А., Покровская М.С., Шальнова С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2023; 22(12): 3856. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3856 [Ershova A.I., Meshkov A.N., Kutsenko V.A., Vyatkin Yu.V., Kiseleva A.V., Sotnikova E.A., Limonova A.S., Garbuzova E.V., Muromtseva G.A., Zaichenok M., Zharikova A.A., Ramensky V.E., Belova O.A., Rachkova S.A., Pokrovskaya M.S., Shalnova S.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2023; 22 (12): 3856. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3856].

Сведения об авторах:

Сергей Евгеньевич Семаев, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru

Лилия Валерьевна Щербак, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

Павел Сергеевич Орлов, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФИЦ ИЦиГ СО РАН; Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

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

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

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный консультант, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Information about the authors:

Sergey E. Semaev, junior researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases of the RIIPM – Branch ICG SB RAS; junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases of IC&G SB of RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru

Liliya V. Shcherbakova, researcher in the laboratory of clinical-populational and prophylactic studies on internal and endocrine diseases RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

Pavel S. Orlov, researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of the therapeutic diseases of RIIPM – Branch ICG SB RAS; junior researcher at the laboratory of human molecular genetics of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

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

Sofia K. Malyutina, PhD, MD, ScD, Professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Valery V. Gafarov, PhD, MD, ScD, Professor, head of the laboratory psychological and sociological problems RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Mikhail I. Voevoda, a member of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD, ScD, Professor, Scientific consultant RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Yulia I. Ragino, MD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Elena V. Shakhtshneider, candidate of medical sciences, MD, leader researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of therapeutic disease RIIPM – Branch ICG SB RAS; head of the laboratory of the study of monogenic forms of human common disease of ICG SB RAS; Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Статья поступила 19.04.2024

После доработки 19.05.2024

Принята к печати 27.05.2024

Received 19.04.2024

Revision received 19.05.2024

Accepted 27.05.2024



DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144

Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-CoV-2: вызовы и перспективы

О.И. Гущина^{1, 3}, Н.Г. Ложкина^{1, 2, 3}, Н.В. Басов^{2, 4}, Е.В. Гайслер², А.Д. Рогачев^{2, 4},
Ю.С. Сотникова^{2, 4, 5}, Ю.В. Патрушев^{2, 5}, А.Г. Покровский²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ Городская клиническая больница № 1
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 7/1

⁴ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

⁵ Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 5

Аннотация

Острое коронарное событие (ОКС) при наличии инфекции SARS-CoV-2 имеет свои особенности, которые влияют на ход болезни и выбор методов лечения. В связи с недостаточностью данных об указанной категории больных необходимо искать способы определения риска неблагоприятных исходов этого состояния, включая сложности стратификации риска. Цель исследования — оценка клинико-лабораторных параметров и особенностей клинического течения у пациентов с ОКС в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2 на госпитальном этапе, построение прогностической модели риска летального исхода. **Материал и методы.** В исследование включено 225 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр с диагнозом ОКС, имевших верифицированный диагноз инфекции SARS-CoV-2. Исходно оценено 120 общеклинических, биохимических и инструментальных параметров. Вторым этапом производился анализ плазменных метаболитов у 73 пациентов. **Результаты.** Осуществлено построение прогностической модели с выделением восьми наиболее значимых переменных, коррелирующих с госпитальной смертностью у больных ОКС в сочетании с инфицированием SARS-CoV-2: возраст, наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые выявленной при ОКС), острого почечного повреждения, хронической болезни почек свыше 2 стадии, тяжелое и крайне тяжелое течение SARS-CoV-2 инфекции, уровень ферритина, альбумина и глюкозы в сыворотке крови при поступлении в стационар. Выявлены новые маркеры риска летального исхода — уровень церамида C18 (d18:1/22:0) и церамида (d18:1/24:0). **Заключение.** Предложенный подход оценки риска внутрибольничного летального исхода при остром коронарном синдроме в сочетании с инфицированием SARS-CoV-2 обладает хорошей прогностической точностью, прост в применении.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, инфекция SARS-CoV-2, нелинейная регрессионная модель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов: О.И. Гущина — исполнитель исследования, сбор, обработка материала, предварительный статистический анализ, написание текста; Н.Г. Ложкина — руко-

водитель исследования, разработка концепции статьи, сбор первичного литературного материала, заключительная обработка статьи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Автор для переписки: Гущина О.И., e-mail: Varalenna@yandex.ru

Для цитирования: Гущина О.И., Ложкина Н.Г., Басов Н.В., Гайслер Е.В., Рогачев А.Д., Сотникова Ю.С., Патрушев Ю.В., Покровский А.Г. Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-CoV-2: вызовы и перспективы. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 136–144. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144

Assessment of the risk of in-hospital fatality in patients with acute coronary syndrome and SARS-CoV-2 infection: challenges and prospects

O.I. Gushchina^{1, 3}, N.G. Lozhkina^{1, 2, 3}, N.V. Basov^{2, 4}, E.V. Gaisler^{2, 4}, A.D. Rogachev^{2, 4}, Yu.S. Sotnikova^{2, 4, 5}, Yu.V. Patrushev^{2, 5}, A.G. Pokrovsky²

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution
“Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”
2, Timakova st., Novosibirsk, 630117, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
“Novosibirsk National Research State University”
1, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia

³ City Clinical Hospital No. 1
6, bldg. 7/1, Zalesskogo st., Novosibirsk, 630047, Russia

⁴ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS
9, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

⁵ G.K. Boreskov Institute of Catalysis of SB RAS
5, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

An acute coronary event in the presence of SARS-CoV-2 infection has its own characteristics that affect the course of the disease and the choice of treatment methods. Due to the lack of data on this category of patients, it is necessary to look for ways to determine the risk of adverse outcomes of this condition, including the difficulties of risk stratification. Aim: assessment of clinical and laboratory parameters and features of the clinical course in patients with ACS in combination with SARS-CoV-2 infection at the hospital stage. Construction of a prognostic model for the risk of death. **Materials and methods.** The study included 225 patients admitted to the regional vascular center with a diagnosis of ACS and a verified diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Initially, 120 general clinical, biochemical and instrumental parameters were assessed. The second stage involved analysis of plasma metabolites in 73 patients. **Results.** A predictive model was constructed highlighting the eight most significant variables that correlate with in-hospital mortality in patients with ACS in combination with SARS-CoV-2: age, the presence of atrial fibrillation (except for that first detected in ACS), acute kidney injury, CKD above stage 2, severe and extremely severe course of SARS-CoV-2 infection, levels of ferritin, albumin and glycemia in the blood serum upon admission to the hospital. The present study identified new markers of mortality risk, such as C18 ceramide (d18:1/22:0) and ceramide (d18:1/24:0) levels. **Conclusions.** The proposed approach to assessing the risk of nosocomial death in acute coronary syndrome in combination with SARS-CoV-2 infection has good prognostic accuracy and is easy to use.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, CoV-2 infection, non-linear regression model.

Conflict of interest: The authors do not declare a conflict of interest.

Contribution of the authors: O.I. Gushchina – carried out the research, collection, processing of material, preliminary statistical analysis, writing the text; N.G. Lozhkina – head of the study, development of the concept of the article, collection of primary literary material, final processing of

the article. All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Correspondence: Gushchina O.I., e-mail: Varalenna@yandex.ru

Citation: Gushchina O.I., Lozhkina N.G., Basov N.V., Gaisler E.V., Rogachev A.D., Sotnikova Yu.S., Patrushev Yu.V., Pokrovsky A.G. Assessment of the risk of in-hospital fatality in patients with acute coronary syndrome and SARS-CoV-2 infection: challenges and prospects. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 136–144. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы диагностируются у значительного числа пациентов, умерших от COVID-19 (инфекции SARS-CoV-2), по данным регистров различных стран [1]. Острые коронарные события (ОКС) в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2 имеют свои отличительные черты, вклад различных параметров в реальный прогноз пациентов может быть различен. По-прежнему регистрируются случаи заболевания, не исключена вероятность появления новых штаммов с различной эпидемиологической значимостью. Целью исследования стало изучение особенностей клинического течения ОКС в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2 и оценка вклада различных параметров, связанных с внутригоспитальной летальностью, с выделением наиболее значимых из них и построением математической модели риска внутригоспитальной летальности у данных пациентов. Авторами также оценен метаболомный профиль у данной категории больных с целью выявления новых значимых параметров. В этой статье мы стремимся исследовать взаимосвязь между ОКС и коронавирусной инфекцией, проливая свет на возможные механизмы их взаимодействия.

Материал и методы

Выполнено открытое сплошное проспективное нерандомизированное методом параллельных групп исследование, включавшее 225 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1 г. Новосибирска с диагнозом ОКС, у которых была верифицирована инфекция SARS-CoV-2. Критерии включения: мужчины и женщины 18–90 лет, поступившие в клинику с диагнозом ОКС (с элевацией и без элевации сегмента ST), подтвержденным типичной клиникой, ЭКГ, селективной коронарной ангиографией и реакцией кардиоспецифических ферментов [2, 3], и имевшие верифицированный диагноз инфекции SARS-CoV-2 (не более чем за 28 дней до или в течение 14 дней по-

сле наступления ОКС) [4]; наличие подписанного добровольного информированного согласия. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Критерии исключения: отсутствие подписанного добровольного информированного согласия, злокачественные новообразования, тяжелые аутоиммунные заболевания, терминальная соматическая патология (цирроз печени любой степени тяжести, хроническая болезнь почек (ХБП) выше 4-й стадии, программный гемодиализ), имеющиеся исходно психические расстройства. Больные были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с благоприятным исходом (выздоровление) ($n = 174$), 2-я группа – внутригоспитального летального исхода ($n = 51$).

Методы исследования: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, ПЦР-тест на COVID-19, ЭКГ, эхокардиография в момент поступления, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), коронароангиография (КАГ) с выполнением чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ЧТКА) и стентированием инфаркт-связанной артерии. Помимо стандартного обследования у 72 пациентов на момент поступления были забраны и заморожены при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ образцы плазмы для проведения метаболомного анализа, который был выполнен на базе Новосибирского государственного университета.

Для проверки статистических гипотез относительно свойств обрабатываемых данных и вычисления выборочных характеристик использовались W-критерий Шапиро – Уилка, U-критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона [5], коэффициент корреляции Спирмена для установления линейной корреляционной зависимости двух выборок. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %).

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики

Table 1

Clinical and demographic characteristics

Показатель	Группа 1, $n = 174$ n (%)	Группа 2, $n = 51$ n (%)	p
Возраст	65,6 ± 11,3	75,7 ± 10,1	< 0,05
Мужчины	111 (63,7)	22 (43,1)	< 0,01
Женщины	63 (36,2)	29 (56,8)	< 0,01
С подъемом сегмента ST	135 (77,5)	39 (76,4)	> 0,05
Без подъема сегмента ST	39 (22,4)	12 (23,5)	> 0,05
Развился инфаркт миокарда	154 (88,5)	46 (90,2)	> 0,05
Перенесенный ранее инфаркт миокарда (постинфарктный кардиосклероз)	45 (25,8)	16 (31,3)	> 0,05
Острая сердечная недостаточность (ОСН), Killip ≥ II	39 (22,4)	27 (52,9)	< 0,0001
Артериальная гипертензия	168 (96,5)	49 (96)	> 0,05
Фибрилляция предсердий (исключая впервые развившуюся на фоне ОКС)	29 (16,6)	18 (35,2)	< 0,01
Сахарный диабет	50 (28,7)	22 (43,1)	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 ± 5,1	30,6 ± 6,1	> 0,05
ХБП ≥ 3 ст.	46 (26,4)	26 (50,9)	< 0,01
Острое почечное повреждение (ОПП)	19 (10,9)	40 (78,4)	< 0,0001
Тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2	45 (25,8)	49 (96)	< 0,0001
Наличие пневмонии	110 (63,2)	50 (98)	< 0,0001
Наличие анемии	54 (31)	37 (72,5)	< 0,0001
Вакцинация	39 (22,4)	3 (5,8)	< 0,01

Результаты

Исходно исследовано 120 параметров, произведен анализ клинических, биохимических, ангиографических факторов, влияющих на внутригоспитальную смертность у 225 больных ОКС. В табл. 1 приведены некоторые клинико-демографические характеристики выделенных групп, в табл. 2 – часть лабораторных показате-

лей, в табл. 3 – некоторые результаты эхокардиографии и КАГ.

Второй этап работы включал проведение сравнительного анализа метаболитов в плазме крови обследованных ($n = 73$). Образцы крови были взяты у пациентов в день поступления в стационар, после чего проводился таргетированный скрининг более 400 метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматогра-

Таблица 2

Лабораторные параметры

Table 2

Laboratory parameters

Показатель	Группа 1 ($n = 174$)	Группа 2 ($n = 51$)	p
Содержание креатинина при поступлении, мкмоль/л	88,7 ± 6,5	113,5 ± 19,5	<0,001
Уровень креатинина на 7-е сутки болезни, мкмоль/л	107 ± 36,1	217,2 ± 114,3	<0,001
Содержание СРБ при поступлении, мг/л	72,1 ± 57	98,4 ± 94	0,0243
Уровень СРБ на 7-е сутки болезни, мг/л	105,9 ± 71,1	185,7 ± 105,3	<0,0001
Содержание ферритина, мкг/л	270,7 ± 224,2	786,5 ± 373,5	<0,0001
Содержание фибриногена, г/л	5,2 ± 2,1	5,6 ± 1,7	0,2394
Содержание D-димеров при поступлении, нг/мл	565,0 ± 2046,6	2820,4 ± 6936,07	<0,0001
Содержание прокальцитонина при поступлении, нг/мл	0,3 ± 1,2	1,1 ± 2,6	0,0031
Уровень прокальцитонина на 7-е сутки болезни, нг/мл	0,9 ± 2,6	4,9 ± 5,51	<0,0001
Содержание высокочувствительного тропонина I, нг/мл	4,4 ± 7,0	7,4 ± 9,0	0,0147

Таблица 3

Данные эхокардиографии и КАГ

Table 3

Echocardiography and CAG data

Параметр	Группа 1 (<i>n</i> = 174)	Группа 2 (<i>n</i> = 51)	<i>p</i>
ФВ ЛЖ, %	48,7 ± 10,8	41,6 ± 12,2	<0,0001
TAPSE, мм	18,7 ± 3	16 ± 3,7	<0,0001
РСДЛА, мм рт. ст.	30 ± 11,9	42,9 ± 20,9	<0,0001
Однососудистое поражение, <i>n</i> (%)	50 (28,7)	10 (19,6)	> 0,05
Двухсосудистое поражение, <i>n</i> (%)	38 (21,8)	8 (15,6)	> 0,05
≥ трех пораженных сосудов, <i>n</i> (%)	78 (44,8)	33 (64,7)	0,0165
Отсутствие стенозов коронарных артерий, <i>n</i> (%)	8 (4,6)	0	> 0,05

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка по Simpson; TAPSE – оценка систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана; РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии.

фии с масс-спектрометрической детекцией. По клинико-лабораторным, инструментальным показателям результаты, полученные при оценке групп, согласуются с данными основной части работы. Следующим этапом были определены метаболиты, содержание которых достоверно ($p < 0,05$) различается в исследуемых подгруппах больных. Такими метаболитами были ряд церамидов, сфингомиелинов и гликозилцерамидов. Содержание метаболитов указанных классов в плазме крови пациентов с летальным исходом было заметно ниже, чем у выживших пациентов, за исключением 5-гидроксидиндолуксусной кислоты, уровень которой в группе пациентов с летальным исходом был выше более чем в 1,5 раза.

Обсуждение

Сформированные группы достоверно различались по возрасту (см. табл. 1). J.J. Zhang et al. в своем метаанализе также приводят возраст как один из основных факторов, ухудшающих прогноз [6]. По наличию подъема сегмента ST на электрокардиограмме группы достоверно не различались. Группы ожидаемо различались по тяжести ОН ($p < 0,0001$).

По результатам КТ-ОГК в группе 1 у 110 (63,2 %) больных выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии, в группе 2 – у 50 (98 %) ($p < 0,001$). Значимую корреляцию с внутригоспитальной летальностью демонстрировал любой объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК ($r = 0,3191$, $p < 0,05$) [7, 8]. Тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2 определялась согласно критериям, приведенным в актуальных на момент курации методических рекомендациях; в группе благоприятного исхода легкое и бессимптомное течение отмече-

но у 56 (32,1 %) человек, среднетяжелое – у 72 (41,3 %), тяжелое – у 42 (24,1 %), крайне тяжелое – у 3 (1,7 %), в группе внутригоспитального летального исхода – соответственно у 2 (3,9 %), 25 (49 %), 24 (47,1 %) пациентов. Тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 ассоциировалось с внутригоспитальной летальностью ($r = 0,5927$, $p < 0,05$). Любая форма фибрилляции предсердий достоверно ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом: в группе неблагоприятного исхода таких пациентов было 35,2 %, в группе выживших – 16,6 % ($p < 0,01$).

Высокий уровень СРБ коррелировал с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,3786$). В обеих группах отмечено повышение уровня ферритина в сыворотке крови, в группе летального исхода он был статистически значимо больше, чем в группе 1, и ожидаемо ассоциировался со смертностью ($r = 0,6346$) [9]. Увеличение содержания ферритина в совокупности с лейкопенией, анемией должно вызывать настороженность на предмет синдрома активации макрофагов. С учетом достаточно быстрой динамики концентрации ферритина он является одним из приоритетных маркеров тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ОКС. Группы существенно различались по содержанию D-димеров и прокальцитонина, оба показателя имели связь со смертностью (соответственно $r = 0,2454$, $p < 0,0001$; $r = 0,4408$, $p < 0,0001$), что соответствует данным мировой литературы [10]. Группа с неблагоприятным прогнозом отличалась более высокой концентрацией маркеров некроза миокарда (см. табл. 2).

Согласно мировым литературным данным [11, 12], значимый вклад в смертность при инфекции SARS-CoV-2 вносит наличие таких фоновых заболеваний, как гипертоническая

болезнь и сахарный диабет. Выраженность гликемии при поступлении (более 7 ммоль/л) коррелировала с прогнозом ($r = 0,3040$; $p < 0,05$), группы достоверно различались по величине данного показателя. Наличие анемии (как диагностированной при поступлении, так и развившейся в момент госпитализации) коррелировало с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Уровень сывороточного железа в группе неблагоприятного прогноза был ниже и составлял $6,45 \pm 4,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$), чем в группе с благоприятным прогнозом: $8,82 \pm 4,9$ мкмоль/л, что согласуется с мировыми данными, однако особенности метаболизма железа у данной категории больных не до конца исследованы [13].

ОПП, установленное по критериям KDIGO, диагностировано у 10,9 % пациентов группы благоприятного исхода и у 78,4 % умерших. Наличие ОПП демонстрирует связь с внутригоспитальной летальностью ($r = 0,64$; $p < 0,05$) [14]. Значимые различия отмечены также в нутритивном статусе [15]. Анорексия, связанная с интоксикационным синдромом, одышкой, техническими трудностями питания (включая респираторную поддержку, prone-позицию и т.д.) в совокупности с высокими потребностями организма выражались в снижении уровня общего белка, особенно альбумина, в группе умерших по сравнению с выздоровевшими (соответственно $24,1 \pm 4,3$ и $31,9 \pm 5,1$ г/л, $p < 0,0001$); уменьшение содержания альбумина было связано с риском смерти ($r = -0,554$, $p < 0,001$).

В группе летального исхода ожидаемо [16] отмечены более низкие показатели ФВ ЛЖ, TAPSE, отражающие правожелудочковую дисфункцию. Отмечено также более высокое значение РСДЛА, что связано с легочной гипертензией у данной категории больных. Результаты проведенной КАГ демонстрируют значимые различия между группами, однако это в большей степени отражает особенности маршрутизации больных, и причины подобного распределения, вероятно, спекулятивны.

Значимых различий в медикаментозном и хирургическом лечении обеих групп не было. Расхождения при различных методиках (догоспитальная тромболитическая терапия, применение моноклональных антител и т.д.) отражают интегративную тяжесть состояния больных, особенностей догоспитального этапа и развития осложнений. Рандомизации пациентов по методам лечения не проводилось. Все больные получали помощь согласно актуальным на момент курации временным клиническим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции и российскими рекомендациям по лечению ОКС.

В настоящем исследовании отмечен парадоксальный ответ метаболома на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19: в подгруппе летальных исходов уровень церамидов существенно ниже, чем в подгруппе выживших, что требует объяснения. Он тесно связан с содержанием сфингомиелинов и сфингозинном. Ранее отмечались повышение концентрации церамидов у больных инфарктом миокарда [17] и его ассоциация с развитием COVID-19 [18, 19]. Следует отметить, что в настоящем исследовании впервые изучен особый фенотип болезни – сочетание ОКС и инфекции SARS-CoV-2. Можно предположить, что при течении заболевания, приведшем к летальному исходу, синтез церамидов истощается за счет уменьшения содержания их предшественников. Данный феномен может быть обусловлен влиянием неструктурных белков вируса SARS-CoV-2 [20]. Изменения в мембранах, которые опосредуют проникновение вируса, могут быть многообещающей мишенью для предотвращения инфекции. Также чрезвычайно перспективным представляется более широкий поиск новых метаболитов в популяции с целью производства новых тестовых методик ранней верификации острого мио-кардиального повреждения и оценки эффективности лечения. Несмотря на то что оценка метаболомного профиля как фактора риска летального исхода остается предметом обсуждения и дискуссий, а его применение пока далеко от того, чтобы стать рутинным в общей клинической практике, в настоящем исследовании выявлены классы метаболитов, которые могут служить потенциальными маркерами риска летального исхода.

Все указанные данные значимы для оценки тяжести состояния у пациентов с ОКС и инфекцией SARS-CoV-2, однако довольно громоздки, требуют большой концентрации внимания врача, что в условиях ограниченного времени и ресурсов затруднительно. Мы попытались выделить наиболее перспективные прогностические параметры. Поскольку оценка содержания метаболитов на текущий момент невозможна в рутинной клинической практике, она была исключена. Принято решение построить прогнозную модель риска госпитального летального исхода. Особенностью данных моделей является вычисление вероятности случайного события (летальный исход). Следовательно, прогнозная модель вычисляет величину (вероятность), которая может меняться в интервале от 0 до 1. За зависимую переменную (обозначим Y) мы приняли летальный исход, независимыми переменными являются возраст, наличие пневмонии и т.д. Так как зависимая переменная Y прини-

мает только два значения (1 – высокий риск смерти в стационаре, т.е. неблагоприятный исход, и 0 – низкий риск, т.е. благоприятный исход), было решено использовать регрессионную логистическую модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода. Из 120 изучаемых факторов отобраны 22, удовлетворявшие двум требованиям (соответствующие им независимые переменные обозначены как X1, X2 и т.д.): наличие значимой корреляции с зависимой переменной (летальный исход) и отсутствие корреляции между собой: X1 – возраст пациента (лет), X2 – пол, X3 – класс ОЧН по Killip, X4 – наличие фибрилляции предсердий (исключая впервые выявленную), X5 – тяжесть течения новой коронавирусной инфекции (объединены подгруппы бессимптомного, легкого и среднетяжелого течения и тяжелого и крайне тяжелого), X6 – наличие пневмонии, X7 – наличие анемии, X8 – уровень сывороточного железа (мкмоль/л), X9 – наличие ОПП, X10 – наличие предшествующей ХБП свыше 2-й стадии, X11 – уровень СРБ (ммоль/л), X12 – уровень D-димеров (нг/мл), X13 – уровень ферритина (нг/мл), X14 – уровень прокальцитонина (нг/мл), X15 – уровень альбумина (г/л), X16 – содержание креатинина при поступлении (ммоль/л), X17 – уровень креатинина на 7-е сутки болезни (ммоль/л), X18 – выполнение ЧТКА, X19 – ФВ ЛЖ (Simpson; %), X20 – TAPSE (мм), X21 – РСДЛА (мм рт. ст.), X22 – гликемия при поступлении (ммоль/л). Количественные переменные указывались конкретным числом, качественные кодировались следующим образом: 1 – признак присутствует, 0 – признак отсутствует.

Все перечисленные выше независимые переменные можно включить в искомую регрессионную модель. Для определения наиболее информативных и вычисления коэффициентов при этих переменных использовался метод Вальда вперед. Восемью переменными, вошедшими в уравнение регрессии, стали возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей за госпитализацию), тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, наличие ОПП, ХБП свыше 2-й стадии, уровень ферритина, альбумина, глюкозы на момент поступления. Целесообразно использовать именно восемь переменных, поскольку дальнейшее увеличение их количества не улучшает точность прогноза. Разработанный на основе регрессионной модели калькулятор способен с высокой точностью, специфичностью предсказать риск летального исхода, что позволяет врачам любой специальности быстро производить предварительную оценку риска для

определения дальнейшей тактики. Для удобства использования модели в клинической практике уравнение регрессии запрограммировано в табличном процессоре Excel.

Заключение

В настоящей работе проанализировано течение ОКС в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2. Выделены ключевые факторы, оказывающие влияние на риск внутригоспитального летального исхода у этой категории больных. Несмотря на то что оценка метаболомного профиля как фактора риска летального исхода остается предметом обсуждения и дискуссий, а его применение пока далеко от того, чтобы стать рутинным в общей клинической практике, в настоящем исследовании выявлены маркеры риска летального исхода, такие как уровень церамидов d18:1/22:0 и d18:1/24:0. Разработан имеющий высокую прогностическую точность авторский подход оценки риска внутригоспитального летального исхода у пациентов с ОКС и инфекцией SARS-CoV-2, включающий возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий, тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, наличие ОПП, ХБП 2-й стадии или выше, уровень ферритина, альбумина, глюкозы на момент поступления. Данная модель запрограммирована в табличном процессоре Excel, что позволяет каждому врачу приемного покоя, профильных отделений, отделений интенсивной терапии легко и быстро рассчитать индивидуальный риск летального исхода у каждого пациента и оптимизировать его ведение.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Воскобойникову Юрию Евгеньевичу, доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)» за помощь в статистической части данной работы.

Литература / References

1. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 2020; 368: m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
2. Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4103. doi: 10.15829/291560-4071-2020-4103 [Russian Society

- of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4103. (In Russ.). doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103].
3. Приказ Минздрава России от 01.07.2015 № 404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)». [Order of the Ministry of Health of Russia dated July 1, 2015 No. 404an "On approval of the standard of specialized medical care for acute myocardial infarction (with elevation of the ST segment of the electrocardiogram)"].
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 от 14.12.2022». 260 с. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14/12/2022)». 260 p.].
5. Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных: специальный справочник. СПб.: Питер; 2001. 752 с. [Gaidyshev I.P. Data analysis and processing: a special reference book. Saint-Petersburg: Piter; 2001.752 p.].
6. Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2023; 64 (1): 90–107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5
7. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (18): 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
8. Akopyan G.B., Berdalin A.B., Gubskiy I.L., Lelyuk V.G. Differences in dynamics of lung computed tomography patterns between survivors and deceased adult patients with COVID-19. *Diagnostics (Basel)*, 2021; 11 (10): 1937. doi: 10.3390/diagnostics11101937
9. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020; 34 (10): e23618. doi: 10.1002/jcla.23618
10. Pérez-García N., García-González J., Requena-Mullor M., Rodríguez-Maresca M.Á., Alarcyn-Rodríguez R. Comparison of analytical values D-dimer, glucose, ferritin and C-reactive protein of symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022; 19 (9): 5354. doi: 10.3390/ijerph19095354
11. Gattinoni L., Gattarello S., Steinberg I., Busana M., Palermo P., Lazzari S., Romitti F., Quintel M., Meissner K., Marini J.J., Chiumello D., Camporota L. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur. Respir. Rev.*, 2021; 30 (162): 210138. doi: 10.1183/16000617.0138-2021
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 2020; Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Ragupindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M., Salvador D.Jr., Groothof D., Minder B., Kopp-Heim D., Hautz W.E., Eisen-ga M.F., Franco O.H., Glisic M., Muka T. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.*, 2020; 35 (8): 763–773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5
14. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.*, 2020; 97 (5): 829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
15. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D., Pirlich M., Singer P.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Nutr.*, 2020; 39 (6): 1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022
16. Sheehan M.M., Saijo Y., Popovic Z.B., Faulx M.D. Echocardiography in suspected coronavirus infection: indications, limitations and impact on clinical management. *Open Heart*, 2021; 8 (2): e001702. doi: 10.1136/openhrt-2021-001702
17. Laaksonen R., Ekroos K., Sysi-Aho M., Hilvo M., Vi-hervaara T., Kauhanen D., Suoniemi M., Hurme R., März W., Scharnagl H., Stojakovic T., Vlachopoulou E., Lokki M.L., Nieminen M.S., Klingenberg R., Matter C.M., Hornemann T., Jüni P., Rodondi N., Räber L., Windecker S., Gencer B., Pedersen E.R., Tell G.S., Nygård O., Mach F., Sinisalo J., Lüscher T.F. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur. Heart. J.*, 2016; 37 (25): 1967 – 1976. doi: 10.1093/eurheartj/ehw148
18. Zhang Y., Li X., Becker K.A., Gulbins E. Ceramide-enriched membrane domains—structure and function. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1788: 178–183.
19. Jenkins G.M., Richards A., Wahl T., Mao C., Obeid L., Hannun Y. Involvement of yeast sphingolipids in the heat stress response of *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 32566–32572.
20. Rao R.P. Ceramide transfer protein function is essential for normal oxidative stress response and lifespan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2007; 104: 11364–11369.

Сведения об авторах:

Олеся Игоревна Гушина, младший научный сотрудник группы клинической экспериментальной кардиологии ФИЦ ФТМ СО РАН; врач-кардиолог РЦ № 1 ГКБ № 1, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2181-3962, e-mail: Varalenna@yandex.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., проф. кафедры иммунологии НГУ; главный научный сотрудник, руководитель группы клинической экспериментальной кардиологии ФИЦ ФТМ СО РАН; кардиолог, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РЦ №1 ГКБ №1, Новосибирск, Россия, SPIN-код: 5320-7554; ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Никита Вячеславович Басов, лаборант лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной патологии Института медицины и психологии НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6390-5796, Scopus ID: 57816645200, e-mail: basov@nioch.nsc.ru

Евгений Владимирович Гайслер, канд. техн. наук, заместитель директора Института медицины и психологии НГУ, Новосибирск, Россия, Scopus Author ID: 57222466917, e-mail: evgeniy.gaysler@mail.ru

Артем Дмитриевич Рогачев, канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии Института медицины и психологии НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3338-8529, Scopus ID: 36639713900, e-mail: rogachev@nioch.nsc.ru

Юлия Сергеевна Сотникова, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, руководитель группы экологических исследований и хроматографического анализа НИОХ СО РАН; научный сотрудник ФИЦ Института катализа СО РАН; старший преподаватель НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0545-703X, Scopus ID: 57287998200, e-mail: sotnikova@nioch.nsc.ru

Юрий Валерьевич Патрушев, канд. хим. наук, старший научный сотрудник ФИЦ Института катализа СО РАН; доцент НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2078-5488, Scopus ID: 6506113027, e-mail: patrush@catalysis.ru

Андрей Георгиевич Покровский, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой фундаментальной медицины, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5982-8580, Scopus ID: 57200629822, e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Information about the authors:

Olesya I. Gushchina, junior researcher of the clinical experimental cardiology group FRC FTM, SB RAS; cardiologist RVC No. 1 of City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-2181-3962, e-mail: Varalenna@yandex.ru

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of immunology NSU; chief researcher, head of the clinical and experimental cardiology group FRC FTM SB RAS; cardiologist, curator of the department for the treatment of patients with acute coronary syndrome RSC No. 1, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk Russia, SPIN code: 5320-7554; ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Nikita V. Basov, assistant of laboratory of physiologically active substances NIOCh SB RAS; research assistant of laboratory of molecular pathology IMP NSU, Novosibirsk Russia, ORCID: 0000-0001-6390-5796, Scopus ID: 57816645200, e-mail: basov@nioch.nsc.ru

Evgeny V. Gaisler, candidate of technical sciences, deputy director for innovation IMP NSU, Novosibirsk Russia, Scopus Author ID: 57222466917, e-mail: evgeniy.gaysler@mail.ru

Artem D. Rogachev, candidate of chemical sciences, senior researcher of laboratory of physiologically active substances NIOCh SB RAS; senior researcher of laboratory of molecular pathology IMP NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3338-8529, Scopus ID: 36639713900, e-mail: rogachev@nioch.nsc.ru

Yulia S. Sotnikova, candidate of chemical sciences, senior researcher, head of the environmental research and chromatographic analysis group of NIOCh SB RAS; research associate of Institute of Catalysis SB RAS; senior lecturer NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-0545-703X, Scopus ID: 57287998200, e-mail: sotnikova@nioch.nsc.ru

Yury V. Patrushev, candidate of chemical sciences, senior research associate of Institute of Catalysis SB RAS; associate professor NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2078-5488, Scopus ID: 6506113027, e-mail: patrush@catalysis.ru

Andrey G. Pokrovsky, doctor of medical sciences, professor, corresponding member RAS, specialist in the field of virology and molecular biology, head of the department of fundamental medicine, principal investigator of the laboratory of molecular pathology of the IMP NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5982-8580, Scopus ID: 57200629822, e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Статья поступила 29.04.2024

После доработки 20.05.2024

Принята к печати 27.05.2024

Received 29.04.2024

Revision received 20.05.2024

Accepted 27.05.2024



DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-145-153

Ассоциации жизненного истощения и поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста**В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин, Д.В. Денисова, А.Н. Трипельгорн, А.В. Гафарова**

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

Аннотация

Цель исследования – проанализировать ассоциации жизненного истощения (ЖИ) с курением и физической активностью среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** Выполнено исследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет из базы данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования в одном из районов г. Новосибирска в 2013–2016 гг. Обследовано 975 лиц, в том числе 427 мужчин (возраст $34,0 \pm 0,4$ года) и 548 женщин (возраст $35,0 \pm 0,4$ года). Отклик составил 50 %. Для оценки уровня ЖИ предлагалась шкала MOPSY по ЖИ; отношение к курению и физической нагрузке исследовалось шкалой «Знание и отношение к своему здоровью», ранее апробированной и валидированной для изучаемой популяции в программе ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)». Материалы обработаны в соответствии с алгоритмами, представленными программой ВОЗ «MONICA», и получены результаты по шкалам. **Результаты.** ЖИ наблюдалось у 48,6 % участников. Курили 58,9 % респондентов ($p < 0,001$). Среди лиц с высоким уровнем ЖИ (ВЖИ) пытались изменить курение, но безуспешно 0,5 % ($p < 0,05$). Респондентам был задан вопрос: «Делаете ли вы физзарядку дома?», среди лиц с ВЖИ обоего пола в 53,2 % случаев преобладал ответ «я должен был делать зарядку, но не делаю» ($p < 0,01$). На вопрос: «Как вы проводите досуг?» среди людей с ВЖИ чаще встречался ответ «физически пассивно» (38 %, $p < 0,001$). **Заключение.** Лица с ВЖИ имеют большую зависимость от курения и более низкий уровень физической активности.

Ключевые слова: жизненное истощение, физическая активность, курение, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования по теме FWNR-2024-0002.

Автор для переписки: Гафаров В.В., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Для цитирования: Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Денисова Д.В., Трипельгорн А.Н., Гафарова А.В. Ассоциации жизненного истощения и поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 145–153. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-145-153

Associations of vital exhaustion and behavioral risk factors for cardiovascular diseases in young people**V.V. Gafarov, E.A. Gromova, I.V. Gagulin, D.V. Denisova, A.N. Tripelgorn, A.V. Gafarova**

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

© Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Денисова Д.В., Трипельгорн А.Н., Гафарова А.В., 2024

Abstract

Aim of the study was to analyze the associations of vital exhaustion (VE) with smoking and physical activity among people 25–44 years old in the city of Novosibirsk. **Material and methods.** A study was carried out on a random representative sample of people aged 25–44 years from the database of the Territorial Compulsory Health Insurance Fund in one of the districts of Novosibirsk in 2013–2016. 975 individuals were examined, including 427 men (age 34.0 ± 0.4 years) and 548 women (age 35.0 ± 0.4 years). The response rate was 50 %. To assess the level of vital exhaustion (VE), the MOPSY scale for VE was proposed; attitudes towards smoking and physical activity were studied using the “Knowledge and attitude towards one’s health” scale, previously tested and validated for the study population in the WHO program “MONICA-psychosocial (MOPSY)”. The materials were processed in accordance with the algorithms presented by the WHO program “MONICA” and the results were obtained on the scales. **Results.** VE was observed in 48.6 % of participants. 58.9 % of respondents smoked ($p < 0.001$). Among individuals with a high level of VE (HVE), 10.5 % attempted to change smoking, but were unsuccessful ($p < 0.05$). Respondents were asked the question: “Do you do physical exercises at home?”, among persons with HVE of both sexes, the answer “I should have done exercises, but I don’t” prevailed in 53.2 % cases ($p < 0.01$). To the question: “How do you spend your leisure time?” among people with HVE, the answer “physically passive” was more common – 38 % ($p < 0.001$). **Conclusions.** Individuals with HVE have a greater dependence on smoking and a lower level of physical activity.

Keywords: vital exhaustion, physical activity, smoking, cardiovascular diseases.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the budget topic FWNR-2024-0002.

Correspondence: Gafarov V.V., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Citation: Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Denisova D.V., Tripelgorn A.N., Gafarova A.V. Associations of vital exhaustion and behavioral risk factors for cardiovascular diseases in young people. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 145–153. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-145-153

Введение

Жизненное истощение (ЖИ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Его можно отнести к хроническим реакциям на стресс, сохраняющимся несмотря на отсутствие какого-либо текущего (острого) воздействия стресса [3]. Эмпирические исследования показали, что стрессовые переживания связаны с более сильными позывами к курению, с невозможностью бросить курить, со снижением мотивации к отказу от курения, трудностями с концентрацией внимания, с уменьшением веры в свою способность справиться со стрессом без курения и завышенными ожиданиями того, что курение улучшит настроение [4, 5]. Кроме того, биоповеденческие модели предполагают, что стресс вызывает нейрофизиологические изменения, которые усиливают поведение, связанное с поиском никотина [6]. Таким образом, стресс, вероятно, является важным фактором, мешающим отказу от курения [7].

Напротив, регулярная физическая активность и упражнения могут стать эффективным способом снижения уровня ЖИ [8]. Физическая активность способствует уменьшению стресса за счет доступности, низкой стоимости и положительных «побочных эффектов», таких как снижение риска ССЗ [9]. Поскольку ЖИ представляет собой независимый фактор риска ССЗ [1, 2, 10], необходимы вмешательства, которые мо-

гут уменьшить его уровень. Мы предположили, что отказ от курения и регулярная физическая активность могут быть теми инструментами, которые можно использовать для уменьшения симптомов ЖИ и, таким образом, снизить риск ССЗ [7, 8]. Поэтому целью нашего исследования стало изучение ассоциативной связи между ЖИ и поведенческими факторами риска ССЗ (курением и физической активностью) среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

В рамках бюджетной темы НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН проведено исследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет в одном из районов г. Новосибирска (бюджетная тема, рег. № FWNR-2024-0002) в 2013–2016 гг. Для построения выборки использована база данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования г. Новосибирска, откуда с помощью генератора случайных чисел отобрано 2000 человек. Обследовано 975 лиц, в том числе 427 мужчин (возраст $34,0 \pm 0,4$ года) и 548 женщин (возраст $35,0 \pm 0,4$ года), отклик 50 %. Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [11].

Для оценки уровня ЖИ (низкий, средний и высокий, соответственно НЖИ, СЖИ и ВЖИ) предлагалась шкала MOPSY по ЖИ; отношение к курению и физической нагрузке исследовалось шкалой «Знание и отношение к своему здоровью», ранее апробированной и валидированной для изучаемой популяции в программе ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [11]. Участники исследования самостоятельно заполняли шкалы; лица, некорректно заполнившие анкету, были исключены из математического анализа. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [12]. Достоверность была принята при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Уровень ЖИ респондентов представлен в табл. 1, распространенность курения — в табл. 2, распространенность курения в зависимости от уровня ЖИ — в табл. 3. Респондентам был задан вопрос: «Делаете ли вы физзарядку дома?», среди лиц обоего пола с ВЖИ и среди женщин преобладал ответ «я должен был делать зарядку, но не делаю» (табл. 4). Напротив, среди лиц с НЖИ чаще, чем среди участников с ВЖИ, встречался ответ «делаю регулярно», как среди лиц обоего пола; значимых различий среди мужчин не выявлено.

Следующим вопросом к участникам исследования был «Как вы проводите досуг?» Среди лиц с НЖИ преобладал ответ «физически активно» в сравнении с лицами, имеющими ВЖИ, как среди лиц обоего пола, так и среди мужчин и женщин (табл. 5). Напротив, среди людей с ВЖИ ответ «физически пассивно» встречался чаще, чем среди лиц с НЖИ. Респондентам обоего пола был задан вопрос: «Изменилась ли ваша физическая активность в течение последних 12 мес.?» Лица, испытывающие ВЖИ, в сравнении с лицами с НЖИ, утверждали, что «стали менее подвижными» (табл.

Таблица 1
Распространенность ЖИ среди лиц 25–44 лет
г. Новосибирска, n (%)

Table 1
Distribution of vital exhaustion among persons
25–44 years old in Novosibirsk, n (%)

Уровень ЖИ	Оба пола	Мужчины	Женщины
НЖИ	502 (51,4)	261 (60,8)	241 (44,0)
СЖИ	360 (36,8)	143 (33,3)	217 (39,6)
ВЖИ	115 (11,8)	25 (5,8)	90 (16,4)
Всего	977 (100,0)	429 (100,0)	548 (100,0)
		$\chi^2 = 38,829$, $df = 2$, $p < 0,0001$	

б). На вопрос «Как вы оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми вашего возраста?» лица обоего пола и женщины с ВЖИ, в сравнении с соответствующими респондентами с НЖИ, чаще считают, что они «несколько пассивнее; среди мужчин достоверных различий не установлено (табл. 7).

Обсуждение

Среди молодых людей г. Новосибирска оказалась довольно высокая распространенность ЖИ: у двух третей мужчин и более половины женщин. Концепция ЖИ, которая впервые была предложена Appels более 30 лет назад [13], заключается в том, что она представляет собой раннее предупреждение о сердечно-сосудистой катастрофе [1, 2, 10]. Например, Frestad и Prescott представили метаанализ 16 исследований с участием 53337 человек, в котором обнаружено, что ЖИ связано с повышенным риском возникновения ИБС и повторными сердечными событиями у лиц с установленной ИБС [14]. Известно, что ЖИ развивается

Таблица 2
Распространенность курения среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 2
Prevalence of smoking among persons 25–44 years old in Novosibirsk, n (%)

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?	Оба пола	Мужчины	Женщины
Никогда не курил	384 (41,1)	110 (27,3)	274 (51,6)
Курил, но бросил	253 (27,1)	117 (29,0)	136 (25,6)
Курю, но меньше	71 (7,6)	39 (9,7)	32 (6,0)
Курю, но бросал на некоторое время	116 (12,4)	62 (15,4)	54 (10,2)
Пытался изменить курение, но безуспешно	68 (7,3)	47 (11,7)	21 (4,0)
Курю, никогда не пытался бросать	42 (4,5)	28 (6,9)	14 (2,6)
Всего	934 (100,0)	403 (100,0)	531 (100,0)
		$\chi^2 = 72,374$, $df = 5$, $p < 0,001$	

Таблица 3

ЖИ и курение среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 3

Vital exhaustion and smoking among people aged 25–44 years in Novosibirsk, n (%)

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?	Оба пола			Мужчины			Женщины		
	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ
Никогда не курил	202 (41,9)	127 (36,6)	55 (52,4)	72 (28,9)	29 (22,0)	9 (40,9)	130 (55,8)	98 (45,6)	46 (55,4)
Курил, но бросил	130 (27)	98 (28,2)	25 (23,8)	69 (27,7)	45 (34,1)	3 (13,6)	61 (26,2)	53 (24,7)	22 (26,5)
Курю, но меньше	35 (7,3)	33 (9,5)	3 (2,9)	22 (8,8)	14 (10,6)	3 (13,6)	13 (5,6)	19 (8,8)	0 (0)
Курю, но бросал на некоторое время	59 (12,2)	47 (13,5)	10 (9,5)	42 (16,9)	18 (13,6)	2 (9,1)	17 (7,3)	29 (13,5)	8 (9,6)
Пытался изменить курение, но безуспешно	29 (6,0)	28 (8,1)	11 (10,5)	25 (10,0)	17 (12,9)	5 (22,7)	4 (1,7)	11 (5,1)	6 (7,2)
Курю, никогда не пытался бросать	27 (5,6)	14 (4,0)	1 (1,0)	19 (7,6)	9 (6,8)	0 (0)	8 (3,4)	5 (2,3)	1 (1,2)
Всего	482 (100,0)	347 (100,0)	105 (100,0)	249 (100,0)	132 (100,0)	22 (100,0)	233 (100,0)	215 (100,0)	83 (100,0)
	$\chi^2 = 20,708$, df = 10, $p < 0,05$			$\chi^2 = 14,170$, df = 10, $p > 0,05$			$\chi^2 = 27,117$, df = 10, $p < 0,05$		

Таблица 4

ЖИ и отношение к физической зарядке среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 4

Vital exhaustion and attitude towards physical exercise among people 25–44 years old in Novosibirsk, n (%)

Делаете ли вы физзарядку дома?	Оба пола			Мужчины			Женщины		
	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ
Мне это не нужно	67 (13,4)	41 (11,5)	11 (9,9)	53 (20,5)	26 (18,6)	4 (16,0)	13 (5,4)	15 (7,0)	7 (8,1)
Я должен был делать зарядку, но не делаю	196 (39,2)	168 (47,2)	59 (53,2)	93 (36,0)	53 (37,9)	7 (28,0)	103 (42,7)	114 (53,0)	52 (60,5)
Пытался, но безуспешно	87 (17,4)	77 (21,6)	19 (17,1)	37 (14,3)	27 (19,3)	3 (12,0)	50 (20,7)	50 (23,3)	16 (18,6)
Делаю регулярно	148 (29,6)	68 (19,1)	21 (18,9)	75 (29,1)	33 (23,6)	11 (44,0)	73 (30,3)	35 (16,3)	10 (11,6)
По мнению врачей, физзарядка мне противопоказана	2 (0,4)	2 (0,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (1,2)
Всего	500 (100,0)	356 (100,0)	111 (100,0)	258 (100,0)	140 (100,0)	25 (100,0)	241 (100,0)	215 (100,0)	86 (100,0)
	$\chi^2 = 20,354$, df = 8, $p < 0,01$			$\chi^2 = 7,885$, df = 8, $p > 0,05$			$\chi^2 = 22,183$, df = 8, $p < 0,01$		

Таблица 5

Жизненное истощение и отношение к досугу среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 5

Vital exhaustion and attitude towards leisure among people aged 25–44 years in Novosibirsk, n (%)

Как вы проводите досуг?	Оба пола				Мужчины				Женщины			
	НЖИ	СЖИ	ВЖИ		НЖИ	СЖИ	ВЖИ		НЖИ	СЖИ	ВЖИ	
Физически активно (работаю в саду, занимаюсь спортом, прогуливаюсь, катаюсь на велосипеде, бегая)	103 (20,6)	37 (10,3)	9 (7,8)		55 (21,2)	15 (10,6)	4 (16,0)		48 (19,9)	22 (10,2)	5 (5,6)	
Бывает всякое	321 (64,1)	207 (57,8)	61 (53)		168 (64,9)	80 (56,3)	13 (52,0)		152 (63,1)	126 (58,6)	48 (53,3)	
Физически пассивно (лежу, сижу, смотрю телевизор, читаю, пишу, мастерю что-нибудь и т.д.)	71 (14,2)	100 (27,9)	38 (33)		33 (12,7)	41 (28,9)	6 (24,0)		38 (15,8)	59 (27,4)	32 (35,6)	
У меня нет досуга	6 (1,2)	14 (3,9)	7 (6,1)		3 (1,2)	6 (4,2)	2 (8,0)		3 (1,2)	8 (3,7)	5 (5,6)	
Всего	501 (100,0)	358 (100,0)	115 (100,0)		259 (100,0)	142 (100,0)	25 (100,0)		241 (100,0)	215 (100,0)	90 (100,0)	
	$\chi^2 = 59,599$, $df = 6$; $p < 0,001$				$\chi^2 = 26,240$, $df = 6$; $p < 0,001$				$\chi^2 = 32,957$, $df = 6$; $p < 0,001$			

Таблица 6

Жизненное истощение и отношение к физической активности среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 6

Vital exhaustion and attitude towards physical activity among people aged 25–44 years in Novosibirsk, n (%)

Изменилась ли ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12 мес.?	Оба пола				Мужчины				Женщины			
	НЖИ	СЖИ	ВЖИ		НЖИ	СЖИ	ВЖИ		НЖИ	СЖИ	ВЖИ	
Да, стал более активным	140 (28,0)	79 (22,1)	17 (15,0)		62 (24,0)	31 (21,7)	7 (28,0)		77 (32,0)	48 (22,5)	10 (11,4)	
Не изменилось	285 (57,0)	199 (55,7)	67 (59,3)		158 (61,2)	81 (56,6)	15 (60,0)		127 (52,7)	117 (54,9)	52 (59,1)	
Стал менее подвижным	75 (15,0)	79 (22,1)	29 (25,7)		38 (14,7)	31 (21,7)	3 (12,0)		37 (15,4)	48 (22,5)	26 (29,5)	
Всего	500 (100,0)	357 (100,0)	113 (100,0)		258 (100,0)	143 (100,0)	25 (100,0)		241 (100,0)	213 (100,0)	88 (100,0)	
	$\chi^2 = 16,865$, $df = 4$; $p < 0,01$				$\chi^2 = 3,69$, $df = 4$; $p > 0,05$				$\chi^2 = 20,441$, $df = 4$; $p < 0,001$			

Таблица 7

Жизненное истощение и оценка физической активности среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 7

Vital exhaustion and assessment of physical activity among persons 25–44 years old in Novosibirsk, n (%)

Как вы оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми вашего возраста?	Оба пола			Мужчины			Женщины		
	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ
Я значительно активнее	91 (18,3)	43 (12,0)	5 (4,3)	54 (21,0)	16 (11,3)	0 (0)	37 (15,4)	27 (12,5)	5 (5,6)
Несколько активнее	157 (31,5)	96 (26,7)	28 (24,3)	76 (29,6)	44 (31,0)	6 (24,0)	81 (33,8)	52 (24,1)	22 (24,4)
Такой же, как и другие	194 (39)	152 (42,3)	43 (37,4)	106 (41,2)	62 (43,7)	12 (48,0)	87 (36,2)	89 (41,2)	31 (34,4)
Несколько пассивнее	49 (9,8)	58 (16,2)	29 (25,2)	18 (7,0)	19 (13,4)	6 (24,0)	31 (12,9)	39 (18,1)	23 (25,6)
Значительно пассивнее	7 (1,4)	10 (2,8)	10 (8,7)	3 (1,2)	1 (0,7)	1 (4,0)	4 (1,7)	9 (4,2)	9 (10)
Всего	498 (100,0)	359 (100,0)	115 (100,0)	257 (100,0)	142 (100,0)	25 (100,0)	240 (100,0)	216 (100,0)	90 (100,0)
	$\chi^2 = 50,593$, df = 8, $p < 0,001$			$\chi^2 = 23,397$, df = 8, $p < 0,01$			$\chi^2 = 27,238$, df = 8, $p < 0,001$		

в результате срыва адаптации к хроническому стрессу и, следовательно, рассматривается как маркер хронической стрессовой реакции [3, 13]. Попытки оценить связь между курением и ЖИ предпринимались и ранее, но не всегда успешно. Например, исследование среди работников предприятий Южного Урала не выявило статистически значимой ассоциации между степенью ЖИ и статусом курения [15]. Напротив, в более раннем исследовании наиболее выраженная связь ЖИ наблюдалась с поведенческими факторами риска (курением, гиподинамией, употреблением алкоголя) и социально-экономическими факторами [16]. В нашем исследовании среди молодых трудоспособных людей почти две трети курили, из них смогли бросить только одна треть, а остальные продолжили курить. Эмпирические исследования подтвердили, что стресс является ключевым фактором, провоцирующим срыв отказа от курения во время попытки бросить курить [17–22]. Среди тех, кто пытался изменить курение, но безуспешно, преобладали лица с высоким уровнем жизненного истощения как среди лиц обоего пола (10,5 %), так и среди женщин (7,2 %).

Молодые люди с высоким уровнем ЖИ понимали необходимость в физзарядке, однако не выполняли физические упражнения. Досуг проводили чаще физически пассивно, т.е. за чтением книг, просмотром телевизора и т.д. Чаще утверждали, что за последний год стали менее подвижными. При оценке уровня физической активности в сравнении с другими людьми считали, что они несколько пассивнее. Высказано предположение, что регулярная физическая активность способствует психологической разгрузке и, таким образом, снижается риск длительных стрессовых реакций, таких как ЖИ [23]. Регулярная физическая активность может повысить самооценку людей [24], что может «перекинуться» на работу. В результате люди могут чувствовать себя более компетентными в решении своих рабочих задач [25], и поэтому воспринимают их как менее сложные. Более низкие воспринимаемые требования могут способствовать снижению утомляемости [26]. Высказано предположение, что с помощью регулярной физической активности человек лучше справляется с психологическим стрессом. Это может привести к более быстрому восстановлению организма после воздействия стресса, что снижает риск возникновения ЖИ [27]. Физические упражнения также могут вызывать изменения в некоторых нейротрансмиттерах и нейромодуляторах, что приводит к улучшению настроения и увеличению энергии [28].

Таким образом, ЖИ является фактором, мешающим бросить курить, напротив, физические упражнения способны нивелировать пагубное воздействие ЖИ на сердечно-сосудистую систему.

Ограничения исследования

В нашем исследовании опросники заполнялись респондентами самостоятельно. Участники, некорректно заполнившие анкеты, из исследования исключались.

Выводы

Испытывают ЖИ 48,6% молодых людей, среди мужчин – 39,1 %, среди женщин – 56 %.

Курят 58,9 % молодых людей, среди мужчин – 72,7 %, среди женщин – 48,4 %. Среди лиц обоего пола с ВЖИ пытались изменить курение, но безуспешно 10,5 % ($p < 0,05$), среди женщин – 7,2 % ($p < 0,05$).

Лица с ВЖИ как обоих полов (53,2 %), так и женского пола (60,5 %) считают, что должны делать зарядку, но не делают. Респонденты с ВЖИ чаще проводят свой досуг «физически пассивно»: среди лиц обоего пола – 38 %, среди мужчин – 28,9 %, среди женщин – 35,6 %.

Молодые люди, испытывающие ВЖИ, оценивают свою физическую активность по сравнению с другими людьми как «несколько более пассивную»: среди лиц обоего пола – 25,2 %, среди женщин – 25,6 %.

Список литературы / References

- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Изучение влияния жизненного истощения на риск возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин 25–64 лет. *Клиническая медицина*, 2005; 83 (5): 23–26. [Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Study of the influence of vital exhaustion on myocardial infarction risk in a male population aged 25 to 64 years. *Clinical Medicine*, 2005; 83 (5): 23–26 (In Russ.)].
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Юдин Н., Гафарова А.В., Мишакова Т. Сердечно-сосудистые заболевания и жизненное истощение: проспективное исследование в России/Сибири (программа ВОЗ МОНИКА – психосоциальная). *Рос. кардиол. журн.*, 2016; 4: 115–123. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-eng-115-123 [Gafarov V., Voevoda M., Gromova E., Maksimov V., Gagulin I., Yudin N., Gafarova A., Mishakova T. Cardiovascular diseases and vital exhaustion: a prospective study in Russia/Siberia (WHO MONICA program - psychosocial). *Russian Journal of Cardiology*, 2016; 4: 115–123. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-eng-115-123].
- Saarinен A., Keltikangas-Järvinen L., Viding E., Dobewall H., Kaseva K., Lehtimäki T., Raitakari O., Hintsanen M. Compassion protects against vital exhaustion and negative emotionality. *Motiv. Emot.*, 2021; 45 (4): 506–517. doi: 10.1007/s11031-021-09878-2
- Volz A.R., Dennis P.A., Dennis M.F., Calhoun P.S., Wilson S.M., Beckham J.C. The role of daily hassles and distress tolerance in predicting cigarette craving during a quit attempt. *Nicotine & Tobacco Research*, 2014; 16 (6): 872–875. doi: 10.1093/ntr/ntt286
- Cambron C., Haslam A.K., Baucom B.R.W., Lam C., Vinci C., Cinciripini P., Li L., Wetter D.W. Momentary precipitants connecting stress and smoking lapse during a quit attempt. *Health Psychol.*, 2019; 38 (12): 1049–1058. doi: 10.1037/hea0000797
- Mantsch J.R., Baker D.A., Funk D., Lê A.D., Shaham Y. Stress-induced reinstatement of drug seeking: 20 years of progress. *Neuropsychopharmacology*, 2016; 41 (1): 335. doi: 10.1038/npp.2015.142
- Epel E.S., Crosswell A.D., Mayer S.E., Prather A.A., Slavich G.M., Puterman E., Mendes W.B. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2018; 49: 146–169. doi: 10.1016/j.ynrne.2018.03.001
- Naczenski L.M., de Vries J.D., van Hooff M.L., Kompier M.A.J. Systematic review of the association between physical activity and burnout. *J. Occup. Health*, 2017; 59 (6): 477–494. doi: 10.1539/joh.17-0050-RA
- Warburton D.E.R., Nicol C.W., Bredin S.S. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 2006; 174: 801–809. doi: 10.1503/cmaj.051351
- Kotova M.B., Rozanov V.B., Kiselev A.R., Maksimov S.A., Drapkina O.M. Association of vital exhaustion with risk factors for cardiovascular diseases, quality of life and lifestyle in 41–44-year-old muscovite men. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021; 18 (18): 9691. doi: 10.3390/ijerph18189691
- MONICA, monograph, and multimedia sourcebook: world's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002. Geneva: World Health Organization, 2003. 224 p.
- Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 2005. 608 p.
- Appels A., Höppener P., Mulder P.A. Questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 1987; 17 (1): 15–24. doi: 10.1016/0167-5273(87)90029-5
- Frestad D., Prescott E. Vital exhaustion and coronary heart disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med.*, 2017; (3): 260–272. doi: 10.1097/psy.0000000000000423
- Флорес М.А. Оценка связи курения и жизненного истощения среди работников предприятия Южного Урала. *Экология человека*, 2019; 06: 59–64. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-59-64 [Flores M.A. Smoking and vital exhaustion in industrial workers in Southern Ural. *Human Ecology*, 2019; 6: 59–64 (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-59-64].
- Prescott E., Holst C., Grønbaek M., Schnohr P., Jensen G., Barefoot J. Vital exhaustion as a risk factor for ischaemic heart disease and all-cause mortality in a community sample. A prospective study of 4084 men and 5479 women in the Copenhagen City Heart

- Study. *Int. J. Epidemiol.*, 2003; 32 (6): 990–997. doi: 10.1093/ije/dyg235
17. Alberg A.J., Shopland D.R., Cummings K.M. The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. *Am. J. Epidemiol.*, 2014; 179 (4): 403–412. doi: 10.1093/aje/kwt335
 18. Wu P., Wilson K., Dimoulas P., Mills E.J. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2006; 6(1): 300. doi: 10.1186/1471-2458-6-300.
 19. Перевезенцев Е.А., Ананьин С.А., Васина Д.Д., Кузьмина М.А. Самооценка состояния здоровья работающего населения как основной фактор мотивации здорового образа жизни. *Вестник Нижгородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Социальные науки*, 2023; 2 (70): 54–62. doi: 10.52452/18115942_2023_2_54 [Perevezentsev E.A., Ananyin S.A., Vasina D.D., Kuzmina M.A. Self-assessment of the state of health of the working population as the main factor of motivation of a healthy lifestyle. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University named after N.I. Lobachevsky. Series: Social Sciences*, 2023; 2 (70): 54–62. (In Russ.). doi: 10.52452/18115942_2023_2_54].
 20. Vangeli E., Stapleton J., Smit E.S., Borland R., West R. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction*, 2011; 106 (12): 2110–2121. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x
 21. Kassel J.D., Stroud L.R., Paronis C.A. Smoking, stress, and negative affect: correlation, causation, and context across stages of smoking. *Psychol. Bull.*, 2003; 129 (2): 270–304. doi: 10.1037/0033-2909.129.2.270
 22. Oberleitner L., Moore K.E., Verplaetse T., Roberts W., McKee S.A. Developing a laboratory model of smoking lapse targeting stress and brief nicotine deprivation. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2018; 26 (3): 244. doi: 10.1037/pha0000187
 23. Joseph R.P., Royse K.E., Benitez T.J., Pekmezi D.W. Physical activity and quality of life among university students: exploring self-efficacy, self-esteem, and affect as potential mediators. *Qual. Life Res.*, 2014; 23: 659–667. doi: 10.1007/s11136-013-0492-8
 24. Feuerhahn N., Sonnentag S., Woll A. Exercise after work, psychological mediators, and affect: a day-level study. *Eur. J. Work Organ. Psy.*, 2014; 23: 62–79. doi: 10.1080/1359432X.2012.709965
 25. Rook J.W., Zijlstra F.R. The contribution of various types of activities to recovery. *Eur. J. Work Organ. Psy.*, 2006; 15: 218–240. doi: 10.1080/13594320500513962
 26. Klaperski S., von Dawans B., Heinrichs M., Fuchs R. Effects of a 12-week endurance training program on the physiological response to psychosocial stress in men: a randomized controlled trial. *J. Behav. Med.*, 2014; 37: 1118–1133. doi: 10.1007/s10865-014-9562-9
 27. Schuch F.B., Vancampfort D., Richards J., Rosenbaum S., Ward P.B., Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J. Psychiatr. Res.*, 2016; 77: 42–51. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.023
 28. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2022; 21 (10): 3438. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3438 [Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022; 21 (10): 3438. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3438].

Сведения об авторах:

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Елена Алексеевна Громова, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-8313-3893

Игорь Вячеславович Гагулин, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5255-5647

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Александра Николаевна Трипельгорн, младший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3898-3247

Альмира Валерьевна Гафарова, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5380-9434

Information about the authors:

Valery V. Gafarov, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Elena A. Gromova, doctor of medical sciences, leading researcher laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8313-3893

Igor V. Gagulin, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5255-5647

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Alexandra N. Tripelgorn, junior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3898-3247

Almira V. Gafarova, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5380-9434

Статья поступила 24.12.2023

После доработки 20.05.2024

Принята к печати 29.05.2024

Received 24.12.2023

Revision received 20.05.2024

Accepted 29.05.2024



Современные подходы к оценке индивидуального риска развития ИБС: состояние, проблемы, перспективы

В.Н. Максимов^{1, 2, 3}, С.В. Минних^{1, 2}, 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»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

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

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной ненасильственных смертей в мире. Критерии формирования групп повышенного риска необходимы для первичной профилактики развития заболеваний. Это послужило толчком для проведения исследований по разработке рискометров. В обзоре представлено описание современных проблем оценки индивидуального риска ИБС. Основные подходы к созданию рискометров не претерпели существенных изменений на протяжении нескольких десятилетий. Увеличение размера групп исследования и количества молекулярно-генетических маркеров, несомненно, дает определенные результаты. Однако для того чтобы перейти от популяционного уровня к индивидуальному, необходимо учитывать гораздо больше факторов при оценке. То есть необходимо научиться анализировать сложнейший набор данных одного человека (геном, транскриптом, метилом, протеом, а может быть, и микробиом) не только с глубоким пониманием механизмов его функционирования (от зачатия до смерти), но и возможных нарушений, исходя из имеющихся признаков. А для этого необходимо опираться не только и не столько на статистические данные, сколько на максимально похожие наборы индивидуальных данных (в первую очередь, родственников). Представляется, что оценивать сходство должна система искусственного интеллекта, обученная на колоссальном массиве индивидуальных данных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метилирование, теломеры, сердечно-сосудистые факторы риска, миРНК, персонализированная оценка риска развития ИБС, олигогенные заболевания, некодирующие РНК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетных проектов FWNR-2024-0004 и FWNR-2022-0021.

Автор для переписки: Максимов В.Н., e-mail: medik11@mail.ru

Для цитирования: Максимов В.Н., Минних С.В., Иванова А.А. Современные подходы к оценке индивидуального риска развития ИБС: состояние, проблемы, перспективы. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 154–161. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-154-161

Modern approaches to the assessment of individual risk of CHD development: status, problems, prospects

V.N Maksimov^{1, 2, 3}, S.V. Minnikh^{1, 2}, 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
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia*

³ *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences
10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia*

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of non-violent deaths in the world. Criteria for the formation of high-risk groups are necessary for primary prevention of disease development. This was the reason for research on the development of riskmeters. A brief description of the history of the creation of CHD riskmeters. The review provides a description of the current challenges in assessing individual risk for CHD. The main approaches to the creation of riskmeters have not changed significantly for several decades. The increase in the size of study groups and the number of molecular genetic markers undoubtedly give certain results. However, in order to move from the population level to the individual level, it is necessary to take into account many more factors in the assessment. That is, it is necessary to learn how to analyze the most complex set of data of one person (genome, transcriptome, proteome, and maybe even microbiome) not only with a deep understanding of the mechanisms of its functioning (from conception to death), but also possible disorders, based on the available features. And for this purpose it is necessary to rely not only and not so much on statistical data, but on maximally similar sets of individual data (first of all, relatives). It seems that similarity should be evaluated by an artificial intelligence system trained on a colossal array of individual data.

Keywords: coronary artery disease, methylation; telomere, cardiovascular risk factors, miRNA, personalized risk assessment for CHD development, oligogenic disease, non-coding RNAs.

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

Funding. The study was carried out within the framework of budget projects FWNR-2024-0004 and FWNR-2022-0021.

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

Citation: Maksimov V.N., Minnikh S.V., Ivanova A.A. Modern approaches to the assessment of individual risk of CHD development: status, problems, prospects. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 154–161. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-154-161

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной ненасильственных смертей в мире. Среди них лидирует ИБС, на которую по данным за 2020 г. приходится 16 % от всех смертей в мире (126 миллионов человек) [1, 2]. В связи с этим снижение заболеваемости и смертности от ИБС является актуальнейшей задачей. Профилактика может быть первичной и вторичной. Как, известно первичная профилактика ИБС значительно эффективней и дешевле вторичной. Вторичная профилактика направлена на раннее выявление и предупреждение

обострений, осложнений и хронизации заболеваний, после первых их проявлений. То есть группы вмешательства уже определены самим фактом наличия заболевания, тогда как для проведения первичной профилактики необходимо формировать группы повышенного риска развития заболевания. А для этого должны быть определены критерии формирования таких групп. До того как стали широко доступны современные молекулярно-генетические методы исследований, основой подход базировался на представлении о ключевых факторах риска развития заболевания. Сначала они были определены исходя из данных о патогенезе забо-

левания, в последующем подтверждены в ходе масштабных популяционных проспективных исследований, с дальнейшей разработкой рискосметров (Framingham Heart Study, PROCAM) [3, 4]. В 2003 г. была предложена система Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [5]. Однако довольно быстро стало понятно, что рискосметры, включающие только традиционные факторы риска и даже учитывающие наличие/отсутствие отягощенного по ИБС семейного анамнеза, оказались не столь точны в оценке риска, насколько представлялось изначально. В это время начали активно развиваться современные молекулярно-генетические методы исследований. На первом этапе пытались улучшить прогностическую точность существующих на тот момент рискосметров включением в них относительно небольшого количества полиморфизмов генов-кандидатов. И даже получили статистически значимый добавочный предсказательный эффект по сравнению только с традиционными факторами риска, что позволило авторам поставить вопрос о целесообразности введения генетического рискосметра [6]. Далее предпринимались попытки оценки информативности чисто генетических рискосметров, включающих различное число генетических маркеров — от 3–5 до сотни. Например, рискосметр из пяти ОНП тестировался известной компанией Celera [7]. Однако значимость одного из маркеров гена *KIF6* была поставлена под сомнение в крупном международном исследовании, включавшем анализ более 57 000 человек [8].

Обзор литературы

В одном из обширных современных обзоров состояния проблемы разработки генетических рискосметров ИБС приводится большой список маркеров, изученных на ассоциацию с ИБС за последние два десятилетия [9]. Подводя итоги, авторы пишут, что в большинстве исследований показано улучшение прогностической точности существующих калькуляторов риска ИБС при добавлении в их состав генетических маркеров. Однако есть ряд исследований, в которых такого результата получить не удалось [9]. Неудачи были в виде отсутствия как ассоциаций, изучаемых ОНП маркеров с ИБС, так и улучшения прогностической точности рискосметра при добавлении в него генетических маркеров. Первая проблема может быть связана, в частности, с разной этнической принадлежностью изучаемых групп. ОНП-маркеры нередко не являются собственно причинными вариантами нуклеотидной последовательности, влияние которых обуславливает наличие ассоциации с ИБС. Эти

ОНП-маркеры просто входят в один блок сцепления с причинными вариантами нуклеотидной последовательности. А блоки сцепления могут отличаться в разных этнических группах, что приводит к противоречивым на первый взгляд результатам: ОНП, ассоциированный с ИБС в одной популяции, оказывается не связанным с ней в другой. Вероятно, детальный функциональный анализ SNP перед включением их рискосметр позволит увеличить воспроизводимость результатов применения таких рискосметров. Безусловно, на результат влияют и другие факторы: размер исследуемых групп, критерии их формирования, количество и тип включенных SNP (экзонные, интронные, внегенные, синонимичные и несинонимичные), использованные статистические подходы и другие факторы. До недавнего времени большинство исследований проводилось на когортах европеоидов, поэтому результаты могут быть не применимы к другим расовым группам. В недавней работе A.I. Campos et al. (2023) показывают с помощью моделирования и применения на реальных данных, что корректировка GWAS-анализа для расчета полигенных рисков увеличивает статистическую мощность при поиске ассоциаций. Они применили этот метод для анализа семи признаков, имеющихся в трех крупных биобанках с участниками восточно-азиатского происхождения (всего $n = 340\,000$), и сообщили о 139 дополнительных ассоциациях между признаками. Они также представили двухэтапную стратегию метаанализа, в соответствии с которой в когортах, вносящих свой вклад, повторно проводится GWAS с поправками на полигенные риски, полученные в ходе первого раунда стандартного метаанализа. В среднем по всем признакам этот подход позволил увеличить число обнаруженных ассоциаций в 1,26 раза [10].

Чипы не вполне подходят для решения такой задачи, как персонализированная оценка риска. Чипы плохо работают с редкими вариантами [11]. А именно они вносят основной вклад в развитие патологических фенотипов [12]. То есть в идеале необходимо секвенировать геном методами, позволяющими обнаружить делеции, инверсии, дубликации, протяженные повторы и другие перестройки, с последующим переанализом по мере накопления знаний.

Недостаточно уделяется внимание олигогенности как причине развития патологического фенотипа. К клиническим проявлениям приводят мутации как в генах одного типа обмена, так и в генах разных типов обмена, но продукты этих генов работают в одной клетке. Исследования олигогенности идут уже больше 10 лет, и есть определенный накопленный факти-

ческий материал, который стал доступней широкому кругу ученых с появлением базы данных OLIDA [13]. Но применительно к ССЗ данных немного, особенно это касается ИБС. Есть отдельные публикации клинических случаев. Например, статья 2022 г., где авторы пишут, что это первое сообщение о гетерозиготном фенотипе FH, вызванном, возможно, олигогенными вариантами генов *PCSK9* и *ABCG5*, осложненным дефицитом CD36 типа I, вызванным новой гомозиготной мутацией. И фенотип FH, и дефицит CD36 могли вызвать обширный атеросклероз, приведший к острому инфаркту миокарда [14]. Есть исследования на сравнительно небольших выборках. В Германии выполнили экзомное секвенирование 255 немецких пациентов с преждевременным ИМ и положительным семейным анамнезом по ИБС и обнаружили ряд олигогенных случаев FH [15]. В Японии набрали 500 человек с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, провели секвенирование экзонов трех генов FH (*LDLR*, *APOB* и *PCSK9*) и четырех дополнительных генов, изменяющих уровень ЛПНП (*ABCG5*, *ABCG8*, *APOE* и *LDLRAP1*). У 27 пациентов (5 %) обнаружили олигогенный вариант FH. Примечательно, что пациенты с олигогенной FH имели более высокий уровень холестерина ЛПНП, чем пациенты с моногенным FH [16]. Есть отдельные экспериментальные работы на животных по изучению олигогенности ССЗ. Исследование на мышах с направленными генными мутациями, влияющими на функции натрийуретических пептидов (НП) и рецепторов натрийуретических пептидов (РНП) показало, что взаимодействие между несколькими аллелями может определять генетическую предрасположенность к гипертонии, почечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности. Исследования дупликаций генов выявили мутации, защищающие от повышения артериального давления и сердечно-сосудистых событий, что дает основание полагать, что определенные аллели могут обуславливать устойчивость к гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям. Такие работы способствуют расширению наших знаний о роли отдельных генов в дозозависимой регуляции гипертонии и сердечно-сосудистых событий [17]. Результаты систематической работы над идентификацией олигогенных вариантов развития ИБС даже в существующих на данный момент биобанках пока не опубликованы.

Недостаточно уделяется внимания роли метилирования и других эпигеномных феноменов в прогнозе развития ИБС. Хотя, безусловно, идет изучение вклада нарушений метилирования в риск развития ИБС как отдельных генов

[25], так и с использованием чиповых технологий, эпигеномных широкомасштабных ассоциативных исследований (EWAS) [26]. И есть даже попытки комплексного подхода. F. Sánchez-Cabo et al. изучили метиломику, транскриптомику и протеомику плазмы цельной крови у 391 участника исследования Progression of Early Sub-clinical Atherosclerosis. Они показали, что наличие, распространение и прогрессирование суб-клинического атеросклероза у бессимптомных людей среднего возраста связано с ускорением эпигенетического возраста по Гримму. Анализ с использованием данных транскриптомики и протеомики указывает на ключевую роль системного воспаления в этой ассоциации (*IL1B*, *OSM*, *TLR5* и *CD14*) [30]. В Шотландии было проведено EWAS. Анализ метилирования ДНК проводился на 752 722 CpG-сайтах в образцах цельной крови 18 413 добровольцев из семейно-структурированного популяционного когортного исследования «Generation Scotland» (возраст от 18 до 99 лет). Кроме того, авторы провели анализ литературы для выявления существующих EWAS для всех 19 тестируемых заболеваний. Поиск был проведен в MEDLINE, Embase, Web of Science и на серверах препринтов для получения соответствующих статей, проиндексированных по состоянию на 27 марта 2023 г. Пятьдесят четыре из примерно 2 000 проиндексированных статей отвечали критериям включения: оценивали метилирование ДНК в крови, имели >20 человек в каждой группе сравнения и изучали одно из 19 рассматриваемых состояний. Авторы выявили 69 ассоциаций между CpGs и распространенностью четырех заболеваний. Этими состояниями были рак молочной железы, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа [26]. Но в собственном исследовании они не обнаружили связь метилирования с инцидентной ишемической болезнью сердца. Авторы нашли всего 54 исследования для анализа, хотя использовали довольно мягкие критерии отбора. То есть исследований по этой теме действительно пока мало.

За последние полвека значительно выросла заболеваемость и смертность от ИБС. ДНК населения за это время не могла существенно измениться. Но могло измениться функционирование ДНК, на которое влияет целый ряд эпигенетических факторов. Причем начинают они влиять уже внутриутробно и часто необратимо. Это перепрограммирование способствует развитию в зрелом возрасте таких сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, а также повышенной восприимчивости

к ишемическим повреждениям. Пренатальное воздействие таких лекарственных препаратов, как глюкокортикоиды, антибиотики, антидепрессанты, противоэпилептические средства, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте. Кроме того, наблюдательные и экспериментальные исследования на животных продемонстрировали связь между пренатальным воздействием лекарственных препаратов и программированием сердечно-сосудистых заболеваний у потомства [27]. В постнатальном периоде неблагоприятный образ жизни может вызывать эпигенетическое старение, которое играет важную роль в развитии ИБС [28]. Это было показано в проспективном исследовании China Kadoorie Biobank. Ускорение старения по метилированию ДНК (Age) по сравнению с хронологическим возрастом ассоциировалось с увеличением риска ИБС (ОР = 1,30; 95 % ДИ 1,09, 1,56; $p = 0,003$). Среднее количество сигарет в день и отношение объема талии к объему бедер были положительно связаны с Age; потребление красного мяса отрицательно связано с Age, ускоренное старение отмечено у тех, кто никогда или редко потреблял красное мясо ($p < 0,05$) [29].

Относительно мало изучена роль некодирующих РНК. Пока основное внимание уделяется мРНК, так как они вовлечены в ряд патологических процессов, связанных с ИМ и фазами после ИМ, такими как воспаление, апоптоз, ангиогенез и фиброз [18]. Однако не менее важны длинные некодирующие РНК. Эти lncRNA в целом имеют меньше экзонов, короче по длине, чем белок-кодирующие гены, и имеют относительно низкий уровень экспрессии. Расположены гены этих длинных некодирующих РНК вблизи связанных с ИБС генов факторов транскрипции и генов-регуляторов гладкомышечных клеток, что указывает на важность их функции при ИБС. Экспрессия большого и разнообразного набора lncRNAs в гладкомышечных клетках коронарных артерий человека очень быстро меняется в ответ на стимулы, связанные с ИБС. Динамические изменения в экспрессии этих lncRNA соответствуют изменениям в транскрипционных программах, которые имеют отношение к ИБС, что позволяет предположить значительную роль lncRNA в развитии ИБС [19]. Крупномасштабные исследования с использованием полногеномного секвенирования (WGS) и новые статистические методы анализа дают возможность оценить больше ассоциаций между редкими вариантами в генах *lncRNA* и липидным обменом по всему геному [20].

Как известно, митохондрии являются центрами энергетического обмена, и последние

данные свидетельствуют о том, что снижение функции митохондрий, вызванное снижением контроля их качества, может играть ключевую роль в повреждении миокарда, вызванном нарушениями энергетического обмена. В условиях хронического энергетического стресса митохондрии подвергаются патологическому делению, в то время как митофагия, слияние и биогенез митохондрий подавляются, а баланс и перенос митохондриальных белков нарушаются, что приводит к накоплению нефункциональных и поврежденных митохондрий. Как следствие, поврежденные митохондрии приводят к энергетическому истощению миокарда и накоплению большого количества реактивных форм кислорода, что еще больше усугубляет дисбаланс в контроле качества митохондрий и формирует порочный круг. Кроме того, в патогенезе повреждения миокарда участвуют нарушение координации митохондрий, дисбаланс кальциевого гомеостаза и эпигенетические изменения. Эти патологические изменения вызывают быстрое прогрессирование повреждения миокарда, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти [21]. Кроме качества митохондрий также важно и их количество, и количество копий митохондриальной ДНК [22]. Еще одним недостаточно изученным фактором риска развития сердечной дисфункции является возраст-зависимое накопление соматических мутаций в кардиомиоцитах [23]. Есть данные о связи риска развития ИБС с длиной теломера, как еще одним возраст-зависимым показателем [24].

Возможно, для достижения желаемого результата в виде персонализированной оценки риска развития ИБС и других патологических фенотипов придется кардинально поменять аналитические подходы. За последние десятилетия в исследованиях по изучению ассоциации ОНП с ИБС методы анализа данных существенно не менялись. Модель пропорциональных рисков Кокса и логистический регрессионный анализ остаются одними из самых популярных методов поиска связи между заболеванием и генетическими факторами. Для оценки выживаемости используются как модель пропорциональных рисков Кокса, так и метод Каплана – Мейера. Связь между GRS и антропометрическими и биохимическими параметрами оценивается с помощью линейной регрессии. ROC, AUC или C-статистика, NRI и интегральное улучшение дискриминации являются показателями качества генетической оценки риска по сравнению с традиционными факторами риска [9]. В какой-то момент складывается впечатление, что масштабирование всех доступных параметров

может привести к желаемому результату (увеличение размеров выборок, увеличение количества факторов, включенных в анализ, генетических и негенетических). Например, в исследовании, выполненном в Швеции (23 595 участников), показано, что увеличение количества ОНП с 27 до 50 (GRS50) улучшило прогнозирование риска ИБС. Добавление 50 SNP к установленным факторам риска улучшило дискриминацию и реклассификацию. У молодых участников (возраст ниже среднего) с высоким уровнем GRS50 риск был в 2,4 раза выше (95 % ДИ: 1,85–3,12), чем с низким уровнем GRS50 [30]. В другом исследовании количество участников было в 20 раз больше, количество ОНП достигло 1,7 млн. Авторы разработали новый геномный рискометр ИБС (metaGRS). Коэффициент опасности (HR) для САД составил 1,71 (95 % ДИ 1,68–1,73) на SD увеличения метаГРС. Авторы полагают, что этот геномный рискометр существенно продвигает концепцию использования геномной информации для оценки индивидуального риска развития ИБС и подчеркивает потенциал геномного скрининга в раннем возрасте для дополнения традиционных оценок риска [32].

Закключение

С учетом всего вышесказанного, без кардинального изменения аналитических подходов достичь желаемого результата в виде персонализированной оценки риска развития ИБС и других патологических фенотипов не получится. Слишком сложная и многомерная эта задача — оценка индивидуального риска развития болезни. Вероятно, мы приблизимся к ее решению, только накопив колоссальный массив индивидуальных данных и разработав на основе искусственного интеллекта адекватные задаче методы анализа. То есть когда научимся анализировать самый сложный комплекс данных одного человека (геном, транскриптом, протеом, метилом, а может быть, и микробиом) не только с глубоким пониманием механизмов его функционирования (от зачатия до смерти), но и возможных нарушений, исходя из имеющихся особенностей. А в последнем будем опираться не только и не столько на статистические данные, сколько на максимально сходные комплексы индивидуальных данных (в первую очередь родственников). Сходство будет оценивать система искусственного интеллекта, обученная на колоссальном массиве индивидуальных данных.

Список литературы / References

1. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., Baniyas M.Y., Al Suwaidi S.K.B.M., Al Katheeri R., Alblooshi F.M.K., Almatrooshi M.E.A.H., Alzaabi M.E.H., Al Darmaki R.S., Lootah S.N.A.H. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*, 2020; 12 (7): e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
2. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., Francis D.P., Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*, 2019; 12 (6): e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375
3. Brindle P., Emberson J., Lampe F., Walker M., Whincup P., Fahey T., Ebrahim S. Predictive accuracy of the framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*, 2003; 327 (7426): 1267. doi: 10.1136/bmj.327.7426.1267
4. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*, 2002; 105 (3): 310–315. doi: 10.1161/hc0302.102575
5. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., de Backer G., de Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I.M.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.*, 2003; 24 (11): 987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3
6. Morrison A.C., Bare L.A., Chambless L.E., Ellis S.G., Malloy M., Kane J.P., Pankow J.S., Devlin J.J., Willerson J.T., Boerwinkle E. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol.*, 2007; 166 (1): 28–35. doi: 10.1093/aje/kwm060
7. Bare L.A., Morrison A.C., Rowland C.M., Shiffman D., Luke M.M., Iakoubova O.A., Kane J.P., Malloy M.J., Ellis S.G., Pankow J.S., Willerson J.T., Devlin J.J., Boerwinkle E. Five common gene variants identify elevated genetic risk for coronary heart disease. *Genet. Med.*, 2007; 9 (10): 682–689. doi: 10.1097/gim.0b013e318156fb62
8. Assimes T.L., Hylm H., Kathiresan S., Reilly M.P., Thorleifsson G., Voight B.F., Erdmann J., Willenborg C., Vaidya D., Xie C., Patterson C.C. Lack of association between the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein-6 and coronary artery disease in 19 case-control studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 56 (19): 1552–1563. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.022
9. Semaev S., Shakhshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: review. *J. Pers. Med.*, 2020; 10 (4): 239. doi: 10.3390/jpm10040239
10. Campos A.I., Namba S., Lin S.C., Nam K., Sidorenko J., Wang H., Kamatani Y.; Biobank Japan Project; Wang L.H., Lee S., Lin Y.F., Feng Y.A., Okada Y., Visscher P.M., Yengo L. Boosting the power of genome-wide association studies within and across ancestries by using polygenic scores. *Nat.*

- Genet.*, 2023; 55 (10): 1769–1776. doi: 10.1038/s41588-023-01500-0
11. Mn W., L J., Jw H., Ks R., J T., At H., Cf W. Use of SNP chips to detect rare pathogenic variants: retrospective, population based diagnostic evaluation. *BMJ*, 2021; 372: n214. doi: 10.1136/bmj.n214
12. Jurgens S.J., Choi S.H., Morrill V.N., Chaffin M., Pirruccello J.P., Halford J.L., Weng L.C., Nauffal V., Roselli C., Hall A.W., Oetjens M.T. Analysis of rare genetic variation underlying cardiometabolic diseases and traits among 200,000 individuals in the UK Biobank. *Nat. Genet.*, 2022; 54 (3): 240–250. doi: 10.1038/s41588-021-01011-w
13. Nachtegaal C., Gravel B., Dillen A., Smits G., Nowé A., Papadimitriou S., Lenaerts T. Scaling up oligogenic diseases research with OLIDA: the Oligogenic Diseases Database. *Database (Oxford)*, 2022; 2022: baac023. doi: 10.1093/database/baac023
14. Nishikawa R., Furuhashi M., Hori M., Ogura M., Harada-Shiba M., Okada T., Koseki M., Kujiraoka T., Hattori H., Ito R., Muranaka A., Kokubu N., Miura T. A resuscitated case of acute myocardial infarction with both familial hypercholesterolemia phenotype caused by possibly oligogenic variants of the *PCSK9* and *ABCG5* genes and type I CD36 deficiency. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2022; 29 (4): 551–557. doi: 10.5551/jat.58909
15. Bpænne I., Kleinecke M., Reiz B., Graf E., Strom T., Wieland T., Fischer M., Kessler T., Hengstenberg C., Meitinger T., Erdmann J., Schunkert H. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2016; 24 (2): 191–197. doi: 10.1038/ejhg.2015.100
16. Tada H., Kawashiri M.A., Nomura A., Teramoto R., Hosomichi K., Nohara A., Inazu A., Mabuchi H., Tajima A., Yamagishi M. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J. Clin. Lipidol.*, 2018; 12 (6): 1436–1444. doi: 10.1016/j.jacl.2018.08.006
17. Pandey K.N. Genetic ablation and guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A: impact on the pathophysiology of cardiovascular dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (16): 3946. doi: 10.3390/ijms20163946
18. Salvatori F., d'Aversa E., Serino M.L., Singh A.V., Secchiero P., Zauli G., Tisato V., Gemmati D. miRNAs epigenetic tuning of wall remodeling in the early phase after myocardial infarction: a novel epidrug approach. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (17): 13268. doi: 10.3390/ijms241713268
19. Shi H., Nguyen T., Zhao Q., Cheng P., Sharma D., Kim H.J., Brian Kim J., Wirka R., Weldy C.S., Monteiro J.P., Quertermous T. Discovery of transacting long noncoding RNAs that regulate smooth muscle cell phenotype. *Circ. Res.*, 2023; 132 (7): 795–811. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321960
20. Wang Y., Selvaraj M.S., Li X., Li Z., Holdcraft J.A., Arnett D.K., Bis J.C., Blangero J., Boerwinkle E., Bowden D.W., Cade B.E. Rare variants in long non-coding RNAs are associated with blood lipid levels in the TOPMed whole-genome sequencing study. *Am. J. Hum. Genet.*, 2023; 110 (10): 1704–1717. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.09.003
21. Li A.L., Lian L., Chen X.N., Cai W.H., Fan X.B., Fan Y.J., Li T.T., Xie Y.Y., Zhang J.P. The role of mitochondria in myocardial damage caused by energy metabolism disorders: From mechanisms to therapeutics. *Free Radic. Biol. Med.*, 2023; 208: 236–251. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.009
22. Malyutina S., Maximov V., Chervova O., Orlov P., Ivanova A., Mazdorova E., Ryabikov A., Simonova G., Voevoda M. The relationship between all-cause natural mortality and copy number of mitochondrial DNA in a 15-year follow-up study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (13): 10469. doi: 10.3390/ijms241310469
23. Choudhury S., Huang A.Y., Kim J., Zhou Z., Morillo K., Maury E.A., Tsai J.W., Miller M.B., Lodato M.A., Araten S., Hilal N., Lee E.A., Chen M.H., Walsh C.A. Somatic mutations in single human cardiomyocytes reveal age-associated DNA damage and widespread oxidative genotoxicity. *Nat. Aging*, 2022; 2 (8): 714–725. doi: 10.1038/s43587-022-00261-5
24. Stefler D., Malyutina S., Maximov V., Orlov P., Ivanoschuk D., Nikitin Y., Gafarov V., Ryabikov A., Voevoda M., Bobak M., Holmes M.V. Leukocyte telomere length and risk of coronary heart disease and stroke mortality: prospective evidence from a Russian cohort. *Sci. Rep.*, 2018; 8 (1): 16627. doi: 10.1038/s41598-018-35122-y
25. Jin J., Zhao X., Zhu C., Li M., Wang J., Fan Y., Liu C., Shen C., Yang R. Hypomethylation of *ABCG1* in peripheral blood as a potential marker for the detection of coronary heart disease. *Clin. Epigenetics*, 2023; 15 (1): 120. doi: 10.1186/s13148-023-01533-6
26. Hillary R.F., McCartney D.L., Smith H.M., Bernabeu E., Gadd D.A., Chybowska A.D., Cheng Y., Murphy L., Wrobel N., Campbell A., Walker R.M., Hayward C., Evans K.L., McIntosh A.M., Marioni R.E. Blood-based epigenome-wide analyses of 19 common disease states: A longitudinal, population-based linked cohort study of 18,413 Scottish individuals. *PLoS Med.*, 2023; 20 (7): e1004247. doi: 10.1371/journal.pmed.1004247
27. Wu T., Zhou K., Hua Y., Zhang W., Li Y. The molecular mechanisms in prenatal drug exposure-induced fetal programmed adult cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.*, 2023; 14: 1164487. doi: 10.3389/fphar.2023.1164487
28. Chervova O., Chernysheva E., Panteleeva K., Widayati T.A., Hrbkova N., Schneider J., Maximov V., Ryabikov A., Tillmann T., Pikhart H., Bobak M., Voloshin V., Malyutina S., Beck S. Evaluation of epigenetic age acceleration scores and their associations with CVD-related phenotypes in a population cohort. *Biology (Basel)*, 2022; 12 (1): 68. doi: 10.3390/biology12010068
29. Si J., Chen L., Yu C., Guo Y., Sun D., Pang Y., Millwood I.Y., Walters R.G., Yang L., Chen Y., Du H., Feng S., Yang X., Avery D., Chen J., Chen Z., Liang L., Li L., Lv J.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Healthy lifestyle, DNA methylation age acceleration, and incident risk of coronary heart disease. *Clin. Epigenetics*, 2023; 15 (1): 52. doi: 10.1186/s13148-023-01464-2
30. Sánchez-Cabo F., Fuster V., Silla-Castro J.C., González G., Lorenzo-Vivas E., Alvarez R.,

- Callejas S., Benguría A., Gil E., Núñez E., Oliva B., Mendiguren J.M. Subclinical atherosclerosis and accelerated epigenetic age mediated by inflammation: a multi-omics study. *Eur. Heart J.*, 2023; 44 (29): 2698–2709. doi: 10.1093/eurheartj/ehad361
31. Tada H., Melander O., Louie J.Z., Catanese J.J., Rowland C.M., Devlin J.J., Kathiresan S., Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (6): 561–567. doi: 10.1093/eurheartj/ehv462
32. Inouye M., Abraham G., Nelson C.P., Wood A.M., Sweeting M.J., Dudbridge F., Lai F.Y., Kaptoge S., Brozynska M., Wang T., Ye S., Webb T.R., Rutter M.K., Tzoulaki I., Patel R.S., Loos R.J.F., Kevavney B., Hemingway H., Thompson J., Watkins H., Deloukas P., di Angelantonio E., Butterworth A.S., Danesh J., Samani N.J.; UK Biobank Cardio-Metabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (16): 1883–1893. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.079

Сведения об авторах:

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Софья Владимировна Минних, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: maxisoflav@yandex.ru

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

Information about the authors:

Vladimir N. Maximov, doctor of medical sciences, professor, head. laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Sofya V. Minnikh, junior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: maxisoflav@yandex.ru

Anastasiya A. Ivanova, Doctor of Medical Sciences, Senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Статья поступила 15.05.2024

После доработки 29.05.2024

Принята к печати 03.06.2024

Received 15.05.2024

Revision received 29.05.2024

Accepted 03.06.2024



DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-162-172

Липиды крови при желчнокаменной болезни: ассоциации с факторами риска**И.Н. Григорьева¹, Д.Л. Непомнящих²**

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

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

Аннотация

Цель обзора — представить анализ литературных данных об ассоциации липидов сыворотки крови с наличием желчнокаменной болезни (ЖКБ), а также с основными факторами риска ЖКБ — возрастом, женским полом, ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2), артериальной гипертензией (АГ). В многочисленных работах гипертриглицеридемия (ГТГ), гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) признаны факторами риска ЖКБ. В 1994–1995 гг. в Новосибирске (проект ВОЗ MONICA), при обследовании популяционной выборки женщин 25–64 лет ($n = 870$) и мужчин 35–54 лет ($n = 399$) с верифицированной ЖКБ показано, что значительно чаще ЖКБ встречается среди мужчин и женщин с нарушениями липидного обмена: наибольшая частота ЖКБ отмечена в 4-м квинтиле распределения уровня общего холестерина (ОХС) (4,5 % у мужчин и 12,4 % у женщин). Наибольшая частота ЖКБ выявлена в 5-м квинтиле распределения уровней ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (3,8 % у мужчин и 10,9 % у женщин). При вычислении методом наибольшего χ^2 у женщин определены уровни ОХС (178 мг/дл), ТГ (177 мг/дл) в крови, при превышении которых значительно возрастает шанс наличия ЖКБ, для ХС ЛПВП модель незначима. Отмечена корреляция между уровнями сывороточных липидов и возрастом, индексом массы тела, наличием СД2 у женщин с ЖКБ, но не у мужчин с ЖКБ. Липидный профиль крови у мужчин и женщин с ЖКБ не ассоциирован с АГ. Большинство авторов признают ЖКБ липид-ассоциированным заболеванием. При этом литературные данные противоречивы: есть мнения об обратной или отсутствующей связи уровней липидов крови с ЖКБ, возможно, из-за различий в дизайне исследований, численности групп, этнической принадлежности субъектов. Другой причиной разнородности результатов может быть тесная корреляция уровней сывороточных липидов с другими факторами риска ЖКБ, что значительно затрудняет дифференцированную оценку их доли участия в процессе камнеобразования. Необходимы дальнейшие исследования вклада липидных факторов в развитие ЖКБ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, липиды крови, возраст, женский пол, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, механизмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Григорьева И.Н. — концепция статьи, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Непомнящих Д.Л. — сбор и обработка материала, анализ материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распростра-

ненных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Автор для переписки: Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Непомнящих Д.Л. Липиды крови при желчнокаменной болезни: ассоциации с факторами риска. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 162–172. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-162-172

Blood lipids in gallstone disease: associations with risk factors

I.N. Grigor'eva¹, D.L. Nepomnyashchikh²

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences*

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² *Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Aim of the review – to present an analysis of the literature data on the association of serum lipids with the presence of gallstone disease (GSD), as well as with the main risk factors for GSD – age, female sex, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), arterial hypertension (AH) over a 50-year period. In numerous studies, hypertriglyceridemia (HTH), hypocholesterolemia of high-density lipoproteins (hypo-HDL) have been recognized as risk factors for GSD. In 1994–1995 in Novosibirsk (WHO MONICA project), in a population sample of women aged 25–64 ($n = 870$) and men aged 35–54 ($n = 399$) with sonographic diagnoses of GSD, GSD is much more common among men and women with lipid metabolism disorders: the highest frequency of GSD was noted in the 4th quartile of the distribution of total cholesterol (TC) levels (4.5 % for men and 12.4 % for women). For LDL cholesterol, the highest incidence of GSD was noted in the 5th quintile of the distribution (3.8 % in men and 10.9 % in women). When calculating by the largest χ^2 method in women, the levels of TC (178 mg/dl), TG (177 mg/dl) in the blood were determined, exceeding which significantly increases the chance of GSD, for HDL cholesterol (68.5 mg/dl) the model is insignificant. There was a correlation between blood lipids and age, BMI, and DM2 in women with GSD, but not in men with GSD. The lipid profile in patients with GSD is not associated with AH. Most authors recognize GSD as a lipid-associated disease. However, the literature data are contradictory: there are opinions about a direct, inverse or absent association of blood lipids with GSD, perhaps due to differences in the design, size, and ethnicity of the subjects, as well as since the level of serum lipids is closely correlated with other risk factors for GSD, which significantly complicates the differentiated assessment of their contribution to the process of gallstone formation. Further studies of the contribution of lipid factors to the development of GSD are needed.

Keywords: gallstone disease, blood lipids, age, female gender, obesity, hypertension, diabetes mellitus 2 type, mechanisms.

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

Contribution of the authors: Grigor'eva I.N. – concept of the article, writing the text, collecting and processing material, literature review, analysis of material, editing, approval of the final version of the article. Nepomnyashchikh D.L. – collecting and processing material, material analysis, approval of the final version of the article.

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Correspondence: Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Nepomnyashchikh D.L. Blood lipids in gallstone disease: associations with risk factors. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 162–172. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-162-172

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из самых часто встречающихся заболеваний пищеварительной системы, имеющее распространенность в развитых странах от 10 до 20 %, причем заболеваемость ЖКБ составляет 1,4 % в год среди взрослого населения [1, 2]. Распространенность ЖКБ за последние 30 лет удвоилась [3]. У большинства пациентов с ЖКБ протекает бессимптомно, но 20 % из них жалуются на абдоминальные боли, желтуху и другие желчные осложнения, по поводу которых только в США ежегодно выполняется более 700 000 холецистэктомий стоимостью более 6 миллиардов долларов [4].

Исследование связей между ЖКБ и нарушениями липидного обмена является значимым для понимания процессов атерогенеза: холестерин является как главным компонентом желчных камней, так и основным патогенным фактором образования атеросклеротических поражений сосудов, что приводит к развитию серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6]. Общие факторы риска ЖКБ и ССЗ – возраст, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, малоподвижный образ жизни, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром [7, 8] – обуславливают рост частоты желчекаменеобразования у пациентов с ССЗ и, напротив, повышенный риск развития ССЗ у пациентов с ЖКБ [6]. В многочисленных исследованиях изучали связь между метаболизмом липидов в крови и риском ЖКБ, однако результаты противоречивы.

Цель обзора – представить анализ литературных данных об ассоциации липидов сыворотки крови с наличием ЖКБ, а также с основными факторами риска ЖКБ – возрастом, женским полом, ожирением, СД2, АГ за 50-летний период. Произведен поиск публикаций на русском или английском языке через общедоступные базы данных eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE, Google Scholar с 1975 г. до февраля 2024 г., чтобы определить приемлемые исследования, где были изучены связи между липидами сыворотки крови, ЖКБ и ее основными факторами риска с использованием следующих терминов: «желчнокаменная болезнь», «холецистолитиаз», «дислипидемия», «уровень/уровни липидов в сыворотке», «общий холестерин (ОХС)», «холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)», «холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)», «триглицериды (ТГ)», «факторы риска». Извлечены все подходящие исследования и изучены ссылки на все выбранные исследования.

Факторы холелитогенеза

Основными факторами холелитогенеза признаны: гены *LITH* и другие генетические факторы [9]; печеночная гиперсекреция ХС, приводящая к перенасыщению пузырной желчи; быстрые фазовые переходы ХС в желчи с выпадением в осадок твердых кристаллов ХС; нарушение моторики желчного пузыря с гиперсекрецией и накоплением муцинового геля в просвете желчного пузыря; кишечные факторы, включающие абсорбцию ХС, замедление перистальтики кишечника и изменение микрофлоры кишечника [10]. ХС синтезируется в печени или поступает из пищи и всасывается, секретруется печенью в желчь, а затем соединяется с желчными кислотами и лецитином в мицеллы, которые увеличивают содержание ХС в желчи. Мицеллы сливаются друг с другом, образуя большие везикулы, что приводит к высокой локальной концентрации ХС и, наконец, образуются кристаллы гидрата ХС. Из этих кристаллов затем образуется начальное ядро агрегации холестериновых камней [8]. В желчи существует равновесие между ХС и желчными кислотами, которые синтезируются под действием ХС в паренхиматозных клетках печени, преимущественно через путь, опосредованный скоростью-лимитирующей холестерин-7 α -гидроксилазой [8].

Стаз желчного пузыря также опосредован гиперхолестеринемией [3]. Из печеночной желчи, перенасыщенной ХС, большое количество растворенного ХС транспортируется в эпителиальные клетки желчного пузыря и сохраняется там. Избыток ХС в плазмалемме гладких мышц повышает жесткость мембраны гладких мышц и нарушает сигнальный каскад рецептора холецистокинина-1 [3]. В конечном итоге, при ЖКБ нарушена передача сигнала, опосредованная G-белками, такими как Gq/11 α , G α 1-2 и G α 3, приводящая к сокращению желчного пузыря и выбросу концентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку [11].

Дислипидемии

Дислипидемии – состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы [12]. Существуют противоречивые мнения о связи дислипидемии с камнями в желчном пузыре. Многие исследования доказали значительную связь дислипидемии с желчными камнями [2–4, 8–9, 13–31, 54], в то время как другие авторы не выявили значимой связи между ЖКБ и уровнями липидов крови [32–42]. В многочисленных работах гипертриглицеридемия (ГТГ), гипоХС ЛПВП

признаны факторами риска для холестериновой ЖКБ [2–4, 8–9, 13, 18–21, 23, 28, 54].

ОХС

Хотя наличие ХС в составе желчных камней и перенасыщение желчи ХС играет определенную роль в патогенезе холелитиаза, связь между желчными камнями и высоким уровнем ОХС у пациентов с ЖКБ противоречива и может быть объяснена множеством таких факторов, как генетические, географические, социальные и диетические привычки [2, 13]. В нескольких работах средний уровень ОХС у пациентов с ЖКБ и без ЖКБ не отличался [2, 18, 22, 33, 37], другие исследователи обнаружили, что средние уровни ОХС значительно повышены у пациентов с ЖКБ по сравнению с контрольной группой [13, 15, 21, 26, 29]. Более 25 лет, начиная с 1996 г., мы изучаем ассоциации ЖКБ и показателей липидного обмена, включая не только липидный профиль крови, но и уровни липопротеина(а), состав желчи, желчных конкрементов, сократительную функцию желчного пузыря, частоту аллелей и генотипов ряда вариантов генов аполипопротеина Е, аполипопротеина(а), адренергического рецептора β -1 (ADRB1), интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), АТР-связывающего кассетного транспортера G8 (ABCG8) и др. В эпидемиологическом исследовании неорганизованной популяции жителей Октябрьского района г. Новосибирска (женщин 25–64 лет ($n = 870$) и мужчин 35–54 лет ($n = 399$) с верифицированной при сонографии ЖКБ), проведенном в Институте терапии СО РАМН в 1994–1995 гг. (ВОЗ MONICA), у мужчин с ЖКБ средние уровни ОХС в сыворотке крови выше, чем у мужчин без ЖКБ ($224,2 \pm 13,7$ и $201,4 \pm 2,6$ мг/дл, $p < 0,05$), у женщин показатели ОХС не различались [13]. Однако при вычислении методом наибольшего χ^2 у женщин определен уровень ОХС в сыворотке крови, при превышении которого значительно возрастает вероятность обнаружения ЖКБ: при уровнях сывороточного ОХС > 178 мг/дл ЖКБ встречалась у 12 % женщин, а при уровне ОХС ≤ 178 мг/дл – в 6,6 % случаев (отношение шансов (ОШ) 1,92, 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) 1,1–3,4, $p < 0,05$). Наибольшая частота ЖКБ отмечена в 4-м квинтиле распределения уровней ОХС (4,5 % у мужчин и 12,4 % у женщин) [13]. В ряде работ высокие уровни ОХС даже отрицательно коррелировали с риском развития ЖКБ как у мужчин, так и у женщин [4, 23]: при повышении уровня ОХС на одну единицу чувствительность к ЖКБ сни-

жалась на 10,5 % [4]. Но в том же метаанализе обнаружены нелинейные связи между ОХС (значение p для нелинейности 0,0003) и риском ЖКБ [4]. Поэтому вопрос корреляции уровня ОХС с образованием желчных камней является дискуссионным.

ХС ЛПВП

ЛПВП, являясь защитным фактором в отношении ССЗ, могут транспортировать ХС в окружающие ткани и превращать его в желчные кислоты или выводить непосредственно из ЖКТ через желчь в желчевыводящую систему [8]. Высокий уровень ХС ЛПВП в крови, способствуя синтезу желчных кислот в печени, может снижать индекс насыщения желчи ХС, что, в свою очередь, увеличивает растворимость ХС в желчи [4, 8]. Основным источником ХС в желчи является ХС ЛПВП, и проведенные в эксперименте и на людях исследования показали, что низкий уровень ХС ЛПВП положительно коррелирует с образованием камней в желчном пузыре [2, 4, 13, 15, 19, 22, 23, 26, 28], другие исследования не выявили связи между низким уровнем ХС ЛПВП и ЖКБ [29, 35, 37, 41]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA средние уровни ХС ЛПВП сыворотки крови практически не различались при ЖКБ и без ЖКБ как у мужчин 35–54 лет ($54,2 \pm 3,4$ и $53,8 \pm 0,7$ мг/дл, $p > 0,05$), так и у женщин 25–64 лет ($56,9 \pm 1,3$ и $56,8 \pm 0,4$ мг/дл, $p > 0,05$) [13]. Методом вычисления наибольшего χ^2 у женщин в возрасте 25–64 лет определен уровень ХС ЛПВП (68,5 мг/дл) в сыворотке крови, ниже которого несколько возрастает вероятность обнаружения ЖКБ (ОШ 2,0, 95 % ДИ 1,2–3,4, $p > 0,05$) [13].

ТГ

Метаболизм ТГ и желчных кислот, как солюбизаторов ХС в желчи, взаимосвязан. Существует обратная зависимость между выработкой желчных кислот и размером их пула и продукцией липопротеинов очень низкой плотности, а связующими звеньями между метаболизмом желчных кислот и ТГ являются малый гетеродимерный партнер (small heterodimer partner, SHP) и фарнезоидный X-рецептор (farnesoid X receptor, FXR) [27]. Концентрация ТГ в сыворотке положительно связана с индексом насыщения ХС [4] и скоростью формирования кристаллов ХС, которые являются ключевыми предшественниками образования желчных камней, подтверждая, что ГТГ является фактором риска холестериновой ЖКБ [4, 27]. Метаанализ

показал, что уровни ТГ положительно связаны с риском ЖКБ (ОШ 1,214 и 1,007 в модели с высоким и низким уровнем и на единицу модели соответственно, $p < 0,05$) [4]. Увеличение концентрации ТГ в сыворотке крови пациентов с ЖКБ выявлено во многих работах [2–4, 13, 15, 17–19–21, 23, 26, 28–30], однако некоторые авторы не обнаружили такого повышения [31–33, 35, 37, 38, 40]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA у мужчин 35–44 лет с ЖКБ уровни ТГ в сыворотке крови больше, чем у мужчин без ЖКБ ($133,4 \pm 13,2$ и $103,4 \pm 2,2$ мг/дл, $p < 0,05$); у женщин 25–64 лет с ЖКБ и без ЖКБ не различались по этому показателю ($107,2 \pm 4,7$ и $102,7 \pm 1,5$ мг/дл, $p > 0,05$) [13]. Методом вычисления наибольшего χ^2 у женщин определен уровень ТГ в сыворотке крови, при превышении которого значительно возрастает вероятность обнаружения ЖКБ: частота ЖКБ при уровне ТГ > 177 мг/дл и ≤ 177 мг/дл составляет 17,1 и 9,3 % соответственно (ОШ 2,0, 95 % ДИ 1,2–3,4, $p < 0,01$) [13]. Сывороточные ТГ играют значительную роль в определении химического состава желчных камней среди пациентов с ЖКБ [18, 19, 21].

ГТГ считается причиной гипомоторики желчного пузыря, поскольку она снижает его чувствительность к холецистокинину [43], паракринному гормону, который регулирует сокращение желчного пузыря. Сниженная подвижность последнего является одной из основных причин кристаллизации ХС в желчи [8]. При этом чувствительность желчного пузыря к холецистокинину улучшается после назначения препаратов, снижающих высокие уровни ТГ [27].

ХС ЛПНП

ЛПНП переносят ХС в клетки периферических тканей; при избытке ЛПНП ХС накапливается в артериальной стенке, увеличивая восприимчивость к ССЗ [6, 8]. Результаты исследований ассоциации уровней ХС ЛПНП в сыворотке крови с образованием желчных камней противоречивы: в нескольких перекрестных исследованиях сообщалось об обратной [23, 32], положительной связи [15, 21, 24, 26, 38, 40] и об отсутствии такой связи [2, 18, 20, 29]. Метаанализ показал, что концентрация ХС ЛПНП заметно больше у пациентов с ЖКБ, чем у здоровых людей, а также выявлена нелинейная связь между уровнем ХС ЛПНП (значение p для нелинейности 0,0021) и риском ЖКБ [4]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA средние уровни ХС ЛПНП у мужчин 35–44 лет с ЖКБ и без ЖКБ не различались (возможно, из-за недостаточного объема выборки), но у женщин 45–54 лет с ЖКБ уровни ХС ЛПНП

больше, чем у женщин без ЖКБ ($139,9 \pm 5,8$ и $129,0 \pm 3,0$ мг/дл, $p < 0,05$), для ХС ЛПНП наибольшая частота ЖКБ отмечена в 5-м квинтиле распределения (3,8 % у мужчин и 10,9 % у женщин) [13]. При исследовании пациентов только с маленькими камнями, которые могут соответствовать модели вновь формирующихся камней, по сравнению с большими конкрементами, Т. Jshrgensen [18] продемонстрировал изменение от отрицательной к положительной ассоциации между наличием желчных камней и содержанием как ХС ЛПНП, так и ОХС. Обнаружена положительная связь между развитием ЖКБ и уровнем ХС-нелПВП [41].

Поскольку профиль липидов плазмы у пациентов с ЖКБ отличается в разные периоды течения ЖКБ, можно согласиться с мнением С. Thijs et al. [19]: «измененные уровни липопротеинов плазмы в действительности могут быть последствием наличия желчных камней. Выявленные показатели содержания липидов в крови больных ЖКБ отражают состояние, в котором желчные камни уже существуют и не исключается возможность того, что концентрация и метаболизм липидов крови могут измениться после формирования желчных камней». В подтверждение влияния холестерина на липидный обмен в итальянском эпидемиологическом исследовании «GREPCO» (1988) [17] показан более благоприятный липидный профиль сыворотки крови у пациентов, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ, чем у пациентов с желчными камнями.

Факторы риска ЖКБ

Факторами риска ЖКБ [14, 44] являются возраст, женский пол, беременность, ожирение, инсулинорезистентность, гиподинамия [45], генетические факторы [9, 10, 13], отягощенная наследственность по ЖКБ [46], дислипидопроteinемия [13, 47], диетические факторы (потребление высококалорийной пищи с большим содержанием углеводов), некоторые заболевания (например, СД2, поражение терминальных отделов подвздошной кишки, ССЗ) [5, 48] и лекарственные препараты (заместительная гормональная терапия, фибраты и др.), социальные и экономические проблемы, быстрое снижение веса, бариатрические вмешательства и кишечные факторы (с повышенным всасыванием ХС, замедлением перистальтики кишечника и дисбиозом [49]).

Возраст

С возрастом увеличивается распространенность и ГХС, ГТГ, гипоХС-ЛПВП, гиперХС-ЛПНП [12] и ЖКБ [8, 13, 17, 20, 29, 30, 50].

В исследовании MICOL в Италии показано, что распространенность ЖКБ возрастает на 0,47 % на 1-й год у мужчин и на 0,67 % – у женщин [20]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA среди женщин распространенность ЖКБ составляла 6,0, 7,9, 8,5 и 18,6 % соответственно четырем возрастным декадам от 25 до 64 лет, $p < 0,001$ [50]. В этом же исследовании отмечена значимая корреляция между возрастом и уровнем ОХС и ХС ЛПНП сыворотки крови у женщин с ЖКБ, у мужчин такой связи не обнаружено [13]. В работе иракских ученых наблюдались значительные возрастные вариации ($p < 0,05$) уровня ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и липопротеинов очень низкой плотности в сыворотке крови пациентов с ЖКБ [29]. Насыщение желчи ХС увеличивается с возрастом из-за снижения активности холестерин-7 α -гидроксилазы [51]. Вероятно, в гепатоцитах ухудшается превращение части ХС в соли желчных кислот и экспорта другой части свободного ХС посредством транспортера ABCG5/8 [52] в желчевыводящие пути, благодаря чему и поддерживается растворимость ХС.

Желчные камни в 75–80 % случаев состоят из ХС, но с возрастом ХС в камнях может растворяться и заменяться карбонатом, фосфатом или билирубинатом кальция [53]. В когортном исследовании показано, что с возрастом оказывает влияние на возникновение камней в желчном пузыре изменение уровня женских и мужских репродуктивных гормонов, но не липиды сыворотки крови: так, среди лиц с ЖКБ и без ЖКБ ОПШ обнаружения ЖКБ для ХС ЛПВП у мужчин и женщин составляет 0,98 ($p > 0,05$), для ТГ – соответственно 1,00 и 1,01 ($p > 0,05$), для ХС-нелПВП – соответственно 0,98 и 0,99 ($p > 0,05$) [41].

Женский пол

Повышенный риск ЖКБ у женщин связан с действием эстрогенов, применением оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией, беременностью [4, 54, 55]. Применение оральных контрацептивов может усиливать поглощение ремнантов хиломикронов, что приводит к увеличению секреции ХС в желчь и индекса ее литогенности, а также ухудшать моторику желчного пузыря, что способствует образованию желчных камней [56]. Литогенные механизмы включают эстрогены посредством активации эстрогенового рецептора альфа и рецептора, связанного с G-белком 30 (G protein-coupled receptor 30) [5, 8]. Этот эффект, в свою очередь, не только усиливает синтез в печени и секрецию ХС в желчь, но и снижает синтез солей желчных кислот за счет подавления ак-

тивности холестерин-7 α -гидроксилазы, ответственной за синтез желчных кислот из ХС [5]. Введение эстрогенов также может увеличивать уровень ТГ и уменьшать содержание ХС ЛПНП [4]. Эстроген-активируемый рецептор ESR1 также стимулирует активность АТР-связывающих кассетных транспортеров G5 и G8 (ABCG5 и ABCG8), которые переносят нейтральные стеролы в желчь или в просвет кишечника, что способствует секреции ХС в желчь и в конечном итоге приводит к перенасыщению желчи ХС [52]. Эти механизмы, вероятно, объясняют повышенную распространенность холестериновых желчных камней у женщин, подтвержденную в большинстве исследований.

При беременности может изменяться липидный профиль сыворотки крови, поскольку происходит частичное «переключение» основных источников энергетических процессов с углеводных на липидные [57]. Уровень ОХС в крови у женщин достигает максимума на последних двух месяцах беременности, причем ГТГ является более значительной: например, во втором триместре беременности отмечено повышение уровня ОХС на 50 %, а ТГ – на 150 % [58]. Таким образом, во время беременности проявляется сразу несколько механизмов, промотирующих камнеобразование в желчном пузыре. Однако есть публикации, в которых не подтверждается связь между наличием беременности и образованием желчных камней [18, 33].

Ожирение

Ожирение является основным фактором риска развития ЖКБ [8, 13, 30, 49, 55, 59, 60], поскольку оно сопровождается повышенным синтезом и выведением ХС в желчь, ускоряя образование желчных камней [61], при этом количество вырабатываемого ХС прямо пропорционально избыточному весу [59]. При ЖКБ обнаружена положительная корреляция между содержанием сывороточного лептина, холецистокинина, ОХС, инсулина, индексом массы тела (ИМТ) [60]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA у женщин с ЖКБ отмечена корреляция между уровнями ОХС и ХС ЛПНП, но не с ХС ЛПВП, ТГ в крови, с одной стороны, и возрастом и ИМТ – с другой ($p < 0,05$), у мужчин с ЖКБ такой ассоциации не выявлено [13]. В то же время в нескольких эпидемиологических исследованиях показано отсутствие связи между ИМТ и ЖКБ [22, 33, 62].

СД2

Инсулинорезистентность (чаще при СД2) считается важным фактором риска ЖКБ, по-

сколько она может привести к избыточному производству и насыщению желчи ХС [63], а также к нарушению моторики желчного пузыря [64]. Предполагаемые причины нарушения функции желчного пузыря и кишечника в условиях инсулинорезистентности включают подавляющий эффект гипергликемии на вагусно-холинергическую систему, который вызывает снижение чувствительности желчного пузыря к холецистокинину, или эффекты автономной нейропатии при СД2 [5]. Гиперинсулинемия при СД2 приводит к увеличению синтеза ХС в печени и к гиперхолестеринемии путем активации 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А редуктазы или стимуляции ЛПНП-рецепторов гепатоцитов [52], а также за счет нарушения регуляции транскрипционного фактора О1 (forkhead transcription factor – FOXO1), увеличения экспрессии транспортеров билиарного холестерина ABCG5 и ABCG8, что и приводит к росту секреции ХС [52, 63]. Инсулинорезистентность также снижает экспрессию энзимов, ответственных за синтез желчных кислот, особенно 25-гидроксистерин-7 α -гидроксилазы, приводит к частичной резистентности FXR, что выражается в усилении литогенности желчи [63]. Эти механизмы частично объясняют, почему у пациентов с СД2 увеличивается распространенность холестериновых желчных камней [7, 8, 13, 17, 20, 22, 30, 33, 42, 55, 65]. Однако существуют данные об отсутствии связи между ЖКБ и СД2 [24].

В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA средние уровни сывороточных липидов у мужчин с ЖКБ и с СД2 практически не различались, за исключением ОХС ($232,0 \pm 9,3$ и $204,3 \pm 3,7$ мг/дл соответственно, $p < 0,01$) и ХС ЛПВП ($63,5 \pm 4,2$ и $51,5 \pm 1,4$ мг/дл соответственно, $p < 0,01$) [13]. Средние уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ у женщин с сочетанием ЖКБ и СД2 были наибольшими и существенно отличались от таковых показателей у женщин без ЖКБ и у женщин без СД2: например, у женщин с ЖКБ в сочетании с СД2 средний уровень ОХС ($231,4 \pm 6,7$ мг/дл) отличался от такового у женщин с ЖКБ ($207,3 \pm 4,4$ мг/дл, $p < 0,01$), у женщин с СД2 ($212,1 \pm 4,2$ мг/дл, $p < 0,01$) и у женщин без ЖКБ и без СД2 ($206,6 \pm 2,8$ мг/дл, $p < 0,01$). При логистическом регрессионном анализе связь между СД2 и ЖКБ у женщин 25–64 лет сохранялась при включении в модель концентрации ХС ЛПНП (ОШ 3,6, 95 % ДИ 1,2–10,2, $p = 0,02$), ТГ (ОШ 3,6, 95 % ДИ 1,2–10,2, $p = 0,02$), ОХС (ОШ 3,6, 95 % ДИ 1,3–9,8, $p = 0,01$) и ХС ЛПВП (ОШ 0,18, 95 % ДИ 0,07–0,45, $p = 0,0002$). Эти данные подтверждают, что одной из причин учащения камнеобразо-

вания при СД2, вероятно, можно считать более «неблагоприятный» липидный профиль сыворотки крови у женщин с сочетанием ЖКБ и СД2.

АГ

Результаты исследования возможной ассоциации между АГ и ЖКБ противоречивы: в одних исследованиях сообщается о повышении риска АГ у пациентов с ЖКБ [13, 30, 66], в других – об отсутствии такой связи [22, 65]. Относительный риск ЖКБ составил 1,2 (95 % ДИ 0,8–1,7) для женщин с гипертонической болезнью и 1,8 (95 % ДИ 1,0–2,7) для мужчин с гипертонической болезнью [65].

В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA у мужчин в возрасте 35–54 лет с АГ средние уровни всех исследованных липидов сыворотки крови были незначительно выше, чем у мужчин с ЖКБ, например, средние уровни ОХС составляли $220,8 \pm 8,3$ и $213,5 \pm 8,5$ мг/дл соответственно ($p > 0,05$). Стандартизованные по возрасту и ИМТ средние показатели липидов сыворотки крови у женщин 25–64 лет с ЖКБ, с АГ, с ЖКБ в сочетании с АГ, и без ЖКБ и без АГ практически не различались. При логистическом регрессионном анализе установлено, что ассоциация между наличием АГ и ЖКБ у женщин сохраняется при включении в модель концентрации ХС ЛПНП (ОШ 2,0, 95 % ДИ 1,03–4,0, $p = 0,04$), ХС ЛПВП (ОШ 0,5, 95 % ДИ 0,26–0,93, $p = 0,03$), ОХС (ОШ 2,1, 95 % ДИ 1,1–3,9, $p = 0,02$) и ТГ (ОШ 2,3, 95 % ДИ 1,2–4,4, $p = 0,01$), но исчезает при включении в модель ИМТ и возраста [13]. Вероятно, ассоциация АГ с ЖКБ у женщин в возрасте 25–64 лет реализуется через иные механизмы, нежели влияние на липидный профиль сыворотки крови.

Толщина слоя «интима-медиа» сонных артерий, которая является независимым маркером атеросклероза, повышена у пациентов с ЖКБ на 18 %, а ее возрастание на 0,1 мм сопровождалось увеличением распространенности ЖКБ в 1,25 раза (95 % ДИ 1,02–1,53; $p = 0,027$) [48]. Связь между АГ и ЖКБ у человека в развитии нейрогуморальной теории также может основываться на повышении симпатического тонуса: после импульсации от механорецепторов желчного пузыря при его кратковременном растяжении возникает вазоконстрикция, в том числе коронарных артерий, и повышается АД [67]. Другим патогенетическим механизмом, объясняющим связь ЖКБ и АГ, может служить гиперлептинемия [68–69]. Уровень лептина в сыворотке пациентов с АГ выше, чем у здоровых людей; лептин регулирует, помимо АГ, сер-

дечный фиброз, эндотелиальную дисфункцию и другие изменения, также приводящие к повышению АД [68]. ЖКБ положительно связана с уровнем лептина, который может регулировать метаболизм желчных кислот через сигнальный путь OB-Rb/AMPK α 2/BSEP и модулировать липидный обмен [69].

Ограничения

Несмотря на удовлетворительное качество включенных исследований, следует отметить три ограничения в нашем обзоре. Во-первых, в подавляющем большинстве случаев рассмотрены наблюдательные исследования, поэтому отражена связь между величинами, но не причинно-следственная связь. Во-вторых, некоторые включенные в обзор исследования являлись неоднородными по методологии, дизайну, численности групп и этносу обследованных лиц. В-третьих, не акцентировано внимание на верифицированных типах желчных камней (холестериновые, черные или коричневые пигментные), особенно в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях: из-за различий в патогенезе камнеобразования возможны особенности связи с липидными нарушениями.

Заключение

Во всем мире накоплено много доказательств «за» и «против» участия липидов сыворотки крови в патогенезе ЖКБ, поэтому единого мнения по этому вопросу пока не выработано. Возможно, это обусловлено тесной взаимосвязью между уровнями сывороточных липидов и другими факторами риска ЖКБ, что значительно затрудняет дифференцированную оценку их вклада в процесс камнеобразования. Несмотря на противоречивость результатов многочисленных исследований уровней липидов в сыворотке крови при ЖКБ, мнение о корреляции между дислипидемией и камнями в желчном пузыре считается общепринятым: большинство результатов показывают, что низкий уровень ХС ЛПВП и увеличение ГТГ являются факторами риска ЖКБ.

Назрела необходимость в изменении методов оценки липидного обмена при ЖКБ, которые не должны ограничиваться определением липидного профиля крови. Требуется разработка новых маркеров, включающих данные, полученные с помощью протеомики, метаболомики, микробиомики и др., позволяющих не только выявить, изучить, но и скорректировать факторы риска ЖКБ. Разработка способов воздействия на патогенные факторы холестерина

холелитиаза откроет путь к первичной профилактике холестериновой ЖКБ.

Список литературы / References

1. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Распространенность желчнокаменной болезни в различных регионах. *Клиническая медицина*, 2007; 85 (9): 27–30. [Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P. Prevalence of cholelithiasis in different regions. *Clin. Med.*, 2007; 85 (9): 27–30. (In Russ.)].
2. Hayat S., Hassan Z., Changazi S.H., Zahra A., Norman M., Zain U.I., Abdin M., Javed H., Ans A.H. Comparative analysis of serum lipid profiles in patients with and without gallstones: A prospective cross-sectional study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 2019; 42: 11–13. doi: 10.1016/j.amsu.2019.04.003
3. Portincasa P., di Ciaula A., Bonfrate L., Stella A., Garruti G., Lamont J.T. Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: expecting more from critical care manifestations. *Intern. Emerg. Med.*, 2023; 18 (7): 1897–1918. doi: 10.1007/s11739-023-03355-z
4. Zhang M., Mao M., Zhang C., Hu F., Cui P., Li G., Shi J., Wang X., Shan X. Blood lipid metabolism and the risk of gallstone disease: a multi-center study and meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2022; 21 (1): 26. doi: 10.1186/s12944-022-01635-9
5. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малютина С.К. К вопросу об ассоциации между ишемической болезнью сердца и желчнокаменной болезнью (эпидемиологическое исследование) *Атеросклероз*, 2019; 2: 32–38. doi: 10.15372/ATER20190205 [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerosis*, 2019; 15 (2): 32–38. (In Russ.) doi: 10.15372/ATER20190205].
6. Upala S., Sanguankeo A., Jaruvongvanich V. Gallstone disease and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scand. J. Surg.*, 2017; 106 (1): 21–27. doi: 10.1177/1457496916650998
7. Григорьева И.Н., Ямлиханова А.Ю. Частота сочетания желчнокаменной болезни и сахарного диабета. *Экспер. и клин. гастроэнтерология*, 2011; 4: 99–102. [Grigor'eva I.N., Yamlikhanova A.Yu. The frequency of combination of gallstone disease and diabetes mellitus. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2011; 4: 99–102. (In Russ.)].
8. Sun H., Warren J., Yip J., Ji Y., Hao S., Han W., Ding Y. Factors influencing gallstone formation: a review of the literature. *Biomolecules*, 2022; 12 (4): 550. doi: 10.3390/biom12040550
9. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2023; 1: 479–488. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56 [Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 47–56. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56].
10. Wang H.H., Portincasa P., Afdhal N.H., Wang D.Q. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone

- formation. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 2010; 39 (2): 185–207, vii–viii. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.007
11. Wang D.Q., Schmitz F., Kopin A.S., Carey M.C. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114 (4): 521–528. doi: 10.1172/JCI16801
 12. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртыга О.Б., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коналов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Ткачева О.Н., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregina S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziovalova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotoskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471].
 13. Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. *Эксп. и клин. гастроэнтерология*, 2010; 4: 64–68. (In Russ.). [Grigor'eva I.N., Malyutina S.K., Voevoda M.I. The role of hyperlipidemia in cholelithiasis. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2010; 4: 64–68. (In Russ.)].
 14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *РЖГГК*, 2016; 3: 64–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *RJHGK*, 2016; 3: 64–80. (In Russ.)].
 15. Wang J., Shen S., Wang B., Ni X., Liu H., Ni X., Yu R., Suo T., Liu H. Serum lipid levels are the risk factors of gallbladder stones: a population-based study in China. *Lipids. Health Dis.*, 2020; 19 (1): 50. doi: 10.1186/s12944-019-1184-3
 16. Einarsson K., Hellström K., Kallner M. Gallbladder disease in hyperlipoproteinaemia. *Lancet*, 1975; 1 (7905): 484–487. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92831-7
 17. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology*, 1988; 8 (4): 907–913.
 18. Juergensen T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989; 24 (8): 916–922. doi: 10.3109/00365528909089235
 19. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology*, 1990; 99 (3): 843–849. doi: 10.1016/0016-5085(90)90978-a
 20. Attili A.F., Carulli N., Roda E., Barbara B., Capocaccia L., Menotti A., Okoliksanyi L., Ricci G., Capocaccia R., Festi D. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am. J. Epidemiol.*, 1995; 141 (2): 158–165. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117403
 21. Saraya A., Irshad M., Gandhi B.M., Tandon R.K. Plasma lipid profile in gallstone patients from North India. *Trop. Gastroenterol.*, 1995; 16 (4): 16–21.
 22. Chen C.Y., Lu C.L., Lee P.C., Wang S.S., Chang F.Y., Lee S.D. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study. *Hepatogastroenterology*, 1999; 46 (27): 1607–1612.
 23. Sun H., Tang H., Jiang S., Zeng L., Chen E.Q., Zhou T.Y., Wang Y.J. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15: 1886–1891.
 24. Halldestam I., Kullman E., Borch K. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *Br. J. Surg.*, 2009; 96: 1315–1322. doi: 10.1002/bjs.6687
 25. Zák A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvřizická E. Effect of hypolipidemic treatment on the composition of bile and the risk of cholesterol gallstone disease. *Cas. Lek. Cesk.*, 2007; 146: 24–34.
 26. Channa N.A., Ghanghro A.B., Soomro A.M. Quantitative analysis of serum lipid profile in gallstone patients and controls. *Pakistan J. Analyti. Environm. Chem.*, 2010; 11 (1): 7.
 27. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411: 1625–1631. doi: 10.1016/j.cca.2010.08.003
 28. Rao P.J., Jarari A., El-Awami H., Patil T.N., El-Saiey S.O. Lipid profile in bile and serum of cholelithiasis patients-A comparative study. *J. Basic Med. Allied Sci.*, 2012; 1: 27–39.
 29. Al-Saadi N., Al-Ardhi S. Biochemical and demographical study of lipid profile in sera of patients with gallstone. *Iraqi J. Sci.*, 2012; 53 (4): 760–768.
 30. Zamani F., Sohrabi M., Alipour A., Motamed N., Saeedian F.S., Pirzad R., Abedi K., Maadi M., Ajdarkosh H., Hemmasi G., Khonsari M. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern

- Iran: a population based study. *Arch. Iran. Med.*, 2014; 17 (11): 750–754.
31. Shabanzadeh D.M., Sørensen L.T., Jørgensen T. Determinants for gallstone formation - a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2016; 51 (10): 1239–1248. doi: 10.1080/00365521.2016.1182583
 32. Shinchi K., Kono S., Honjo S., Imanishi K., Hirohata T. Serum lipids and gallstone disease. A study of self-defense officials in Japan. *Ann. Epidemiol.*, 1993; 3: 614–618. doi: 10.1016/1047-2797(93)90084-h
 33. Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C., Nien C.K., Etheredge G.D., Yang C.C., Yeh Y.H., Wu H.S., Chou D.A., Yueh S.K. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 21 (11): 1737–1743. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04381.x
 34. Aulakh R., Mohan H., Attri A.K., Kaur J., Punia R.P. A comparative study of serum lipid profile and gallstone disease. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2007; 50(2):308–312.
 35. Tîrziu S., Bel S., Bondor C.I., Acalovschi M. Risk factors for gallstone disease in patients with gallstones having gallstone heredity. A case-control study. *Rom. J. Intern. Med.*, 2008; 46: 223–228.
 36. Cojocaru C., Pandeale G.I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2010; 114: 677–682.
 37. Öner C., Güneri M.C. Lipid profiles of patients with gallstones. *Turk. J. Family Pract.*, 2012; 22: 123–126.
 38. Batajoo H., Hazra N.K. Analysis of serum lipid profile in cholelithiasis patients. *J. Nepal. Health Res. Counc.*, 2013; 11 (23): 53–55.
 39. Weerakoon H.T., Ranasinghe S., Navaratne A., Sivakanesan R., Galketiya K.B., Rosairo S. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. *BMC Res. Notes*, 2014; 7: 548. doi: 10.1186/1756-0500-7-548
 40. Gul H., Ayub M., Akhtar A. Mean serum calcium and lipid profile in patients with gallstone disease in southern Punjab. *Pak. J. Med. Health Sci.*, 2016; 1: 548–551.
 41. Shabanzadeh D.M., Holmboe S.A., Sørensen L.T., Linneberg A., Andersson A.M., Jørgensen T. Are incident gallstones associated to sex-dependent changes with age? A cohort study. *Andrology*, 2017; 5 (5): 931–938. doi: 10.1111/andr.12391
 42. Dhamnetiya D., Goel M.K., Dhiman B., Pathania O.P. Gallstone disease and its correlates among patients attending teaching hospital of North India. *J. Family Med. Prim. Care*, 2019; 8 (1): 189–193. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_358_18
 43. Jonkers I.J., Smelt A.H., Ledebøer M., Hollum M.E., Biemond I., Kuipers F., Stellaard F., Boverho F.R., Meinders A.E., Lamers C.H., Masclee A.A. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut*, 2003; 52: 109–115. doi: 10.1136/gut.52.1.109
 44. Grigor'eva I., Romanova T., Naumova N., Alikina T., Kuznetsov A., Kabilov M. Gut microbiome in a russian cohort of pre- and post-cholecystectomy female patients. *J. Pers. Med.*, 2021; 11 (4): 294. doi: 10.3390/jpm11040294
 45. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Нотова Т.Е. Физическая активность и желчнокаменная болезнь. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2023; 33 (1): 7–14. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14 [Grigor'eva I.N., Notova T.E., Romanova T.I. Physical activity and gallstone disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2023; 33 (1): 7–14. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14].
 46. Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Полиморфизм гена *APO E* и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни. *Вестник НГУ*, 2011; 1: 93–98. [Grigor'eva I.N., Slobodchikova M.A., Maksimov V.N., Denisova D.V., Zavyalova L.G. Polymorphism of the *APO E* gene and lithogenicity of bile in persons with hereditary burden of cholelithiasis. *Bull. NSU*, 2011; 1: 93–98. (In Russ.)].
 47. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Лебедева М.С. Липидный профиль у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. *Атеросклероз*, 2023; 19 (3): 205–207. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-205-207 [Grigorieva I.N., Romanova T.I., Lebedeva M.S. Lipid profile in patients with cholelithiasis in combination with arterial hypertension. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (3): 205–207. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-205-207].
 48. Григорьева И.Н. Артериальная гипертензия и желчнокаменная болезнь: эпидемиология, липиды и генетический полиморфизм. В кн.: *Эпидемиология артериальной гипертензии в Сибири*. Ред. Г.И. Симонова, Ю.И. Рагино. Новосибирск: Наука, 2024. С. 227–236. [Grigorieva I.N. Arterial hypertension and gallstone disease: epidemiology, lipids and genetic polymorphism. In: *Epidemiology of arterial hypertension in Siberia*. Eds. G.I. Simonova, Yu.I. Ragino. Novosibirsk: Nauka, 2024. P. 227–236. (In Russ.)].
 49. Grigor'eva I.N. Gallstone disease, obesity and the firmicutes/bacteroidetes ratio as a possible biomarker of gut dysbiosis. *J. Pers. Med.*, 2020; 11 (1): 13. doi: 10.3390/jpm11010013
 50. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. *РЖГГК*, 2007; 6: 17–21. [Grigor'eva I.N. The main risk factors for cholelithiasis. *RZHGGK*, 2007; 6: 17–21. (In Russ.)].
 51. Einarsson K., Nilsell K., Leijd B., Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313 (5): 277–282. doi: 10.1056/NEJM198508013130501
 52. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Полиморфизмы генов транспортеров оттока стеролов G5 и G8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. *Атеросклероз*, 2024; 20(1): 6–15. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15 [Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 6–15. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15].

53. Kurtin W.E., Schwesinger W.H., Diehl A.K. Age-related changes in the chemical composition of gallstones. *Int. J. Surg. Investig.*, 2000; 2 (4): 299–307.
54. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчнокаменной болезни. *Терапевт. арх.*, 2005; 2; 49–52. [Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P. Female sex hormones and some other factors in the pathogenesis of gallstone disease. *Therapeutic Archive*, 2005; 2; 49–52. (In Russ.)].
55. di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2018; 34 (2): 71–80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423
56. Valdivieso V., Covarrubias C., Siegel F., Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: Pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology*, 1993; 17: 1–4.
57. Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Лисин С.В., Кантемирова З.Н. Желчнокаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи. *Анн. хирургии*, 1998; 2: 14–20. [Petukhov V.A., Kuznetsov M.R., Lisin S.V., Kantemirova Z.N. Cholelithiasis and pregnancy: causal relationships. *Ann. Surgery*, 1998; 2: 14–20. (In Russ.)].
58. Everson G.T. Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes. *Medscape Womens Health*, 1998; 3 (2): 3.
59. Liu T., Wang W., Ji Y., Wang Y., Liu X., Cao L., Liu S. Association between different combination of measures for obesity and new-onset gallstone disease. *PLoS ONE*, 2018; 13: e0196457. doi: 10.1371/journal.pone.0196457
60. Lei Z.-M., Ye M.-X., Fu W.-G., Chen Y., Fang C., Li J. Levels of serum leptin, cholecystokinin, plasma lipid and lipoprotein differ between patients with gallstone or/and those with hepatolithiasis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2008; 7: 65–69.
61. Stahlberg D., Rudling M., Angelin B., Björkhem I., Forsell P., Nilsson K., Einarsson K. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology*, 1997; 25: 1447–1450. doi: 10.1002/hep.510250623
62. Salinas G., Velásquez C., Saavedra L., Ramírez E., Angulo H., Tamayo J.C., Orellana A., Huivin Z., Valdivia C., Rodríguez W. Prevalence and risk factors for gallstone disease. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 2004; 14 (5): 250–253. doi: 10.1097/00129689-200410000-00003
63. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W., Unterman T.G., Carey M.C., Kahn C.R. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat. Med.*, 2008; 14 (7): 778–782. doi: 10.1038/nm1785
64. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Al-Azzawi H., Sonnenberg G.E., Kissebah A.H., Pitt H.A. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J. Gastrointest. Surg.*, 2006; 10: 940–949. doi: 10.1016/j.gassur.2006.04.005
65. Niemi M., Kervinen K., Rantala A., Kauma H., Päivänsalo M., Savolainen M.J., Lilja M., Kesäniemi Y.A. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut*, 1999; 44 (4): 557–562. doi: 10.1136/gut.44.4.557
66. Zhang Y., Sun L., Wang X., Chen Z. The association between hypertension and the risk of gallstone disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.*, 2022; 22 (1): 138. doi: 10.1186/s12876-022-02149-5
67. Yu K.J., Zhang J.R., Li Y., Huang X., Liu T., Li C., Wang R.T. Gallstone disease is associated with arterial stiffness progression. *Hypertens. Res.*, 2017; 40 (1): 314. doi: 10.1038/hr.2016.109
68. Lu S.C., Akanji A.O. Leptin, obesity and hypertension: review of pathogenetic mechanisms. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2020; 18 (9): 399–405. doi:10.1089/met.2020.0065
69. Wen J., Jiang Y., Lei Z., He J., Ye M., Fu W. Leptin influence cholelithiasis formation by regulating bile acid metabolism. *Turk. J. Gastroenterol.*, 2021; 32 (1): 97–105. doi:10.5152/tjg.2020.19594

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, проф. отдела образования, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Давид Львович Непомнящих, д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, Новосибирск, Россия, e-mail: dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

David L. Nepomnyashchikh, doctor of medical sciences, professor of the chair for internal medicine of department of general medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: dln_nco@mail.ru

Статья поступила 14.05.2024

После доработки 27.05.2024

Принята к печати 04.06.2024

Received 14.05.2024

Revision received 27.05.2024

Accepted 04.06.2024



DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-173-182

Биорезорбируемые скаффолды: прошлое и настоящее. Клинический пример 10-летнего наблюдения за пациентом с имплантированным стентом Absorb**А.И. Загорюлько^{1, 2}, М.В. Черняев², А.Г. Колединский^{2*}**

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы
Онкологический центр №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»
Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18а, стр. 7

²Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Сегодня можно с уверенностью сказать, что чрескожное коронарное вмешательство является эффективным, малоинвазивным и безопасным методом лечения ИБС. Конечно, остаются сложные проблемы, которые требуют решения, к их числу относится использование металлических покрытых стентов, поскольку каркас стента навсегда остается в артерии. Идея создать биорезорбируемый каркас появилась более 20 лет назад, и одним из пионеров являлся скаффолд Absorb, который имплантировали в количестве более 150 000. За время существования данного стента провели большое количество исследований, выявили его сильные и слабые стороны и в итоге пришли к выводу о снятии с производства, но создание Absorb дало мощный толчок к изобретению новых видов скаффолдов.

Ключевые слова: биоабсорбируемый скаффолд Absorb BVS, металлический покрытый стент DES.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Загорюлько А.И., e-mail: alexrus80@yandex.ru

Для цитирования: Загорюлько А.И., Черняев М.В., Колединский А.Г. Биорезорбируемые скаффолды: прошлое и настоящее. Клинический пример 10-летнего наблюдения за пациентом с имплантированным стентом Absorb. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 173–182. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-173-182

Bioresorbable scaffolds: past and present. Clinical example of a 10-year follow-up of a patient with an implanted Absorb stent**A.I. Zagorulko^{1, 2}, M.V. Chernyaev², A.G. Koledinskiy²**

¹State budgetary healthcare institution of the city of Moscow "Moscow city clinical oncological hospital №1"
18a, bldg. 7, Zagorodnoye highw., Moscow, 117152, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Today we can say with confidence that percutaneous coronary intervention is an effective, minimally invasive and safe method of treating coronary heart disease. As always complex problems require necessary solutions. One such challenge is the use of metallic covered stents because the stent frame remains permanently in the artery. The idea to create a bioresorbable scaffold appeared more than 20 years ago, and one of the pioneers was the Absorb scaffold, which was implanted in quantities of more than 150 000. During the existence of this stent, a large number of studies were carried out, strengths and weaknesses were identified and eventually came to the conclusion that it was

discontinued, but creating Absorb gave a powerful drive to the invention of new types of scaffolds.

Keywords: bioabsorbable scaffolds Absorb BVS, drug-eluting metal stents Xience DES.

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

Correspondence: Zagorulko A.I., e-mail: alexrus80@yandex.ru

Citation: Zagorulko A.I., Chernyaev M.V., Koledinskiy A.G. Bioresorbable scaffolds: past and present. Clinical example of a 10-year follow-up of a patient with an implanted Absorb stent. Atherosclerosis, 2024; 20 (2): 173–182. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-173-182

Введение

Применение техники баллонной ангиопластики у пациентов с ИБС произвело революцию в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, однако травматизация эндотелия при использовании транлюминальной баллонной ангиопластики часто приводила к тромбозу и рестенозу, где частота достигала 20–50 %. Второй революцией считается создание голометаллических стентов (BMS), которые значительно улучшили результаты транлюминальной баллонной ангиопластики, но все еще оставался высокий риск тромбоза каркаса. Появление стентов с лекарственным покрытием (DES, нанесение на поверхность металлического стента антипролиферативных лекарственных препаратов) ознаменовало новую веху и расценивается как третья революция. DES снижают частоту рестеноза до 5 %, но все еще остаются проблемы с замедленной эндотелизацией, наличием постоянного металлического каркаса в сосуде, местной воспалительной реакцией, что может приводить к тромбозу стента. Изобретение биорезорбируемых сосудистых каркасов (BVS) рассматривается как четвертая революция в интервенционной кардиологии, они состоят из различных материалов, которые обеспечивают временную механическую поддержку сосудистой стенки и далее резорбируются. Целью данного исследования является десятилетний анализ использования рассасывающихся стентов (скаффолдов) и пример наблюдения имплантации стента Absorb.

Известно около 20 резорбируемых каркасов, некоторые из них находятся в стадии разработки, апробации и лишь немногие разрешены к применению в медицинской практике. Мы рассмотрим самые значимые. Основу биорезорбируемых полимерных каркасов составляет монополимер поли-L-лактида (PLLA), разновидность полукристаллического полимера. Время его полной резорбции составляет около 2–3 лет, активную роль в резорбции играет цикл трикарбоновых кислот, в котором полимер скаффолда разлагается на углекислый газ и воду. Однако по сравнению с традиционными материалами

стентов, такими как сталь или кобальт-хром, BVS имеет слабые механические свойства. Чтобы повысить прочность каркаса, производитель вынужден увеличить толщину балки. В настоящее время международные компании и научно-исследовательские институты разработали различные биоразлагаемые полимерные каркасы, такие как Absorb, DESolve и Fantom.

Биорезорбируемый сосудистый каркас Absorb (Absorb BVS, Abbott Cardiovascular, США) — первый стент с лекарственным покрытием, получивший разрешение для клинического использования в Европе, России и США. Absorb BVS состоит из полимерной основы толщиной 157 мкм, покрытой слоем полностью абсорбируемой смеси с контролируемой скоростью высвобождения (содержащей поли-D,L-лактид (PDLLA) и эверолимус). Антипролиферативный препарат высвобождается на 80 % за 30 дней, а полимер почти полностью резорбируется через 2–3 года.

Исследование Cohort A, B — первое исследование на пациентах, оценивающее безопасность и эффективность Absorb BVS при пятилетнем наблюдении. Тромбоз каркаса не наблюдался ни у одного больного, отмечалась низкая частота серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE) [1, 2]. Исследование с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) показало, что формирующийся во время процесса эндотелизации сосудов слой неоинтимы напоминает толстую фиброзную покрывку [3]. В то же время в исследование была включена подгруппа пациентов, где сосудорасширяющий ответ на ацетилхолин был количественно связан со снижением эхогенности полимерных балок скаффолда с течением времени и небольшим количеством некротических областей ядра, что указывало на возможность восстановления вазомоторной функции артерий по мере деградации скаффолда [4]. Преимущества скаффолда Absorb BVS заключаются в том, что он помогает сохранять анатомическую целостность и физиоло-

гию стентированного сегмента, что невозможно после имплантации металлического стента DES.

Нами рассмотрен пример лечения ИБС у пациентов, страдающих сахарным диабетом, и сделан вывод, что скаффолды становятся все более привлекательными, необходимо соблюдать протокол стентирования, длительный прием двойной антиагрегантной терапии [5]. Серии исследований показывают, что частота неэффективности целевого поражения (target lesion failure (TLF), комбинация сердечной смерти, инфаркта миокарда и реваскуляризация целевого поражения) и тромбоз стента при стентировании скаффолдом Absorb BVS значительно больше, чем после имплантации металлического стента DES. Крупномасштабный метаанализ семи рандомизированных исследований ABSORB, включавший 5583 пациента, которым имплантировали скаффолд Absorb BVS ($n = 3261$) или металлический стент, покрытый эверолимусом из кобальта и хрома ($n = 2322$), показал, что относительный риск стентоориентированной комбинации конечной точки и тромбоза через 2 года при использовании Absorb BVS выше, чем при использовании металлического покрытого стента (9,4 и 7,4 %, $p = 0,0059$, 2,3 и 0,7 %, $p < 0,0001$ соответственно). Кроме того, сообщалось о большей частоте инфаркта миокарда, связанного с целевым сосудом (соответственно 5,8 и 3,2 %, $p = 0,0003$), и реваскуляризации целевого поражения, вызванной ишемией (target lesion revascularization, TLR) (соответственно 5,3 и 3,9 %, $p = 0,0090$) в группе Absorb BVS с одинаковым уровнем сердечной смертности в обеих группах [6].

Другой обобщенный метаанализ, в котором 2164 пациента были стентированы скаффолдом Absorb BVS и 1225 – металлическим стентом DES, показал аналогичные результаты: у первых была значительно выше частота TLF (11,7 и 8,1 % соответственно, $p = 0,006$) и тромбоза каркаса (2,4 и 0,6 % соответственно, $p = 0,001$) в течение трех лет наблюдения, а также риск TLF и тромбоза в период от 1 до 3 лет (6,1 и 3,9 %, $p = 0,02$, 1,1 и 0,0 %, $p < 0,0001$ соответственно) [7]. Исследователи пришли к выводу, что окончание периода повышенного риска соответствует моменту полной резорбции Absorb BVS в течение трех лет, в дальнейшем различий в тромбозе стентов для Absorb BVS и металлических стентов DES не наблюдается. Однако в исследовании ABSORB III кумулятивная частота TLF в течение 5 лет оставалась увеличенной при использовании Absorb BVS по сравнению с стентами DES (23,2 и 19,9 соответственно, $p = 0,07$) из-за более высокой частоты нежелательных явлений в первые два года [8]. Анало-

гичным образом, 5-летние клинические результаты исследования ABSORB Japan не выявили существенных различий в частоте неблагоприятных исходов, ориентированных на пациента и устройство, между Absorb BVS и DES в течение 5 лет или между 3 и 5 годами после резорбции каркаса [9]. Объединенный метаанализ, включающий четыре исследования Absorb BVS по сравнению с DES с участием 3384 пациентов, показал, что частота TLF и тромбоза Absorb BVS в период от 3 до 5 лет после процедуры значимо меньше, чем в первые 3 года (4,3 и 4,5 %, относительный риск (ОР) 0,92, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) от 0,64 до 1,31; 0,1 и 0,3 %, ОР 0,44, 95 % ДИ от 0,07 до 2,70 соответственно). Сплайн-моделирование позволило установить, что относительная опасность постепенно снижается с течением времени после пиковой точки риска Absorb BVS через 2 года после имплантации, и что Absorb BVS работает сравнимо с DES в отношении нежелательных явлений в период от 3 до 5 лет [10]. Эти долгосрочные данные возродили наши ожидания в отношении Absorb BVS. Совершенствуя конструкцию стентов и методы их установки, мы сможем снизить риск на ранней стадии и улучшить долгосрочную ценность Absorb BVS.

DESolve (Elixir Medical) представляет собой полимерный каркас на основе поли-L-лактида с толщиной балки 150 мкм, покрытый новолимуном из расчета 5 мкг/мм. Время резорбции полимера составляет около 24 мес., а потеря исходной молекулярной массы – более 95 % за первые 12 мес. Основная характеристика этого скаффолда заключается в том, что он обладает большой пластичностью и свойствами саморасширения. Высокая гибкость обеспечивает устойчивость к чрезмерному растяжению без риска переломов каркаса. В проспективном многоцентровом исследовании DESolve First-in-Man с участием 16 пациентов продемонстрирована эффективность стента. В течение 12 мес. не наблюдалось тромбоза каркаса или серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE, включая сердечную смерть, инфаркт миокарда целевого сосуда и клинически показанный TLR). Результаты наблюдения через 6 мес. показали низкую потерю просвета каркаса [11–13]. В 2016 г. представлены данные проспективного многоцентрового нерандомизированного исследования DESolve Nx, в котором приняли участие 126 пациентов. Частота MACE и TLR через 24 мес. составила 7,4 и 4,1 % соответственно. Исследование ретроспективно сравнивало эффективность DESolve и Absorb BVS, которое включало 63 процедуры стентирования скаффолдом Absorb BVS у 35 пациентов и 50

процедур каркасами DESolve — у 37 [14]. В настоящее время DESolve Cx, более новая версия DESolve, имеет толщину балки 120 мкм, длину 14–28 мм и диаметр 2,5–4,0 мм. В первом регистре оценивается безопасность и эффективность DESolve Cx у примерно 150 пациентов [15]. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует клинических исследований, позволяющих сравнить профиль безопасности DESolve Cx и DES, и невозможно дать окончательный ответ о безопасности и эффективности каркаса DESolve.

Биорезорбируемый каркас Fantom (Reva Medical) покрыт сиролимузом, изготовлен из дезаминотирозинового поликарбоната с толщиной балки 125 мкм, обладает хорошей радиальной прочностью, а благодаря наличию полимера — аналога йодированного тирозина — рентгеноконтрастность позволяет отлично визуализировать его при ангиографии. Полимер полностью резорбируется через 36 мес., при этом после первых 12 мес остается <20 % молекулярной массы. Эндотелиальное покрытие балок стента было почти полным (98,1 %) уже через 6 мес после имплантации. В многоцентровом исследовании FANTOM II оценивались результаты имплантации каркасов Fantom 240 пациентам. Через 6 мес. летальных исходов не было, наблюдались один тромбоз стента (0,9 %), два инфаркта миокарда (1,7 %) и два клинически обусловленных TLR (1,7 %); у одного пациента был и инфаркт миокарда, и TLR. Риск МАСЕ в течение 6 мес. возник у 2,6% пациентов; другие разрешенные в Европе BVS имеют более высокие риски МАСЕ, от 3,0 до 5,0 % [16]. ОКТ-анализ выявил благоприятный характер неоинтимы каркасов Fantom через 6 и 9 мес., в течение которых средние и минимальные площади каркаса сохраняли стабильность [17].

По сравнению с биорассасывающимися полимерными каркасами биорассасывающиеся металлические каркасы имеют более высокие радиальную прочность и давление разрушения. В настоящее время для изготовления металлических скаффолдов часто используются два основных типа металлических материалов: магниевый сплав и железный сплав. Магний обладает хорошими механическими свойствами и может обеспечить соотношение прочности и веса, сравнимое с соотношением прочности и веса из нержавеющей стали, еще одним достоинством каркасов на основе магния является значительная устойчивость к адгезии и агрегации тромбоцитов благодаря его электрохимическим свойствам [18].

AMS-1 (Biotronik, ФРГ) — первое поколение биоабсорбируемых каркасов на основе магния

с толщиной балки 165 мкм, но без слоя антипролиферативного препарата. Хотя AMS-1 обладает отличными механическими свойствами и гистосовместимостью, результаты исследования PROGRESS-AMS неудовлетворительны. Из-за быстрой деградации металлических каркасов радиальная прочность оказалась недостаточной для поддержки коронарных поражений на ранней стадии, а также наблюдались гиперплазия неоинтимы и негативное ремоделирование сосудов. Через 12 мес. наблюдения частота рестеноза и TLR, вызванной ишемией, достигла 47,5 и 45 % соответственно [19]. По этой причине был разработан DREAMS 1G (Biotronik), который имеет медленную скорость разложения и покрыт смесью полимолочной гликолевой кислоты и паклитаксела. В первом проспективном многоцентровом исследовании BIOSOLVE-I, в котором оценивалась долгосрочная эффективность DREAMS 1G у 46 пациентов, сообщалось о возникновении трех случаев TLF, но об отсутствии сердечной смерти или тромбоза скаффолда в течение 3 лет. Поздняя потеря просвета внутри каркаса, оцененная с помощью коронарографии, улучшилась с $0,51 \pm 0,46$ мм (медиана 0,28 мм) через 12 мес. до $0,32 \pm 0,32$ мм (медиана 0,20 мм) через 28 ± 4 мес. после имплантации [20].

Каркас Magmaris текущего поколения (ранее известный как DREAMS 2 G, Biotronik) имеет на обоих концах рентгеноконтрастные маркеры, изготовленные из тантала, что позволяет визуализировать каркас во время имплантации. Каркас покрыт поли-L-лактидом, паклитаксел заменен на сиролимуз (140 мкг/см^2), что способствовало лучшей эндотелизации и снижению воспалительной реакции. В исследовании BIOSOLVE-II приняли участие в общей сложности 123 пациента. Трехлетнее наблюдение за применением магмариса показало низкую частоту TLF (6,8 %, $n = 8$; включая две смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, 1 инфаркт миокарда целевого сосуда, две клинически обусловленных TLR) и отсутствие случаев вероятного или определенного тромбоза. При серийной ангиографической оценке поздняя потеря просвета сегмента и стеноз диаметра имели небольшое увеличение с 12 до 36 мес. (на $0,11 \pm 0,28$ мм, $p = 0,060$, и на $3,8 \pm 10,1$ %, $p = 0,072$ соответственно) [21]. Проспективное обсервационное исследование BIOSOLVE-IV продолжается, в нем, по оценкам, примут участие 2054 пациента с последующим наблюдением в течение 5 лет. Клинические результаты у первых 400 пациентов через 12 мес. показали, что TLF возникли у 17 человек (4,3 %), который требовался исключительно клинически об-

условленная TLR и у которых частота инфаркта миокарда составила 0,8 % ($n = 3$). Один определенный тромбоз скаффолда (0,3 %) наблюдался на 10-й день после процедуры из-за 5-дневного перерыва в двойной антиагрегантной терапии [22]. Однако DREAM BRS не готов к клиническому использованию, поскольку безопасность и эффективность этого устройства не были оценены в крупномасштабных проспективных рандомизированных исследованиях, а полученные данные в настоящее время недостаточны в реальном мире.

Среди всех BVS железный биорезорбируемый каркас IBS (Lifetech Scientific, США) — самый тонкий (53 мкм); подобно другим стентам, он обеспечивает радиальную поддержку. Доклинические результаты свидетельствуют об отсутствии существенной разницы между скаффолдом и металлическим покрытым стентом DES по стенозу области и толщине интимы через 28, 90 и 180 дней. В течение 180 дней после имплантации тромбоза стента не наблюдалось [23]. Медленная деградация каркаса скаффолда IBS *in vivo* является существенным недостатком. Так, через 3 мес после имплантации в брюшную аорту кролика произошла потеря только $2,0 \pm 1,8$ % его массы, а для полной резорбции потребовалось 13 мес. [24]. Время полной деградации составило до 53 мес. после имплантации на модели свиньи. Примечательно, что не существует животной модели, которая могла бы полностью воспроизвести сложную среду поврежденных сосудов человека при имплантации, а время резорбции каркаса IBS в атеросклеротических сосудах человека неясно, оно может быть даже больше, чем у здоровых животных. Таким образом, необходимы дальнейшие улучшения для оптимизации времени деградации и превращения скаффолда IBS в перспективный метод лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.

FORTITUDE (Amaranth Medical, США) состоит из биорезорбируемого полимерного каркаса со сверхвысокой молекулярной массой и поли-L-лактида с покрытием поли-D,L-лактидом и сиролимуsom, его толщина составляет 150 мкм, время полной резорбции — около 10 мес. Клиническое исследование с участием 68 пациентов показало, что частота недостаточности целевых сосудов и тромбоза стента составляет 4,9 и 1,6 % соответственно. Более того, устройство ARTITUDE, новое поколение каркасов, разрабатываемое этой компанией, показало, что недостаточность целевого сосуда и тромбоза не наблюдались в течение 24 мес. в предварительных отчетах с участием 48 пациентов [25]. Многоцентровое проспективное ис-

следование продемонстрировало безопасность и эффективность FORTITUDE BRS у пациентов с низким уровнем недостаточности целевых сосудов и поздней потерей просвета после лечения в течение 9 и 24 мес.

Xinsorb (Shandong Huaan Biotechnology, Китай) представляет собой покрытый сиролимуsom скаффолд, изготовленный из поли-L-лактида и имеющий толщину балки 160 мкм. Рандомизированное контролируемое исследование с участием 392 пациентов, из которых 200 больным случайной выборкой выполнили стентирование скаффолдом Xinsorb и 192 стентами Tivoli (Essen Technology, Китай), показало, что Xinsorb достиг лучших результатов при реваскуляризации целевых поражений, вызванных ишемией (соответственно 1,0 и 4,9 %), и в отношении тромбоза стента (соответственно 0,5 и 0,5 %). Кроме того, MACE и тромбоза скаффолда не наблюдались в исследовании XINSORB, включавшем 27 случаев [26]. Каркас XINSORB был эффективен и безопасен при лечении одиночных коронарных поражений *de novo* в клиническом исследовании, включавшем 19 пациентов и продолжавшемся 6 мес., показана отрицательная связь между показателем заживления и продолжительностью имплантации, а также постдилатацией [27].

Клиническое наблюдение

Клинический пример — наблюдение за пациентом, которому имплантировали 3 биodeградируемых стента Absorb BVS, в течение 10 лет. Процедуре подверглись ПМЖВ (передняя межжелудочковая ветвь), ОВ (огигающая артерия), ПКА (правая коронарная артерия). Скаффолды в РФ разрешены к применению с лета 2013 г., в нашей клинике ГКБ № 79 ДЗ г. Москвы они применялись с осени 2013 г.

Пациент Х. 59 лет поступил в клинику для плановой коронарографии с жалобами на давящие боли за грудиной при физической нагрузке, которые в покое купировались. Диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения 2 ФК. Фон: Гипертоническая болезнь III ст. риск ССО 4. В анализах крови и мочи без особенностей. Коронарная ангиография (КАГ) выполнена 29 апреля 2014 г., выявлен стеноз ПМЖВ до 70 %, ДВ — стеноз 50–60 % (диаметр менее 2 мм), ОВ — стеноз в проксимальной трети на 75 %, ПКА — субокклюзия в проксимальной трети. Одномоментно выполнены ангиопластика и стентирование средней трети ПМЖВ стентом Absorb 3,0×18 мм, ангиопластика и стентирование средней трети ПКА стентом Absorb 2,5×18 мм. Через 10 дней (07.05.2014) выполнена ангиопластика и стенти-

рование ОВ стентом Absorb 3,0×18 мм. Следует отметить, что операционные бригады были разные при выполнении процедур, хотя все хирурги следовали рекомендациям производителя по применению скаффолдов, а также отсутствовала возможность внутрисосудистой визуализации.

Контроль КАГ в феврале 2015 г. — стенты без рестенозирования. В сентябре 2015 г. возврат клиники стенокардии, на КАГ рестеноз в стенте ОВ до 60 % (рис. 1). Выполнена ангиопластика in-stent стеноза ОВ 28.09.2015 г. Март 2016 г.: ангиопластика in-stent рестеноза ОВ

19.03. Ноябрь 2016 г.: ангиопластика in-stent рестеноза ОВ. ОКТ выполнена 01.11 (рис. 2). В апреле 2017 г. очередной рестеноз, после чего пациенту в этой области имплантировали металлический лекарственный стент DES Xience 2,75×38 мм (03.04.2017). Пациент принимал двойную лекарственную терапию на протяжении 10 лет (препарат коплавикс 75+100 мг 1 р/д. вечером), при этом никаких предикторов к склонности кровоточивости не было.

Через 6 мес. после очередной ангиопластики появился рестеноз, в апреле 2017 г. выполне-

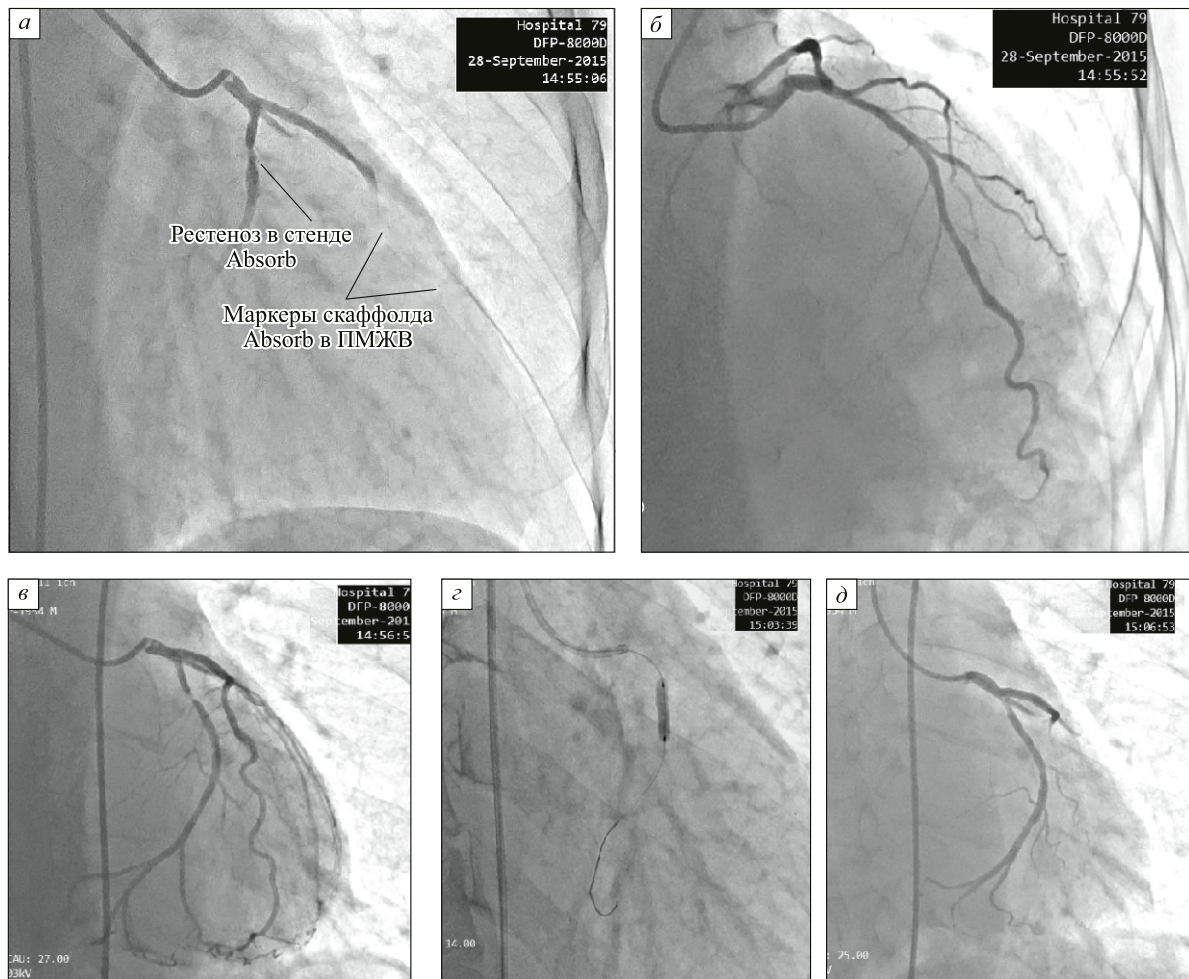


Рис. 1. Коронарография ЛКА (сентябрь 2015 г.), визуализируется ствол ЛКА, ПМЖВ (метки скаффолда Absorb) и ОВ с рестенозом в скаффолде (а); ПМЖВ стентирована в средней трети, без рестеноза (б); рестеноз в стенте ОВ (в); ангиопластика в стенте Absorb NC (некомплаентный) баллон 3,5×28 мм (г); хороший результат ангиопластики ОВ (д)

Fig. 1. Angiogram of the left coronary artery (LCA) (September, 2015), LCA, anterior interventricular branch (left anterior descending, LAD) (Absorb scaffold marks) and the left circumflex artery (LCx) with restenosis in the area of the implanted scaffold are visualized (a); LAD stented in middle third, without restenosis (б); restenosis in the stented segment of the LCx (в); angioplasty in the area of a previously installed Absorb using an NC (non-compliant) 3.5×28 mm balloon (г); a good result of angioplasty in the LCx (д)

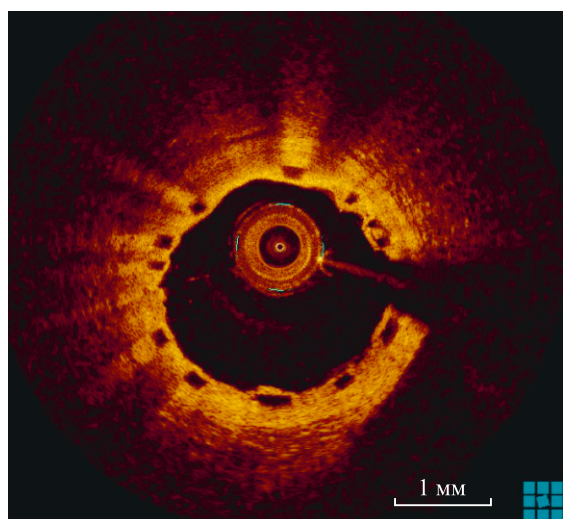


Рис. 2. ОКТ скаффолда Absorb 3,5×28 мм, на снимке отсутствует хорошая эндотелизация, некоторые балки скаффолда сломлены и выдаются в просвет артерии

Fig. 2. Optical coherent tomography at the site of the Absorb 3.5×28 mm scaffold installation, there is no good endothelization, some scaffold beams are broken and protrude into the lumen of the artery

но стентирование «стент в стент» DES Xience 2,75×38 мм, в январе 2024 г. выполнена контрольная ангиография (рис. 3). Заключение КАГ: Тип кровообращения — левый; Ствол ЛКА — обычно развит, без видимого гемодинамически значимого стенозирования; ПМЖВ — в среднем сегменте визуализируются метки ранее имплантированного биорезорбируемого стента — проходим, без признаков рестенозирования

ния, на остальных участках артерия без видимого гемодинамически значимого стенозирования; ОВ — в среднем сегменте визуализируются контуры ранее имплантированного металлического стента — проходим, в дистальной части с рестенозированием до 50 % (Тип IV), на остальных участках артерия с неровными контурами, без видимого гемодинамически значимого стенозирования; ПКА — в среднем сегменте визуализируются метки ранее имплантированного биорезорбируемого стента — проходим, без признаков рестенозирования, на остальных участках артерия без видимого гемодинамически значимого стенозирования. Выполнено инвазивное измерение градиента давления на аортальном клапане. Средний градиент составил 35 мм рт. ст., пиковый — 44 мм рт. ст. Результаты описанного наблюдения за пациентом, у которого

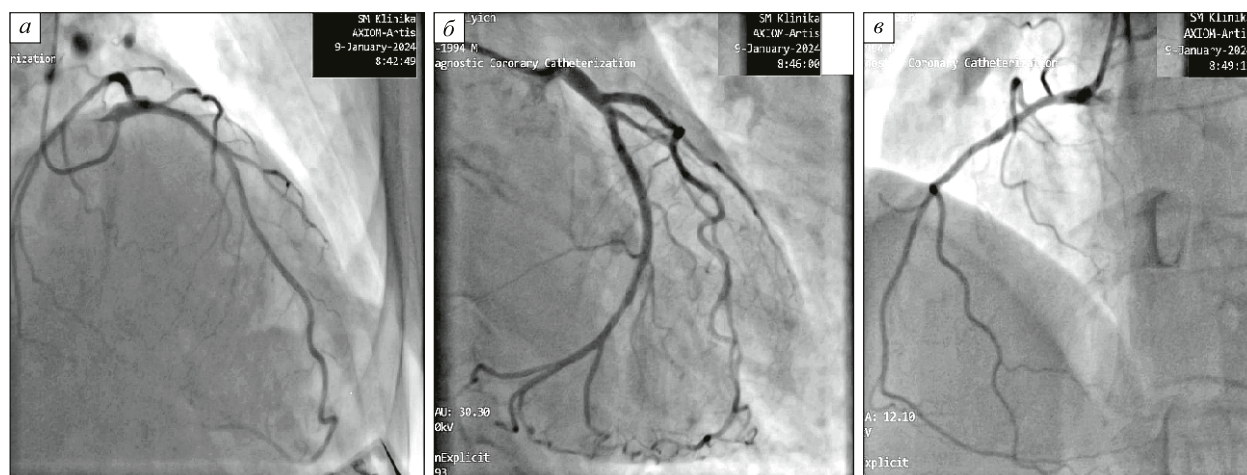


Рис. 3. Коронарография ЛКА (январь 2024 г.), ПМЖВ — визуализируются маркеры скаффолда (средняя треть ПМЖВ, Absorb 3,0×18 мм от 2014 г.), сегмент проходим, без рестеноза (а); коронарография ОВ — визуализируется металлический стент (DES Xience 2,75×38 мм от апреля 2017 г.), проходим, без рестеноза (б); коронарография ПКА — визуализируются маркеры скаффолда (средняя треть, Absorb 2,5×18 мм, от 2014 г.), сегмент проходим, без рестеноза (в)

Fig. 3. Angiogram of LCA (January, 2024), LAD - scaffold markers are visualized (in middle third, Absorb 3.0×18 mm, from 2014), the segment is passable, without restenosis (a); angiogram of LCx — a metal stent is visualized (DES Xence 2.75×38mm. from 2017) — the segment is passable, without restenosis (б); angiogram of the right coronary artery — scaffold markers are visualized (Absorb 2.5×18 mm in middle third, from 2014), the segment is passable, without restenosis (в)

одномоментно имплантированы скаффолды и металлический покрытый стент, демонстрируют хорошие сопоставимые данные на протяжении длительного времени.

Заключение

Компания Эбботт прекратила выпуск биоразстворимых стентов Absorb BVS в 2017 г. Продемонстрировано достаточное количество различных скаффолдов, возможных к применению на сегодняшний день, но только один из них массово имплантировался во всем мире. Самое большое количество исследований, наблюдений и сравнений с металлическими стентами происходило со скаффолдом Absorb. Выявлены с помощью ОКТ и внутрисосудистого УЗИ предикторы тромбоза и рестеноза скаффолда в ранние сроки. Определена оптимальная двойная дезагрегантная терапия. В нашем примере имплантировано три скаффолда, у одного пациента с одинаковой лекарственной терапией, но разными операционными бригадами, при полном отсутствии ОКТ или внутрисосудистого УЗИ. Два стента на протяжении 10 лет — без рестеноза, один стент — постоянный ежегодный рестеноз до того времени, пока в него не имплантировали металлический стент. В итоге в двух крупных сосудах отсутствуют инородные тела, восстановилась вазомоторика стентированных сегментов, нет признаков прогрессирования атеросклероза. На наш взгляд, у скаффолдов довольно большое будущее. Быть «пионером» и показывать хорошие результаты через много лет — это большой прорыв в лечении атеросклероза коронарных артерий. Надеемся в скором будущем увидеть достойный скаффолд.

Список литературы / References

1. Serruys P.W., Ormiston J., van Geuns R.J., de Bruyne B., Dudek D., Christiansen E., Chevalier B., Smits P., McClean D., Koolen J., Windecker S., Whitbourn R., Meredith I., Wasungu L., Ediebah D., Veldhof S., Onuma Y. A polylactide bioresorbable scaffold eluting everolimus for treatment of coronary stenosis: 5-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016; 67: 766–776. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.060
2. Onuma Y., Dudek D., Thuesen L., Webster M., Nieman K., Garcia-Garcia H.M., Ormiston J.A., Serruys P.W. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2013; 6: 999–1009. doi: 10.1016/j.jcin.2013.05.017
3. Brugaletta S., Radu M.D., Garcia-Garcia H.M., Heo J.H., Farooq V., Girasis C., Geuns R.J., Thuesen L., McClean D., Chevalier B., Windecker S., Koolen J., Rapoza R., Miquel-Hebert K., Ormiston J., Serruys P.W. Circumferential evaluation of the neointima by optical coherence tomography after ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation: can the scaffold cap the plaque? *Atherosclerosis*, 2012; 221: 106–112. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.008
4. Brugaletta S., Heo J.H., Garcia-Garcia H.M., Farooq V., van Geuns R.J., de Bruyne B., Dudek D., Smits P., Koolen J., McClean D., Dorange C., Veldhof S., Rapoza R., Onuma Y., Bruining N., Ormiston J., Serruys P.W. Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur. Heart. J.*, 2012; 33: 1325–1333. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.071.
5. Загоруйко А.И., Сидельников А.В., Шевчук И.В., Колединский А.Г. Эффективность и безопасность применения биорезорбируемых скаффолдов Absorb BVS при лечении ишемической болезни сердца у пациентов, страдающих сахарным диабетом. *Вестн. последиплом. мед. образования*, 2019; 4: 11–14. [Zagorulko A.I., Sidelnikov A.V., Shevchuk I.V., Koledinsky A.G. The efficacy and safety of Absorb BVS bioresorbable scaffolds in treatment of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Post-Qualifying Medical Education Herald*. 2019; 4: 11–14. (In Russ.)].
6. Ali Z.A., Serruys P.W., Kimura T., Gao R., Ellis S.G., Kereiakes D.J., Onuma Y., Simonton C., Zhang Z., Stone G.W. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*, 2017; 390: 760–772. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31470-8
7. Ali Z.A., Gao R., Kimura T., Onuma Y., Kereiakes D.J., Ellis S.G., Chevalier B., Vu M.T., Zhang Z., Simonton C., Serruys P.W., Stone G. Three-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation*, 2018; 137: 464–479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031843
8. Kereiakes D.J., Ellis S.G., Metzger D.C., Caputo R.P., Rizik D.G., Teirstein P.S., Litt M.R., Kini A., Kabour A., Marx S., Popma J.J., Tan H.T., Ediebah D., Simonton C., Stone G.W. ABSORB III Investigators. Clinical outcomes before and after complete everolimus-eluting bioresorbable scaffold resorption: five-year follow-up from the ABSORB III trial. *Circulation*, 2019; 140: 1895–1903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042584
9. Kozuma K., Tanabe K., Hamazaki Y., Okamura T., Ando J., Ikari Y., Nakagawa Y., Kusano H., Ediebah D., Kimura T. ABSORB Japan Investigators. Long-term outcomes of absorb bioresorbable vascular scaffold vs. Everolimus-eluting metallic stent — a randomized comparison through 5 years in Japan. *Circul. J.*, 2020; 84: 733–741. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1184

10. Stone G.W., Kimura T., Gao R., Kereiakes D.J., Ellis S.G., Onuma Y., Chevalier B., Simonton C., Dressler O., Crowley A., Ali Z.A., Serruys P.W. Time-varying outcomes with the absorb bioresorbable vascular scaffold during 5-year follow-up: a systematic meta-analysis and individual patient data pooled study. *JAMA Cardiol.*, 2019; 4: 1261–1269. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4101
11. Verheye S., Ormiston J.A., Stewart J., Webster M., Sanidas E., Costa R., Chamie D., Abizaid A.S., Pinto I., Morrison L., Toyloy S., Bhat V., Yan J., Abizaid A. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2014; 7: 89–99. doi: 10.1016/j.jcin.2013.07.007
12. Abizaid A., Costa R.A., Schofer J., Ormiston J., Maeng M., Witzentichler B., Botelho R., Costa J.R., Chamie D., Abizaid A., Castro J., Morrison L., Toyloy S., Vinayak Bhat V., Yan J., Verheye S. Serial multimodality imaging and 2-year clinical outcomes of the novel DESolve novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system for the treatment of single de novo coronary lesions. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2016; 9: 565–574. doi: 10.1016/j.jcin.2015.12.004
13. Nef H., Wiebe J., Boeder N., Dörr O., Bauer T., Hauptmann K.E., Latib A., Colombo A., Fischer D., Rudolph T., Foin N., Richardt G., Hamm C. A multicenter post-marketing evaluation of the Elixir DESolve® Novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system: First results from the DESolve PMCF study. *Catheterizat. Cardiovasc. Interv.*, 2018; 92: 1021–1027. doi: 10.1002/ccd.27550
14. Mattesini A., Boeder N., Valente S., Löblich K., Dörr O., Secco G.G., Foin N., Caiazzo G., Ghione M., Gensini G.F., Porto I., Mario C.D., Nef H. Absorb vs. DESolve: an optical coherence tomography comparison of acute mechanical performances. *EuroIntervention*. 2016; 12: e566–e573. doi: 10.4244/EI-JV12I5A96
15. Mattesini A., Bartolini S., Sorini Dini C., Valente S., Parodi G., Stolicova M., Meucci F., Mario C.D. The DESolve novolimus bioresorbable scaffold: from bench to bedside. *J. Thorac. Dis.*, 2017; 9 (Suppl. 9): S950–S958. doi: 10.21037/jtd.2017.07.25
16. Abizaid A., Carrié D., Frey N., Lutz M., Weber-Albers J., Dudek D., Chevalier B., Weng S., Costa R., Anderson J., Stone G.W.; FANTOM II Clinical Investigators. 6-month clinical and angiographic outcomes of a novel radiopaque sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: the FANTOM II Study. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2017; 10: 1832–1838. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.033
17. Simonsen J.K., Holck E.N., Carrié D., Frey N., Lutz M., Weber-Albers J., Dudek D., Daemen J., Dijkstra J., Maule C.F., Neghabat O., Lassen J.F., Anderson J., Christiansen E.H., Abizaid A., Ramsing Holm N.R. Mechanical performance and healing patterns of the novel sirolimus-eluting bioresorbable Fantom scaffold: 6-month and 9-month follow-up by optical coherence tomography in the FANTOM II study. *Open Heart*, 2019; 6:e000941. doi: 10.1136/openhrt-2018-000941
18. Waksman R., Lipinski M.J., Acampado E., Cheng Q., Adams L., Torii S., Gai J., Torguson R., Hellenga D., Joner M., Harder C., Zumstein P., Finn A.V., Kolodgie F.D., Virmani R., Waksman R. Comparison of acute thrombogenicity for metallic and polymeric bioabsorbable scaffolds: magmaris versus absorb in a porcine arteriovenous shunt model. *Circul. Cardiovasc. Interv.*, 2017; 10: e004762. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004762
19. Erbel R., di Mario C., Bartunek J., Bonnier J., de Bruyne B., Eberli F.R., Erne P., Haude M., Heublein B., Horrigan M., Ilesley C., Böse D., Koolen J., Lüscher T.F., Weissman N., Waksman R. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*, 2007; 369: 1869–1875. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60853-8
20. Haude M., Erbel R., Erne P., Verheye S., Degen H., Vermeersch P., Wijnbergen I., Weissman N., Prati F., Waksman R., Koolen J. Safety and performance of the DRUG-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention*, 2016; 12: e160–e166. doi: 10.4244/EIJ-D-15-00371
21. Haude M., Ince H., Toelg R., Lemos P.A., von Birgelen C., Christiansen E.H., Wijns W., Neumann F.J., Eeckhout E., Garcia-Garcia H.M., Waksman R. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: three-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *EuroIntervention*, 2020; 15: e1375–e1382. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01000
22. Verheye S., Wlodarczak A., Montorsi P., Bennett J., Torzewski J., Haude M., Vrolix M., Buck T., Aminian A., Schaaf R.J., Nuruddin A.A., Lee M.K.Y. Twelve-month outcomes of 400 patients treated with a resorbable metal scaffold: insights from the BIOSOLVE-IV registry. *EuroIntervention*, 2020; 15: e1383–e1386. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01058
23. Zheng J.F., Qiu H., Tian Y., Hu X.Y., Luo T., Wu C., Tian Y., Tang Y., Song L., Li L., Xu L., Xu B., Gao R. Preclinical evaluation of a novel sirolimus-eluting iron bioresorbable coronary scaffold in porcine coronary artery at 6 months. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2019; 12: 245–255. doi: 10.1016/j.jcin.2018.10.020
24. Qi Y., Qi H., He Y., Lin W., Li P., Qin L., Hu Y., Chen L., Liu Q., Sun H., Liu Q., Zhang G., Cui Sh., Hu J., Yu L., Zhang D., Ding J. Strategy of metal-polymer composite stent to accelerate biodegradation of iron-based biomaterials. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018; 10: 182–192. doi: 10.1021/acsami.7b15206
25. Vahl T.P., Gasior P., Gongora C.A., Ramzipoor K., Lee C., Cheng Y., McGregor J., Shibuya M., Estrada E.A., Conditt G.B., Kaluza G.L., Granada J.F. Four-year polymer biocompatibility and vascular healing profile of a novel ultrahigh molecular weight amorphous PLLA bioresorbable vascular scaffold: an OCT study in healthy porcine coronary arteries. *EuroIntervention*, 2016; 12: 1510–1518. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00308

26. Jinnouchi H., Torii S., Sakamoto A., Kolodgie F.D., Virmani R., Finn A.V. Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2019; 16: 286–304. doi: 10.1038/s41569-018-0124-7
27. Lv X., Shen L., Wu Y., Ge L., Chen J., Yin J., Wang R., Ji M., Hong B., Ge J. Healing score of the Xinsorb scaffold in the treatment of de novo lesions: 6-month imaging outcomes. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*, 2018; 34: 1009–1016. doi: 10.1007/s10554-018-1326-0

Сведения об авторах:

Алексей Иванович Загорулько — ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения МИ РУДН; зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2, Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» г. Москвы», Москва, Россия, SPIN РИНЦ: 5092-7397, ORCID: 0009-0000-9735-8073, e-mail: alexrus80@yandex.ru

Михаил Викторович Черняев — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению МИ РУДН, Москва, Россия, SPIN РИНЦ: 1509-3248, ORCID: 0000-0003-4925-7475, e-mail: mikhailcherniaev@mail.ru

Антон Геннадьевич Колединский — д-р мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению МИ РУДН, Москва, Россия, e-mail: koledant@mail.ru

Information about the authors:

Alexei I. Zagorulko, MD, assistant at the department of cardiology, endovascular surgery and hybrid methods of diagnosis and treatment of Medical institute RUDN University. Head of department of endovascular surgery in State budgetary healthcare institution of the city of Moscow “Moscow city clinical oncological hospital №1 of the Department of health”, Moscow, Russia. SPIN РИНЦ: 5092-7397, ORCID: 0009-0000-9735-8073, e-mail: alexrus80@yandex.ru

Mikhail V. Chernyaev, candidate of medical sciences, MD, assistant of the department of hospital surgery with a course in pediatric surgery of Medical institute RUDN University, endovascular surgery, Moscow, Russia, SPIN РИНЦ: 1509-3248, ORCID: 0000-0003-4925-7475, e-mail: mikhailcherniaev@mail.ru

Anton G. Koledinskiy, doctor of medical sciences, head of the department of cardiology, endovascular surgery and hybrid methods of diagnosis and treatment endovascular surgery of Medical institute RUDN University, Moscow, Russia, e-mail: koledant@mail.ru

Статья поступила 14.05.2024

После доработки 27.05.2024

Принята к печати 04.06.2024

Received 14.05.2024

Revision received 27.05.2024

Accepted 04.06.2024



Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и кардиометаболические заболевания

А.П. Каширина, Г.И. Симонова

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

Аннотация

На современном этапе холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности (ХС неЛПВП), интенсивно изучается в качестве предиктора смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение его содержания ассоциировано с инсулинорезистентностью, которая является патогенетическим фактором развития атерогенной (смешанной) дислипидемии, что характерно для лиц с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В настоящем обзоре проанализированы тенденции уровня ХС неЛПВП начиная с 1985 г. в зарубежных странах и в Российской Федерации. Основываясь на результатах международных эпидемиологических исследований, сделаны выводы о возможности прогнозирования риска развития МС и СД2, используя в качестве маркера концентрацию ХС неЛПВП. Показана необходимость проведения проспективных когортных исследований в российской популяции, направленных на оценку роли ХС неЛПВП в ранней диагностике МС и СД2. Выполнен поиск литературных источников в электронных информационных базах данных eLIBRARY.RU и PubMed. В анализ включались исследования, результаты которых опубликованы с 1990 по 2023 г.

Ключевые слова: холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, атерогенная дислипидемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Рег. № 122031700115-7.

Автор для переписки: Симонова Г.И., e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Для цитирования: Каширина А.П., Симонова Г.И. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и кардиометаболические заболевания. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 183–194. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-183-194

Non-high-density lipoproteins cholesterol and cardiometabolic diseases

A.P. Kashirina, G.I. Simonova

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

Abstract

At the present stage, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) is intensively studied as a predictor of mortality from cardiovascular diseases. An increase in non-HDL-C content is associated with insulin resistance, which is a pathogenetic factor in the development of atherogenic (mixed) dyslipidemia, which is typical for people with metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (TDM2). This review analyzes trends in non-HDL-C level since 1985 in foreign countries and in the Russian Federation. Based on the results of international epidemiological studies, conclusions are substantiated about the possibility of predicting the risk of developing MS and type 2 diabetes using the non-HDL-C. The necessity of conducting prospective cohort studies in the Russian population aimed at assessing the role of non-HDL-C in the early diagnosis of MS and TDM2 is shown. The search for literary sources in the electronic information databases eLIBRARY.RU and PubMed. The analysis included studies published from 1990 to 2023.

Keywords: non-high-density lipoprotein cholesterol, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the budget theme "Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population". Reg. No. 122031700115-7

Correspondence: Simonova G.I., e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Citation: Kashirina A.P., Simonova G.I. Non-high-density lipoproteins cholesterol and cardiometabolic diseases. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 183–194. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-183-194

Введение

Ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2 типа (СД2) имеют высокую распространенность как в России, так и в зарубежных странах [1, 2]. Основной причиной негативных тенденций роста кардиометаболических нарушений является недостаточный контроль ведущих факторов риска, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, несбалансированное питание, малоподвижный образ жизни, которые определяют высокую вероятность развития атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ).

Существует тесная связь между МС, СД2 и атерогенной дислипидемией, основным проявлением которой является увеличение концентрации мелких плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Клинические испытания с использованием новейших гиполипидемических препаратов показали, что уменьшение содержания ХС ЛПНП до целевых значений приводит к снижению смертности у пациентов с установленными АССЗ. Несмотря на это у больных возникают повторные сердечно-сосудистые события и/или прогрессируют ССЗ, что в литературе определяется как «остаточный риск» [3, 4]. Известно, что остаточные риски сердечно-сосудистой смертности связаны с повышением концентрации липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апо В), наряду

с другими факторами риска ССЗ и неудовлетворительным контролем уровня ХС ЛПНП [5]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что апо В и ХС, не входящий в состав ЛПВП (ХС неЛПВП), превосходят ХС ЛПНП в прогнозировании риска ССЗ. Метаанализ 12 эпидемиологических исследований, включающих 233 455 участников, показал, что относительный риск (ОР) фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий наименьший для ХС ЛПНП (1,25), промежуточный по величине для ХС неЛПВП (1,34) и максимальный для апо В (1,43) [6].

В ряде исследований доказана ассоциация увеличения уровня апо В с наличием кардиометаболических заболеваний, в частности с МС и СД2 [5, 7]. Однако определение содержания апо В в практическом здравоохранении ограничено, в этом смысле использование в качестве маркера ХС неЛПВП более перспективно для коррекции дислипидемии при метаболических нарушениях. ХС неЛПВП представляет собой ХС, переносимый всеми потенциально атерогенными частицами липопротеинов, содержащими апо В. Его содержание рассчитывается как разница между концентрацией ХС ЛПВП и общего ХС [8]. В 2019 г. в журнале *The Lancet* опубликованы результаты исследований Международного консорциума ассоциации уровня ХС неЛПВП с ССЗ и разработан инструмент для оценки индивидуальной долгосрочной вероятности развития ССЗ [9]. В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосуди-

стных заболеваний (ESC) и российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена показатель ХС неЛПВП используется в актуализированных шкалах Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2) и Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE2-OP) для прогнозирования 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у людей в возрасте 40–69 лет, а также у лиц 70 лет и старше [10, 11]. Поскольку показатель ХС неЛПВП учитывает уровень ХС ЛПНП и других апо В-содержащих липопротеинов, его изучение при МС и СД2 может более точно характеризовать дислипидотеинемии (ДЛП), что делает актуальным его изучение при данных патологиях.

Авторами выполнен поиск литературных источников в электронных информационных базах данных eLIBRARY.RU и PubMed. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «атерогенная дислипидемия», «ХС неЛПВП», «ХС неЛПВП и МС», «ХС неЛПВП и СД2». В анализ включались исследования, результаты которых опубликованы с 1990 по 2023 г.

Эпидемиологические аспекты изучения ХС неЛПВП

Изучение содержания ХС неЛПВП и его ассоциаций с факторами риска ССЗ началось в конце прошлого столетия. Ниже приведена динамика уровня ХС неЛПВП, проанализированная в крупных эпидемиологических исследованиях различных популяций. Концентрация ХС неЛПВП в Европе изучалась в рамках проекта AMORIS в Швеции с участием 149 121 лица в возрасте 30–85 лет [12]. В этом проспективном популяционном когортном исследовании с периодом наблюдения с 1985 по 2002 г. проанализированы ассоциации содержания апо В и ХС неЛПВП с риском нефатального и фатального острого инфаркта миокарда (ОИМ). Средний уровень ХС неЛПВП в 1985 г. у мужчин составил 4,60 ммоль/л, у женщин – 4,39 ммоль/л. Авторами получены данные о том, что повышение концентрации ХС неЛПВП является более сильным атерогенным фактором риска развития ОИМ, чем увеличение содержания ХС ЛПНП. Следует отметить, что вклад повышенного уровня ХС неЛПВП в развитие фатальных сердечно-сосудистых событий был ниже у лиц старше 65 лет по сравнению с подгруппами молодого и среднего возраста.

Тренды содержания ХС неЛПВП в США изучены в проекте NHANES у лиц обоего пола старше 20 лет. В трех одномоментных исследованиях, проходивших в период с 1988 по

2010 г., оценивали уровень основных липидных показателей у 37810 участников. Концентрация ХС неЛПВП в исследуемой популяции варьировала от 3,72 до 4,01 ммоль/л [13]. За более чем двадцатилетний период наблюдения отмечено линейное снижение скорректированного по возрасту уровня ХС неЛПВП. Содержание ХС неЛПВП у мужчин было больше, чем у женщин, и на период 2007–2010 гг. составило в среднем 3,8 и 3,6 ммоль/л соответственно.

По данным международного проекта HAPIEE (2002–2005 гг.), при обследовании репрезентативной выборки городского населения Кракова (Польша), шесть центров Чехии и Новосибирска (Россия) была определена концентрация ХС неЛПВП и других липидов [14]. Для польской ($n = 9267$), чешской ($n = 6874$) и российской ($n = 9328$) популяций средний уровень ХС неЛПВП составил 4,40, 4,33 и 4,74 ммоль/л соответственно, в мужских и женских когортах – 4,42 и 4,39 ммоль/л, 4,35 и 4,32 ммоль/л, 4,51 и 4,94 ммоль/л соответственно, таким образом, содержание ХС неЛПВП в женской выборке российской популяции было на 12 % выше, чем в польской и чешской.

Ряд кросс-секционных исследований показал снижение среднепопуляционного уровня ХС неЛПВП за период с 1998 по 2015 г. В Китае ($n = 5142$) в 7 одномоментных исследованиях населения в возрасте ≥ 30 лет он варьировал от 3,71 ммоль/л в 1998 г. до 3,15 ммоль/л в 2015 г., т.е. снизился на 15 % [15]. В Корейском исследовании KNHANES обследованы 73935 лиц в возрасте старше 20 лет. Проект проводился с 2005 по 2015 г. и состоял из шести этапов – KNHANES I (1998 г.), II (2001 г.), III (2005 г.), IV (2007–2009 гг.), V (2010–2012 гг.) и VI (2013–2015 гг.) [16]. Анкетирование включало три компонента: опрос о состоянии здоровья, медицинское обследование и анализ питания. Диапазон среднего содержания ХС неЛПВП в динамике у мужчин варьировал от 4,07 до 3,34 ммоль/л, у женщин – от 3,86 до 3,04 ммоль/л после стандартизации показателей по гиполлипидемической терапии, доля его уменьшения составила 18 и 21 % соответственно. В отсутствие гиполлипидемической терапии концентрация ХС неЛПВП практически не изменилась за 10 лет наблюдения.

В литературе широко представлены данные серии исследований, проведенных Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) – всемирной сетью исследователей в области здравоохранения, целью которой является систематическое документирование мировых тенденций факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Проанализиро-

вано 1127 популяционных исследований, включающих лиц старше 18 лет из 200 стран (за исключением России) [17]. Глобальное стандартизированное по возрасту среднее содержание ХС неЛПВП в 2018 г. составило 3,3 ммоль/л для мужчин и 3,3 ммоль/л для женщин. За 38-летний период наблюдения (с 1980 по 2018 г.) оно оставалось практически неизменным, снизившись лишь на 0,02 ммоль/л у женщин и на 0,01 ммоль/л у мужчин. В развитых странах (Северо-Западная Европа, Центральная Европа, страны Запада) зафиксировано уменьшение средней концентрации ХС неЛПВП на 0,3 ммоль/л, в странах с развивающейся экономикой (в Восточной и Юго-Восточной Азии, некоторых частях Африки) — повышение на 0,2 ммоль/л.

Более детальный анализ возрастных характеристик уровня ОХС и ХС неЛПВП проведен NCD-RisC за период с 1970 по 2018 г. Исследование включало 82 млн участников из 23 стран Запада и Азии с формированием возрастных групп 40–59 и 60–79 лет [18]. Снижение содержания ОХС у лиц 40–59 лет в англоязычных странах с высоким уровнем дохода было обусловлено увеличением уровня ХС ЛПВП и снижением концентрации ХС неЛПВП. Исключение составили мужчины и женщины в Германии и Норвегии, а также мужчины в Чехии и Словакии, где содержание ХС ЛПВП и ХС неЛПВП уменьшилось. Рост уровня ОХС в Японии, Южной Корее был обусловлен увеличением концентрации ХС ЛПВП и снижением уровня ХС неЛПВП. Напротив, рост содержания ОХС в Китае начиная с 2015 г. был связан с увеличением концентрации ХС неЛПВП. Более выраженное уменьшение уровня ХС неЛПВП наблюдалось в странах Северной Европы (Финляндии, Исландии, Норвегии), Западно-Центральной Европы (Бельгии, Швейцарии, Германии) и Восточно-Центральной Европы (Чехии, Литве, Словакии). В англоязычных странах с высоким уровнем дохода (Австралии, Канаде, Новой Зеландии, Великобритании, США) и странах Южной Европы (Италии, Испании, Франции) падение было менее интенсивное, что связано с низким исходным содержанием ХС неЛПВП. В возрастных группах 60–79 лет практически во всех странах средний уровень ОХС, ХС неЛПВП в динамике уменьшился, особенно в Австралии и Великобритании. По мнению авторов, снижение содержания ХС неЛПВП в западных странах, которое началось в 1980-х годах, до начала широкого использования статинов, связано с благоприятными изменениями в рационе питания — заменой насыщенных жиров на ненасыщенные и сокращением содержания трансжиров. В отличие от

западных стран, в Восточной и Юго-Восточной Азии потребление продуктов животного происхождения, рафинированных углеводов и пальмового масла существенно возросло, что объясняет рост содержания ХС неЛПВП.

Изучение многолетних трендов основных липидных параметров крови проводилось в России с 1985 г. на основе двух баз данных, MONICA (1985–1995 г.) и HAPIEE (2002–2005 гг.), у лиц 45–64 лет, $n = 10\,272$ [19]. Содержание ХС неЛПВП у лиц обоего пола варьировало от 4,53 до 4,70 ммоль/л, со значительным снижением в 1995 г. до 4,07 ммоль/л. В мужской выборке концентрация ХС неЛПВП изменялась от 4,34 до 4,50 ммоль/л, в женской — от 4,71 до 4,87 ммоль/л с «провалом» в период социально-экономической перестройки в России. Анализ временных трендов позволил констатировать 15%-й прирост уровня ХС неЛПВП в 2005 г. по сравнению с 1985 г. Динамика смертности от ССЗ в городской сибирской популяции за период с 1985 по 2008 г. сопоставима с изменениями содержания ХС неЛПВП в тот же период [20].

В Российской Федерации по данным многоцентрового проекта ЭССЕ-РФ ($n = 22\,373$), с периодами наблюдения 2012–2014 гг. и 2017 г., проведен анализ уровня ХС неЛПВП у лиц в возрасте 35–64 лет [21]. Его среднее значение составило 4,16 ммоль/л, мужская и женская выборки по величине данного показателя не различались. С увеличением возраста отмечался рост содержания ХС неЛПВП у женщин, тенденция его снижения наблюдалась у мужчин в возрастной подгруппе старше 55 лет. Прирост показателя ассоциировался с наличием артериальной гипертензии и гиперурикемии у лиц обоего пола, ожирения у мужчин и курения у женщин. Выявлена связь концентрации ХС неЛПВП с некоторыми социально-экономическими факторами: у женщины с высшим образованием она была наименьшей, у мужчин не зависела от уровня образования и дохода семьи. Высокий уровень ХС неЛПВП ассоциировался с увеличением смертности от ССЗ.

Ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и АССЗ

Ассоциации уровня ХС неЛПВП со смертностью от всех причин и ССЗ изучены в ряде крупных когортных исследований. В проспективном когортном исследовании WHILA (Швеция, $n = 6\,916$) у женщин в возрасте 50–59 лет с периодом набора участниц с 1995 по 2000 г. при оценке прогностической значимости содержания ХС неЛПВП для определения риска

развития ИБС [22] обнаружена линейная зависимость между показателями после поправки на возраст, физическую нагрузку, курение, соотношение окружность талии / окружность бедра, артериальное давление (АД) и СД; абсолютный риск ИБС через 15 лет составил 10,6 % в 5-м квинтиле.

В когорте лиц старше 18 лет в США ($n = 32\,405$) анализировалась ассоциация уровня ХС неЛПВП с общей и сердечно-сосудистой смертностью у субъектов, изначально не имевших ССЗ [23]. За пятнадцатилетний период наблюдения (с 1999 по 2014 г.) произошло 2859 (8,82%) случаев смерти от всех причин и 551 (1,70%) случай смерти от ССЗ. Пороговые значения ХС неЛПВП для общей смертности и смертности от ССЗ составили 4,23 и 3,54 ммоль/л, ОР (95 % ДИ) при увеличении содержания ХС неЛПВП на 1 ммоль/л – 1,13 (1,00–1,27) и 1,14 (0,98–1,34) соответственно. В когортном исследовании CCLS (Cooper Center Longitudinal Study) (США, $n = 36\,375$) у лиц со средним возрастом 42 года без ССЗ установлено, что уровень ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л ассоциирован с ростом смертности от ИБС [24]. В исследовании NHANES ($n = 12\,169$, средний возраст 57 лет) показано, что ОР (95 % ДИ) для общей смертности и смертности от ССЗ при увеличении содержания ХС неЛПВП на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) и наличии артериальной гипертензии составляет 1,03 (1,01–1,05) и 1,09 (1,05–1,14) соответственно, пороговые значения концентрации ХС неЛПВП для фатальных исходов составляют 4,09 и 4,92 ммоль/л соответственно [25].

В 2019 г. опубликованы результаты исследования многонационального консорциума с использованием ХС неЛПВП для стратификации популяционного риска ССЗ. В скрининге использовались данные обследования 524 444 человек из 44 когорт мира со средним возрастом участников 51 год, период наблюдения составил 43 года (с 1970 по 2013 г.) [9]. В качестве пороговых значений ХС неЛПВП авторы использовали целевой уровень ХС ЛПНП, основываясь на Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г. для когорт по различным категориям сердечно-сосудистого риска, добавив к ним 30 мг/дл (0,77 ммоль/л). Частота ССЗ увеличивалась при возрастании концентрации ХС неЛПВП в диапазоне от 2,6 до 5,7 ммоль/л и составляла от 7,7 до 43,6 % соответственно. При уровне ХС неЛПВП $\geq 5,7$ ммоль/л ОР ССЗ был в 2 раза больше, чем при содержании ХС неЛПВП $< 2,6$ ммоль/л. Авторы заключили, что повышение концентрации ХС неЛПВП связано с долгосрочным прогнозом

сердечно-сосудистого риска. Раннее интенсивное вмешательство на протяжении всей жизни, возможно, приведет к замедлению развития атеросклероза. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом профилактической кардиологии в новой шкале десятилетнего риска фатальных и нефатальных исходов SCORE 2 и SCORE OP вместо уровня ОХС предложено использовать содержание ХС неЛПВП [10]. Целевая терапевтическая концентрация ХС неЛПВП определена на уровне $< 2,2$ ммоль/л для категории очень высокого риска, $< 2,6$ ммоль/л – для категории высокого риска, $< 3,4$ ммоль/л – для категории умеренного риска [26]. Доказанная более сильная прогностическая способность величины показателя в отношении риска развития ССЗ по сравнению с ХС ЛПНП, по мнению экспертов в области атеросклероза, позволяет использовать его в качестве одной из целей терапии дислипидемии [27].

Ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и МС

Как известно, ХС неЛПВП включает не только ХС ЛПНП, но и ХС ТГ-богатых частиц (липопротеины очень низкой и промежуточной плотности), повышение их содержания связано с инсулинорезистентностью, которая является основным патогенетическим фактором развития как ДЛП, так и других компонентов МС и СД2 [28–30]. Основываясь на подтвержденной значимости ХС неЛПВП в лучшем прогнозировании риска развития ССЗ, за счет остаточного ХС, можно предположить возрастание риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при умеренном повышении уровня ХС ЛПНП, но существенном увеличении концентрации ХС неЛПВП, что может быть связано с дополнительным увеличением атерогенности липидного спектра крови при абдоминальном ожирении, МС, предиабете и СД2. Вопрос состоит в том, можно ли прогнозировать риск развития МС и СД2, используя в качестве маркера содержание ХС неЛПВП, например, при наличии одного или двух компонентов МС, как это часто бывает в молодых группах населения, младше 40 лет. Актуальность поставленной задачи очевидна: это реальный путь к примордиальной профилактике не только ССЗ, но и других неинфекционных заболеваний.

Метаанализ, проведенный M. Parham et al, включал 24 исследования ($n = 33\,085$) из США, Ирана, Южной Кореи, Японии, Китая, Турции, Индии и был направлен на оценку ассоциаций между содержанием ХС неЛПВП и МС у взрослых и детей [31]. ОШ наличия МС по крите-

риям NCEP ATP III составило 3,77 (95 % ДИ 2,14–5,39), по критериям IDF – соответственно 2,71 (1,98–3,44). Авторы заключили, что вероятность диагноза МС почти в 3 раза больше у лиц с высоким уровнем ХС неЛПВП и что данный показатель является более надежным параметром прогнозирования МС у взрослых. Кроме того, продемонстрирована связь между содержанием ХС неЛПВП и отдельными компонентами МС: повышенным АД, ожирением, гипертриглицеридемией, нарушением углеводного обмена. В исследовании NHANES (2003–2006 гг.) у лиц старше 20 лет также продемонстрированы ассоциации гиперХС неЛПВП с компонентами МС [32]. Среди лиц с уровнем ТГ в сыворотке $\geq 2,3$ ммоль/л содержание ХС неЛПВП более 3,37 ммоль/л имели 13 % взрослых. В подгруппе 35–64 лет отмечалась повышенная частота гиперХС неЛПВП, которая была ассоциирована с 6-кратным увеличением частоты ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²).

В российской популяции у лиц 45–69 лет, по данным проекта НАРИЕЕ ($n = 9360$), концентрация ХС неЛПВП при МС у мужчин и женщин составила 5,0 и 5,3 ммоль/л соответственно, без МС – 4,2 и 4,5 ммоль/л [33]. При наличии МС частота гиперХС неЛПВП (определяемая по уровню ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л) составила 92,4 % у мужчин и 95,1 % у женщин. Средние значения кардиометаболических показателей (абдоминального ожирения, индекса массы тела, систолического и диастолического АД, содержания глюкозы плазмы крови, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП) у лиц с уровнем ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л, были больше, чем при значении $<3,4$ ммоль/л. Частота МС в квинтильном распределении ХС неЛПВП была выше в последнем квинтиле по сравнению с первым.

Существует и противоположная точка зрения. Так, А. Liu et al. не подтвердили гипотезу о том, что гиперХС неЛПВП является прогностическим критерием наличия МС [34]. В исследовании ($n = 800$) определена отрезная точка содержания ХС неЛПВП 4,14 ммоль/л для диагностики МС, но авторы резюмировали, что низкая чувствительность (Se 46 %, Sp 72 %) данного показателя может упускать часть лиц с МС или неправильно идентифицировать людей, находящихся в группе риска по наличию МС. Тем не менее результаты подтверждают, что нарастание концентрации ХС неЛПВП увеличивает вероятность наличия МС у лиц, находящихся в верхнем тертиле по сравнению с лицами, находящимися в нижнем тертиле, после стандартизации на вмешивающиеся факторы.

Ассоциации уровня ХС неЛПВП с МС дают основание утверждать, что изучение содержа-

ния ХС неЛПВП может способствовать определению наличия и прогнозирования развития МС. При этом встает вопрос о необходимости определения отрезных точек, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью для оценки рисков развития МС. В одномоментном исследовании лиц в возрасте 20–70 лет в Испании ($n = 60799$) с периодом набора участников с 2012 по 2016 г. оценивали риск наличия МС. В среднем концентрация ХС неЛПВП у лиц с наличием и отсутствием МС (по критериям NCEP ATP III) составила 4,61 и 3,60 ммоль/л соответственно [35]. Содержание ХС неЛПВП $\geq 3,05$ ммоль/л было связано с повышенным шансом наличия МС по сравнению с более низким уровнем ХС неЛПВП: ОШ 17,18 (95 % ДИ 14,29–20,65) и ОШ 3,08 (95 % ДИ 2,77–3,42) соответственно. Аналогичные данные получены в иранском исследовании SuRFNCD–2007 ($n = 2125$) [36]: у лиц в возрасте 25–64 года с наличием и отсутствием МС (по критериям NCEP ATP III) концентрация ХС неЛПВП равнялась 4,63 и 3,84 ммоль/л соответственно; уровень ХС неЛПВП, при котором достоверно увеличивался шанс наличия МС, составил $\geq 3,96$ ммоль/л.

В когортном иранском исследовании MASHAD ($n = 4684$) с периодом наблюдения 10 лет изучали ассоциации уровня ХС неЛПВП с новыми случаями МС, определяемого по критерию IDF [37]. Наличие гиперХС неЛПВП определяли при содержании ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л. Средний уровень ХС неЛПВП у здоровых лиц составил 2,96 ммоль/л, у лиц с МС – 3,59 ммоль/л. В возрастной группе 35–65 лет без АССЗ и без приема гипотензивных, сахароснижающих, липидснижающих препаратов ОР развития МС через 10 лет составил 1,42 (95 % ДИ 1,25–1,62). Также был проанализирован вклад отдельных компонентов МС в развитие его новых случаев. Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин вносили наибольший вклад в риск МС – ОР 2,32 (95 % ДИ 1,45–2,9). Величина АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 85 мм рт. ст. повышала риск развития МС – ОР 1,25 (95 % ДИ 1,11–1,41). Лица с уровнем ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л имеют примерно на 42 % больший риск развития метаболических нарушений в течение 10 лет.

Ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и СД2

При коморбидных состояниях ССЗ, АГ, МС, СД2, сопровождающихся атерогенной дислипидемией, происходит кумулятивное увеличение риска смертности от ССЗ [38–40]. Изучение

ассоциации между содержанием ХС неЛПВП и нарушениями углеводного обмена, его влияния на риски развития новых случаев СД2 представлено результатами ряда эпидемиологических исследований.

В метаанализе 13 исследований ($n = 156\,381$), проводимых в США, Японии, Китае, Израиле, Италии, Нидерландах, со средним возрастом участников старше 45 лет оценивалась связь уровня ХС неЛПВП с риском развития ССЗ у лиц с СД2 и без него за период с 2001 по 2018 г. [41]. Анализ подгрупп выявил независимую ассоциацию между повышением концентрации ХС неЛПВП и увеличением ОР развития ССЗ у лиц с СД2 до 1,99 (95 % ДИ 1,57–2,51) и в общей популяции (ОР 1,59, 95 % ДИ 1,46–1,72). При наличии высокого уровня ХС неЛПВП рекомендовано раннее терапевтическое вмешательство по его коррекции, особенно у лиц с СД2. У лиц с СД 2 типа с максимальным содержанием ХС неЛПВП риск ССЗ увеличивался на 99 %.

В когортном проспективном исследовании NHANES III (1988–1994 гг.) в США ($n = 1122$) оценивали риск смерти от ССЗ в зависимости от уровня ХС неЛПВП у участников старше 20 лет с наличием СД2 [42]. В среднем концентрация ХС неЛПВП в популяции составила 4,51 ммоль/л, у мужчин – 4,28 ммоль/л, у женщин – 4,71 ммоль/л. Более высокий ОР смерти от ССЗ у лиц с СД2, равный 2,25 (95 % ДИ 1,30–3,91), отмечался при уровне ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л, при содержании ХС неЛПВП $< 3,37$ ммоль/л он составил 1,34 (95 % ДИ 0,75–2,39). Одним из уникальных результатов данного исследования стала тесная ассоциация уровня ХС неЛПВП и риска смерти от ишемического инсульта среди взрослых с диагностированным СД2: ОР 2,91 (95 % ДИ 0,89–9,57) при концентрации ХС неЛПВП $< 3,37$ ммоль/л и 5,34 (95 % ДИ 1,88–15,16) при содержании ХС неЛПВП $\geq 3,37$ ммоль/л. Авторы предположили, что концентрация ХС неЛПВП в сыворотке крови может являться важной целью в лечении дислипидемии для снижения смертности от ССЗ среди взрослых с СД2.

По данным исследования НАРИЕЕ ($n = 9\,360$), у лиц городской сибирской популяции 45–69 лет средний уровень ХС неЛПВП в подгруппе с СД2 у мужчин составил 5,1 ммоль/л, у женщин – 5,6 ммоль/л, у лиц без СД2 – 4,4 и 4,9 ммоль/л соответственно [33]. Частота гиперХС неЛПВП, определяемой при содержании ХС неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л, при СД2 как у мужчин, так и у женщин была выше, чем при его отсутствии. Отмечалось увеличение частоты СД2 по мере нарастания уровня ХС неЛПВП

при его квинтильном распределении. Распространенность СД2 в 5-м квинтиле концентрации ХС неЛПВП составила 36,8 % у мужчин и 34,2 % у женщин.

В одномоментном исследовании в Китае ($n = 7\,667$) с участниками старше 43 лет изучали прогностическую способность липидных параметров в ранней диагностике нарушений углеводного обмена [43]. Обследованных разделили на три группы согласно критериям ВОЗ 1999 г.: нормальная толерантность к глюкозе ($n = 5884$), нарушение толерантности к глюкозе ($n = 1283$) и СД2 ($n = 500$); средний уровень ХС неЛПВП составил 3,08, 3,49 и 3,72 ммоль/л соответственно. Результаты логистического регрессионного анализа продемонстрировали самую высокую прогностическую способность ХС неЛПВП для диагностики нарушений углеводного обмена по сравнению с другими липидными параметрами (содержание ХС ЛПНП, ОХС, ОХС/ХС ЛПВП, ТГ, ТГ/ХС ЛПВП, ХС ЛПВП). ОШ для выявления предиабета по концентрации ХС неЛПВП равнялось 1,41 (95 % ДИ 1,32–1,51), для СД2 – 1,80 (95 % ДИ 1,63–1,98) после стандартизации на вмешивающиеся факторы. Отрезная точка уровня ХС неЛПВП для диагностики предиабета составила 3,19 ммоль/л (Se 64,9 %; Sp 55,3 %), для СД2 – 3,13 ммоль/л (чувствительность 79,4 %, специфичность 52,6 %). В другом одномоментном китайском исследовании ($n = 2\,680$) среднее содержание ХС неЛПВП для лиц с СД2 ($n = 819$), не принимающих липидснижающую терапию, равнялось 4,1 ммоль/л, для лиц без нарушений углеводного обмена – 3,43 ммоль/л [44], отрезная точка для шанса наличия СД2 – 3,76 ммоль/л (чувствительность 62,1 %, специфичность 52,6 %, площадь под кривой 0,715).

В иранском исследовании SuRFNCD-2007 ($n = 2\,125$) продемонстрировано, что концентрация ХС неЛПВП у субъектов с МС и СД2 в возрасте 25–64 лет, в среднем равнявшаяся 4,59 и 4,08 ммоль/л соответственно, была достоверно выше, чем у лиц без СД2 [36]; отрезная точка для диагностики наличия СД2 составила 4,39 ммоль/л (чувствительность 58,4 %, специфичность 73,9 %). Ассоциация уровня ХС неЛПВП и апо В с риском развития СД2 изучена в ретроспективном исследовании в Корее ($n = 84\,394$) у лиц в возрасте 20–89 лет без нарушений углеводного обмена [45]. Спустя 3,3 года наблюдения у 6584 человек развился СД2 типа. Исходно содержание ХС неЛПВП в подгруппе лиц без развития СД2 составило 3,39 ммоль/л, в подгруппе с новыми случаями СД2 – 3,61 ммоль/л. Концентрация ХС неЛПВП и апо В продемонстрировала более тесную связь с развитием СД2 (ОР 1,27, 95 %

ДИ 1,24–1,29 и ОР 1,27, 95 % ДИ 1,23–1,30 соответственно), чем другие традиционные показатели липидограммы. Повышенный уровень ХС неЛПВП был независимо связан с риском развития СД2 при стандартизации по возрасту, полу, окружности талии, систолическому АД, семейному анамнезу диабета, содержанию глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Авторы сделали вывод, что атерогенная дислипидемия, характеризующаяся увеличением концентрации аро В и ХС неЛПВП в сыворотке крови, может являться предиктором новых случаев СД2.

В когортном проспективном корейском исследовании KoGES ($n = 7608$) у лиц 40–69 лет оценивали связь между уровнем ХС неЛПВП и развитием новых случаев СД2 при его квантильном распределении [46]. В течение тринадцатилетнего периода наблюдения (2001–2014 гг.) впервые возникший СД2 выявлен у 1442 человек (18,9 %), ОР СД2 возростал со второго квартиля уровня ХС неЛПВП (3,16–3,68 ммоль/л) после стандартизации по вмешивающимся переменным. Был сделан вывод: чем больше содержание ХС неЛПВП, тем выше риск возникновения СД 2 типа, независимо от других факторов риска. В проспективном когортном исследовании NAGALA, Япония ($n = 15464$), у лиц в возрасте 19–79 лет определена отрезная точка концентрации ХС неЛПВП для прогнозирования новых случаев СД2 – 3,80 ммоль/л (чувствительность 67,2 %, специфичность 59,4 %), в среднем содержание ХС неЛПВП у лиц с СД2 составило 4,2 ммоль/л, у лиц без СД2 – 3,59 ммоль/л [47]. Минимальный уровень ХС неЛПВП при наличии СД2 выявлен в Японии, Корее, Китае, Иране, максимальный – в США, РФ. Отрезные точки ХС неЛПВП для диагностики наличия и риска развития СД2 типа существенно варьируют, от 3,13 до 4,39 ммоль/л.

Заключение

В результате крупномасштабных исследований уровень ХС неЛПВП признан независимым предиктором АССЗ и введен в рискометр SCORE2 для лиц ≥ 40 лет и SCORE2-OP для групп населения ≥ 70 лет. Изучение траекторий содержания ХС неЛПВП за длительный период наблюдения в мире показал, что произошло их существенное перераспределение. В географических регионах и странах с низким и средним уровнем дохода населения, где распространенность ДЛП, в частности, частота гиперХС неЛПВП, кардиоваскулярная заболеваемость и смертность в 1980 г. были меньше, чем в экономически развитых странах, к 2018 г. ситуа-

ция изменилась в худшую сторону. Обратная, более благоприятная тенденция констатируется в странах Запада. Ряд исследователей связывают данные изменения с развитием эффективных профилактических программ среди населения этих стран, с более здоровым образом жизни и лучшим контролем концентрации ХС ЛПНП с помощью статинов и комбинированной липидснижающей терапии. С одной стороны, эти факты обосновывают необходимость дальнейшего мониторингирования ДЛП, других факторов риска и эпидемиологической ситуации в отношении АССЗ во всем мире, в том числе в РФ. С другой стороны, необходимы значительные усилия по раннему выявлению и эффективно-му контролю нарушений липидного обмена для профилактики ССЗ и снижения сердечно-сосудистой смертности с учетом географических, региональных, этнических и социально-экономических факторов.

Учитывая высокое распространение и значительное влияние ожирения и МС на развитие СД2 и ССЗ, важно раннее выявление групп риска для более тщательного обследования, интенсивного вмешательства с коррекцией образа жизни и инициацией медикаментозного лечения. Лицам высокого сердечно-сосудистого риска с ожирением, гипертриглицеридемией, МС и СД2 в соответствии с существующими рекомендациями показано определение содержания ХС неЛПВП, так как он также является предиктором остаточного риска ССЗ. Кроме того, дальнейшие исследования в этом направлении помогут обосновать использование повышенного уровня ХС неЛПВП у лиц без МС и СД 2 для прогнозирования их развития и способствовать разработке программ примордиальной профилактики не только ССЗ, но и ряда других хронических неинфекционных заболеваний.

Список литературы / References

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M., Achoki T., AlBuhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anwar P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durrani A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Husseini A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagam-

- be E.K., Khalifa S.E., Kengne A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merri-man T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Nagha-vi M., Naheed A., Nand D., Narayan K.M., Nel-son E.L., Neuhauser M.L., Nisar M.I., Ohkubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Samp-son U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shi-ri R., Shiue I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vij-ver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Me-lendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J., Gaki-dou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Bur-den of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014; 384 (9945): 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических по-казателей по данным Федерального регистра са-харного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахар-ный диабет*, 2023; 26(2): 104–123. doi: 10.14341/DM13035 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulo-va O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazono-va D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological in-dicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*, 2023; 26 (2): 104–123. (In Russ.). doi: 10.14341/DM13035].
3. Sampson U.K., Fazio S., Linton M.F. Residual car-diovascular risk despite optimal LDL cholesterol re-duction with statins: the evidence, etiology, and ther-apeutic challenges. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2012; 14 (1): 1–10. doi: 10.1007/s11883-011-0219-7
4. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular dis-ease risk associated with HDL-cholesterol and tri-glycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2013; 23 (9): 799–807. doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.002
5. Behbodikhah J., Ahmed S., Elyasi A., Kasselmann L.J., de Leon J., Glass A.D., Reiss A.B. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites*, 2021; 11 (10): 690. doi: 10.3390/metabo11100690
6. Sniderman A.D., Williams K., Contois J.H., Mon-roe H.M., McQueen M.J., de Graaf J., Furberg C.D. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipo-protein B as markers of cardiovascular risk. *Circ. Car-diovasc. Qual. Outcomes*, 2011; 4 (3): 337–345. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247
7. Ulloque-Badaracco J.R., Al-Kassab-Córdova A., Hernandez-Bustamante E.A., Alarcon-Braga E.A., Huayta-Cortez M., Carballo-Tello X.L., Seminario-Amez R.A., Herrera-Añazco P., Benites-Zapata V.A. Association of apolipoproteins and lipoprotein(a) with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lipids. Health Dis.*, 2023; 22 (1): 98. doi: 10.1186/s12944-023-01860-w
8. Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., Chapman M.J., Aakre K.M., Baum H., Borén J., Bruckert E., Catapano A., Cobbaert C., Collinson P., Descamps O.S., Duff C.J., von Eckardstein A., Ham-merer-Lercher A., Kamstrup P.R., Kolovou G., Kro-nenberg F., Mora S., Pulkki K., Remaley A.T., Ri-fai N., Ros E., Stankovic S., Stavljenic-Rukavina A., Sypniewska G., Watts G.F., Wiklund O., Laitinen P.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the Eu-ropean Federation of Clinical Chemistry and Labo-ratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020; 58 (4): 496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253
9. Brunner F.J., Waldeyer C., Ojeda F., Salomaa V., Kee F., Sans S., Thorand B., Giampaoli S., Bram-billa P., Tunstall-Pedoe H., Moitry M., Iacoviello L., Veronesi G., Grassi G., Mathiesen E.B., Söder-berg S., Linneberg A., Brenner H., Amouyel P., Fer-rières J., Tamosiunas A., Nikitin Yu.P., Drygas W., Melander O., Jöckel K.H., Leister D.M., Shaw J.E., Panagiotakos D.B., Simons L.A., Kavousi M., Vasan R.S., Dullaart R.P., Wannamethee S.G., Riserus U., Shea S., de Lemos J.A., Omland T., Kuulasmaa K., Landmesser U., Blankenberg S.; Multinational Cardio-vascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardio-vascular Risk Consortium. *Lancet*, 2019; 394 (10215): 2173–2183. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X
10. Visseren F.L., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boav-ida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Fran-co O.H., Halvorsen S., Hobbs F.D., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tok-gozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease pre-vention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
11. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Али-ева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Ара-бидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмед-жанов Н.М., Балахонova Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Гал-стян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуре-вич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупля-ков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котов-ская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Не-биеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И.,

- Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 250–297. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhinov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (5): 250–297. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471].
12. Holme I., Aastveit A.H., Jungner I., Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J. Intern. Med.*, 2008; 264 (1): 30–38. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01925.x
 13. Carroll M.D., Kit B.K., Lacher D.A., Shero S.T., Mussolino M.E. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988–2010. *JAMA*, 2012; 308 (15): 1545–1554. doi: 10.1001/jama.2012.13260
 14. Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютин С.К., Паяк А., Кубинова Р., Пизи А., Бобак М. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The HAPIEE Study. *Кардиология*, 2015; 55 (5): 34–39. doi: 10.18565/cardio.2015.5.34-39 [Nikitin Yu.P., Makarenkova K.V., Malyutina S.K., Pajak A., Kubinova R., Peasey A., Bobak M. Blood lipid parameters in populations of Russia, Poland and Czech Republic: The HAPIEE study. *Kardiologia*, 2015; 55 (5): 34–39. (In Russ.). doi: 10.18565/cardio.2015.5.34-39].
 15. Zhou L., Zhao X., Heizhati M., Abulikemu S., Zhang D., Cheng Q., Ouyang W., Yao X., Hong J., Wu T., Xiamili Z., Li N. Trends in lipids and lipoproteins among adults in Northwestern Xinjiang, China, from 1998 through 2015. *J. Epidemiol.*, 2019; 29 (7): 257–263. doi: 10.2188/jea.JE20180018
 16. Kwon Y.J., Lee J.W., Kang H.T. Secular trends in lipid profiles in Korean adults based on the 2005–2015 KNHANES. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2019; 16 (14): 2555. doi: 10.3390/ijerph16142555
 17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*, 2020 ;582 (7810): 73–77. doi: 10.1038/s41586-020-2338-1
 18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *Int. J. Epidemiol.* 2020; 49 (1): 173–192. doi: 10.1093/ije/dyz099
 19. Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютин С.К. Многолетние тренды основных липидных параметров крови в сибирской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2014; 13 (3): 32–35. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-32-35 [Nikitin Yu.P., Malyutina S.K., Makarenkova K.V. Long-term trends of the main blood lipid parameters in siberian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 13 (3): 32–35. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-32-35].
 20. Симонова Г.И., Богатырев С.Н., Опенко Т.Г., Щербак Л.В., Никитин Ю.П. 23-летние тренды смертности в городской сибирской популяции. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2011; 31 (1): 96–101. [Simonova G.I., Bogatyrev S.N., Openko T.G., Shcherbakova L.V., Nikitin Yu.P. 23-years trends of mortality in urban Siberian population. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011; 31 (1): 96–101. (In Russ.)].
 21. Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редько А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2022; 18 (4): 366–375. doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01 [Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., Vilkov V.G., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Duplyakov D.V., Libis R.A., Viktorova I.A., Redko A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V., Drapkina O.M. The non-high density lipoprotein cholesterol: a modern benchmark for assessing lipid metabolism disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2022; 18 (4): 366–375. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01].
 22. Calling S., Johansson S.E., Wolff M., Sundquist J., Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a 17-year follow-up study of women in southern Sweden. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2021; 21 (1): 163. doi: 10.1186/s12872-021-01971-1
 23. Huang Y., Yan M.Q., Zhou D., Chen C.L., Feng Y.Q. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in general adult population. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1065750. doi: 10.3389/fcvm.2023.1065750
 24. Abdullah S.M., Defina L.F., Leonard D., Barlow C.E., Radford N.B., Willis B.L., Rohatgi A., McGuire D.K.,

- de Lemos J.A., Grundy S.M., Berry J.D., Khera A. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*, 2018; 138 (21): 2315–2325. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273
25. Cheng Q., Liu X.C., Chen C.L., Huang Y.Q., Feng Y.Q., Chen J.Y. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol levels with all-cause and cardiovascular mortality among patients with hypertension. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 8: 707701. doi: 10.3389/fcvm.2021.707701
26. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
27. Raja V., Aguiar C., Alsayed N., Chibber Y.S., El-Badawi H., Ezhov M., Hermans M.P., Pandey R.C., Ray K.K., Tokgozoglu L., Zambon A., Berrou J.P., Farnier M. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis*, 2023; 383: 117312. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312
28. Haffner S.M. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27 (1): 68–71. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s68
29. Butnariu L.I., Gorduza E.V., Țarcă E., Pânzaru M.C., Popa S., Stoleriu S., Lupu V.V., Lupu A., Cojocaru E., Trandafir L.M., Moisă Ș.M., Florea A., Stătescu L., Bădescu M.C. Current data and new insights into the genetic factors of atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome. *Diagnostics (Basel)*, 2023; 13 (14): 2348. doi: 10.3390/diagnostics13142348
30. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (2): 786. doi: 10.3390/ijms2302078
31. Mardi P., Abdi F., Ehsani A., Seif E., Djalalinia S., Heshmati J., Shahrestanaki E., Gorabi A.M., Qorbani M. Is non-high-density lipoprotein associated with metabolic syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022; 13: 957136. doi: 10.3389/fendo.2022.957136
32. Tóth P.P., Potter D., Ming E.E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J. Clin. Lipidol.*, 2012; 6 (4): 325–330. doi: 10.1016/j.jacl.2012.05.002
33. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малутина С.К., Шербаклова Л.В., Каширина А.П., Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Ассоциации холестерина липопротеинов невысокой плотности с метаболическим синдромом, диабетом и артериальной гипертензией в популяции 45–69 лет. *Артериальная гипертензия*, 2022; 28 (5): 501–517. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517 [Simono-
- va G.I., Mustafina S.V., Ryamar O.D., Malyutina S.K., Shcherbakova L.V., Kashirina A.P., Nikitin Yu.P., Ragino Yu.I. Association of non-high-density lipoprotein hypercholesterol with metabolic syndrome, diabetes and arterial hypertension in the population of 45–69 years adults. *Arterial Hypertension*, 2022; 28 (5): 501–517. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517].
34. Liu A., Reaven G.M. Is measurement of non-HDL cholesterol an effective way to identify the metabolic syndrome? Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: *NMCD*, 2013; 23 (11): 1122–1127. doi:10.1016/j.numecd.2012.12.001
35. Wang S., Tu J., Pan Y. Threshold effects in the relationship between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 2501–2506. doi: 10.2147/DMSO.S232343
36. Ghodsi S., Meysamie A., Abbasi M., Ghalehtaki R., Esteghamati A., Malekzadeh M.M., Asgari F., Gouya M.M. Non-high-density lipoprotein fractions are strongly associated with the presence of metabolic syndrome independent of obesity and diabetes: a population-based study among Iranian adults. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 2017; 16: 25. doi: 10.1186/s40200-017-0306-6
37. Vazirian F., Darroudi S., Rahimi H.R., Latifi M., Shakeri B., Abolbashari S., Mohammadpour A.H., Esmaily H., Mouhebat M., Samadi S., Mobarhan M.G. Non-HDL cholesterol and long-term follow-up outcomes in patients with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.*, 2023; 22 (1): 165. doi: 10.1186/s12944-023-01923-y
38. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *PMЖ*, 2014; 22 (13): 943–958. [Ametov A.S., Kurочкин И.О., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *RMZh*, 2014; 22 (13): 943–958. (In Russ.)].
39. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*, 2014; 57 (8): 1542–1551. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6
40. Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Вавилова Т.В., Панов А.В., Обрезан А.Г., Калашников В.Ю., Арутюнов Г.П., Константинов В.О. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022; 1 (46): 31–38. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003 [Gurevich V.S., Koziołova N.A., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Vavilova T.V., Panov A.V., Obrezan A.G., Kalashnikov V.Yu., Arutyunov G.P., Konstantinov V.O. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. *J. Atherosclerosis Dyslipidemias*, 2022; 1 (46): 31–38. (In Russ.). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003].
41. Cao Y., Yan L., Guo N., Yu N., Wang Y., Cao X., Yang S., Lv F. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes*

- Res. Clin. Pract.*, 2019; 147: 1–8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.11.002
42. Li C., Ford E.S., Tsai J., Zhao G., Balluz L.S., Gidding S.S. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and risk of death from cardiovascular diseases among U.S. adults with diagnosed diabetes: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2011; 10: 46. doi: 10.1186/1475-2840-10-46
 43. Zhou Y., Yang G., Qu C., Chen J., Qian Y., Yuan L., Mao T., Xu Y., Li X., Zhen S., Liu S. Predictive performance of lipid parameters in identifying undiagnosed diabetes and prediabetes: a cross-sectional study in eastern China. *BMC Endocr. Disord.*, 2022; 22 (1): 76. doi: 10.1186/s12902-022-00984-x
 44. Guo W., Qin P., Lu J., Li X., Zhu W., Xu N., Wang J., Zhang Q. Diagnostic values and appropriate cutoff points of lipid ratios in patients with abnormal glucose tolerance status: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.*, 2019; 18 (1): 130. doi: 10.1186/s12944-019-1070-z
 45. Hwang Y.C., Ahn H.Y., Park S.W., Park C.Y. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol are more powerful predictors for incident type 2 diabetes than fasting glucose or glycated hemoglobin in subjects with normal glucose tolerance: a 3.3-year retrospective longitudinal study. *Acta Diabetol.*, 2014; 51 (6): 941–946. doi: 10.1007/s00592-014-0587-x
 46. Seo I.H., Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J. Non-HDL cholesterol as a predictor for incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: longitudinal findings over 12 years. *Transl. Res.*, 2022; 243: 52–59. doi: 10.1016/j.trsl.2021.12.008
 47. Sheng G., Liu D., Kuang M., Zhong Y., Zhang S., Zou Y. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in evaluating incident diabetes risk. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2022; 15: 1677–1686. doi: 10.2147/DMSO.S355980

Сведения об авторах:

Анастасия Петровна Каширина, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000–0002–1968–9712, e-mail: kashrina_a_p_91@mail.ru

Галина Ильинична Симонова, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000–0002–4030–6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia P. Kashirina, junior researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000–0002–1968–9712, e-mail: kashrina_a_p_91@mail.ru

Galina I. Simonova, doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000–0002–4030–6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Статья поступила 10.04.2024

После доработки 12.05.2024

Принята к печати 21.05.2024

Received 10.04.2024

Revision received 12.05.2024

Accepted 21.05.2024



ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

**Рекомендации Европейского общества кардиологов 2023 г.
по ведению острых коронарных синдромов**

**Разработаны специальной группой по лечению острых коронарных синдромов
Европейского общества кардиологов (далее ESC)**

Полный текст Рекомендаций опубликован: *European Heart Journal*, 2023; 44, 3720–3826.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>

1. Преамбула

Руководство оценивает и обобщает имеющиеся данные с целью оказания помощи медицинским работникам в предложении наилучшего диагностического или терапевтического подхода к отдельному пациенту с данным заболеванием. Руководство предназначено для использования медицинскими работниками, а Европейское общество кардиологов (ESC) предоставляет свои рекомендации в свободном доступе.

Руководство ESC не отменяет индивидуальной ответственности медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом или лицом, осуществляющим уход за пациентом, где это уместно и/или необходимо. В обязанности медицинского работника также входит проверка правил, применимых в каждой стране к лекарствам и устройствам на момент назначения, и, при необходимости, соблюдение этических норм своей профессии.

Руководство ESC отражает официальную позицию ESC по данной теме и регулярно обновляется. Политику и процедуры ESC по разработке и изданию руководств ESC можно найти на веб-сайте ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Члены данной целевой группы были отобраны ESC для представления специалистов, занимающихся медицинским обслуживанием пациентов с этой патологией. Процедура отбора была направлена на то, чтобы включить участников со всего региона ESC и из соответствующих специализированных сообществ ESC. Внимание уделялось разнообразию и инклюзивности, особенно в отношении пола и страны происхождения. Целевая группа провела критическую оценку диагностических и терапевти-

ческих подходов, включая оценку соотношения риска и пользы. Сила каждой рекомендации и уровень доказательств, подтверждающих их, были взвешены и оценены в соответствии с заранее установленными шкалами, как описано ниже. Целевая группа следовала процедурам голосования ESC, и все утвержденные рекомендации подлежали голосованию с достижением согласия не менее 75 % среди членов с правом решающего голоса.

Эксперты комиссий по написанию и рецензированию предоставили формы декларации интересов для всех отношений, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Их заявления о заинтересованности были рассмотрены в соответствии с правилами заявления ESC о заинтересованности, с которыми можно ознакомиться на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>) и были собраны в отчет, опубликованный в дополнительном документе к руководству. Целевая группа получила всю финансовую поддержку от ESC без какого-либо участия отрасли здравоохранения.

Комитет ESC по рекомендациям для клинической практики (CPG) контролирует и координирует подготовку новых руководств и отвечает за процесс утверждения. Руководство ESC проходит тщательный анализ Комитетом CPG и внешними экспертами, в том числе членами со всего региона ESC и из соответствующих специализированных сообществ ESC и национальных кардиологических обществ. После соответствующих изменений руководство подписывается всеми экспертами, участвующими в Целевой группе. Окончательный документ подписан Комитетом CPG для публикации в *European Heart Journal*. Руководство было разработано после тщательного рассмотрения научных и

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс	Определение	Формулировка, которую следует использовать
I	Доказательства и/или общее согласие с тем, что данное лечение или процедура являются полезными и результативными	Рекомендуется/показано
II	Противоречивые данные и/или расхождение во мнениях относительно полезности/эффективности данного лечения или процедуры	
IIa	Весомость доказательств/мнений говорит в пользу полезности/эффективности	Следует рассмотреть
IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени подтверждается фактическими данными/мнением	Можно рассмотреть
III	Доказательства или общее согласие с тем, что данное лечение или процедура не являются полезными/неэффективными, а в некоторых случаях могут быть вредными	Не рекомендуется

медицинских знаний и доказательных данных, доступных на момент их написания. Прилагаются таблицы доказательных данных, обобщающие результаты исследований, послуживших основой для разработки руководства. ESC предупреждает читателей, что технический язык может быть неверно истолкован, и снимает с себя какую-либо ответственность в этом отношении.

В данном руководстве может быть представлено использование лекарственных средств, не рекомендованных к применению (off-label), если имеется достаточный уровень доказательств, что это может считаться целесообразным с медицинской точки зрения при данном заболевании. Однако окончательные решения, касающиеся конкретного пациента, должны приниматься ответственным медицинским работником, уделяющим особое внимание:

- Конкретной ситуации пациента. Если иное не предусмотрено национальными нормативными актами, использование off-label должно быть ограничено ситуациями, когда это отвечает интересам пациента с точки зрения качества, безопасности и эффективности лечения, и только после того, как пациент был проинформирован и дал согласие.

- Медико-санитарным правилам конкретной страны, указаниям государственных органов по регулированию лекарственных средств и этическим правилам, которым подчиняются медицинские работники, где это применимо.

2. Введение

Основные аспекты ведения пациентов с острыми коронарными синдромами, описанные в этом Руководстве Европейского общества кардиологов (ESC), кратко представлены на рис. 1.

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на начальном этапе может наблюдаться широкий спектр клинических признаков и симптомов, и важно, чтобы об этом была хорошо осведомлена как широкая общественность, так и медицинские работники. Если есть подозрение на ОКС, подумайте об «А.С.С.» при первоначальной оценке. Это включает в себя выполнение электрокардиограммы (ЭКГ) для оценки наличия аномалий (А) или признаков ишемии, сбор анамнеза для оценки клинического статуса (С) и проведение целевого клинического обследования для оценки клинической стабильности гемодинамики (S).

На основании первоначальной оценки врач может принять решение о целесообразности немедленного инвазивного вмешательства.

Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) требуется первичное чрескожное коронарное вмешательство (или фибринолиз, если ЧКВ в течение 120 мин невозможно); пациентам с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) с признаками очень высокого риска требуется немедленная ангиография ± ЧКВ, если показано; пациентам с ОКСбпST и признаками

Таблица 2. Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные, полученные в результате многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные, полученные в результате одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или данные из небольших исследований, ретроспективных исследований, реестров

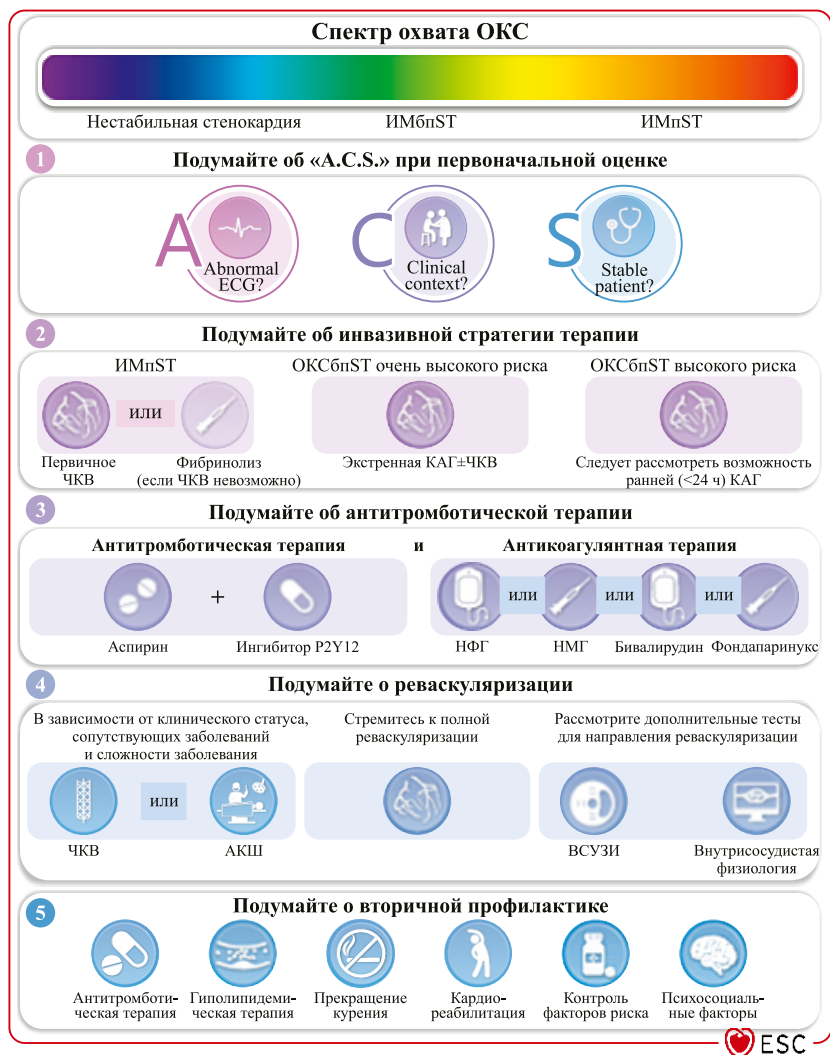


Рис. 1. Центральная иллюстрация

высокого риска следует пройти стационарную ангиографию (следует рассмотреть возможность проведения ангиографии в течение 24 часов). Пациентам с ОКС остро показана комбинация антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии. Большинству пациентов с ОКС в конечном итоге предстоит реваскуляризация, чаще всего с помощью ЧКВ. После установления окончательного диагноза ОКС важно принять меры по предотвращению повторных событий и оптимизации сердечно-сосудистого риска. Это включает медикаментозную терапию, изменения образа жизни и кардиологическую реабилитацию, а также учет психосоциальных факторов.

2.1. Определения

Острые коронарные синдромы и инфаркт миокарда

Острые коронарные синдромы (ОКС) охватывают спектр состояний, которые включают пациентов с недавними изменениями клинических симптомов или признаков, с изменениями на электрокардиограмме в 12 отведениях или без них и с резким повышением концентрации сердечного тропонина (сТn) или без него (рис. 2). Пациентам с подозрением на ОКС в конечном итоге может быть поставлен диагноз острого инфаркта миокарда (ОИМ) или нестабильной стенокардии (НС). Диагноз инфаркта миокарда (ИМ) связан с высвобождением сТn и ставится на основании четвертого универсального определения ИМ¹. НС определяется как ишемия миокарда в покое или при минимальной нагрузке при отсутствии острого повреждения/некроза кардиомиоцитов. Она характеризуется специфическими клиническими проявлениями длительной (>20 мин) стенокардии

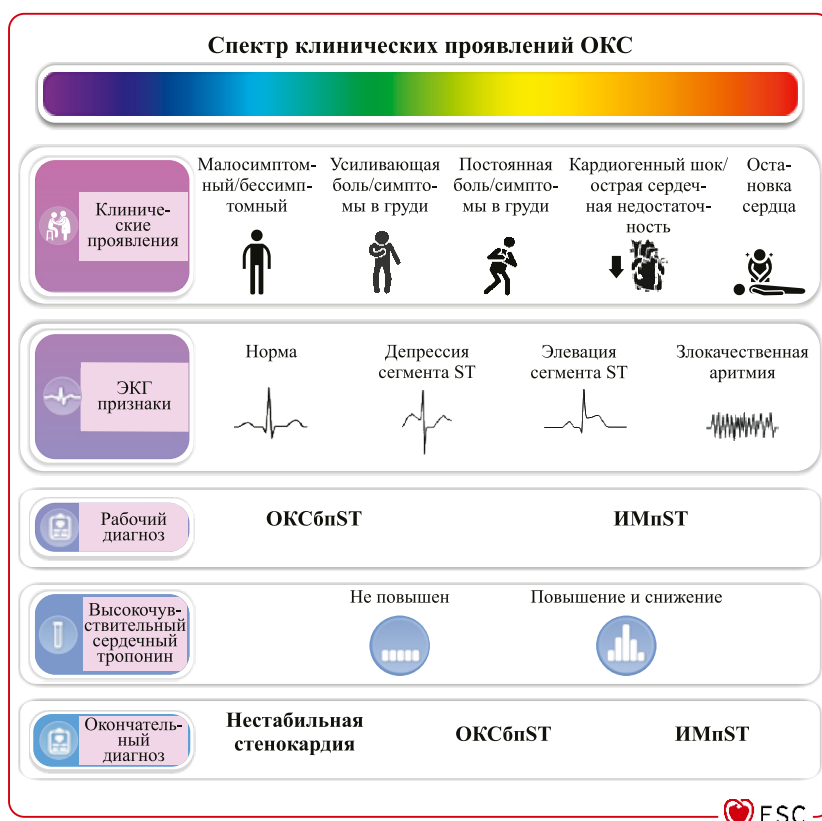


Рис. 2. Спектр клинических проявлений, электрокардиографические данные и уровни высокочувствительного сердечного тропонина у пациентов с острым коронарным синдромом

в покое; новым началом тяжелой стенокардии; стенокардией, частота которой увеличивается, она более продолжительна или ниже порогового значения; или стенокардией, возникающей после недавнего эпизода ИМ. ОКС ассоциируются с широким спектром клинических проявлений, от пациентов, у которых при поступлении отсутствуют симптомы, до пациентов с постоянным дискомфортом/симптомами в груди и пациентов с остановкой сердца, электрической/гемодинамической нестабильностью или кардиогенным шоком (КШ) (рис. 2).

Пациенты с подозрением на ОКС обычно классифицируются на основании ЭКГ при развитии заболевания для целей первоначального ведения. После этого пациенты могут быть дополнительно классифицированы на основе наличия или отсутствия повышения уровня сердечного тропонина (как только эти результаты будут доступны), как показано на рис. 2 и 3.

Эти особенности (изменения ЭКГ и повышение сердечного тропонина) важны при первичной сортировке и диагностике пациентов с ОКС, помогая стратифицировать пациентов по

степени риска и определять первоначальную стратегию ведения. Однако после фазы острого ведения и стабилизации большинство аспектов последующей стратегии ведения являются общими для всех пациентов с ОКС (независимо от исходного паттерна ЭКГ или наличия/отсутствия повышения сердечного тропонина) и, следовательно, могут рассматриваться в рамках общей стратегии. Глоссарий терминов, относящихся к инвазивным стратегиям и реперфузионной терапии, обычно используемых в этом документе, и связанные с ними определения приведены в табл. 3.

Хотя есть тесная связь, важно признать, что ОКС — это не то же самое, что ИМ¹. ОИМ определяется как некроз кардиомиоцитов в клинических условиях острой ишемии миокарда. Сюда входит ИМ, вызванный атеротромбозом (ИМ 1-го типа), а также другими потенциальными причинами ишемии миокарда и некроза миоцитов (ИМ 2-5-го типа) (Дополнительные данные, Таблица S1). Повреждение миокарда — это еще один отдельный термин, используемый для описания высвобождения

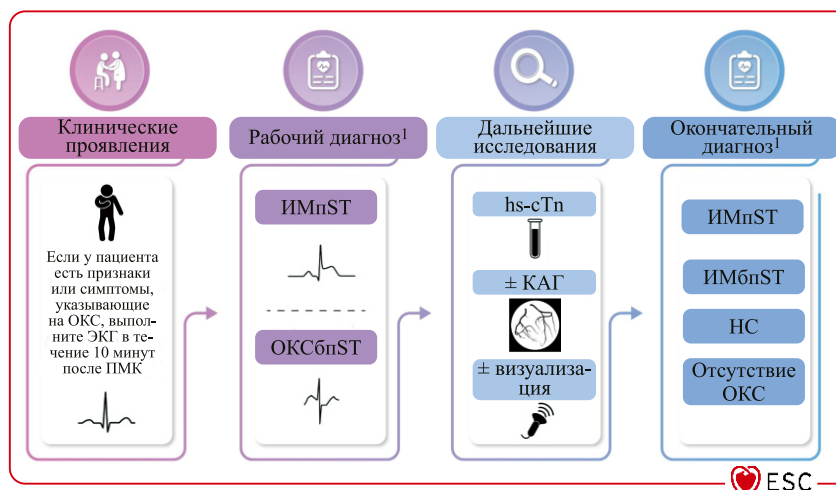


Рис. 3. Классификация пациентов с подозрением на острый коронарный синдром: от рабочего до окончательного диагноза

hs-cTn — высокочувствительный сердечный тропонин; КАГ — коронароангиография; НС — нестабильная стенокардия; ПМК — первичный медицинский контакт 1 Рабочий диагноз ОКС может быть классифицирован как ИМпСТ или ОКСбпСТ на основании доступной клинической информации и данных ЭКГ. Это позволяет провести первоначальную сортировку и оценку. 2 Окончательный диагноз основывается на симптомах, ЭКГ и уровне тропонина для диагностики ИМ, а также на результатах других исследований (например, визуализации и/или ангиографии), чтобы облегчить понимание механизма и подклассификацию типа ИМ. Пациентам, которым первоначально был поставлен рабочий диагноз ИМпСТ или ОКСбпСТ, в конечном итоге может быть поставлен окончательный диагноз отсутствия ОКС.

Таблица 3. Определения терминов, относящихся к инвазивной стратегии и реперфузионной терапии, обычно используемых в данном руководстве

Термин	Определение
Первичный медицинский контакт (ПМК)	Момент времени, когда пациент первоначально обследуется врачом, парамедиком, медсестрой или другим обученным сотрудником служб неотложной медицинской помощи, который может записать и интерпретировать ЭКГ и провести первоначальные вмешательства (например, дефибрилляцию). ПМК может проводиться либо на догоспитальном этапе, либо по прибытии пациента в больницу (например, в отделение неотложной помощи)
Диагностика ИМпСТ	Время, в течение которого пациент с ишемическими симптомами интерпретируется как имеющий ОКС и подъем сегмента ST (или эквивалент подъема сегмента T)
Первичное ЧКВ ^a	Экстренное ЧКВ с использованием баллона, стента или другого одобренного устройства, выполняемое на инфаркт-зависимой артерии без предшествующего фибринолитического лечения
Стратегия первичного ЧКВ ^a	Экстренная коронарная ангиография и ЧКВ инфаркт-зависимой артерии по показаниям
Экстренное ЧКВ ^a	Экстренное ЧКВ выполняется как можно скорее в случаях неудачного фибринолитического лечения
Рутинная стратегия раннего ЧКВ после фибринолиза ^a	Коронарная ангиография с ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, если показано, выполняется между 2 и 24 ч после успешного фибринолиза
Фармакоинвазивная стратегия ^a	Фибринолиз в сочетании со экстренным ЧКВ (в случаях неудачного фибринолиза) или обычной стратегией раннего ЧКВ (в случаях успешного фибринолиза)
Немедленная инвазивная стратегия	Экстренная коронарная ангиография (т.е. как можно скорее) и ЧКВ/АКШ инфаркт-зависимой артерии, если показано
Ранняя инвазивная стратегия	Ранняя коронарная ангиография (<24 ч с момента постановки диагноза ОКС) и ЧКВ/АКШ инфаркт-зависимой артерии, если показано
Селективная инвазивная стратегия	Коронарная ангиография ± ЧКВ/АКШ на основе клинической оценки и/или неинвазивного тестирования

тропонины вследствие механизмов, отличных от ишемии миокарда, и не отвечающий критериям ИМ, изложенным в Дополнительных данных, Таблице S1. Повреждение миокарда может быть острым или хроническим в зависимости от того, есть ли свидетельства динамического изменения повышенного уровня тропонинов при серийном исследовании. Некоторые причины повреждения миокарда включают миокардит, сепсис, кардиомиопатию такоцубо, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма и сердечную недостаточность (СН). Основное внимание в этом руководстве в значительной степени сосредоточено на ведении пациентов, которым в конечном итоге будет поставлен диагноз ИМ 1-го типа. Однако на каждом этапе ведения пациентов с ОКС врачи должны тщательно учитывать другие дифференциальные диагнозы при клинической оценке, поскольку они распространены, связаны с различными лежащими в основе патологическими механизмами, имеют разные прогнозы и часто требуют разных подходов к лечению. Более подробная информация представлена в Дополнительных данных. В целом, подробная информация о результатах отдельных исследований не будет представлена в основном руководстве. Однако в случае необходимости данная информация приводится в Дополнительных данных.

2.2. Эпидемиология острых коронарных синдромов

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенной причиной смертности и заболеваемости во всем мире,

причем значительную часть этого бремени несут страны с низким и средним уровнем дохода^{2,3}. ОКС часто является первым клиническим проявлением ССЗ. По оценкам, в 2019 г. в 57 странах-членах ESC было зарегистрировано 5,8 млн новых случаев ишемической болезни сердца³. Средняя стандартизованная по возрасту оценка заболеваемости на 100 000 человек составила 293,3 (межквартильный коэффициент 195,8–529,5). Сердечно-сосудистые заболевания остаются наиболее распространенной причиной смерти в странах-членах ESC, и по имеющимся данным за последний год на их долю приходится чуть менее 2,2 млн смертей среди женщин и чуть более 1,9 млн смертей среди мужчин. Ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, на ее долю приходится 38 % всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и 44 % у мужчин³.

2.3. Количество и разбивка рекомендаций по классам

Общее количество рекомендаций, содержащихся в данном руководстве, составляет 193. Также приводится сводная информация о рекомендациях в соответствии с классом рекомендаций и уровнем доказательности. В соответствии с классом рекомендаций дано 106 рекомендаций класса I, 70 рекомендаций класса II и 17 рекомендаций класса III. В соответствии с уровнем доказательности дано 56 рекомендаций А, 64 рекомендаций В и 73 рекомендаций С.

Таблица 4. Новые рекомендации

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендации по анти тромботической и антикоагулянтной терапии при ОКС		
Если пациенты с ОКС прекращают двойную анти тромботическую терапию (ДАТТ) для проведения аортокоронарного шунтирования, рекомендуется возобновить ДАТТ после операции в течение как минимум на 12 месяцев	I	C
У пожилых пациентов с ОКС, особенно при высоком риске кровотечения, можно рассмотреть возможность применения клопидогреля в качестве ингибитора рецептора P2Y12	IIb	B
Рекомендации по альтернативным схемам анти тромботической терапии		
У пациентов, у которых нет событий после 3–6 месяцев ДАТТ и нет высокого ишемического риска, следует рассмотреть возможность применения однокомпонентной анти тромботической терапии (предпочтительно ингибитор рецептора P2Y12)	IIa	A
Монотерапию ингибиторами P2Y12 можно рассматривать как альтернативу монотерапии аспирином при длительном лечении	IIb	A

У пациентов с высоким риском кровотечения можно рассмотреть возможность монотерапии аспиринотом или ингибитором рецептора P2Y ₁₂ после одного месяца ДАТТ	IIb	B
У пациентов, нуждающихся в ОАК, можно рассмотреть возможность отмены антитромботической терапии через 6 месяцев при продолжении приема ОАК	IIb	B
Де-эскалация антитромботической терапии в первые 30 дней после события ОКС не рекомендуется	III	B
Рекомендации при остановке сердца и внебольничной остановке сердца		
Оценка неврологического прогноза (не ранее чем через 72 ч после поступления) рекомендуется всем пациентам, находящимся в коме после остановки сердца	I	C
Следует рассмотреть возможность транспортировки пациентов с внебольничной остановкой сердца в центр остановки сердца в соответствии с местным протоколом	IIa	C
Рекомендации по техническим аспектам инвазивных стратегий		
У пациентов со спонтанной диссекцией коронарной артерии ЧКВ рекомендуется только пациентам с симптомами и признаками продолжающейся ишемии миокарда, большой зоной поражения миокарда и сниженным антеградным кровотоком	I	C
При проведении ЧКВ следует рассматривать внутрисосудистую визуализацию	IIa	A
Внутрисосудистая визуализация (предпочтительно оптическая когерентная томография) может рассматриваться у пациентов с неоднозначными очагами поражения	IIb	C
Рекомендации при мультифокальном поражении у пациентов с ОКС в состоянии кардиогенного шока		
Следует рассмотреть возможность поэтапного ЧКВ при отсутствии инфаркт-зависимой артерии	IIa	C
Рекомендации по лечению мультифокального поражения у гемодинамически стабильных пациентов с ИМпST, перенесших первичное ЧКВ		
Рекомендуется, чтобы ЧКВ не-инфаркт-зависимой артерии основывалось на ангиографической тяжести	I	B
Инвазивная эпикардальная функциональная оценка невинных сегментов инфаркт-зависимой артерии не рекомендуется во время первичной процедуры	III	C
Рекомендации по осложнениям острого коронарного синдрома		
Имплантация постоянного кардиостимулятора рекомендуется, если АВ-блокада высокой степени не разрешается в течение как минимум 5 дней после ИМ	I	C
Магнитно-резонансную томографию сердца следует рассматривать у пациентов с сомнительными эхокардиографическими данными или в случаях высокого клинического подозрения на тромб ЛЖ	IIa	C
После острого переднего ИМ можно рассмотреть возможность проведения контрастной эхокардиографии для выявления тромба ЛЖ, если его верхушка плохо визуализируется на эхокардиографии	IIb	C
У отдельных пациентов с АВ-блокадой высокой степени на фоне ИМ передней стенки и острой сердечной недостаточности можно рассмотреть возможность ранней имплантации устройства (сердечная ресинхронизирующая терапия – дефибриллятор/кардиостимулятор)	IIb	C
У пациентов с рецидивирующими опасными для жизни желудочковыми аритмиями можно рассмотреть возможность применения седации или общей анестезии для снижения активности симпатической нервной системы	IIb	C
Рекомендации при коморбидных состояниях острого коронарного синдрома		
Выбор долгосрочной гипогликемической терапии рекомендуется основывать на наличии сопутствующих заболеваний, в том числе сердечной недостаточности, хронической болезни почек и ожирения	I	A

Для ослабленных пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями рекомендуется целостный подход для индивидуализации интервенционного и фармакологического лечения после тщательной оценки рисков и преимуществ	I	B
Инвазивная стратегия рекомендуется у онкологических больных с ОКС высокого риска с ожидаемой выживаемостью ≥ 6 месяцев	I	B
Временное прекращение лечения рака рекомендуется пациентам, у которых есть подозрение, что лечение рака является одной из причин ОКС	I	C
Консервативную неинвазивную стратегию следует рассматривать у пациентов с ОКС с плохим прогнозом рака (ожидаемая выживаемость < 6 месяцев) и/или очень высоким риском кровотечения	IIa	C
Аспирин не рекомендуется назначать онкологическим больным с количеством тромбоцитов $< 10\,000/\text{мкл}$	III	C
Клопидогрел не рекомендуется назначать онкологическим больным с количеством тромбоцитов $< 30\,000/\text{мкл}$	III	C
Больным ОКС с онкологическими заболеваниями и количеством тромбоцитов $< 50\,000/\text{мкл}$ прасугрел или тикагрелор не рекомендуются	III	C
Рекомендации по долгосрочной терапии		
Пациентам, находившимся на липидснижающей терапии до госпитализации, рекомендуется интенсифицировать липидснижающую терапию при госпитализации по поводу ОКС	I	C
Можно рассмотреть возможность применения низких доз колхицина (0,5 мг один раз в день), особенно если другие факторы риска недостаточно контролируются или если при оптимальной терапии возникают рецидивы сердечно-сосудистых заболеваний	IIb	A
Во время основной госпитализации можно рассмотреть возможность комбинированной терапии высокими дозами статинов и эзетимиба	IIb	B
Рекомендации для пациентов при лечении острого коронарного синдрома		
Рекомендуется лечение, ориентированное на пациента, путем оценки и соблюдения индивидуальных предпочтений, потребностей и убеждений пациента, гарантируя, что ценности пациента будут использоваться для обоснования всех клинических решений	I	B
Рекомендуется вовлекать пациентов с ОКС в процесс принятия решений (насколько позволяет их состояние) и информировать их о риске нежелательных явлений, радиационном воздействии и альтернативных вариантах. Для облегчения обсуждения следует использовать средства принятия решений	I	B
Рекомендуется оценивать симптомы, используя методы, которые помогают пациентам описать свои переживания	I	C
Следует рассмотреть возможность использования метода «обратного обучения» для поддержки принятия решений во время получения информированного согласия	IIa	B
Информация о выписке пациента должна быть предоставлена как в письменной, так и в устной форме до выписки. Следует рассмотреть возможность адекватной подготовки и обучения перед выпиской пациента с использованием техники обратного обучения и/или мотивационного интервью, предоставления информации порциями и проверки понимания	IIa	B
Следует рассмотреть возможность оценки психического благополучия с использованием проверенного инструмента и дальнейшего направления к психологу, когда это необходимо	IIa	B

Таблица 5. Пересмотренные рекомендации

Рекомендации в версиях 2017 и 2020 гг.	Класс рекомендаций	Уровень доказанности	Рекомендации в версии 2023 г.	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Рекомендации по проведению визуализации у пациентов с подозрением на ОКСбпST					
Пациентам без рецидивов боли в груди, с нормальными показателями ЭКГ и нормальным уровнем сердечного тропонина (предпочтительно с высокой чувствительностью), но с подозрением на ОКС, рекомендуется неинвазивный стресс-тест (предпочтительно с визуализацией) на индуцируемую ишемию или коронарная компьютерная томография, прежде чем принимать решение об инвазивном подходе	I	B	У пациентов с подозрением на ОКС, при невысоком (или неопределенном) уровне hs-cTn, отсутствии изменений на ЭКГ и рецидивов болей следует рассмотреть возможность проведения компьютерной томографии коронарных артерий или неинвазивного стресс-визуализирующего теста в рамках первоначального обследования	IIa	A
Рекомендации по срокам применения инвазивной стратегии при ОКСбпST					
Ранняя инвазивная стратегия в течение 24 часов рекомендуется пациентам с любым из следующих критериев высокого риска: • диагноз ИМбпST, предложенный диагностическим алгоритмом, рекомендованным в разделе 3; • динамические или предположительно новые сопутствующие изменения в сегменте ST/T, свидетельствующие о продолжающейся ишемии; • кратковременный подъем сегмента ST; • оценка риска GRACE >140	I	A	Ранняя инвазивная стратегия в течение 24 часов должна быть рассмотрена у пациентов, имеющих, по крайней мере, один из следующих критериев высокого риска: • подтвержденный диагноз ИМбпST на основе рекомендованных в настоящее время ESC алгоритмов hs-cTn; • динамические изменения сегмента ST или зубца T; • кратковременный подъем сегмента ST; • оценка риска GRACE >140	IIa	A
Рекомендации по антитромботической и антикоагулянтной терапии при ИМпST					
Мощный ингибитор P2Y ₁₂ (prasugrel или ticagrelor) или клопидогрел, если первые два недоступны или противопоказаны, рекомендуется принимать до (или, самое позднее, во время) ЧКВ и применять в течение 12 месяцев, если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения	I	A	Пациентам, проходящим первичное ЧКВ, может быть рекомендовано предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂	IIb	B

Рекомендации по длительной антитромботической терапии					
После имплантации стента пациентам, проходящим ДАТТ, следует рассмотреть возможность отмены приема аспирина через 3–6 месяцев, в зависимости от соотношения риска ишемии и кровотечения	IIa	A	У пациентов, у которых после 3–6 месяцев ДАТТ ничего не поменялось и которые не подвержены высокому риску ишемии, следует рассмотреть возможность однократной антитромбоцитарной терапии (предпочтительно ингибитором рецептора P2Y ₁₂)	IIa	A
Рекомендации при остановке сердца, в том числе вне стационара					
Отсроченную ангиографию, в отличие от немедленной, следует проводить гемодинамически стабильным пациентам без подъема сегмента ST, успешно реанимированным после остановки сердца вне стационара	IIa	B	Рутинная немедленная ангиография после реанимационной остановки сердца не рекомендуется у гемодинамически стабильных пациентов без стойкого подъема сегмента ST (или его эквивалентов)	III	A
Целенаправленное поддержание температуры (также называемое терапевтической гипотермией), направленное на поддержание постоянной температуры в диапазоне от 32 до 36 °C в течение не менее 24 часов, показано пациентам, которые остаются без сознания после реанимации после остановки сердца (предположительно по сердечной причине)	I	B	После остановки сердца вне стационара или в условиях стационара взрослым, которые остаются без сознания после восстановления нормального кровообращения, рекомендуется осуществлять температурный контроль (т.е. постоянный мониторинг внутренней температуры тела и активная профилактика повышения температуры [т.е. >37,7 °C])	I	B
Рекомендации по ведению пациентов в стационаре					
Если результаты эхокардиографии неоптимальны/неубедительны, следует рассмотреть альтернативный метод визуализации (предпочтительно магнитно-резонансную томографию сердца)	IIa	C	Если результаты эхокардиографии неоптимальны/неубедительны, может быть рассмотрена возможность проведения магнитно-резонансной томографии сердца	IIb	C
Рекомендации по лечению многососудистых заболеваний у гемодинамически стабильных пациентов с ИМпST, перенесших первичное ЧКВ					
У пациентов с ИМпST и многососудистым поражением перед выпиской из стационара следует рассмотреть возможность плановой реваскуляризации не-инфаркт-зависимых артерий	IIa	A	Полная реваскуляризация рекомендуется либо во время процедуры индексного ЧКВ, либо в течение 45 дней	I	A

Рекомендации по лечению сопутствующих заболеваний при ОКС					
Пациентам с ОКС с уровнем глюкозы в крови >10 ммоль/л (>180 мг/дл) следует рассмотреть возможность назначения сахароснижающей терапии с учетом сопутствующих заболеваний, при этом следует избегать эпизодов гипогликемии	IIa	B	Пациентам с ОКС со стойкой гипергликемией следует рассмотреть возможность проведения сахароснижающей терапии, при этом следует избегать эпизодов гипогликемии	IIa	C

2.4. Что нового

Новые/пересмотренные концепции

- ОКС следует рассматривать как спектр, включающий как ОКС без подъема ST (ОКСбпST), так и ИМ с подъемом ST (ИМпST).
- Представлен раздел, посвященный ведению ОКС у пациентов с онкологическими заболеваниями.
- Представлен раздел, посвященный перспективам пациентов.

15. Ключевые положения

Эпидемиология ОКС

Острые коронарные синдромы охватывают спектр состояний, включающих пациентов с недавним изменением клинических симптомов или признаков, с изменениями или без изменений на ЭКГ в 12 отведениях и с острым повышением концентрации 143 сердечного тропонина или без него. ОКС обычно классифицируют на основе ЭКГ при поступлении и наличия или отсутствия повышения тропонина на нестабильную стенокардию, ИМбпST или ИМпST. Заболеваемость ИМпST снижается, тогда как заболеваемость ИМбпST растет. Несмотря на некоторые половые различия в эпидемиологии ОКС, женщины и мужчины получают равную пользу от инвазивных и неинвазивных стратегий лечения и, в целом, их лечение следует проводить одинаково.

Диагностические инструменты (ЭКГ, тропонин и неинвазивная визуализация)

Боль/дискомфорт в груди являются наиболее частым симптомом, инициирующим диагностический и терапевтический путь ОКС. Высококчувствительные измерения тропонина и быстрые алгоритмы «включения» и «исключения» должны использоваться у пациентов с подозрением на ОКСбпST. ИМ — не единственное состояние, приводящее к повреждению кардиомиоцитов и повышению сердечного

тропонина; при дифференциальной диагностике следует учитывать и другие состояния. Неинвазивная визуализация может быть полезна для повышения точности диагностики и оптимизации оценки риска.

Организация логистики при ИМпST

Координация между службами скорой помощи и больницами с использованием общих письменных протоколов имеет центральное значение для лечения ИМпST. Скорая помощь должна немедленно перевести пациентов в круглосуточные центры ЧКВ с большим объемом операций, независимо от первоначальной стратегии лечения (первичное ЧКВ или догоспитальный фибринолиз). Служба скорой помощи всегда должна предупреждать ЧКВ-центр сразу после выбора стратегии реперфузии, а перевод пациента в ЧКВ-центр должен осуществляться, минуя отделение неотложной помощи.

Инвазивная стратегия и реперфузионная терапия

Пациентам с ОКС рекомендуется инвазивная стратегия. Инвазивные стратегии чувствительны ко времени. При ИМпST и ОКСбпST очень высокого риска рекомендуется немедленная инвазивная стратегия. Пациентам с ОКСбпST рекомендуется стационарная инвазивная стратегия; у пациентов с ОКСбпST с характеристиками высокого риска следует рассмотреть возможность ранней инвазивной стратегии (<24 ч). Если пациентам с ИМпST первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 мин от момента установления диагноза, фибринолитическая терапия показана в течение 12 ч от появления симптомов у пациентов без противопоказаний.

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия показана всем пациентам с ОКС, независимо от стратегии ведения. Это включает в себя как антитромботическую, так и антикоагулянтную терапию. Аспирин рекомендуется всем пациентам с ОКС

с начальной нагрузочной дозой и долгосрочной поддерживающей дозой. В дополнение к аспирину рекомендуется прием ингибитора рецептора P2Y₁₂, прием которого следует продолжать в течение 12 месяцев, если нет опасений по поводу высокого риска кровотечения. Что касается выбора ингибитора рецептора P2Y₁₂, прасугрел и тикагрелор рекомендуются вместо клопидогреля, а прасугрелу следует отдавать предпочтение перед тикагрелором у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Предварительное лечение (лечение ингибитором рецептора P2Y₁₂ перед коронароангиографией) у пациентов с ОКСbпST не рекомендуется в рутинной практике, но может рассматриваться для пациентов с ИМпST, подвергающихся первичному ЧКВ. На момент постановки диагноза всем пациентам рекомендуется парентеральная антикоагулянтная терапия. Следует рассмотреть возможность прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии сразу после инвазивной процедуры. У некоторых пациентов с ОКС также могут быть показания к длительному назначению ОАК, чаще всего при ФП. У этих пациентов в качестве стратегии по умолчанию рекомендуется тройная терапия в течение 1 недели с последующим ДАТТ с использованием НОАК в рекомендованной дозе для профилактики инсульта и однократного перорального антитромботического средства (предпочтительно клопидогреля).

ОКС с нестабильным состоянием при выявлении

Стратегия первичного ЧКВ рекомендуется пациентам с реанимированной остановкой сердца и ЭКГ со стойкой элевацией ST (или ее эквивалентами), тогда как рутинная немедленная коронароангиография не рекомендуется пациентам с ЭКГ без стойкой элевации ST (или ее эквивалентов). Контроль температуры (т.е. непрерывный мониторинг внутренней температуры и активное предотвращение лихорадки [$> 37,7^{\circ}\text{C}$]) рекомендуется пациентам с внебольничной остановкой сердца, которые остаются в коме после восстановления спонтанного кровообращения. Пациентам с кардиогенным шоком, осложняющим ОКС, рекомендуется экстренная коронарография, тогда как рутинное использование внутриаортальной баллонной контрпульсации у пациентов с ОКС и кардиогенным шоком без механических осложнений не рекомендуется.

Раннее лечение

После реперфузии рекомендуется госпитализировать пациентов с ОКС высокого риска, включая всех пациентов с ИМпST, в блок интенсивной терапии отделения кардиологии/

ОРИТ. Мониторинг ЭКГ на предмет аритмий и изменений сегмента ST рекомендуется в течение как минимум 24 ч после появления симптомов у всех пациентов с ОКС из группы высокого риска. Рекомендуется, чтобы во всех больницах, участвующих в лечении пациентов с ОКС из группы высокого риска, были оборудованы блоки интенсивной терапии отделения кардиологии/ОРИТ, обеспечивающие все необходимые аспекты терапии, включая лечение ишемии, тяжелой СН, аритмий и распространенных сопутствующих заболеваний. Также рекомендуется определять ФВЛЖ перед выпиской из стационара у всех пациентов с ОКС. Выписку пациентов с ОКС высокого риска в течение 48–72 часов следует рассматривать у отдельных пациентов, если организована ранняя реабилитация и адекватное последующее наблюдение.

Технические аспекты при первичном ЧКВ

Рутинный радиальный доступ и использование стентов с лекарственным покрытием являются стандартом лечения во время ЧКВ при ОКС. Внутрисосудистая визуализация должна рассматриваться как метод проведения ЧКВ и может рассматриваться у пациентов с неоднозначными очагами поражения. Рутинная аспирация тромба не рекомендуется. АКШ следует рассматривать у пациентов с окклюзированной инфаркт-зависимой артерией, когда ЧКВ невозможно или неэффективно и существует опасность поражения большой площади миокарда. У пациентов со спонтанной диссекцией коронарной артерии ЧКВ рекомендуется только пациентам с симптомами и признаками продолжающейся ишемии миокарда, большой зоной поражения миокарда и сниженным антеградным кровотоком.

Ведение пациентов с мультифокальным поражением

У пациентов с мультифокальным поражением коронарных артерий стратегию реваскуляризации (ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, многососудистое ЧКВ/АКШ) рекомендуется основывать на клиническом статусе пациента и сопутствующих заболеваниях, а также сложности его заболевания, в соответствии с принципами ведения реваскуляризации миокарда. Пациентам с мультифокальным поражением и кардиогенным шоком во время первичной манипуляции рекомендуется проведение ЧКВ только инфаркт-зависимой артерии. Пациентам с ИМпST, перенесшим первичное ЧКВ, рекомендуется полная реваскуляризация либо во время первичного ЧКВ, либо в течение 45 дней.

У пациентов с ОКСбпST и мультифокальным поражением следует рассмотреть возможность полной реваскуляризации, предпочтительно во время первичной процедуры. Для пациентов с ИМпST рекомендуется, чтобы решения относительно ЧКВ при неинфаркт-зависимой артерии основывались на ангиографической тяжести, тогда как для пациентов с ОКСбпST можно рассмотреть возможность функциональной инвазивной оценки тяжести не-инфаркт-зависимой артерии во время первичной процедуры.

MINOCA

Термин MINOCA относится к ситуации, когда у пациентов наблюдаются симптомы, указывающие на ОКС, и наблюдается повышение тропонина и необструктивные коронарные артерии во время коронарной ангиографии, т.е. стеноз коронарной артерии <50 % в любом крупном эпикардиальном сосуде. MINOCA лучше всего рассматривать как рабочий диагноз, охватывающий гетерогенную группу основных причин (как сердечных, так и внесердечных) и обнаруживаемый у 1–14 % пациентов с ОКС.

У всех пациентов с первичным рабочим диагнозом MINOCA рекомендуется следовать диагностическому алгоритму для определения основной причины. МРТ-визуализация является ключевым диагностическим инструментом у пациентов с рабочим диагнозом MINOCA.

Особые группы пациентов

Хроническая болезнь почек: ХБП от умеренной до тяжелой степени выявляется у > 30 % пациентов с ОКС. Эти пациенты получают меньше интервенционного и фармакологического лечения и имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с ХБП рекомендуется применять те же диагностические и терапевтические стратегии (может потребоваться коррекция дозы), что и у пациентов с нормальной функцией почек.

Пожилые пациенты: как правило, должны проходить те же стратегии диагностики и лечения, включая инвазивную ангиографию и реваскуляризацию, что и более молодые пациенты.

Онкологические пациенты: лечение ОКС у пациентов с раком может быть затруднено по нескольким причинам, включая слабость, повышенный риск кровотечений, тромбоцитопению и повышенный риск тромбообразования. Инвазивная стратегия рекомендуется у онкологических больных с ОКС высокого риска с ожидаемой выживаемостью ≥ 6 месяцев. Консервативная неинвазивная стратегия должна

рассматриваться у пациентов с ОКС с плохим прогнозом рака (с ожидаемой выживаемостью

Длительное лечение

Вторичную профилактику после ОКС следует предлагать каждому пациенту и начинать как можно раньше после основного события. Это включает в себя кардиореабилитацию, изменение образа жизни и фармакологическое лечение, и было доказано, что они повышают качество жизни и снижают заболеваемость и смертность.

Перспективы пациента

Некоторые из ключевых первых шагов в своевременной диагностике и лечении ОКС зависят от комплексной оценки симптомов. Неполный анамнез или плохо выявленные симптомы могут привести к задержке или неправильному диагнозу. Пациент-ориентированная помощь рекомендуется в качестве важнейшего принципа повседневного клинического ведения и включает в себя учет физических, эмоциональных и психологических потребностей пациента. Предоставление медицинской помощи, которая уважает и учитывает индивидуальные предпочтения, потребности и ценности пациента, имеет важное значение при ведении пациентов с ОКС. Рекомендуется, насколько это возможно, привлекать пациентов с ОКС к принятию решений. Подготовка к выписке начинается с момента поступления. Обучение и информирование пациента с использованием метода обратного обучения и соответствующих образовательных материалов должно быть интегрировано в схему оказания помощи пациенту.

Индикаторы качества

Целью индикаторов качества при остром коронарном синдроме является аудит практики и улучшение клинических результатов у реальных пациентов путем демонстрации разрыва между оптимальным лечением, основанным на руководствах, и реальным лечением пациентов с ОКС. Последующие меры по улучшению достижения индикаторов качества могут быть реализованы на основе местной, региональной и глобальной оценки индикаторов качества.

18. Рекомендации «Что делать» и «Чего не делать»**Таблица 9. «Что делать» и «Чего не делать»**

Рекомендации по клиничко-диагностическим инструментам для пациентов с подозрением на ОКС	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется немедленно направить пациентов с подозрением на ИМпST для проведения экстренной реперфузии	I	A
Рекомендуется основывать диагностику и начальную краткосрочную стратификацию риска ОКС на сочетании клинического анамнеза, симптомов, жизненно важных показателей, других физических данных, ЭКГ и hs-cTn	I	B
Запись и интерпретация ЭКГ в двенадцати отведениях рекомендуется как можно скорее в момент первого медицинского контакта в течение <10 мин.	I	B
Непрерывный мониторинг ЭКГ и наличие дефибриллятора рекомендуется как можно скорее всем пациентам с подозрением на ИМпST, при подозрении на ОКС с другими изменениями ЭКГ или продолжающейся болью в груди, а также после установления диагноза ИМ	I	B
Использование дополнительных отведений ЭКГ (V3R, V4R и V7–V9) рекомендуется в случаях нижнего ИМпST или при подозрении на полную окклюзию сосуда, когда стандартные отведения не дают результатов	I	B
Дополнительная ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется в случаях рецидива симптомов или неопределенности диагноза	I	C
Рекомендуется измерять сердечные тропонины высокочувствительными методами сразу после поступления и получать результаты в течение 60 минут после забора крови	I	B
Рекомендуется использовать алгоритмический подход ESC с последовательными измерениями hs-cTn (0 ч/1 ч или 0 ч/2 ч), чтобы подтвердить или исключить ИМбпST	I	B
Дополнительное тестирование через 3 часа рекомендуется, если первые два измерения hs-cTn алгоритма 0 ч/1 ч не дали результатов и не было поставлено альтернативных диагнозов, объясняющих состояние	I	B
Рекомендации по неинвазивной визуализации при первичном обследовании пациентов с подозрением на ОКС		
Экстренная трансторакальная эхокардиография рекомендуется пациентам с подозрением на ОКС с кардиогенным шоком или подозрением на механические осложнения	I	C
Рутинная ранняя коронарная КТ-ангиография пациентам с подозрением на ОКС не рекомендуется	III	B
Рекомендации по начальному ведению больных с ОКС		
Рекомендуется, чтобы догоспитальное ведение пациентов с рабочим диагнозом ИМпST основывалось на региональных сетях, предназначенных для быстрого и эффективного проведения реперфузионной терапии, с усилиями, направленными на то, чтобы сделать первичное ЧКВ доступным для как можно большего числа пациентов	I	B
Рекомендуется, чтобы центры, обладающие возможностями первичного ЧКВ, предоставляли услуги круглосуточно и без выходных и могли выполнять первичное ЧКВ без задержек	I	B
Пациентов, которым предстоит первичное ЧКВ, рекомендуется направлять непосредственно в ангиоблок, минуя отделение неотложной помощи и блок интенсивной терапии отделения кардиологии/ОРИТ	I	B
Кислород рекомендуется пациентам с гипоксемией ($\text{SaO}_2 < 90\%$)	I	C
Рекомендуется, чтобы сотрудники СМП переводили пациентов с подозрением на ИМпST в центр ЧКВ, минуя центры, где нет ЧКВ	I	C
Рекомендуется, чтобы бригады СМП были обучены и оснащены всем необходимым для выявления паттернов ЭКГ, указывающих на острую коронарную окклюзию, и для проведения начальной терапии, включая дефибрилляцию и фибринолиз, когда это применимо	I	C

Рекомендуется, чтобы все больницы и службы скорой помощи, участвующие в лечении пациентов с подозрением на ИМпST, фиксировали и проверяли время задержки и работали вместе для достижения и поддержания целевых показателей качества	I	C
Рутинная оксигенотерапия не рекомендуется пациентам с сатурацией кислорода > 90 %	III	A
Рекомендации по реперфузионной терапии и выбор времени инвазивной стратегии		
Рекомендации по реперфузионной терапии у пациентов с ИМпST		
Реперфузионная терапия рекомендуется всем пациентам с рабочим диагнозом ИМпST (стойкий подъем сегмента ST или его эквиваленты) и симптомами ишемии продолжительностью менее 12 часов	I	A
Стратегия первичного ЧКВ рекомендуется вместо фибринолиза, если ожидаемое время от постановки диагноза до ЧКВ <120 мин	I	A
Если своевременное первичное ЧКВ (<120 мин) не может быть выполнено у пациентов с рабочим диагнозом ИМпST, рекомендуется фибринолитическая терапия в течение 12 ч от появления симптомов при отсутствии п/показаний.	I	A
Спасательное ЧКВ рекомендуется при неудачном фибринолизе (разрешение сегмента ST < 50 % в течение 60–90 минут после введения фибринолитика) или при наличии гемодинамической или электрической нестабильности, прогрессировании ишемии или постоянной боли в груди	I	A
У пациентов с рабочим диагнозом ИМпST и временем от появления симптомов >12 ч стратегия первичного ЧКВ рекомендуется при наличии продолжающихся симптомов, указывающих на ишемию, гемодинамическую нестабильность или опасные для жизни аритмии	I	C
Рутинное ЧКВ окклюзированной инфаркт-зависимой артерии не рекомендуется пациентам с ИМпST с течением >48 часов после появления симптомов и без персистирующих симптомов	III	A
Перевод/вмешательства после фибринолиза		
Перевод в центр, способный проводить ЧКВ, рекомендуется всем пациентам сразу после фибринолиза	I	A
Экстренная ангиография и ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, при наличии показаний, рекомендуются пациентам с впервые возникшей или персистирующей сердечной недостаточностью/шоком после фибринолиза	I	A
Ангиография и ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, если показано, рекомендуются через 2–24 часа после успешного фибринолиза	I	A
Инвазивная стратегия при ОКСбпST		
Инвазивная стратегия при госпитализации рекомендуется пациентам с ОКСбпST с критериями высокого риска или с высоким индексом подозрения на нестабильную стенокардию	I	A
Селективный инвазивный подход рекомендуется пациентам без признаков очень высокого или высокого риска и с низким индексом подозрения на ОКСбпST	I	A
Немедленная инвазивная стратегия рекомендуется пациентам с рабочим диагнозом ОКСбпST и по крайней мере с одним из следующих критериев очень высокого риска: • гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; • рецидивирующая или рефрактерная боль в груди, несмотря на медикаментозное лечение; • внутрибольничные аритмии, угрожающие жизни; • механические осложнения ИМ; • острая сердечная недостаточность, предположительно вторичная по отношению к продолжающейся ишемии миокарда. • рецидивирующие динамические изменения сегмента ST или зубца T, особенно периодическая элевация сегмента ST.	I	C
Рекомендации по антитромботической и антикоагулянтной терапии при ОКС		
Антитромботическая терапия		

Аспирин рекомендуется принимать всем пациентам без противопоказаний при начальной пероральной дозе 150–300 мг (или 75–250 мг внутривенно) и суточной дозе 75–100 мг для длительного лечения	I	A
Всем пациентам с ОКС в дополнение к аспирину рекомендуется назначать ингибитор рецептора P2Y ₁₂ в виде первоначальной пероральной нагрузочной дозы с последующим ежедневным приемом в течение 12 месяцев, если нет высокого риска кровотечения	I	A
Ингибитор протонной помпы в сочетании с двойной антитромботической терапией рекомендуется пациентам с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений	I	A
Прасургел рекомендуется пациентам, ранее не принимавшим ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂ и переходящим на ЧКВ (нагрузочная доза - 60 мг в день с последующим приемом 10 мг в день в день, 5 мг в день в день для пациентов в возрасте ≥75 лет или с массой тела <60 кг)	I	B
Тикагрелор рекомендуется независимо от стратегии лечения (инвазивная или консервативная) (нагрузочная доза 180 мг с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки)	I	B
Клопидогрел (нагрузочная доза - 300–600 мг с последующим приемом 75 мг в день) рекомендуется, когда прасургел или тикагрелор недоступны, непереносимы или противопоказаны	I	C
Если пациенты с ОКС прекращают ДАТТ для проведения АКШ, рекомендуется возобновить ДАТТ после операции в течение как минимум до 12 месяцев	I	C
Предварительное лечение антагонистами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa не рекомендуется	III	A
Рутинное предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂ у пациентов с ОКСбпСТ, у которых анатомия коронарных артерий неизвестна и планируется раннее инвазивное лечение (< 24 ч), не рекомендуется	III	A
Антикоагулянтная терапия		
Парентеральная антикоагулянтная терапия рекомендуется всем пациентам с ОКС на момент постановки диагноза	I	A
Пациентам, которым необходимо ЧКВ, рекомендуется рутинное болюсное введение НФГ с поправкой на массу тела во время ЧКВ в дозе 70–100 МЕ/кг	I	C
Пациенты с ИМпСТ		
Фондапаринукс не рекомендуется назначать пациентам с ИМпСТ, перенесшим первичное ЧКВ	III	B
Пациенты с ОКСбпСТ		
Пациентам с ОКСбпСТ, у которых не предполагается ранняя инвазивная ангиография (в течение 24 ч), рекомендуется фондапаринукс	I	B
Сочетание антитромботических препаратов и ОАК		
В качестве стратегии по умолчанию для пациентов с ФП и баллом по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥1 у мужчин и ≥2 у женщин, после 1 недели тройной антитромботической терапии после события ОКС, рекомендуется ДАТТ с использованием перорального антикоагулянта, не являющегося антагонистом витамина К, в рекомендованной дозе для профилактики инсульта и одного перорального антитромботического средства (предпочтительно клопидогрела) на срок до 12 месяцев	I	A
При ЧКВ болюсное введение НФГ рекомендуется в любом из следующих случаев: • если пациент принимает НОАК; • если МНО <2,5 у пациентов, получающих АВК	I	C
Применение тикагрелора или прасургеля в составе тройной антитромботической терапии не рекомендуется	III	C
Рекомендации по альтернативным схемам антитромботической терапии		

Прекращение антитромботической терапии у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, рекомендуется через 12 месяцев	I	B
Де-эскалация антитромботической терапии в первые 30 дней после ОКС не рекомендуется	III	B
Рекомендации по фибринолитической терапии		
Если стратегией реперфузии является фибринолиз, рекомендуется начать это лечение как можно скорее после постановки диагноза на догоспитальном этапе (целевое время до болюса <10 минут)	I	A
Рекомендуется использовать фибрин-специфический препарат (тенектеплаза, альтеплаза или ретеплаза)	I	B
Совместная антитромботическая терапия с фибринолизом		
Рекомендуются аспирин и клопидогрел	I	A
Совместная антикоагулянтная терапия с фибринолизом		
Антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам, получающим фибринолиз, до реваскуляризации (если она проводится) или на время пребывания в стационаре (до 8 дней)	I	A
Эноксапарин в/в с последующим подкожным введением рекомендуется в качестве предпочтительного антикоагулянта	I	A
Если эноксапарин недоступен, рекомендуется вводить нефракционированный гепарин с поправкой на массу тела внутривенно болюсно, с последующей инфузией	I	B
Рекомендации при остановке сердца, в том числе вне стационара		
Стратегия первичного ЧКВ рекомендуется пациентам с реанимированной остановкой сердца и ЭКГ со стойким подъемом сегмента ST (или эквивалентами)	I	B
Контроль температуры (т.е. постоянный мониторинг внутренней температуры и активная профилактика лихорадки (т.е. >37,7 °C) рекомендуется после остановки сердца как вне больницы, так и в стационаре для взрослых, которые остаются без сознания после восстановления нормального кровообращения	I	B
Рутинная немедленная коронароангиография после реанимированной остановки сердца не рекомендуется гемодинамически стабильным пациентам без стойкого подъема сегмента ST (или его эквивалентов)	III	A
Системы оказания медицинской помощи		
Системам здравоохранения рекомендуется реализовать стратегии, облегчающие перевод всех пациентов с подозрением на ОКС после реанимированной остановки сердца непосредственно в больницу, предлагающую круглосуточное первичное ЧКВ через одну специализированную службу скорой медицинской помощи	I	C
Оценка неврологического прогноза		
Оценка неврологического прогноза (не ранее чем через 72 ч после поступления) рекомендуется всем пациентам, находящимся в коме после остановки сердца	I	C
Рекомендации при кардиогенном шоке		
Немедленная коронарография и ЧКВ инфаркт-зависимой артерии (при наличии показаний) рекомендуются пациентам с кардиогенным шоком, осложняющим ОКС	I	B
Экстренное АКШ рекомендуется при кардиогенном шоке, связанном с ОКС, если ЧКВ инфаркт-зависимой артерии невозможно/неуспешно	I	B
В случаях гемодинамической нестабильности рекомендуется экстренное хирургическое/катетерное лечение механических осложнений ОКС, после обсуждения со всеми членами кардиологической бригады	I	C
Рутинное использование внутриаортальной баллонной контрпульсации у пациентов с ОКС с кардиогенным шоком и без механических осложнений не рекомендуется	III	B

Рекомендации по ведению пациентов в стационаре		
Рекомендуется, чтобы во всех больницах, участвующих в лечении пациентов группы высокого риска, были блоки интенсивной терапии отделения кардиологии/ОРИТ, оборудованные для обеспечения всех необходимых аспектов терапии, включая лечение ишемии, тяжелой сердечной недостаточности, аритмий и распространенных сопутствующих заболеваний	I	C
Пациентам с высоким риском (включая всех пациентов с ИМпST и пациентов с ОКСбпST с очень высоким риском) рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в течение как минимум 24 часов	I	C
Рекомендуется, чтобы пациенты высокого риска с успешной реперфузионной терапией и неосложненным клиническим течением (включая всех пациентов с ИМпST и пациентов с ОКСбпST очень высокого риска) госпитализировались в блок интенсивной терапии отделения кардиологии/ОРИТ в течение как минимум 24 часов, когда это возможно, после чего их можно переместить в общую палату еще на 24–48 часов	I	C
Рекомендации по техническим аспектам инвазивных стратегий		
Радикальный доступ рекомендуется в качестве стандартного подхода, за исключением случаев, когда имеются важные процедурные соображения	I	A
ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимой артерии во время первичной процедуры рекомендуется пациентам, которым проводится первичное ЧКВ	I	A
Во всех случаях рекомендуется использовать стенты с лекарственным покрытием, а не стенты из чистого металла	I	A
У пациентов со спонтанной диссекцией коронарной артерии ЧКВ рекомендуется только пациентам с симптомами и признаками продолжающейся ишемии миокарда, большой зоной поражения миокарда и сниженным антеградным кровотоком	I	C
Рутинное использование аспирации тромба не рекомендуется	III	A
Рекомендации по ведению пациентов с мультифокальным поражением		
Стратегию реваскуляризации (ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, многососудистое ЧКВ/АКШ) рекомендуется основывать на клиническом статусе и сопутствующих заболеваниях пациента, а также сложности его заболевания, в соответствии с принципами ведения реваскуляризации миокарда	I	B
Мультифокальное поражение у пациентов с ОКС с кардиогенным шоком		
Во время первичного вмешательства рекомендуется ЧКВ только инфаркт-зависимой артерии	I	B
Мультифокальное поражение у гемодинамически стабильных пациентов с ИМпST, перенесших первичное ЧК		
Полную реваскуляризацию рекомендуется проводить либо во время процедуры первичного ЧКВ, либо в течение 45 дней	I	A
Рекомендуется, чтобы ЧКВ не-инфаркт-зависимой артерии основывалось на ангиографической тяжести	I	B
Инвазивная эпикардальная функциональная оценка невинных сегментов инфаркт-зависимой артерии не рекомендуется во время первичной процедуры	III	C
Рекомендации при инфаркте миокарда с необструктивными коронарными артериями		
У пациентов с рабочим диагнозом MINOCA рекомендуется МРТ сердца после инвазивной ангиографии, если окончательный диагноз неясен	I	B
Рекомендуется лечение MINOCA в соответствии с окончательным установленным основным диагнозом в соответствии с соответствующими рекомендациями по конкретному заболеванию	I	B
У всех пациентов с первоначальным рабочим диагнозом MINOCA рекомендуется следовать диагностическому алгоритму для определения основного окончательного диагноза	I	C
Рекомендации по осложнениям острого коронарного синдрома		

Фибрилляция предсердий		
Внутривенные бета-блокаторы рекомендуются, когда необходим контроль ЧСС при отсутствии острой СН или гипотонии	I	C
Внутривенное введение амиодарона рекомендуется, когда необходим контроль ЧСС при острой СН и отсутствии гипотонии	I	C
Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендуется пациентам с ОКС и гемодинамической нестабильностью, а также в тех случаях, когда адекватный контроль ЧСС не может быть достигнут быстро с помощью фармакологических препаратов	I	C
Внутривенное введение амиодарона рекомендуется для облегчения электрической кардиоверсии и/или снижения риска раннего рецидива ФП после электрической кардиоверсии у нестабильных пациентов с недавно возникшей ФП	I	C
Желудочковые аритмии		
Использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется для снижения частоты внезапной сердечной смерти у пациентов с симптоматической СН (класс II–III по NYHA) и ФВ ЛЖ < 35 %, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение > 3 месяцев и по крайней мере 6 недель после ИМ, которые, как ожидается, проживут в течение не менее 1 года при хорошем функциональном состоянии	I	A
Пациентам с полиморфной ЖТ и/или ФЖ рекомендуется внутривенное лечение бета-блокаторами и/или амиодароном, если нет противопоказаний	I	B
Немедленная и полная реваскуляризация рекомендуется для лечения ишемии миокарда, которая может наблюдаться у пациентов с рецидивирующей ЖТ и/или ФЖ	I	C
Брадиаритмии		
В случаях синусовой брадикардии с гемодинамической непереносимостью или АВ-блокадой высокой степени без стабильного выскальзывающего ритма:		
• рекомендуется в/в введение препаратов с положительным хронотропным эффектом (адреналин, вазопрессин и/или атропин); • временная кардиостимуляция рекомендуется в случае отсутствия ответа на атропин; • рекомендуется срочная ангиография с целью реваскуляризации, если пациент ранее не получал реперфузионную терапию	I	C
Имплантация постоянного кардиостимулятора рекомендуется, если АВ-блокада высокой степени не разрешается в течение как минимум 5 дней после ИМ	I	C
Электрокардиостимуляция не рекомендуется, если АВ-блокада высокой степени разрешается после реваскуляризации или спонтанно	III	B
Лечение бессимптомных и гемодинамически незначимых желудочковых аритмий антиаритмическими препаратами не рекомендуется	III	C
Рекомендации по лечению сопутствующих заболеваний при остром коронарном синдроме		
Хроническая болезнь почек		
Для инвазивных стратегий рекомендуется использование низко- или изоосмолярных контрастных веществ (в минимально возможном объеме)	I	A
Рекомендуется оценивать функцию почек с помощью расчетной СКФ у всех пациентов с ОКС	I	C
У пациентов с ХБП рекомендуется применять те же диагностические и терапевтические стратегии (может потребоваться коррекция дозы), что и у пациентов с нормальной функцией почек	I	C
Сахарный диабет		
Выбор долгосрочной сахароснижающей терапии рекомендуется основывать на наличии сопутствующих заболеваний, включая сердечную недостаточность, ХБП и ожирение	I	A

Рекомендуется оценивать гликемический статус при первичном обследовании у всех пациентов с ОКС	I	B
Рекомендуется часто контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с известным сахарным диабетом или гипергликемией (определяется как уровень глюкозы в крови $\geq 11,1$ ммоль/л или ≥ 200 мг/дл)	I	C
Пожилые пациенты		
Рекомендуется применять те же стратегии диагностики и лечения у пожилых пациентов, что и у более молодых пациентов	I	B
Рекомендуется адаптировать выбор и дозировку антитромботического средства, а также препаратов вторичной профилактики с учетом функции почек, сопутствующих препаратов, сопутствующих заболеваний, слабости, когнитивных функций и конкретных противопоказаний	I	B
Для ослабленных пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями рекомендуется целостный подход для индивидуализации интервенционного и фармакологического лечения после тщательной оценки рисков и преимуществ	I	B
Онкологические пациенты		
Инвазивная стратегия рекомендуется у онкологических больных с ОКС высокого риска с ожидаемой выживаемостью ≥ 6 месяцев	I	B
Временное прекращение лечения рака рекомендуется пациентам, у которых есть подозрение, что лечение рака является одной из причин ОКС.	I	C
Аспирин не рекомендуется применять онкологическим больным с количеством тромбоцитов $< 10\,000$ /мкл	III	C
Клопидогрел не рекомендуется назначать онкологическим больным с количеством тромбоцитов $< 30\,000$ /мкл	III	C
Больным ОКС с онкологическими заболеваниями и количеством тромбоцитов $< 50\,000$ /мкл прасугрел или тикагрелор не рекомендуются	III	C
Рекомендации по длительной терапии		
Всем пациентам с ОКС рекомендуется участвовать в структурированной, комплексной, мультидисциплинарной программе кардиореабилитации и профилактики, основанной на физических упражнениях	I	A
Больным ОКС рекомендуется вести здоровый образ жизни, включающий: • прекращение курения табака; • здоровое питание (средиземноморский стиль); • ограничение алкоголя; • регулярные аэробные физические нагрузки и упражнения с отягощениями; • сокращение времени сидячего образа жизни	I	B
Фармакологическое лечение		
Гиполипидемическая терапия		
Рекомендуется начинать или продолжать терапию статинами в высоких дозах как можно раньше, независимо от исходных значений ЛПНП	I	A
Рекомендуется стремиться к достижению уровня ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л и снижению уровня ЛПНП на ≥ 50 % от исходного уровня	I	A
Если целевой уровень ЛПНП не достигается, несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом через 4–6 недель, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9	I	A
Если целевой уровень ЛПНП не достигается, несмотря на максимально переносимую терапию статинами через 4–6 недель, рекомендуется добавление эзетимиба	I	B
Пациентам, находившимся на липид-снижающей терапии до госпитализации, рекомендуется интенсифицировать липидснижающую терапию при госпитализации по индексу ОКС	I	C
Бета-блокаторы		
Бета-блокаторы рекомендуются пациентам с ОКС с ФВЛЖ ≤ 40 % независимо от симптомов СН	I	A

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы		
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента рекомендуются пациентам с ОКС с симптомами СН, ФВЛЖ < 40 %, диабетом, гипертензией и/или ХБП	I	A
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются пациентам с ОКС с ФВЛЖ < 40 % и СН или диабетом	I	A
Визуализация		
У пациентов с ФВЛЖ до выписки < 40 % рекомендуется повторная оценка ФВЛЖ через 6–12 недель после ОКС (и после полной реваскуляризации и назначения оптимальной медикаментозной терапии) для оценки потенциальной необходимости первичной профилактики внезапной сердечной смерти с помощью имплантации ИКД	I	C
Вакцинация		
Вакцинация против гриппа рекомендуется всем пациентам с ОКС	I	A
Рекомендации для пациентов при лечении острого коронарного синдрома		
Рекомендуется лечение, ориентированное на пациента, путем оценки и соблюдения индивидуальных предпочтений, потребностей и убеждений пациента, гарантируя, что ценности пациента используются для обоснования всех клинических решений	I	B
Рекомендуется вовлекать пациентов с ОКС в процесс принятия решений (насколько это позволяет их состояние) и информировать их о риске нежелательных явлений, радиационном воздействии и альтернативных вариантах. Для облегчения обсуждения следует использовать средства принятия решений	I	B
Рекомендуется оценивать симптомы, используя методы, которые помогают пациентам описать свои переживания	I	C

Список использованных сокращений:

ABK	— антагонист витамина K
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
ДАТТ	— двойная антитромботическая терапия
ЖТ	— желудочковая тахикардия
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИКД	— имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМпST	— инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	— индекс массы тела
КА	— коронарная артерия
КШ	— кардиогенный шок
ЛЖ	— левый желудочек
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МНО	— международное нормализованное отношение
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НОАК	— новые пероральные антикоагулянты
НС	— нестабильная стенокардия
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОАК	— оральные антикоагулянты
ОКС	— острый коронарный синдром
ОКСбпST	— ОКС без подъема сегмента ST
ОИМ	— острый инфаркт миокарда
РКИ	— рандомизированное клиническое исследование
рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД	— сахарный диабет
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СН	— сердечная недостаточность
СРТ	— сердечная ресинхронизирующая терапия
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ФВ	— фракция выброса
ФП	— фибрилляция предсердий
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХС-ЛПНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ХКС	— хронический коронарный синдром
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография (электрокардиограмма)
ЭхоКГ	— эхокардиография (эхокардиограмма)
CHA2DS2–VASc шкала)	— ХСН, ГБ, возраст >75 [2 балла], СД, инсульт [2 балла] — сосудистые заболевания, возраст 65-74 и пол [жен]
ESC	— Европейское кардиологическое общество
HbA1c	— гликированный гемоглобин
PCSK9	— пропротеин конвертаза субтилизин-кексин типа 9
SCORE	— систематическая оценка коронарного риска (шкала)

Полный текст Рекомендаций можно найти по ссылке: European Heart Journal (2023) 44, 3720–3826 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>

Перевод Е.А. Решетовой, НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН, 2024 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 3–4 октября 2024 г. в рамках Форума «Сибирские дни кардиологии»

Место проведения: г. Новосибирск, гостиница AZIMUT Сибирь
Официальный сайт: www.sibcardio.ru

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.

Рискотметрия 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 рискотметрии 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.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

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)

Дуничева Оксана Витальевна — главный внештатный специалист по кардиологии Министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», кандидат медицинских наук (Новосибирск)

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

Герасименко Оксана Николаевна — заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, главный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», доктор медицинских наук, профессор (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), Тел. +7(913)928-12-94, evk@medcongress.ru

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

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

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

Гарбузова Евгения Витальевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

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

Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Грузева 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)

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых Кузбасса (Кемерово)

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

Кореннова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор, руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология» ФГБНУ ФИЦ ФТМ (Новосибирск)

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 кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк)

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФБОУ ВО Алтайский ГМУ 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)

Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

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)

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)

Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии 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 НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Худякова Алена Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России (Новосибирск)

Чернова Анна Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России (Барнаул)

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ, Заслуженный врач РФ (Новосибирск)

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для формирования программы Конференции:

- **прием заявок на отдельные устные доклады** (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город) будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с 1 марта до 1 мая 2024 года;
- **прием заявок на симпозиумы** (длительность 1,5 часа, название симпозиума, название докладов, ФИО и должность докладчиков, учреждение, город) осуществляется через электронный адрес ragino@mail.ru до 1 мая 2024 года.

Регистрация участников Конференции будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с 1 марта 2024 г.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

www.sibcardio.ru или www.сибкардио.рф

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, д. 21, Новосибирск, Россия

<https://azimuthhotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>

Телефоны: +7(383)2231215, +7(383)217-69-70

E-mail: reservations.sibir@azimuthhotels.com

3. PARK INN BY RADISSON NOVOSIBIRSK

Ул. Дмитрия Шамшурина 37, Новосибирск, Россия

<https://www.radissonhotels.com/ru-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>

Телефон: +7(383)230-08-80

E-mail: info.novosibirsk@parkinn.com

4. ОТЕЛЬ «ШАЛЕ» НОВОСИБИРСК

Ул. Комсомольский пр., 24, Новосибирск, Россия

Телефон +7(383)214-98-09

E-mail: hotel.shale@mail.ru

5. MARINS PARK HOTEL NOVOSIBIRSK

Ул. Вокзальная Магистраль, д. 1, Новосибирск, Россия

<https://marinsparkhotels.ru/novosib>

Телефоны: +7(800)600-88-88, +7(383)364-01-01

E-mail: nsk@mphotels.ru

С уважением,
Оргкомитет Конференции